

Zusammenfassung

Es ist eine wohlbekannte Tatsache, dass der Wunsch nach Schönheit die Menschheit seit alters her beschäftigt. Je nach vorherrschendem Schönheitsideal wurden zum Zwecke der Verschönerung die verschiedensten Methoden eingesetzt. Der zunehmende Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung mit konsekutiven intrinsischen und extrinsischen Alterungsprozessen der Haut verleiht dieser Situation eine besondere Dynamik. Neben dem Schönheitsideal erhalten präventive und kurative Maßnahmen während dieser Lebensjahrzehnte eine besondere Bedeutung. Die zahlreichen positiven Auswirkungen der Östrogentherapie bei Frauen sind allgemein bekannt, wobei immer mehr zum Ausdruck kommt, dass auch Antiaging-Effekte durch systemische Einnahme von Östrogenen erfolgt. Phytoöstrogene stammen aus Pflanzen und haben eine östrogenähnliche Wirkung. Seit neuestem werden phytoöstrogenhaltige Cremes mit den Isoflavonoiden Genistein und Daidzein zur Faltenreduzierung eingesetzt. In dieser Übersicht wird der aktuelle Stand unserer Kenntnisse zu den Phytoöstrogenen dargestellt.

Abstract

It is a well-known fact that the desire for beauty has always occupied mankind. According to the ideal of beauty, the most different methods for improvement of the appearance were carried out. The increasing portion of elderly people of the population with consecutive intrinsic and extrinsic skin aging gives this situation a special dynamics. Next to the beauty ideal preventive and curative measures during these life decades receive a prerogative meaning. The numerous positive effects of estrogen therapy in women are well-known, whereby there is more and more evidence that anti-aging effects occur through estrogen intake. Phytoestrogens derive from plants and have an estrogen-like effectiveness. Lately, creams containing phytoestrogens with the isoflavonoid compounds genistein and daidzein have been used for wrinkle-reduction. In this overview the actual knowledge regarding phytoestrogens is presented.

Einleitung

Die Menschen werden immer älter, aber alle wollen jünger bleiben. Die Haut ist das Organ, das dem Altern am sichtbarsten unterworfen ist, wobei zahlreiche endogene und exogene Faktoren die natürlichen Alterungsvorgänge beschleunigen können. Umgangssprachlich sagt man, die Haut sei ein Spiegel der Gesundheit. Während in der Renaissance die Maler Schönheit als Korplenz und blasse Haut als schön ansahen (Abb. 1), diktiert die heutige Mode dünne, fast anorektische Figuren und braungebrannte

Haut. Der zunehmende Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung stellt die Medizin vor neue wichtige Aufgaben. Die zunehmende Lebenserwartung – insbesondere der Frau – verleiht dieser Situation eine besondere Dynamik. In den nächsten 50 Jahren wird die durchschnittliche Lebenserwartung von Frauen auf 81 Jahre geschätzt. Mit einem durchschnittlichen Alter der Menopause mit 50 Jahren könnte dann die postmenopausale Zeit ungefähr 25 Jahre einer Frau dauern [31]. Während der Menopause stellt sich der Hormonhaushalt der Frau komplett um. In der Postmenopause kommt es zu tief greifenden Organveränderun-

Institutsangaben

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Klinikum Mannheim gGmbH, Universitätsklinikum, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. med. S. Goerdts)

Korrespondenzadresse

Dr. med. Darinka Keil · Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie · Klinikum Mannheim gGmbH · Universitätsklinikum · Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg · Theodor-Kutzer-Ufer 1–3 · 68135 Mannheim · E-mail: darinka.keil@haut.ma.uni-heidelberg.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 69–73 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541



Abb. 1 Drei Grazien von Rubens (1636–1638, Collectiones de Pintura, El Prado, Madrid). Die Schönheitsideale ändern sich: mittlerweile ein Fall für die ästhetisch-rekonstruktive Medizin?

gen bedingt durch die Alteration des Stoffwechsels und die Ausprägung einer katabolen Stoffwechsellaage [29]. Während der Menopause kommt es zum intrinsischen hormonellen Aging, das durch einen rapiden Östrogenabfall verursacht wird. Anti-aging boomt – mit Lasern, Peelings, Spritzen und seit neuestem mit Hormonen. In den USA zählen Östrogene mittlerweile zu den meistverkauften Medikamenten – immer öfter auch in Form von Cremes. Seit neuestem werden Phytoöstrogene, und hier insbesondere die Klasse der Isoflavone (mit Genistein und Daidzein) in Cremes gegen Falten eingesetzt. Aber Hormone sind nach wie vor umstritten, stehen sie doch im Verdacht, Krebs und Thrombosen auszulösen. In der vorliegenden Übersicht wird der aktuelle Stand der Phytoöstrogene mit besonderem Hinblick auf die Isoflavone beim Antiaging dargestellt.

Geschichte

Phytoöstrogene sind Pflanzenbestandteile mit östrogenähnlicher biologischer Aktivität. Der Gebrauch von bestimmten Pflanzen in der traditionellen Medizin und „Volksmedizin“ kann deren östrogenen Eigenschaften zugeschrieben werden. Beispielsweise wird dem Granatapfel die Steigerung der Fertilität zugeschrieben [37]. Der thailändische Wein *Pueraria Mirifica* wird zur Verjüngung und als Aphrodisiakum benutzt [8]. Dem Hopfen wurde im Mittelalter eine Minderung der Libido zugesagt und daher hauptsächlich vom Klerus konsumiert [24]. 1926 wurde erstmals beschrieben, dass Pflanzen östrogenähnliche Aktivität ausüben können [33]. 1975 wurden mehrere hundert Pflanzen mit östrogenähnlicher Aktivität identifiziert [22]. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass der Konsum einer phytoöstrogenreichen Diät, wie sie in traditionellen asiatischen Kulturen praktiziert wird, mit einem niedrigeren Risiko für sog. „westliche“ oder Zivilisationskrankheiten wie Brust-, Prostata-, Kolonkarzinom sowie kardiovaskulären Erkrankungen, assoziiert ist [1–3, 18].

Klassifikation und Metabolismus der Phytoöstrogene

Die Phytoöstrogene werden in 3 Hauptgruppen unterteilt: die Isoflavone, Koumestane und Lignane, die entweder in Pflanzen oder deren Samen vorkommen. Eine Pflanze enthält oft mehr als eine Klasse der Phytoöstrogene. Zum Beispiel ist die Sojabohne reich an Isoflavonen, während die Sojakeimlinge reich an Koumestrolen sind (von Koumestanen abstammend) (Abb. 2). Die hauptsächlichen Bestandteile der Isoflavone sind Genistein und Daidzein (Abb. 3) [5]. Nach Verzehr von Isoflavonen und Lignanenen werden durch komplexe enzymatische metabolische Vorgänge im Gastrointestinaltrakt heterozyklische Phenole konvertiert, die große Ähnlichkeit mit Östrogenen haben (Abb. 4) [42]. Absorbierte Phytoöstrogen-Metabolite unterliegen dem enterohepatischen Kreislauf und werden über die Leber und die Niere ausgeschieden [1]. Isoflavone kommen fast ausschließlich in Hülsenfrüchten wie Sojabohnen, Linsen und Bohnen vor [19].

Östrogene Effekte der Phytoöstrogene

Die biologische Potenz der Phytoöstrogene wird in der Literatur variierend dargestellt. Die Mehrzahl dieser Komponenten ist in der Struktur nichtsteroidal und deutlich weniger potent als synthetische Östrogene (10^{-3} bis 10^{-5}) [37]. Die relativen Potenzen, bestimmt durch Bioassays humaner Zellkulturen verglichen mit Östrogen, dem man willkürlich einen Wert von 100 gegeben hat, sind für Genistein 0,084 und Daidzein 0,013 [3, 34].

Biologische Effekte der Phytoöstrogene

Isoflavone stimulieren bei Labortieren eine uterine Hypertrophie und zeigen somit östrogene Aktivität [20]. Wenn Phytoöstrogene mit Östradiol zusammen verabreicht wurden, wirkte Genistein als Antiöstrogen und verminderte die uterine Östradiol-Aufnahme im Tiermodell [35]. Isoflavone weisen antitumorogene Aktivität in vivo vor. Labortiere, die sojaangereicherte Diät erhielten, hatten geringere Proliferationsraten für Brusttumoren nach Tumorinduktion durch direkt wirkende (N-methyl-N-nitrosourea, NMU) und indirekt wirkende (dimethylbenzanthracene, DMBA) tumorinduzierenden Substanzen [35]. Es konnte gezeigt werden, dass Genistein in vitro sowohl proliferative (östrogene) als auch antiproliferative (antiöstrogene) Effekte auf humane Zelllinien aufwies [40, 48]. In humanen Östrogen-Rezeptor-positiven MCF7-Brustkrebs-Zelllinien sind diese Effekte biphasisch und konzentrationsabhängig. Eine Stimulation des Zellwachstums findet bei niedrigen Konzentrationen von Genistein (10^{-5} bis 10^{-8}) statt, während eine Inhibition bei höheren Konzentrationen (10^{-4} bis 10^{-5}) auftritt [48]. Vermutet wird, dass Genistein und möglicherweise auch andere Phytoöstrogene das Tumorstadium durch Interaktion mit der Tyrosinkinase-Aktivität von aktivierten Wachstumsfaktoren-Rezeptoren und zytoplasmatischer Tyrosinase hemmen, die essenziell für die Transduktion der mitogenen Signale sind.

Einfluss der Phytoöstrogene auf prä- und postmenopausale Frauen

Der Einfluss einer sojaproteinangereicherten Diät (60 g Soja/Tag) bei prämenopausalen Frauen mit normalem Zyklus wurde untersucht. Dabei konnte eine verlängerte folliculäre Phase und/oder „nach hinten“ verschobene Menstruation festgestellt werden. Die Plasma-Östradiol-Konzentrationen stiegen in der folliculären Phase und Cholesterin wurde gesenkt. Ähnliche Effekte wurden mit dem Antiöstrogen Tamoxifen erzielt [16]. Tamoxifen da-



Abb. 2 Sojabohnen sind reich an Isoflavonen.

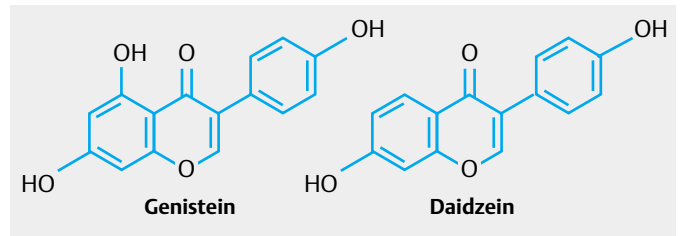


Abb. 3 Strukturformeln der Isoflavone Genistein und Daidzein.

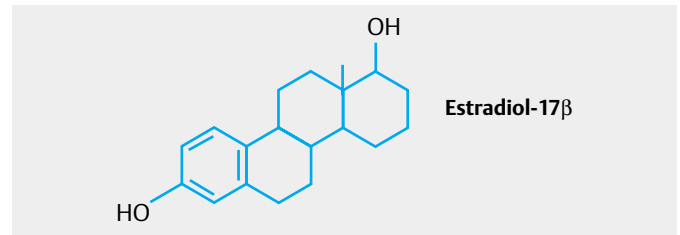


Abb. 4 Strukturformel des Östradiols: OH-Gruppe an C3 und C17, fehlende Methylgruppe an C10, drei Doppelbindungen im Ring A.

gegen ist sehr umstritten, steht diese Substanz doch im Verdacht, kanzerogen zu sein. Bei transgenen Ratten konnten eindeutig die Mutagenese und Karzinogenese von Leberzellkarzinomen nachgewiesen werden [15, 30, 44].

Es wird berichtet, dass japanische Frauen im Vergleich mit postmenopausalen westlichen Frauen eine niedrigere Frequenz von Hitzewallungen haben, die teilweise dem hohen Konsum von Phytoöstrogenen zugeschrieben wird [32]. Die Literaturangaben sind jedoch bezüglich der nachgewiesenen Wirkungen unterschiedlich. Eine Phytoöstrogen-Supplementation könnte menopausale Symptome lindern, jedoch fehlen noch zusätzliche Studien, um konkrete Empfehlungen geben zu können.

Einfluss der Phytoöstrogene auf Erkrankungen

Der Konsum von Phytoöstrogenen scheint in asiatischen Ländern zu einer niedrigeren Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen beizutragen, ebenso scheinen Phytoöstrogene kardioprotektiv zu sein [2]. Mehrere Studien konnten eine Senkung von HDL und Cholesterin nachweisen. Weiterhin scheinen Phytoöstrogene einer Osteoporose vorzubeugen. Bei ovariectomierten Ratten verhinderte sojabohnenangereichertes Futter signifikant den Knochenverlust ($p < 0,001$) [4]. Die Inzidenz von hormonabhängigen Tumoren ist in Asien geringer. Brustkrebs, Ovarialkarzinome, Prostata- und Kolonkarzinome zeigen eine negative Korrelation mit Getreide- und Phytoöstrogen-Verzehr [39]. Hirayama berichtete über eine signifikant inverse Assoziation bei japanischen Frauen zwischen dem Brustkrebsrisiko und dem Konsum von Miso (Sojabohnen-Pastasuppe) [27].

Einfluss der Phytoöstrogene auf die Haut

In-vitro-Studien mit Phytoöstrogenen auf postmenopausaler Haut haben eine Epidermisproliferation, Kollagensynthese und Protektion des Kollagens gegen enzymatische Degradation ergeben (noch nicht veröffentlichte Studien von Vichy). Aus vielen Studien ist bekannt, dass Östrogene positiv auf die Haut und gegen die Hautalterung wirken. Punnonen et al. untersuchten den Einfluss einer östrogenhaltigen Creme bei 14 postmenopausalen

Frauen gegen Placebo bei 6 Kontrollpersonen. Nach 3 Wochen nahm bereits die Anzahl der elastischen Fasern in der papillären Dermis und die epidermale Dicke zu, während keine Änderungen bei den Personen eintraten, die das Placebo aufgetragen hatten [38]. Schmidt et al. führte eine Studie mit einer 0,01% Östradiol-Creme und 0,3% Östriol-Creme über 6 Monate bei 28 perior oder postmenopausalen Frauen durch. Nach 6 Monaten nahm die Elastizität und Festigkeit der Haut zu, die Faltentiefe verringerte sich zwischen 61–100% in beiden Gruppen. Die Hautfeuchtigkeit nahm zu und die Faltentiefe signifikant ab. In den Hautbiopsien konnte eine Zunahme von Kollagen Typ III und der elastischen Fasern festgestellt werden. Bei der Untersuchung der Hormonspiegel war eine signifikante Zunahme nur für den Prolaktin-Spiegel zu erkennen, systemische hormonelle Nebenwirkungen traten jedoch nicht auf [41]. Eine orale Substitutionsbehandlung mit Östrogenen hatte einen Anstieg des Kollagengehalts in der Haut zur Folge [10, 11, 13, 14].

Diskussion

In der Postmenopause kommt es durch Abfall der Östrogenbildung zum intrinsischen Aging mit tief greifenden Organveränderungen bedingt durch die Alteration des Stoffwechsels, insbesondere durch die Ausprägung einer katabolen Stoffwechsellage. Die hormonelle Deprivation von Sexualsteroiden erhöht verschiedene kutane Aging-Parameter wie die Hautatrophie, Atonie, Trockenheit, und Blässe. Ebenso können Zeichen von Hyperandrogenismus bei genetisch prädisponierten Individuen auftreten wie Haarwachstum im Gesichtsbereich, Akne und Haarausfall. Bei der extrinsischen Hautalterung dagegen spielt die UV-Exposition eine herausragende Rolle. Man kann davon ausgehen, dass mindestens 90% des Umwelalters durch Licht verursacht wird (sog. Photoaging) [36]. Histologisch kann zwischen intrinsischem und extrinsischem Altern exakt unterschieden werden: Während intrinsisch gealterte Haut einen Verlust der Elastizität und eine geringe Änderung der Hautoberflächenstruktur aufweist, zeigt durch Photoaging gezeichnete Haut tiefe Falten und

eine trockene, rauhe Oberfläche, die oft gelblich und fleckig imponiert. Beim intrinsischen Aging ist die Epidermis dünn mit einer dünnen dermalen Interface-Schicht. Die basalen Keratinozyten erscheinen relativ uniform, der Keratinisierungsprozess scheint nicht verändert zu sein und das Stratum corneum ist normal. Dagegen ist bei lichtgeschädigter Haut die Epidermis dicker mit einer auffälligen Basalzell-Heterogenität. Die suprabasalen Zellen und die Granularzellschicht erscheinen normal, während das Stratum corneum dicker ist und so zum rauen schuppigen Aussehen der lichtgeschädigten Haut beiträgt [31].

Das Bindegewebe der Haut besteht hauptsächlich aus kollagenen Fasern, die ca. 70% des Trockengewichts der Haut ausmachen [6,45]. Den hauptsächlichsten Anteil an Kollagen in der Dermis macht Kollagen Typ I aus (etwa 50% des Trockengewichts), jeweils weitere 10% die Typen III und IV [23]. Das Kollagenmolekül ist ein unlösliches, stabartiges, aus drei im Sinne einer Tripelhelix ineinander gewundenen α -Ketten aufgebautes Gebilde. Sie bestehen zu einem Drittel aus Glycin, die restlichen Aminosäuren sind vorwiegend Prolin und Hydroxyprolin, Lysin und Hydroxylysin [23]. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Östrogene die Polymerisierung der löslichen niedermolekularen Form zur unlöslichen höhermolekularen stimulieren. Darüber hinaus hemmen Östrogene den Kollagenabbau, so dass die Halbwertszeit um mehr als 100% verlängert wird [43]. Brincat et al. konnten zeigen, dass der Kollagengehalt nach der Menopause signifikant abnimmt [9–13]. Die Haut verliert in den ersten 5 Jahren nach der Menopause ca. 30% des Kollagenanteils [9] mit einem durchschnittlichen Verlust von 2,1% pro postmenopausalem Jahr über eine Zeitspanne von 20 Jahren. Nach diesen Befunden bleibt der Kollagengehalt in den ersten 3 Jahren nach der Menopause noch weitgehend konstant bei ca. 190 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ Hautoberfläche. 4 bis 5 Jahre nach der Menopause sinken die Werte des Kollagengehalts auf weniger als 150 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ Hautoberfläche ab und erreichen nach 10 Jahren Werte um 130 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ Hautoberfläche. Nach 16 und mehr Jahren finden sich nur noch 108 μg Kollagengehalt/ mm^2 Hautoberfläche. Es konnte gezeigt werden, dass eine Substitutionsbehandlung mit Östrogenen den Kollagengehalt der Haut steigert. Die Zunahme des Kollagengehalts der Haut nach 6 Monaten hängt jedoch vom Kollagengehalt zu Beginn der Therapie ab [9]. Bei Frauen mit niedrigem Kollagengehalt der Haut sind die Östrogene initial therapeutisch und später prophylaktisch wirksam. Brincat [9] und Castelo-Branco [17] konnten nachweisen, dass der Kollagengehalt der postmenopausalen Haut und die Hautdicke bei Frauen mit Östrogen-Substitutionsbehandlung deutlich höher ist als bei Frauen ohne Hormontherapie. In prospektiven Studien waren die Hautdicke, der Kollagengehalt der Haut und die Knochenmasse bei Frauen erhöht, die eine Östrogen-Substitutionsbehandlung durchführten. Zudem reduziert Östrogen den Kollagenabbau und verbessert die Kollagenqualität [25,28].

Der Hautturgor wird großteils durch Mukopolysaccharide bestimmt. Ca. 25% der Gewebeflüssigkeit ist an Hyaluronsäure gebunden [26]. Im Tierversuch nahm unter Östrogenbehandlung der Hyaluronsäure- und Wassergehalt der Haut zu [7,26,46,47]. Im Rahmen einer großangelegten nationalen Studie in den USA wurden 3875 postmenopausale Frauen auf ihre Hautbeschaffenheit unter Berücksichtigung, ob eine hormonelle Substitutionsbehandlung mit Östrogenen durchgeführt wurde oder nicht, untersucht. Dabei war bei den Frauen unter Östrogensubstitution

eine signifikant geringere Faltentiefe feststellbar [21]. Aufgrund dieser Ergebnisse ist eine positive Wirkung der Östrogene gegen die Hautalterung und Faltenbildung unbestritten. Phytoöstrogene werden in Form von Cremes nur lokal appliziert und können direkt an der Haut die schwach östrogene Wirkung entfalten. Die Menge der systemischen Resorption von Phytoöstrogenen bei lokaler Applikation in Cremeform ist noch nicht untersucht, jedoch zeigen multiple Studien, dass auch bei oraler Aufnahme großer Mengen von Phytoöstrogenen, z.B. Sojabohnen, positive Effekte auf den Körper entstehen. Phytoöstrogene scheinen daher ein sanftes und risikoarmes Antiaging-Mittel zu sein.

Literatur

- Adlerkretz H, Goldin BR, Gorbach SL. Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets. *J Steroid Biochem* 1986; 25: 791–797
- Adlerkretz H, Mazur W. Phytoestrogens and western diseases. *Ann Med* 1995; 29: 95–120
- Adlerkretz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 210: 3–23
- Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Nutr* 1996; 126: 161–167
- Axelsson M, Sjoval J, Gustafsson BE. Soya – a dietary source of the nonsteroidal estrogen equol in man and animals. *J Endocr* 1982; 102: 49–56
- Bachinger HP, Morris NP, Lunstrum GP, Keene DR, Rosenbaum LM, Compton LA, Burgeson RE. The relationship of the biophysical and biochemical characteristics of type VII collagen to the function of anchoring fibrils. *J Biol Chem* 1990; 265: 10 095–10 101
- Bentley JP, Brenner RM, Linstedt AD, West NB, Carlisle KS, Rokosova BC, Mac Donald N. Increased hyaluronate and collagen biosynthesis and fibroblast estrogen receptors in macaque sex skin. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 668–673
- Bradbury RB, White DE. Estrogens and related substances in plants. *Vitamins Horm* 1954; 12: 207–233
- Brincat M, Moniz CF, Studd JWW, Darby AJ, Magos A, Cooper D. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J* 1983; 287: 1337–1338
- Brincat M, Moniz CJ, Studd JWW, Darby A, Magos A, Emburey G, Versi E. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 256–259
- Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, Trafford J, Studd W. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 123–127
- Brincat M, Kabalan S, Studd JWW, Moniz CF, Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 840–845
- Brincat M. Hormone replacement therapy and the skin: beneficial effects – the case in favor of it. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 244–249
- Callens A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 1996; 193: 189–194
- Carthew P, Lee PN, Edwards RE, Heydon RT, Nolan BM, Martin EA. Cumulative exposure to tamoxifen: DNA adducts and liver cancer in the rat. *Arch Toxicol* 2001; 75: 375–380
- Cassidy A, Bingham S, Stchell KDR. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 333–340
- Castelo-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992; 15: 113–119
- Clarkson TB, Anthony MS, Hughson CL. Estrogenic soybean isoflavones and chronic disease. Risks and benefits. *Trends Endocrinol Metab* 1995; 6: 11–16

- ¹⁹ Davis DL, Bradlow H. Can environmental estrogens cause breast cancer? *Scientific American* 1995; 10: 144–149
- ²⁰ Drane HM, Patterson DSP, Roberts BA. Oestrogenic activity of soya-bean products. *Food Cosmetics Toxicol* 1980; 18: 425–427
- ²¹ Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, Reuben DB, Gail A. Does estrogen prevent skin aging? Results from the first national health and nutrition examination survey. *Arch Dermatol* 1997; 133: 339–342
- ²² Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HHS. Potential value of plants as sources of new antifertility agents II. *J Pharm Sci* 1975; 64: 717–754
- ²³ Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie*. Berlin: Springer, 1998
- ²⁴ Fuhrmann H. *Germany in the middle ages*. Cambridge medieval textbooks. Cambridge: Cambridge University Press, 1986
- ²⁵ Garner P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 27: 303–323
- ²⁶ Grosman N. Study on the hyaluronic acid-protein complex, the molecular size of hyaluronic acid and the exchangeability of chloride in skin of mice before and after oestrogen treatment. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973; 33: 201–208
- ²⁷ Hirayama T. A large-scale cohort study on cancer risks by diet- with special reference to the risk reducing effects of green-yellow vegetable consumption. In: Hayashi Y (Hrsg.). *Nutrition Cancer*. Tokyo: Japanese Scientific Society Press, 1986
- ²⁸ Holland EF, Studd JW, Mansell JP, Leather AT, Bailey AJ. Changes in collagen composition and cross-links in bone and skin of osteoporotic postmenopausal women treated with percutaneous estradiol implants. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 180–183
- ²⁹ Husmann F. *Climacterium feminine*. 2. Aufl. Berlin: Springer, 1993
- ³⁰ Karki A, Mantyla E, Hirsimaki Y, Karlsson S, Toikkanen S, Hirsimaki P. Comparison of the effects of tamoxifen and toremifene on rat hepatocarcinogenesis. *Arch Toxol* 2000; 74: 249–256
- ³¹ Lavker M. Skin density loss in women over 50 years. Symposium at the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Genf, Okt. 2000
- ³² Lock M. Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of menopause. *Culture Med Psych* 1986; 10: 23–46
- ³³ Loewe S, Lange F, Spohr E. Über weibliche Sexualhormone. *Biochem Zeitschr* 1927; 180: 1–26
- ³⁴ Markiewicz L, Garey J, Adlerkreutz H, Gurdipe E. In vitro bioassay of nonsteroidal phytoestrogens. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993; 45: 399–405
- ³⁵ Messina M. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 1994; 21: 113–131
- ³⁶ Orfanos CE, Garbe C. *Therapie der Hautkrankheiten*. Berlin: Springer, 1995
- ³⁷ Price KR, Fenwick GR. Naturally occurring oestrogens in foods – a review. *Food Addit Contam* 1985; 2: 73–106
- ³⁸ Punnenon R, Vaajalahti P, Teisala K. Local oestriol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. *Ann Chir Gynaecol* 1987; 202: 39–41
- ³⁹ Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary prostate and colon per capita food consumption. *Cancer* 1986; 58: 2363–2371
- ⁴⁰ Sathyamoorthy N, Wang TTY, Phang JM. Stimulation of pS2 expression by diet-derived compounds. *Cancer Res* 1994; 54: 957–961
- ⁴¹ Schmidt JB. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol* 1996; 35: 669–674
- ⁴² Setchell KDR, Borriello SP, Kirk DN, Axelson M. Non-steroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone dependent disease. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 560–578
- ⁴³ Skosey JL, Damgaard E. Effects of estradiol benzoate on the degradation of insoluble collagen of rat skin. *Endocrinology* 1973; 93: 311–315
- ⁴⁴ Styles JA, Davies R, Fenwick S, Walker J, White IN, Smith LL. Tamoxifen mutagenesis and carcinogenesis in livers of lambda/lacI transgenic rats: selective influence of phenobarbital promotion. *Cancer Lett* 2001; 10: 162
- ⁴⁵ Uitto J. Biology of dermatological cells and extracellular matrix. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (Hrsg.). *Dermatology in General Medicine*. New York: Mc Graw Hill, 1993
- ⁴⁶ Uzuka M, Nakajima K, Ohta S, Mori Y. Induction of hyaluronic acid synthetase by estrogen in the mouse skin. *Biochim Biophys Acta* 1981; 673: 387–393
- ⁴⁷ Uzuka M, Nakajima K, Ohta S, Mori Y. The mechanism of estrogen-induced increase in hyaluronic acid biosynthesis, with special reference to estrogen receptor in the mouse skin. *Biochim Biophys Acta* 1980; 627: 199–206
- ⁴⁸ Wang TTY, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis* 1996; 17: 271–275