

Zusammenfassung

Die intrinsische Hautalterung spiegelt Abbauprozesse wider, die auch in anderen Körperorganen stattfinden. Hormone sind maßgeblich am Prozess der intrinsischen Alterung beteiligt, der mit einer verminderten Sekretion hypophysärer, adrenaler und gonadaler Hormone einhergeht. Man verbringt aktuell ein Drittel des Lebens (Frauen - Menopause) bzw. mindestens 20 Jahre (Männer - PADAM) unter Östrogen- bzw. Androgenmangel. Weitere Hormone, die mit zunehmendem Alter abnehmen sind Melatonin, Wachstumshormon (GH), Dehydroepiandrosteron und Insulin-like-Growth-Factor-I (IGF-I). Bei den Frauen nimmt neben den Östrogenen auch das Progesteron in der Menopause ab. Da Progesteron die Androgene kontrolliert, kommt es mit zunehmendem Alter bei den Frauen zu einem relativen peripheren Hyperandrogenismus. Eine partielle Prävention oder Unterbrechung des intrinsischen Hautalterungsprozesses ist nach der aktuellen Datenlage durch eine Östrogensubstitution in der Menopause realisierbar. Bei der männlichen Seneszenz sind weitere umfangreiche Untersuchungen notwendig, bevor der klinische Einsatz einer hormonellen Substitution empfohlen werden kann. Erste Hinweise sprechen für einen positiven Einfluss der Testosteron-Substitution bei Männern mit sekundärem Hypogonadismus. Allerdings vermehren sich die Daten darüber, dass GH und IGF-I die eigentlich vom Testosteron erwartete Rolle beim alternden Mann übernehmen. IGF-I scheint dabei bei beiden Geschlechtern eine zentrale Rolle zu spielen. Da die Haut nicht nur eine schützende Funktion für den Organismus hat, sondern auch ein aktives peripheres endo-

Abstract

Intrinsic skin ageing reflects degradation processes, which also take place in other body organs. Hormones are substantially involved in the process of intrinsic ageing, which occurs along with reduced secretion of pituitary, adrenal and gonadal hormones. One third of human life (women - menopause) or at least 20 years (men - PADAM) run under estrogen or androgen deficiency. Further hormones, which are reduced with advancing age are melatonin, growth hormone (GH), dehydroepiandrosterone and insulin-like growth factor I (IGF-I). Besides estrogens, progesterone is also reduced in menopause. Since progesterone controls the androgens, a relative peripheral hyperandrogenism occurs with advancing age. Partial prevention or interruption of the intrinsic skin ageing process can be achieved by hormonal substitution, however this is currently not widely practicable due the current data status. Further extensive studies of the male senescence are required before hormonal substitution can be recommended. First data hint on a positive influence of testosterone substitution among men with secondary hypogonadism. Accumulating data indicate that GH and IGF I overtake the role expected for testosterone in ageing male. IGF-I actually seems to play a central role in the ageing process in both sexes. Since the skin has not only a protective function for the human organism but is also an active peripheral endocrine organ, which even releases active hormones in the circulation, topical hormonal substitution may become an interesting regimen in the future.

Institutsangaben

¹ Hautklinik und Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau (Chefarzt: Prof. Dr. C. C. Zouboulis)
² Labor für Biogerontologie, Dermato-Pharmakologie und Dermato-Endokrinologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (Leiter: Prof. Dr. C. C. Zouboulis)

Widmung

Herrn Prof. Dr. Prof. Dr. h. c. Constantin E. Orfanos zum 70. Geburtstag gewidmet.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis · Hautklinik und Immunologisches Zentrum · Städtisches Klinikum Dessau · Auenweg 38 · 06847 Dessau · E-mail: christos.zouboulis@klinikum-dessau.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2006; 32: 303–308 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-944580 · ISSN 0340-2541

krines Organ ist, das sogar wirksame Hormone im Kreislauf freisetzt, könnten lokale Substitutionswege in der Zukunft interessant werden.

Hormone und menschliche Haut

Die menschliche Haut wird als Ziel für mehrere Hormone betrachtet, deren Effekte lange anerkannt und in den meisten Fällen gut charakterisiert worden sind [1]. Zum Beispiel sind Haarfollikel- und Talgdrüsenzellen die Ziele für Androgene, die von den Gonaden und den Kortex sezerniert werden [2,3], während Melanozyten direkt unter dem Einfluss von hypophysären Hormonen stehen [4]. Außerdem spielen Hormone eine wichtige Rolle in der Entwicklung und physiologischen Funktion der menschlichen Haut [5,6]. Vom modernen dermato-endokrिनologischen Gesichtspunkt ist die Haut nicht nur die Empfängerin von Signalen von entfernten Sendern, sondern ist auch eine organisierte Gemeinschaft, in der die Zellen und Organellen von einer anscheinend unbegrenzten Zahl von entfernten Quellen, ihren Nachbarn und sich selbst [7], molekulare Signale imitieren, erhalten und koordinieren. Im weitesten Sinn sind die menschlichen Hautzellen die Ziele sowie die Erzeuger von Hormonen. Zum Beispiel werden die zirkulierenden Androgene Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion in der Haut zum Testosteron und weiter zum stärkeren Androgen 5α -Dihydrotestosteron (5α -DHT) [3,8] umgewandelt.

Hormone und Hautalterung

Hormone spielen eine wichtige Rolle in der intrinsischen Alterung, die durch die reduzierte Sekretion der Hypophyse und Nebennieren sowie der Gonaden [1,9,10] begleitet wird und zu charakteristischen Körper- und Hautphänotypen sowie einem Verhaltensmuster führen kann. Merkmale der intrinsischen Alterung sind eine Abnahme der Libido, der geistigen Tätigkeit, eine Reduktion der Körpermasse, der erektilen Funktion bei Männern [11], des Körperhaares und der Knochendichte, die auf Osteoporose hinausläuft. Darüber hinaus nehmen die Erschöpfung, die Depression, das viszerale Fett und die Fettsucht zu. Schließlich treten deutliche Hautveränderungen auf. Frauen in der Westwelt leben zurzeit ein Drittel ihres Lebens (Klimakterium) und Männer mindestens 20 Jahre ihres Lebens (Partielles Androgen-Defizit beim alternden Mann, PADAM) in einem Zustand des hormonalen Mangels. Jedoch bleiben unsere Kenntnisse dessen, ob es eine direkte oder indirekte Verbindung zwischen hormonalem Mangel und Hautalterung noch gibt, beschränkt. Bei Frauen nehmen die Serumkonzentrationen von 17β -Östradiol, DHEA, Progesteron, Wachstumshormon (GH) und dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor-I (IGF-I) mit zunehmendem Alter signifikant ab [12,13]. Da Progesteron die Androgensynthese reguliert, kommt bei Frauen in hohem Alter ein relativer peripherischer Hyperandrogenismus vor. Bei Männern nehmen Serumkonzentrationen von GH und IGF-I bedeutsam ab, wohingegen 17β -Östradiol nur geringe Änderungen zeigt. Der Testosteron-Spiegel fällt unter die normale Grenze bei 20–30% der Männer im Alter von 60–80 Jahren ab [14]. Systemische Östrogensubstitution bei Frauen und Wachstumshormonsubstitution bei Männern in kontrollierten Studien führten zu positiven Effekten auf mehrere

Organe, einschließlich Zeichen der Hautverjüngung in beiden Fällen und zur Verhinderung des Altersprozesses [15,16].

Das erste Hormon, dessen Serumspiegel mit dem Alter abnimmt, ist Melatonin. Melatonin fängt schon ab dem 5. bis zum 20. Lebensjahr an abzunehmen und bleibt an einem niedrigen Plateau bis zum Alter von 75 Jahren. Serumspiegel von GH und DHEA nehmen unaufhörlich ab dem 20. Jahr bis zum hohen Alter bei Männern ab. Gleichzeitig erfolgt eine Abnahme des Testosterons und IGF-I. Östrogene bei Frauen nehmen rapid nach dem Klimakterium und bis zum 60. Lebensjahr ab und zeigen ein niedriges Plateau danach [9].

Östrogene

Sexualhormone spielen für den Alterungsprozess zweifellos eine sehr wichtige Rolle, es ist aber auch offensichtlich, dass die Hormonersatztherapie als eine unabhängige Behandlung für das Hautaltern nicht verabreicht werden sollte [17,18]. Gegenwärtige Forschungsstudien zeigen, dass 17β -Östradiol die Expression von IGF-I-Rezeptoren in basalen, undifferenzierten, epidermalen Keratinozyten und indirekt die Anzahl der IGF-I/IGF-I-Rezeptorkomplexe induziert, wohingegen IGF-I in Fibroblasten produziert wird [19,20]. Andererseits, 17β -Östradiol stimuliert die Synthese vom Prostaglandin D2, das zu $\Delta 12$ -Prostaglandin J2 metabolisiert [21]. $\Delta 12$ -Prostaglandin J2 ist einer der natürlichen Ligande von Peroxisomen Proliferator-aktivierten Rezeptor- $\gamma 1$, der in epithelialen Hautzellen einschließlich Sebozyten exprimiert wird, und die Differenzierung der Sebozyten und die Lipogenese stimuliert [22]. Abnahme von 17β -Östradiol, wie bei der Menopause, führt zur Hemmung der Keratinozytenproliferation, der Sebozytendifferenzierung und der Lipogenese. Interessanterweise ist gezeigt worden, dass die lokale Anwendung von 17β -Östradiol die Sebumproduktion auf dem Gesicht von postmenopausalen Frauen stimuliert [15]. Da in den ersten postmenopausalen Jahren Entschädigungsmechanismen durch die Talgdrüsen eingeschaltet werden, führt der hormonale Ersatz zu gegebenermaßen in dieser Zeitspanne zu einer Verbesserung der Hautqualität mit Verminderung der Porengröße. Jedoch wird die Rate der Sebumsekretion nicht beeinflusst [23].

Die Hautzellen exprimieren Östrogen-Rezeptoren, die sie direkt gegen Östrogene empfindlich machen. Eine Wechselwirkung zwischen der Östrogen- und IGF-I Signalkaskade wurde auch beschrieben. IGF-I spielt eine Hauptrolle in der Regulierung der Lipidsynthese in den Sebozyten und der Proliferation in den Fibroblasten und kann deshalb die Östrogen-Aktivität auf junge und alternde Hautzellen modifizieren [24]. Andere Beweise schlagen vor, dass auch Phytöstrogene, wie Genistein, die Sebozytendifferenzierung durch Induktion der PPAR γ -Expression regeln können [25].

Der Mangel an Östrogen spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Osteoporose bei Männern [26], aber es ist noch unbekannt, inwieweit Östrogene die Hautqualität und altersassoziierte Krankheiten bei Männern beeinflussen können [27]. Männer mit einem pathologischen Glukose-Metabolismus und erhöhter Körpermasse haben auch erhöhte Östrogenspiegel im Serum [26]. Die Gewebeniveaus von Genistein korrelieren negativ mit

der Prostatamasse, was eine mögliche Rolle in der Verhinderung oder Behandlung der benignen Prostatahypertrophie indiziert [28]. Eine prospektive Studie, an der 375 Männer im Alter von 45–85 Jahren teilnahmen, zeigte, dass Östrogenspiegel positiv dem biologisch verfügbaren Testosteron und dem freien Testosteron im Serum entsprechen [29]. Andererseits zeigte diese Studie, die eine Palette von Hormonparametern untersuchte, nur eine kleine Wechselwirkung zwischen den Zeichen und Symptomen von PADAM und Östrogenkonzentrationen.

Testosteron

Mit zunehmendem Alter zeigen Männer eine Abnahme im Testosteronspiegel von bis zu 1,6% pro Jahr [30,31]. Testosteron-Niveaus sind unter dem Tiefststand der Bezugsreihe von 12 nmol/l in 20% bei Männern im Alter von 60 Jahren und in 35% bei Männern im Alter von mehr als 80 Jahren. Interessanterweise zeigen neue Daten, dass periphere Organe, und besonders die Haut, zur Steroidbiosynthese, einschließlich der Androgensynthese, fähig sind [1,3]. So spielt die Talgdrüse eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der Steroidbiosynthese und des Androgenmetabolismus in der menschlichen Haut. Die Testosteron-Behandlung im Alter ist mit positiven und negativen Effekten verbunden worden [31,32]. Die positiven Effekte schließen erhöhte physische Kraft ein, verminderte fette Gewebemasse, erhöhte Knochendichte und Verbesserung in der Libido und sexuellen Funktion, besonders bei Männern mit sekundärem Hypogonadismus [30]. Die Verbesserung in der kognitiven Funktion ist auch postuliert worden. Die negativen Effekte schließen eine vergrößerte Rate der nicht kontrollierten Prostata-Malignitäten, Verschlechterung des vorhandenen Schlafapnoe-Syndroms, Polyglobulinämie und Gynäkomastie ein. Was die kardiovaskuläre Funktion betrifft, ist sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung beobachtet worden. Die genauen Effekte des Testosteron-Mangels auf der Haut sind nicht bekannt; jedoch haben Forschungsstudien an Tiermodellen einen negativen Einfluss des Testosterons auf der epidermalen Barriere und der Wundheilung [32–34] beschrieben. In Frauen sinkt der Androgenspiegel in den ersten 9 Jahren nach der Menopause [35]. Es gibt einige frühe Hinweise, dass Androgenbehandlung – bis zur physiologischen Serum-Konzentration bei Frauen – die Knochendichte, die Libido und die Lebensqualität [36,37] verbessern kann. Jedoch ist eine Androgenbehandlung auch mit Virilization bei Frauen nach chronisch systemischer oder lokaler Anwendung vereinigt worden [23].

GH/IGF-I

Es ist am wahrscheinlichsten, dass GH und IGF-I die Funktionen des Testosterons bei älteren Männern übernehmen. 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 dreimal wöchentlich behandelt, während 9 Personen als Kontrollgruppe dienten [15]. Die Gruppe, die GH erhielt, zeigte eine Zunahme von 8,8% in der Muskelmasse, eine Abnahme von 14,4% des Fettgewebes, eine Zunahme von 1,6% der Knochendichte und eine Zunahme von 7,1% in der Hautdicke. Jedoch können ähnliche Effekte mit Sport erreicht werden [38], und ältere

Männer reagieren häufig auf GH-Applikation mit Nebenwirkungen wie Carpal-Tunnel-Syndrom, peripheren Ödemen, Gelenkschmerzen und Schwellungen, Gynäkomastie, Glukose-Intoleranz, und vielleicht vergrößertes Krebs-Risiko [39,40]. Andererseits kann eine niedrig dosierte GH-Behandlung Vorteile bei bestimmten Patienten bringen [41]. Synergistische Effekte von GH und Testosteron auf dem Proteinmetabolismus und der Körperzusammensetzung in präpubertären Jungen [42] und, experimentell, auf der Knochenbildung und Knochendichte in alten kastrierten Ratten [43] 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-Serumspiegel mit dem zunehmenden Alter ist keine GH-abhängige Antwort von peripheren Organen dokumentiert worden [44]. Unter GH-Substitution bei älteren Personen ist eine Zunahme in der Muskelmasse nur in GH-defizienten männlichen Patienten bestätigt worden [45]. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Testosteron, 5 α -DHT und IGF-I die Proliferation und die Lipidsynthese in den humanen Sebozyten stimulieren, wohingegen GH nur die Lipidsynthese induziert [46–48]. IGF-I erhöht auch die Fibroblastenproliferation [49].

Um den Einfluss von GH auf Alterungsparameter und seine Assoziation mit der menschlichen Langlebigkeit zu untersuchen, wurden IGF-I-Serumspiegel bei 250 gesunden Probanden untersucht [49]. Männer (um das Alter von 70 Jahren) mit IGF-I-Serumspiegel, die jungen Männern (bis zum Alter von 39 Jahren) entsprechen, zeigten keine altersverbundene Abnahme des Testosteronspiegels, keine Abnahme in der Muskelmasse und keine Zunahme in der Fettmasse. Diese Personen stellten keine besonderen Hormonmetabolismus-Eigenschaften oder Ernährungsgewohnheiten aus. Senioren, die eine gekennzeichnete Abnahme der IGF-I-Konzentrationen zeigten, starben in einem jüngeren Alter als Männer desselben Alters, dessen IGF-I-Niveaus nicht abgenommen hatten. Obwohl Änderungen von den IGF-I-Werten in weiblichen Probanden in dieser Studie nicht so prominent waren, schlagen unsere eigenen *In-vitro*-Experimente eine indirekte molekulare Wirkung von Östrogen auf der IGF-I/IGF-I-R-Signalkaskade auf dem Alterungsprozess von Hautzellen vor [48].

DHEA

Es ist noch unklar, ob DHEA eine Rolle im Altersprozess des Organismus spielt. Eine Abnahme in DHEA-Serum-Niveaus und seinem Vorgänger DHEA-Sulfat mit zunehmendem Alter kann zur bekannten Verminderung ihrer Metaboliten, der Sexualhormone Androgene und Östrogene beitragen [1]. *In vitro* beeinflusst DHEA die extrazelluläre Matrix. Inhibition der Kollagenase-Expression in menschlichen Hautfibroblasten in mRNA-Ebene, Induktion von Stromelysin-1-mRNA-Expression und eine leichte Erhöhung des 1(I)-Procollagen mRNA-Niveaus ist dokumentiert worden [50]. In der ersten doppelblinden, Placebo-kontrollierten, klinischen Studie führte eine orale Verabreichung von DHEA (50 mg/d) über mehr als 1 Jahr bei 280 gesunden Frauen und Männern im Alter von 60–79 Jahren zu einer bedeutenden Abmilderung des Knochenabbaugrades und einer Zunahme der Libido bei Frauen älter als 70 Jahre. Darüber hinaus wurde die Hautqualität bei den Frauen deutlich verbessert in Bezug auf die Hydratation, die epidermale Dicke, die Sebumproduktion und die

Pigmentation. Die zirkulierenden DHEA-Werte ähnelten den „jungen“ Niveaus und weiterhin wurden Zunahmen im zirkulierenden Testosteron und 17β -Östradiol ohne Nebenwirkungen beobachtet [51]. Im Gegensatz dazu wurde keine Wirkung der DHEA-Applikation bei gesunden Männern nach einem Jahr DHEA-Ersatztherapie (50 mg/Tag) nachgewiesen [52]. Auf der anderen Seite erfuhren ältere Männer mit teilweiseem Androgenmangel eine progressive Verbesserung in der Stimmung, der Abgeschlagenheit und den Gelenkschmerzen nach einem Jahr der DHEA-Substitution mit 25 mg/d [53]. In einer weiteren prospektiven Studie, die 375 Männer im Alter von 45–85 Jahren einschloss, wurden negative Korrelationen zwischen DHEA-Sulfat-Serumspiegel mit erhöhtem Alter und der sexuellen Tätigkeit, der Orientierung und PSA-Niveaus beobachtet [54]. Die Ergebnisse dieser Studie, die verschiedene Hormonparameter untersuchte, zeigte eine kleine Wechselwirkung zwischen den Symptomen von PADAM und DHEA-Sulfat-Niveaus. In der Zusammenfassung zeigen gegenwärtige Daten keine konsequente Korrelation zwischen DHEA und Altersparameter bei gesunden Personen an.

Progesteron

C21-Steroide, und besonders Progesteron, werden an verschiedenen physiologischen Prozessen neben der Fortpflanzung eingeschlossen [55]. Progesteron ist im Stande, die Zahl von Langerhans-Zellen in der Haut zu induzieren [56]. Dies könnte ein Faktor in der Geschlechtsspezifität der HIV1-Infektion und auch im hoch prämenstruellen Vorkommen von Geschlechtskrankheiten sein [57]. Progesteron unterdrückt die Expression von Mitgliedern der Matrix-Metalloproteinase-Superfamilie und reduziert die kollagenolytische Aktivität [55]. Diese Effekte können während der Schwangerschaft beobachtet werden, sind aber nicht nur auf dem Myometrium manifest. Eine unterdrückende Wirkung des Progesterons auf die Matrix-Metalloproteinasen kann auch in der Haut beobachtet werden und diese Wirkung kann der Grund sein, warum die Haut jung scheint [55]. Umgekehrt kann die Abnahme des Progesterons mit dem Alter eine Rolle in der Entwicklung der in der Altershaut beobachteten Änderungen spielen.

Melatonin

Melatonin, ein hypophysäres Hormon, erzeugt unter dem Einfluss von β -adrenergen Rezeptoren, folgt einem zirkadianen Sekretionsrhythmus mit niedrigen Serumspiegeln während des Tages und einer Zunahme nachts [58]. Es beeinflusst den Saisonorhythmus, den Schlaf-Wach-Rhythmus und moduliert immunbiologische Abwehrmechanismen. Außerdem hat Melatonin ein antioxidatives Potenzial [58, 59], und weil es eine lipophile Substanz ist, besitzt es die Fähigkeit, sich frei durch Zellmembranen zu diffundieren und freie Radikale, besonders Hydroxyradikale (OH), in der extra- und intrazellulären Matrix festzunehmen [59]. Nach oraler Applikation nehmen die Melatoninwerte nur minimal, wegen eines hohen Metabolismus des ersten Passes von mehr als 90% zu. Jedoch nach lokaler Anwendung scheint die Zunahme des Melatoninspiegels im Serum erkennbar und lang andauernd zu sein [60]. Die aktuelle Anwendung von 0,5% Melatonin-Nanocolloidgel scheint eine Schutzwirkung

auf die Bildung von UVB-veranlasstem Erythem zu haben [61]. Diese Wirkung konnte für die Verhinderung des mit dem Licht veranlassten Hautalters nützlich sein. Jedoch haben klinische Studien mit Melatonin keine positiven Effekte auf die Haut bis jetzt gezeigt [58].

Die Haut als ein unabhängiges peripheres endokrines Organ

Die alte Wahrnehmung, dass die Haut nur ein Zielorgan für Hormone ist, ist im Anschluss an neue Studien endgültig revidiert worden. Die Haut ist in der Lage, Hormone allein zu erzeugen und erfüllt alle Kriterien für ein unabhängiges peripheres endokrines Organ, tatsächlich das größte endokrine Organ überhaupt [1, 62].

IGF-I, IGF-bindende Proteine, Proopiomelanocortin-Derivative, Catecholamine, Steroide und Vitamin-D werden in der Haut durch Cholesterin, Retinoide, Carotenoide, Eicosanoide und Fettsäuren gebildet. Hormone üben ihre biologische Wirkung auf die Haut durch die Wechselwirkung mit hoch spezifischen Rezeptoren aus. Die Haut metabolisiert Hormone und ist in der Lage, sie zu aktivieren und inaktivieren. Diese verschiedenen Aktivitäten finden normalerweise in verschiedenen Zellbevölkerungen der Haut statt und führen zu einer Anordnung von biologischen Effekten, die für die Hauthomeostase als auch für den kompletten Organismus, wichtig ist. Solche biologischen Aktivitäten schließen die Synthese des Vitamins-D [63], der Sexualhormone, besonders nach der Menopause [8], und der IGF-bindenden Proteine ein [44]. Darüber hinaus gibt es zunehmende Beweise, dass die menschliche Haut Hormone erzeugt, die in der Zirkulation sezerniert werden und für die Funktion des kompletten menschlichen Organismus wichtig sind [64]. Der Überfluss am IGF-bindenden Protein-3 ist in der Haut größer als in der Leber und zirkulierende Serumspiegel vom IGF-bindenden Protein-3 werden durch GH und IGF-I signifikant erhöht [65]. Interessanterweise hat IGF-bindendes Protein-3 eine starke, hemmende Wirkung auf das Wachstum von epithelialen Tumoren. GH weist eine direkte Wirkung auf die Synthese des IGF-bindenden Proteins-3 auf, so dass man annehmen kann, dass die dermalen Fibroblasten stärker als die Leberzellen an der Regulation des zirkulierenden IGF-bindenden Proteins-3 beteiligt sein könnten.

Ein anderes Beispiel sind die sexuellen Steroide. Wohingegen ein großes Verhältnis von Androgenen und Östrogen bei Männern und Frauen lokal in peripheren Zielgeweben von den inaktiven Nebennierenvorgängern DHEA und Androstenedion synthetisiert wird [66], werden DHEA und Androstenedion zum Testosteron und weiter zu 5α -DHT durch das intrazelluläre Enzym 5α -Reduktase in der Peripherie umgewandelt. Die Haut ist die Quelle von beträchtlichen Mengen des zirkulierenden Testosterons und 5α -DHT. Das zirkulierende Testosteron wird in der Haut und in anderen peripheren Organen koproduziert. Eine Abschätzung der intrakrinen Bildung von Östrogen in peripheren Geweben bei Frauen liegt bei 75% vor dem Klimakterium und bei ca. 100% nach dem Klimakterium, abgesehen von einem kleinen Beitrag vom Eierstock- und/oder Nebennierentestosteron und Androstenedion [7]. Auf diese Weise werden fast alle aktiven sexuellen Steroide bei postmenopausalen Frauen in Zielgeweben durch einen intrakrinen Mechanismus produziert. Die ge-

naue Relevanz der endokrinen Funktion der Haut für ihren eigenen Alterungsprozess muss weiter aufgeklärt werden.

Literatur

- 1 Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 2000; 54: 230–242
- 2 Ebling FJG. The hormonal control of hair growth. In: Orfanos CE, Happel R (eds). *Hair and hair growth*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1990: 267–299
- 3 Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 793–800
- 4 Suzuki I, Cone CD, Im S, Nordlund J, Abdel-Malek ZA. Binding of melanocortin hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis. *Endocrinology* 1996; 137: 1627–1633
- 5 Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363–392
- 6 Stenn KS, Paus R. Control of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 2001; 81: 449–494
- 7 Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Pelletier G, El-Alfy M. Intracrinology and the skin. *Horm Res* 2000; 54: 218–229
- 8 Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000; 54: 251–258
- 9 Phillips TJ, Demircay Z, Sahu M. Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 661–672
- 10 Thiboutot DM. Dermatological manifestations of endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3082–3087
- 11 Zouboulis CC. Pathologie der alternden männlichen Haut. In: Schill W-B, Bretzel RG, Weidner W (Hrsg). *MännerMedizin in der allgemeinmedizinischen und internistischen Praxis*. München: Elsevier Urban & Fischer, 2005: 220–225
- 12 Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and clinical endocrinology*, 6th edn. New York: McGraw Hill, 2001
- 13 Brinca MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35: 107–117
- 14 Morley JE. Androgens and aging. *Maturitas* 2001; 38: 61–73
- 15 Callens A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 1996; 193: 289–294
- 16 Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323: 1–6
- 17 Raine-Fenning NJ, Brinca MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 371–378
- 18 Sator PG, Schmidt JB, Rabe T, Zouboulis CC. Skin aging and sex hormones in women – clinical perspectives for intervention by hormone replacement therapy. *Exp Dermatol* 2004; 13 (Suppl 4): 36–40
- 19 Dieudonne MN, Pecquery R, Leneuve MC, Giudicelli Y. Opposite effects of androgens and estrogens on adipogenesis in rat preadipocytes: evidence for sex and site-related specificities and possible involvement of insulin-like growth factor 1 receptor and peroxisome proliferator-activated receptor γ 2. *Endocrinology* 2000; 141: 649–656
- 20 Tavakkol A, Varani J, Elder JT, Zouboulis CC. Maintenance of human skin in organ culture: role for insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 643–651
- 21 Ma H, Sprecher HW, Kolattukudy PE. Estrogen-induced production of a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand in a PPAR γ -expressing tissue. *J Biol Chem* 1998; 273: 30131–30138
- 22 Rosenfield RL, Kentsis A, Deplewski D, Ciletti N. Rat prepubertal sebocyte differentiation involves peroxisome proliferator-activated receptors. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 226–232
- 23 Miller KK. Androgen deficiency in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2395–2401
- 24 Makrantonaki E, Oeff MK, Fimmel S, Zouboulis CC. Molecular mechanisms of hormone-induced skin aging. *Exp Dermatol* 2003; 12: 333
- 25 Chen W, Yang C-C, Sheu H-M, Seltmann H, Zouboulis CC. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 441–447
- 26 Oettel M. Is there a role for estrogens in the maintenance of men's health? *Aging Male* 2002; 5: 248–257
- 27 Katz MS. Geriatric grand rounds: Eve's rib, or a revisionist view of osteoporosis in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M560–M569
- 28 Brossner C, Petritsch K, Fink K, Auprich M, Madersbacher S, Adlercreutz H, Rehak P, Petritsch P. Phytoestrogen tissue levels in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer and their association with prostatic diseases. *Urology* 2004; 64: 707–711
- 29 Ponholzer A, Plas E, Schatzl G, Jungwirth A, Madersbacher S, Austrian Society of Urology. Association of DHEA-S and estradiol serum levels to symptoms of aging men. *Aging Male* 2002; 5: 233–238
- 30 Juul A, Skakkebaek NE. Androgens and the ageing male. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 423–433
- 31 Von Eckardstein S, Nieschlag E. Therapie mit Sexualhormonen beim alternden Mann. *Dt Arztebl* 2000; 97: A3175–A3182
- 32 Fimmel S, Zouboulis CC. Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men. *Aging Male* 2005; 8: 166–174
- 33 Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D, Ghadially R, Feingold KR, Elias PM. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 443–451
- 34 Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemostasis* 2003; 90: 978–985
- 35 Gambera A, Scagliola P, Falsetti L, Sartori E, Bianchi U. Androgens, insulin-like growth factor-1 (IGF-I), and carrier proteins (SHBG, IGFBP-3) in postmenopause. *Menopause* 2004; 11: 159–166
- 36 Ghizzani A, Razzi S, Fava A, Sartini A, Picucci K, Petraglia F. Management of sexual dysfunctions in women. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (Suppl 3): 137–138
- 37 Buvat J. Androgen therapy with dehydroepiandrosterone. *World J Urol* 2003; 21: 346–355
- 38 Hennessey JV, Chromiak JA, Della Ventura S, Reinert SE, Puhl J, Kiel DP, Rosen CJ, Vandemburgh H, MacLean DB. Growth hormone administration and exercise effects on muscle fiber type and diameter in moderately frail older people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 852–858
- 39 Kann PH. Growth hormone in anti-aging medicine: a critical review. *Aging Male* 2003; 6: 257–263
- 40 Harman SM, Blackman MR. Use of growth hormone for prevention or treatment of effects of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 652–658
- 41 Savine R, Sonksen P. Growth hormone – hormone replacement for the somatopause? *Horm Res* 2000; 53 (Suppl 3): 37–41
- 42 Maurus N, Rini A, Welch S, Sager B, Murphy SP. Synergistic effects of testosterone and growth hormone on protein metabolism and body composition in prepubertal boys. *Metabolism* 2003; 52: 964–969
- 43 Prakasam G, Yeh JK, Chen MM, Castro-Magana M, Liang CT, Aloia JF. Effects of growth hormone and testosterone on cortical bone formation and bone density in aged orchietomized rats. *Bone* 1999; 24: 491–497
- 44 Lissett CA, Shalet SM. The insulin-like growth factor-I generation test: peripheral responsiveness to growth hormone is not decreased with ageing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 238–245
- 45 Weber MM. Effects of growth hormone on skeletal muscle. *Horm Res* 2002; 58 (Suppl 3): 43–48
- 46 Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE. 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* 1992; 99: 509–511
- 47 Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology* 1999; 140: 4089–4094
- 48 Zouboulis CC, Makrantonaki E. Molekulare Mechanismen der hormonellen Hautalterung. *J Dtsch Dermatol Gesellschaft* 2003; 1 (Suppl 1): S94
- 49 Ruiz-Torres A, Soares de Melo Kirzner M. Ageing and longevity are related to growth hormone/ insulin-like growth factor-1 secretion. *Gerontology* 2002; 48: 401–407
- 50 Lee KS, Oh KY, Kim BC. Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture. *J Dermatol Sci* 2000; 23: 103–110
- 51 Baulieu E-E, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy M-P, Latour F, Leaud M-C, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharrière O, Nouveau S, Rakoto-Arison B,

- Souberbielle J-C, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4279–4284
- ⁵² Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, Fayet G, Forette F, Baulieu EE, Fardeau M, Marini JF. Double-blind placebo-controlled trial. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 720–727
- ⁵³ Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I, Pieri M, Bernardi F, Genazzani AD, Rovati L, Luisi M. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *Aging Male* 2004; 7: 133–143
- ⁵⁴ Alolio B, Arlt W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 288–294
- ⁵⁵ Huber J, Gruber C. Immunological and dermatological impact of progesterone. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15 (Suppl 6): 18–21
- ⁵⁶ Wieser F, Hosmann J, Tschugguel W, Czerwenka K, Sedivy R, Huber JC. Progesterone increases the number of Langerhans cells in human vaginal epithelium. *Fertil Steril* 2001; 75: 1234–1235
- ⁵⁷ Mingjia L, Short R. How oestrogen or progesterone might change a woman's susceptibility to HIV-1 infection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42: 472–475
- ⁵⁸ Fischer TW, Elsner P. The antioxidative potential of melatonin in the skin. *Curr Probl Dermatol* 2001; 29: 165–174
- ⁵⁹ Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. *J Pineal Res* 2005; 38: 130–135
- ⁶⁰ Fischer TW, Greif C, Fluhr JW, Wigger-Alberti W, Elsner P. Percutaneous penetration of topically applied melatonin in a cream and an alcoholic solution. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17: 190–194
- ⁶¹ Fischer T, Bangha E, Elsner P, Kistler GS. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin. Influence of the application time point. *Biol Signals Recept* 1999; 8: 132–135
- ⁶² Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones* 2004; 3: 9–26
- ⁶³ Cao T, Tsai SY, O'Malley BW, Wang XJ, Roop DR. The epidermis as a bio-reactor: topically regulated cutaneous delivery into the circulation. *Hum Gene Ther* 2002; 13: 1075–1080
- ⁶⁴ Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 185–191
- ⁶⁵ Lemmey AB, Glassford J, Flick-Smith HC, Holly JM, Pell JM. Differential regulation of tissue insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-3, IGF-I and IGF type 1 receptor mRNA levels, and serum IGF-I and IGFBP concentrations by growth hormone and IGF-I. *J Endocrinol* 1997; 154: 319–328
- ⁶⁶ Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin – from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol* 2004; 13 (Suppl 4): 5–10

Buchbesprechung

Malignes Melanom

U. R. Hengge/R. Dummer (Hrsg.)

Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006, 269 S., 54 Abb., 35 Tab. Geb. 69,95 €. ISBN 978-3-7691-0481-3

Das von den bekannten Autoren, Prof. Hengge, Düsseldorf und Prof. Dummer, Zürich herausgegebene Buch, das unter Mitwirkung einer Vielzahl im Feld bekannter Ko-Autoren entstanden ist, trägt den Untertitel „Standards und Innovationen in Diagnostik und Therapie“.

Zu Recht weisen die Herausgeber im Vorwort auf die Wichtigkeit und die besondere Bösartigkeit des Melanoms hin. Verschiedene innovative Felder in der Diagnostik und Therapie finden bereits ihren Niederschlag in dem vorgelegten Buch, u.a. die jüngsten pathogenetischen Erkenntnisse zur Aktivierung des B-RAF-Onkogens, die neue AJCC-Klassifikation sowie experimentelle Therapieansätze.

Das Buch richtet sich zu gleichen Teilen an klinisch-tätige Ärzte verschiedener Fachrichtungen sowie an klinisch-experimentell Forschende aus der Molekularbiologie, als auch der Immunologie. Es untergliedert sich in 5 große Unterkapitel (Epidemiologie, Risikofaktoren & Pathogenese, Prognose & Stadieneinteilung, Diagnostik & Diagnose, Therapie sowie Prävention). Bereits diese Gliederung lässt eine gewisse Systematik vermissen. Dieser Eindruck wird noch verstärkt durch den unterschiedlichen Stil eines Multi-Autorenbuches sowie eine nicht immer geglückte Gewichtung der Inhalte in den einzelnen Unterkapiteln. Erschwerend kommt hinzu, dass in machen Teilen des Buches eine Vernetzung der einzelnen Kapitel fehlt, z. B. Kap. 1.3. verhaltensbedingte Risikofaktoren mit der in Kapitel 5.1. und 5.2. abgehandelten Primär- und Sekundärprävention. Immer wieder kommt es deshalb zu Überschneidungen bzw. Wiederholungen. Hier hätte man sich eine stärkere „Führung“ durch die Herausgeber gewünscht. Die mehr experimentell geprägten Kapitel u. a. zur Tumorgenese, zum Immunsystem, zu Tiermodellen oder Molekularen Markern

bietet dagegen selbst dem mehr Erfahrenen auch neue interessante Details.

Nicht immer ist die Gewichtung der einzelnen Kapitel geglückt. So wird z. B. die Histopathologie über 10 Seiten und die Dermatopskpie über 20 Seiten dargestellt, der wichtige Ultraschall jedoch nur über eine Seite.

Warum in der Systematik der Diagnostik und Diagnose die „Klinischen Formen des Melanoms“ als letztes Kapitel abgehandelt werden, wird wohl das Geheimnis der Herausgeber bleiben.

Im Kapitel zur Therapie werden die Spezifikationen zur Chirurgie, Strahlentherapie, der adjuvanten und palliativen Standardtherapie über 40 Seiten lang abgehandelt. Hier fehlt leider oftmals der Bezug zu den entsprechenden Leitlinien (www.ado-homepage.de), wo oftmals das Wissenswerte systematischer extrahiert werden kann. Dem stehen auf den folgenden 45 Seiten Beschreibungen von experimentellen Therapieansätzen inkl. Vakzination, Gentherapie, Hyperthermie etc. gegenüber, ohne den Stand und die Perspektiven immer klar zu formulieren.

Das Buch schließt neben dem erwähnten Kapitel zur Prävention mit Empfehlungen zur Nachsorge sowie dem interessanten, aber exotischen Thema der Chemoprävention des Melanoms, um dann abermals zur Nachsorge zu kommen, die anhand eigener Düsseldorfer Daten einer gesundheitsökonomischen Bewertung unterzogen wird. Ein Kapitel, das vom Thema her, aber nicht von der Herangehensweise in dieses Buch gehört.

Fazit: Das Buch „Malignes Melanom“ der Herausgeber Hengge/Dummer in seiner ersten Auflage hat sich viel vorgenommen, indem es ein Kompendium für Forscher, Hautärzte, Ärzte anderer Fachrichtungen sowie ein Überblick für Studenten sein will. Viele der Kapitel sind interessant zu lesen und gut bebildert, so dass besonders Dermatologie-Interessierte für sich etwas finden werden. Um jedoch klinisch tätige Ärzte anderer Fachrichtungen oder aber Studenten als Leser zu gewinnen, ist einer nächsten Auflage eine verbesserte Systematik und Verknüpfung zu wünschen.

D. Schadendorf, Mannheim