

E. Makrantonaki^{1,2} · C.C. Zouboulis¹

¹ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie/
 Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau

² Laboratorium für Biogerontologie, Dermato-Pharmakologie und Dermato-
 Endokrinologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
 Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

Dermatoendokrinologie

Hautalterung

Heutzutage erleben wir eine weltweite demografische Veränderung, die für unser Gesundheitssystem eine große Herausforderung darstellt. Während die Weltbevölkerung im Jahr 1950 2,5 Milliarden Menschen umfasste, wird sie nach Berechnungen der Weltgesundheitsorganisation bis 2050 auf 8,9 Milliarden ansteigen. Dies ist ein Resultat der ständig steigenden Lebenserwartung trotz der umgekehrt proportional sinkenden Geburtsraten. Heute leben weltweit bereits 69 Mio. über 80-Jährige. Im Jahr 2050 wird diese Altersgruppe 377 Mio. erreichen. Forschung und Kenntnisse über individuelles und kollektives Altern sind heute so wichtig geworden, wie einst die Forschungen über Kindheit und Pubertät. Und das Ziel ist: länger leben und gesund bleiben. Prozesse, die jahrhundertlang kaum Aufmerksamkeit erregten, weil nur wenige Menschen wirklich alt geworden waren, treten nun in den Mittelpunkt unseres Interesses.

Die Haut – das Fenster des Körperinneren und der Organsysteme – signalisiert die ersten Zeichen des beginnenden Alterns. Daher könnte ein besseres Verständnis der Mechanismen der Hautalterung zur Entschlüsselung des menschlichen Alterungsprozesses dienen und auf Behandlungsstrategien zur Vorbeugung alterungsassoziierter Erkrankungen hinweisen [1]. Wie alle unsere Organsysteme werden die Haut und deren Gesundheit insbesonde-

re durch die im Alter auftretenden hormonellen Veränderungen beeinflusst [2]. Der Blutspiegel wichtiger zirkulierender Hormone nimmt mit den Jahren deutlich ab. Dies beruht zum einen auf der verminderten funktionellen Reserve endokriner Organe infolge des Alterns per se oder wird sekundär durch eine Erkrankung im Alter erworben. Frauen in Industrienationen verbringen zurzeit ein Drittel ihres Lebens im Klimakterium, also in einem Zustand des hormonellen Mangels. Bei Männern sind es mindestens 20 Jahre, die sie mit partiellem Androgenfazit (PADAM) leben.

Die Serumkonzentrationen von 17β -Östradiol, Dehydroepiandrosteron (DHEA), Progesteron, Wachstumshormon (GH) und des insulinähnlichen Wachstumsfaktors I (IGF-I) nehmen bei Frauen mit steigendem Alter signifikant ab. Da Progesteron die Androgensynthese reguliert, kommt im Alter ein relativer peripherer Hyperandrogenismus vor. Bei Männern nehmen Serumkonzentrationen von GH und IGF-I bedeutend ab, wohingegen 17β -Östradiol nur geringe Änderungen zeigt. Der Testosteronspiegel fällt bei 20–30% der Männer im Alter von 60–80 Jahren unter den normalen Grenzwert ab [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Die Haut, deren Zellen eine Palette von Hormonrezeptoren besitzen und selbst in der Lage sind, Hormone zu produzieren [11, 12, 13], wird durch die sinkenden Hormonspiegel erheblich beeinflusst. Dies gilt sowohl für die biologische Aktivität als auch für das Transkriptom (Summe der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Zelle

vorliegenden RNA). Der Einfluss vom GH und IGF-I auf die Haut (beziehungsweise die Auswirkungen deren Inbalancen) lässt sich besonders bei Erkrankungen wie der Wachstumshormondefizienz (GHD), der primären Insulin-ähnlichen Wachstumshormondefizienz (Laron-Syndrom) und der multiplen Hypophysenhormondefizienz (MPHD) demonstrieren. Bei derartig betroffenen Patienten lassen sich frühzeitige Zeichen der Hautalterung beobachten, zu denen dünner werdende und trockene Haut, verminderte Sebum- und Schweißproduktion sowie gestörte Thermoregulation gehören [14, 15, 16]. Darüber hinaus wurde die Abnahme von IGF-I mit einer mangelnden Antwort auf die UVB-Bestrahlung korreliert und in Verbindung mit der Entwicklung von epithelialen Tumoren gebracht [17].

Außerdem weiß man, dass sich bei Frauen mit abrupt einsetzendem Klimakterium und dem plötzlichen Abfall von sexualspezifischen Hormonen Hautstruktur und Funktion deutlich verschlechtern. Die charakteristischen Hautveränderungen im Alter werden unter anderen durch die Abnahme der Hautdicke, des Kollagengehalts, der Hautfeuchtigkeit und der Talgproduktion verursacht [18]. Nach systemischer oder lokaler Östrogenapplikation wird über eine Verbesserung der epidermalen Hautfeuchtigkeit, der Elastizität und der Hautdicke sowie der erhöhten Produktion von Oberflächenlipiden, Verminderung der Faltentiefe, Wiederherstellung von Kollagenfasern und Zunahme des Kollagen-III/I-Verhältnisses berichtet [19, 20, 21, 22, 23]. Eine leichte Ver-

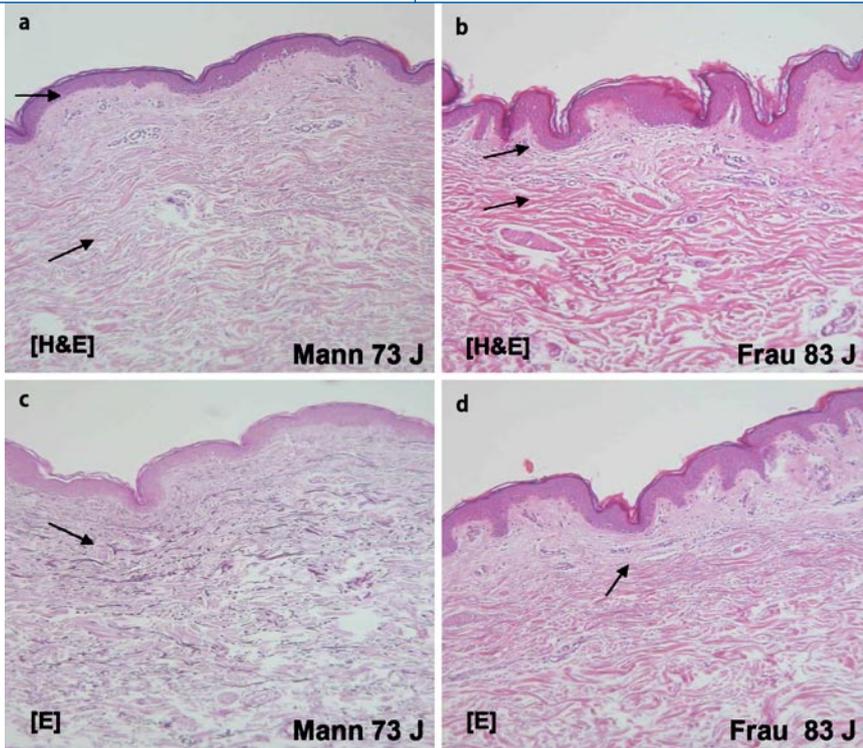


Abb. 1 ▲ Vergleich zwischen männlicher und weiblicher Altershaut. Hautbiopsien von der inneren Oberarmseite **a, c** eines 73-jährigen Mannes und **b, d** einer 83-jährigen Frau nach **a, b** HE- bzw. **c, d** Elastica-Färbung. Während die Dermis des männlichen Probanden sich dicker zeigt, sind die Struktur und die Dicke der Epidermis bei der Frau nur leicht betroffen

besserung der alterungsassoziierten Hautveränderungen konnte in entsprechenden Studien auch durch eine Wachstumshormonsubstitution erzielt werden [24].

Effekte der Hormone auf die Morphologie und Physiologie der Haut

Morphologie

Steroide spielen eine wesentliche Rolle für die Morphologie der Haut. Diese Erkenntnis wurde in mehreren In-vitro- und In-vivo-Studien beschrieben, in denen geschlechtsspezifische Eigenschaften der Hautstruktur dokumentiert wurden. Ein Vergleich zwischen männlicher und weiblicher Haut von Mausmodellen offenbarte, dass die Dermis der männlichen Mäuse signifikant dicker als die der weiblichen Mäuse ist (+190%, $p < 0,01$). Im Gegensatz dazu waren die Epidermis und das subkutane Fettgewebe bei den weiblichen Tieren signifikant dicker (+40%, $p < 0,01$ bzw. 11-fach, $p < 0,01$). Die gesamte Hautdicke bei den männlichen Tieren betrug 40% mehr als die bei den Weiblichen. Au-

ßerdem wurden bedeutend größere Talgdrüsen bei den Männchen (+45%, $p < 0,01$) beobachtet [25]. Eine Gonadektomie bei den weiblichen Tieren führte zu einer Abnahme der epidermalen Dicke (-40%, $p < 0,01$), einer Zunahme der Hautdicke (+22%, $p < 0,05$) und der Haarschaftdicke. Diese Ergebnisse zeigen, dass während Östrogene weitgehend zur Homöostase der Epidermis beitragen, Androgene eine bedeutende Rolle in der Regulierung der Dermis und der Haarschaftdicke spielen [25]. Bei den Menschen ist die männliche Haut dicker als die weibliche, während Frauen dickeres subkutanes Fettgewebe haben ([26, 27], ■ **Abb. 1**).

Bei den Menschen ist die männliche Haut dicker als die weibliche

Das Androgen DHEA reguliert die Produktion und Degradierung der extrazellulären Matrix [28, 29]. DHEA-Substitution führte bei postmenopausalen Frauen zu einer Verbesserung der Hautqualität, erhöhter Hydratation und epidermaler Di-

cke, vermehrter Sebumproduktion sowie Reduktion der Pigmentierung [30].

Nach der Menopause und dem damit verbundenen raschen Abfall von Östrogenen nimmt die Dicke der weiblichen Haut ab [31]. Gonadektomie wurde mit Verdünnung der Haut assoziiert. Östrogensubstitution zeigte entgegengesetzte Effekte [32]. Die GH/IGF-I-Achse wird als ein weiterer wichtiger Signalweg beim Prozess der Hautalterung bei beiden Geschlechtern betrachtet. Der Serumspiegel von IGF-I steigt von der Geburt bis zur Pubertät und nimmt im Erwachsenenalter kontinuierlich bei beiden Geschlechtern ab. Diese Reduktion wird durch den progressiven Niedergang von GH mit zunehmendem Alter hervorgerufen [33]. Unterdrückung der Genexpression von GH in der Haut von Mini-Ratten führte zu einem altersentsprechenden Phänotyp wie dünnere Haut, weniger Kollagen, Zunahme des subkutanen Fettgewebes und Abnahme der Talgdrüsengröße [34].

Hormone und Barrierefunktion

Die Barrierefunktion der Epidermis verschlechtert sich mit der Zeit, ein Phänomen, das in der sonnenexponierten Haut akzentuiert wird [35]. Hierbei kommt es zu einer Abnahme der Lipide im Stratum corneum und zu einer gestörten Cholesterinsynthese. Folglich wird die Haut empfindlicher auf mechanische Reize und infektiöse Erkrankungen (■ **Abb. 2**). Eine Dysregulation der Zytokinsynthese insbesondere der Interleukin- (IL-)1-Familie trägt zu diesem Effekt bei [36]. Mehrere Studien zeigen an, dass die Inbalancen der Serumspiegel der Steroide zu einer erhöhten Hautempfindlichkeit und einer gestörten Barrierefunktion führen können [37]. Die Wirkung von topisch applizierten Sexualhormonen auf die Wiederherstellung der Hautbarriere wurde an unbehaarten männlichen Mäusen geprüft, bei denen Hornschichtabrisse durchgeführt wurden. Testosteron und Androsteron verzögerten die Wiedergenesung der Hautbarriere; der Effekt war nach Koapplikation von 17β -Östradiol reversibel. Andererseits konnte Progesteron ebenfalls die Wiederherstellung der Hautbarriere verzögern, und in diesem Fall wurde der Ef-

fekt durch 17β -Östradiol synergistisch unterstützt.

Hormone und Wundheilung

Hormone spielen eine besondere Rolle beim Prozess der Wundheilung.

— Reduzierte Spiegel von Östrogenen bei postmenopausalen Frauen wurden mit negativen Auswirkungen auf die Geweberegeneration assoziiert.

Hiermit verbunden sind eine dysregulierte Transduktion von Zytokinen, ein verändertes Proteingleichgewicht und eine nicht kontrollierte Entzündung. Bei jungen weiblichen Nagetieren nach Gonadektomie konnte die topische Anwendung von Östrogenen die Wundheilung bedeutsam beschleunigen. Dieser Effekt wurde mit einer Aktivierung des Signalweges des Wachstumsfaktors TGF- β in Verbindung gebracht [38].

Östrogene konnten die Expression des makrophagenmigrationshemmenden Faktors (MIF) hemmen, eine lokale Entzündung induzieren [39] und die dermale zelluläre Expression des Östrogenrezeptors β (ER- β) innerhalb der Wunde stimulieren [40].

Eine systemische Behandlung 10 Wochen alter C57/B16-Mäuse nach Gonadektomie und 10-wöchiger C57/Bl6-Mäuse mit intakten Ovarien nach Hautverletzung mittels selektiver Modulatoren von Östrogenrezeptoren (SERM), z. B. Tamoxifen oder Raloxifen, führte zu einer statistisch signifikanten Beschleunigung der Wundheilung, zu reduzierten Wundarealen und zu einer erhöhten Reepithelisierung [41]. SERM zeigten eine antientzündliche Wirkung und konnten die Expression von inflammatorischen Zytokinen, wie z. B. MIF, IL-6 und Tumornekrosefaktor (TNF), in den Wunden von ovariectomierten Mäusen hemmen. Bei gesunden, älteren Männern und Frauen induzierten topisch applizierte Östrogene eine signifikante Expression von Fibronectin in Ulzerationen. Darüber hinaus, verminderten sie das Niveau der Elastasen und die Anzahl der angedockten Neutrophilen, was zu einer beschleunigten Wundheilung führte.

Im Gegensatz dazu konnten die männlichen Sexualhormone, insbesondere das endogene Testosteron, den Wundheilungsprozess bei älteren Männern hemmen [42]. Smad3 spielte eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung der Androgeneffekte und wurde mit einer erhöhten entzündlichen Antwort assoziiert [43].

Hormone und Lipogenese

Die Talgdrüsenzellen, sog. Sebozyten, die für die Sebumproduktion und die Hautgeschmeidigkeit verantwortlich sind, verlieren ihre morphologischen und funktionellen Eigenschaften mit zunehmendem Alter. Ihre Größe und ihre sekretorische Funktion nimmt ab, sodass es zu einer Abnahme der Oberflächenlipide und zur Hautxerose kommt [44, 45, 46]. Diese Effekte führen zur Entwicklung von altersassoziierten Erkrankungen wie Pruritus und chronischem Ekzem.

— Die Talgdrüsen tragen zur Biosynthese der Hormone bei und beeinflussen den Metabolismus der Haut.

Außerdem wird ihre Aktivität, einschließlich ihrer Differenzierung und Lipidsynthese, durch Hormone beeinflusst. Topische und systemische Behandlung mit Östrogenen in vivo konnte die Hautxerose signifikant verbessern [47]. In In-vitro-Experimenten konnte die Aktivität von menschlichen SZ95-Sebozyten durch eine Hormonmischung aus Wachstumsfaktoren und Sexualsteroiden in altersentsprechenden Konzentrationen bedeutsam beeinflusst werden [48]. IGF-I und GH induzierten die Lipidsynthese in den humanen Sebozyten. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass es eine Interaktion zwischen dem 17β -Östradiol- und dem IGF-I-Signalweg in humanen Talgdrüsenzellen gibt [49].

Im Gegensatz zu den In-vivo-Beobachtungen haben In-vitro-Experimente nachgewiesen, dass Testosteron und 5α -Dihydrotestosteron (5α -DHT) die Proliferation der Talgdrüsenzellen auf eine dosisabhängige Art und Weise beeinflussen [50, 51], nicht aber die Lipidsynthese [52, 53]. Dieser Widerspruch hat zur Annahme geführt, dass Kofaktoren für die Induktion der Lipidsynthese erforderlich sind [54].

Zusammenfassung · Abstract

Hautarzt 2010 · 61:505–510
DOI 10.1007/s00105-009-1889-8
© Springer-Verlag 2010

E. Makrantonaki · C.C. Zouboulis
**Dermatoendokrinologie.
Hautalterung**

Zusammenfassung

Hormone und deren Inbalancen haben signifikante Auswirkungen auf die Morphologie und die Physiologie der Haut und beeinflussen verschiedene Hautfunktionen, u. a. die Wundheilung und die Lipogenese. Mit zunehmendem Alter nimmt die Konzentration von wichtigen zirkulierenden Hormonen, darunter Wachstumsfaktoren und Sexualsteroiden, kontinuierlich ab. Infolgedessen werden physiologische Prozesse der Haut negativ beeinflusst, und es kann zur Entwicklung verschiedener alterungsassoziierter Erkrankungen kommen. Das Verständnis derartiger fundamentaler Zusammenhänge wird im Hinblick auf die Verschiebung der Alterspyramide, bei Erhöhung der Anzahl der über 80-jährigen Menschen größte Bedeutung erlangen und ist ebenfalls bei der Krankheitsprävention entscheidend.

Schlüsselwörter

Wachstumsfaktoren · Hormonsubstitution · Hautalterung · Menopause · Partielles Androgendefizit des alternden Mannes (PADAM)

Dermatoendocrinology. Skin Aging

Abstract

Hormones and their imbalances have significant effects on the morphology and physiology of the skin and influence various skin functions, especially wound healing and lipogenesis. With increasing age, the concentrations of important circulating hormones, including growth hormone and sex-related steroids, decrease continuously. As a result, physiologic processes are negatively influenced and various age-associated disorders may develop. As the population aged 80 and over is expected to rise in the next decades, the understanding of the molecular mechanisms accompanying skin aging and disease prevention will become even more important and play a role in preventing disease.

Keywords

Growth factors · Hormone substitution · Skin aging · Menopause · Partial androgen deficiency of the ageing male (PADAM)



Abb. 2 ◀ Alterungsassoziierte Erkrankungen. **a** Bullöses Pemphigoid, **b** Zoster, **c** Ulcus cruris, **d** Plattenepithelkarzinom, **e** pigmentiertes solid-zystisches Basalzellkarzinom, **f** akrolentiginöses amelanotisches malignes Melanom

Neuerdings wurde bewiesen, dass Peroxisom-Proliferator-aktivierende Rezeptoren (PPAR) und deren Liganden eine Rolle bei diesem Prozess spielen [52, 53, 55]. PPAR sind in der Lage, Gene in Mitochondrien, Peroxisomen und Mikrosomen zu regulieren, die für den Lipidmetabolismus von Bedeutung sind [52, 53].

Die enzymatische Maschinerie für die lokale Synthese und den Metabolismus von 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ [1,25-(OH)₂-D₃], Calcitriol ist auch in den menschlichen Sebozyten untersucht worden. Der Vitamin-D-Rezeptor (VDR), die Vitamin-D-25-Hydroxylase (25-OHase), 25-Hydroxyvitamin-D-1α-Hydroxylase (1α-OHase) und 1,25-Dihydroxyvitamin-D-24-Hydroxylase (24-OHase) wurden in den SZ95-Sebozyten in vitro nachgewiesen. Außerdem führte die Inkubation von SZ95-Sebozyten mit 1,25-(OH)₂-D₃ zu einer dosisabhängigen Stimulation der Zellproliferation, der Zellzyklusregulierung, des Lipidinhalt und der IL-6/IL-8-Sekretion in vitro [56]. In Talgdrüsenzellen von Hamstern konnte gezeigt werden, dass, während der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und die all-trans-Retinsäure (atRA) den Inhalt von Triglyzeriden und Fettsäuren reduzieren, 1,25-(OH)₂-D₃ die Ansammlung von Wachsestern erhöht. Es wurde kein Unterschied in der Konzentration von Cholesterin nach den oben genannten Behandlungen beobachtet [57].

Diese Ergebnisse zeigen eine hormonabhängige Funktion der Talgdrüsenzellen und unterstützen die Hypothese, dass die begleitende Hautxerose in hohem Alter [35, 58] zum Teil durch den Hormonmangel hervorgerufen wird.

Hormonsubstitution

Abnehmende Östrogenspiegel sind mit einer Vielfalt von Hautveränderungen assoziiert worden, und viele erwiesen sich durch Östrogensubstitution bei postmenopausalen Frauen als reversibel. Darüber hinaus hatte eine Behandlung mit GH und Melatonin in Tiermodellen vorteilhafte Effekte bei alterungsbedingten Hautschäden. Dieses Phänomen wurde von einer Aktivierung molekularer Mechanismen begleitet, die den oxidativen Stress und die Apoptose hemmen [59].

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie [60] erhielten 40 nicht hysterektomierte, postmenopausale Frauen eine orale Kombinationsbehandlung mit 2 mg 17β-Östradiol/10 mg Didrogesteron (Femoston®) für 7 28-Tages-Zyklen. Nach 7 Monaten Hormonsubstitution erhöhten sich die Hautelastizität sowie die Hydratation und die Hautdicke signifikant.

In einer Pilotstudie wurden die Effekte von 3 unterschiedlichen Hormonersatztherapien miteinander verglichen. Verschiedene Hautalterungsparameter wurden über eine Zeitdauer von 6 Monaten bei postmenopausalen Frauen untersucht (mittleres Alter 54,9 Jahre). Die Patientinnen wurden, bezogen auf die applizierte Behandlung, in 4 Gruppen unterteilt:

- Gruppe 1: Östrogen (Östradiol) transdermal (Estraderm TTS® 50),
- Gruppe 2: Östrogen (Östradiol) transdermal und Progesteron (Estraderm

TTS® 50 und 0,4 mg Progesteron vaginales Zäpfchen),

- Gruppe 3: Östrogen (Östradiol) oral und Progesteron (2 mg Progynova® und 0,4 mg Progesteron vaginales Zäpfchen) und
- Gruppe 4: ohne Therapie, als Kontrollgruppe.

► Eine frühzeitige Hormonersatztherapie kann der beginnenden Hautalterung entgegenwirken

Frauen unter einer der oben genannten Hormonersatztherapien zeigten eine signifikante Verbesserung der Hautalterungszeichen [61], und diese Ergebnisse unterstützen die klinische Beobachtung, dass eine frühzeitige Hormonersatztherapie – direkt nach der Menopause – der beginnenden Hautalterung entgegenwirken kann.

In einer weiteren Pilotstudie von Patriarca et al. [62] wurde die Gesichtshaut von postmenopausalen Frauen (mittleres Alter 51,3 Jahre) ohne Menses seit mindestens 12 Monaten und unter oraler oder transdermaler Östrogentherapie über mindestens 1 Jahr mit einem topischen 0,01% mikroionisierten 17β-Östradiol-Gel 1-mal täglich über 16 Wochen behandelt. Nach einer 16-wöchigen Behandlung wurde eine signifikante Erhöhung der epidermalen und dermalen Dicke beobachtet, und das Kollagen nahm zu.

Die Kontraindikationen einer Hormonsubstitution schließen eine positive Anamnese für Brustkrebs, Gebärmutter-

terkrebs, nicht abgeklärte genitale Blutungen, eine Lebererkrankung oder eine Thrombose ein. Weitere Studien sind notwendig, um die Sicherheit der Hormonsubstitution zu bewerten.

Topische Applikation von humanen Wachstumsfaktoren und Zytokinen erwiesen sich ebenfalls als vielversprechend zur Reduktion von Alterszeichen [63]. In einer randomisierten Studie, an der 21 gesunde Männer (61–81 Jahre alt) mit IGF-I-Serumspiegel unter 350 E/l teilnahmen, wurden 12 Personen mit menschlichem 0,03 mg GH mehr als 6 Monate 3-mal wöchentlich behandelt, während 9 Personen als Kontrollgruppe [24] dienten. Die Gruppe, die GH erhielt, zeigte eine Zunahme der Muskelmasse um 8,8%, eine Abnahme des Fettgewebes um 14,4%, eine Zunahme der Knochendichte um 1,6% und eine Zunahme der Hautdicke um 7,1%. Jedoch konnten ähnliche Effekte mit Sport [64] erreicht werden, und ältere Männer reagierten häufig auf GH-Applikation mit Nebenwirkungen wie Karpaltunnelsyndrom, peripheren Ödemen, Gelenkschmerzen und Schwellungen, Gynäkomastie, Glukoseintoleranz und möglicherweise erhöhtem Krebsrisiko [65]. Andererseits kann eine niedrig dosierte GH-Behandlung Vorteile bei bestimmten Patienten bringen [66]. Synergistische Effekte von GH und Testosteron auf den Proteinmetabolismus und die Körperzusammensetzung präpubertärer Jungen [67] und experimentell auf die Knochenbildung und Knochendichte bei alten kastrierten Ratten [68] sind beobachtet worden. Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um die genaue Rolle von GH bei älteren Personen zu identifizieren. Trotz des Abfalls von GH- und IGF-I-Serumspiegeln mit zunehmendem Alter ist keine GH-abhängige Antwort von peripheren Organen [69] dokumentiert worden. Unter GH-Substitution älterer Personen ist eine Zunahme in der Muskelmasse nur bei GH-defizienten männlichen Patienten [70] bestätigt worden.

In einer ersten doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie führte eine orale Verabreichung von DHEA mit 50 mg/Tag über mehr als 1 Jahr bei 280 gesunden Frauen und Männern im Alter von 60–79 Jahren zu einer bedeutenden Abmilderung der Knochendegradierungs-

stigkeit und einer Zunahme der Libido bei Frauen, die älter als 70 Jahre waren. Darüber hinaus wurde die Hautqualität bei Frauen deutlich verbessert. Dieses zeigte sich besonders in Bezug auf die Hydratation, die epidermale Dicke, die Sebumproduktion und die Pigmentierung. Die zirkulierenden DHEA-Werte ähnelten den „jungen“ Niveaus, und des Weiteren wurden Zunahmen im zirkulierenden Testosteron und 17 β -Östradiol ohne Nebenwirkungen [30] beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde keine Wirkung der DHEA-Applikation bei gesunden Männern nach 1 Jahr DHEA-Ersatztherapie (50 mg/Tag) beobachtet [71]. Andererseits erfuhren ältere Männern mit partiellem Androgenmangel progressive Verbesserungen der Stimmung, der Abgeschlagenheit und der Gelenkschmerzen nach 1 Jahr der DHEA-Substitution mit 25 mg/Tag [72].

Die aktuelle Anwendung von 0,5% Melatonin-Nanokolloidalgel scheint einen Schutz gegen die Bildung von UVB-ausgelösten Erythemen zu bewirken [73]. Diese Wirkung könnte für die Verhinderung des Hautalters nützlich sein. Jedoch haben klinische Studien mit Melatonin bis jetzt keinen positiven Effekt auf die menschliche Haut gezeigt [74].

■ **Da eine systemische Hormonsubstitution mit erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen verbunden ist, kann sie derzeit nicht als Anti-Aging-Maßnahme empfohlen werden.**

Es bedarf intensiverer, weiterer Erforschung, ob und wie eine lokale Substitution in Zukunft der Hormonmangelsituation begegnen und damit die Hautalterung verzögern kann [75, 76].

Fazit für die Praxis

Hormone beeinflussen verschiedene Hautfunktionen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Konzentration von wichtigen zirkulierenden Hormonen kontinuierlich ab. Infolgedessen werden physiologische Prozesse der Haut negativ beeinflusst, was zu alterungsbedingten Hautveränderungen führt. Hormonsubstitution kann diesen physiologischen Erscheinungen, aber auch krankhaften

Veränderungen entgegenwirken. Wegen der möglichen Nebenwirkungen einer Hormonbehandlung ist diese jedoch nur nach sorgfältiger Indikationsstellung durchzuführen.

Korrespondenzadresse

Dr. E. Makrantonaki

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie/Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau
Auenweg 38, 06847 Dessau
emakrantonaki@yahoo.com

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur (Auswahl)

1. Makrantonaki E, Zouboulis CC (2007) The skin as a mirror of the aging process in the human organism – state of the art and results of the aging research in the German National Genome Research Network 2 (NGFN-2). *Exp Gerontol* 42:879–886
2. Makrantonaki E, Zouboulis CC (2007) William J. Cunliffe Scientific Awards. Characteristics and pathomechanisms of endogenously aged skin. *Dermatology* 214:352–360
11. Zouboulis CC (2000) Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 54:230–242
12. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ et al (2007) Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 39:85–95
13. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C et al (2007) Vitamins as hormones. *Horm Metab Res* 39:71–84
22. Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y (2003) Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 4:371–378
23. Schmidt JB, Binder M, Demschik G et al (1996) Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol* 35:669–674
29. Shin MH, Rhie GE, Park CH et al (2005) Modulation of collagen metabolism by the topical application of dehydroepiandrosterone to human skin. *J Invest Dermatol* 124:315–323
30. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S et al (2000) Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:4279–4284
40. Gilliver SC, Ashcroft GS (2007) Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric* 10:276–288
41. Hardman MJ, Emmerson E, Campbell L, Ashcroft GS (2008) Selective estrogen receptor modulators accelerate cutaneous wound healing in ovariectomized female mice. *Endocrinology* 149(2):551–557
42. Gilliver SC, Ruckshanthi JP, Atkinson SJ, Ashcroft GS (2007) Androgens influence expression of matrix proteins and proteolytic factors during cutaneous wound healing. *Lab Invest* 87:871–881
44. Zouboulis CC, Boschnakow A (2001) Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol* 26:600–607
48. Makrantonaki E, Adjaye J, Herwig R et al (2006) Age-specific hormonal decline is accompanied by transcriptional changes in human sebocytes in vitro. *Aging Cell* 5:331–344

49. Makrantonaki E, Vogel K, Fimmel S et al (2008) Interplay of IGF-I and 17beta-estradiol at age-specific levels in human sebocytes and fibroblasts in vitro. *Exp Gerontol* 43:939–946
50. Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE (1992) Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 99:509–511
51. Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H, Orfanos CE (1999) Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). *J Invest Dermatol* 113:1011–1020
53. Chen W, Yang CC, Sheu HM et al (2003) Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol* 121:441–447
54. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M et al (2005) What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 14:143–152
55. Makrantonaki E, Zouboulis CC (2007) Testosterone metabolism to 5alpha-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol* 156:428–432
56. Kramer C, Seltmann H, Seifert M et al (2009) Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol* 113:9–16
60. Sator PG, Sator MO, Schmidt JB et al (2007) A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric* 10:320–334
62. Patriarca MT, Goldman KZ, Dos Santos JM et al (2007) Effects of topical estradiol on the facial skin collagen of postmenopausal women under oral hormone therapy: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 130:202–205
63. Gold MH, Goldman MP, Biron J (2007) Efficacy of novel skin cream containing mixture of human growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *J Drugs Dermatol* 6:197–201
65. Kann PH (2003) Growth hormone in anti-aging medicine: a critical review. *Aging Male* 6:257–263
72. Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I et al (2004) Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *Aging Male* 7:133–143
73. Fischer T, Bangha E, Elsner P, Kistler GS (1999) Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin. Influence of the application time point. *Biol Signals Recept* 8:132–135
75. Zouboulis CC, Makrantonaki E (2010) Hormonal therapy of intrinsic aging. *J Dtsch Dermatol Ges* (in press)
76. Makrantonaki E, Zouboulis CC (2010) Pathomechanisms of endogenously aged skin. In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI (Hrsg) *Textbook of aging skin*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 94–99

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerHautarzt.de

Hier steht eine Anzeige.