JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BARCHASCH W, BAZIAD A, FERVERS-SCHORRE B, HUBER JC, KECK K
PFERDMENGES J, WEDEGÄRTNER J

Multizentrische prospektive Studie zur Quantifizierung des HRT-Effekts auf das Bindegewebe durch Kollagenmessung mittels Osteoson(R)-Collagenoson

Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Österreich) 22-24
Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Schweiz), 26-28
Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Deutschland) 22-24

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Multizentrische prospektive Studie zur Quantifizierung des HRT-Effekts auf das Bindegewebe durch Kollagenmessung mittels Osteoson®-Collagenoson*

W. Barchasch[1], A. Baziad[2], B. Fervers-Schorre[3], J. Huber[4], K. Keck[5], J. Pferdmenges[6], J. Wedegärtner[7]

228 mit Hormonen substituierte Patientinnen wurden hinsichtlich ihrer Bindegewebseigenschaften mit 135 unbehandelten Probanden verglichen. Die Qualitätsprüfung des Bindegewebes erfolgte mit dem hochauflösenden Ultraschallsystem Osteoson®-Collagenoson (Minhorst, Deutschland). Erfaßt wurden die relativen Änderungen der Hautdickenmittelwerte für die HRT- und Kontrollgruppe numerisch und polynomisch. Es zeigte sich eine hochsignifikante Zunahme der Hautdicke von 0,071 mm ($p < 0,01$) bei hormonell behandelten peri- und postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 2 Jahren sowie eine signifikante Abnahme der Hautdicke in der Kontrollgruppe von 0,035 mm über den gleichen Zeitraum. Die Stimulierung der Kollagenneubildung und der Ausgleich eines vorhandenen Kollagendefizits durch HRT ist somit mittels HF-Ultraschall-Hautdickenmessung objektiv quantifizierbar.

Schlüsselwörter: *Bindegewebe, Kollagen, Kollagenmessung, Hormonsubstitution, Hormondefizit*

Prospective Multicentre Study for Quantification of HRT Effect on Connective Tissue by Collagen Measurement with Osteoson®-Collagenoson. *228 hormone substituted female patients and 135 unsubstituted healthy volunteers have been compared concerning the state of their connective tissue. Quality control on connective tissue was conducted with the help of the high resolution ultrasonic test equipment Osteoson®-Collagenoson (Minhorst, Germany). Relative changes of the mean values of the skin thickness have been determined numerically and polynomially. Within 2 years a highly significant increase of skin thickness (0.071 mm; $p < 0.01$) on peri- and postmenopausal women treated with hormones was measured while a significant decrease of skin thickness (0.035 mm) on the controls was measured within the same period of time. Thus, with the HF-ultrasound-skin-thickness test equipment the excitation of collagen regeneration as well as the HRT-balancing effect on collagen deficiency is quantifiable objectively.*
J Menopause 2004; 11 (1): 22–4.

Key words: *connective tissue, collagen, collagen measurement, hormone replacement, hormone deficiency*

Ziel dieser Studie war es, die Beeinflussung des Bindegewebszustandes durch eine Hormonersatztherapie (HRT) mittels Hautdickenmessung individuell, d. h. unabhängig von vorhandenen statistischen Referenzdaten, aufzuzeigen. Hierzu wurden nach gründlicher Anamnese und Bestimmung des Hormonstatus Hautdickenmessungen zur Kollagenquantifizierung an peri- und postmenopausalen Frauen, aufgeteilt in mit verschiedenen Hormonpräparaten behandelte sowie unbehandelte Probandinnen, über einen Zeitraum von 2 Jahren durchgeführt.

Kollagene bilden quantitativ und qualitativ das bedeutsamste Glykoprotein in der Grundsubstanz und bestimmen mit ihrer Multifunktionalität maßgeblich die Gewebeeigenschaften [1]. Sie nehmen durch erblich und funktionell bedingte Molekülveränderungen auch an allen pathologischen Prozessen des Bindegewebes teil [2–4].

Geschlechtshormone beeinflussen die Beschaffenheit des Binde- und Stützgewebes durch sich anabol auswirkende Effekte [5, 6]. Liegt ein Hormondefizit vor, dann verschmächtigt das Kollagen im Corium, welkt die Haut, steigt das Risiko für Knochenbrüche, läßt die Festigkeit des Sehnen- und Bandapparates nach und treten vermehrt Gefäßschädigungen, im ungünstigen Fall bis hin zu kardiovaskulären Ereignissen, auf [7–13]. Es ist deshalb vorteilhaft, daß der medizinische Benefit einer HRT im Verlauf mittels Kollagenmessung an der Haut bereits objektiv nachzuweisen ist [14–16].

Methode

Patientinnen

Insgesamt 363 Frauen im Alter von 44 bis 59 Jahren wurden in verschiedenen Zentren nach einheitlichen Gesichtspunkten untersucht. Voraussetzung war, daß die Probandinnen 6 Monate lang keinerlei hormonhaltige Präparate, auch nicht in Form von pflanzenhormonhaltiger Kosmetik, erhalten hatten, und daß die letzte Regelblutung mindestens ein halbes Jahr zurücklag. Ödematöse Patientinnen mit Lip- oder Lymphödemen jeglicher Genese wurden nicht in die Studie einbezogen. Bis auf 2 Patientinnen wurden nur Frauen berücksichtigt, die zu Beginn der Studie bereits ein meßtechnisch erfaßtes Kollagendefizit in der Dermis aufwiesen, d. h., deren gemessene Werte nicht dem statistischen Normwert laut Referenzvorgabe entsprachen.

Studienablauf

Die Patientinnen wurden in 2 Gruppen aufgeteilt

1. Hormonbehandelte (HRT-Gruppe): Zugelassen waren kontinuierlich-kombinierte Gaben von Estrogenen und Progesteron. Ausgeschlossen war die Applikation von kontinuierlich-kombinierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat (MPA).
2. Nichtbehandelte (Kontrollgruppe)

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich insgesamt auf über 2 Jahre. Vergleichsmessungen wurden, je nach Untersucher, zwei- bis viermal durchgeführt.

Substituiert wurden 228 Patientinnen (HRT-Gruppe). Nicht behandelt wurden 135 Probandinnen (Kontrollgruppe). Im Studienverlauf schieden aus der HRT-Gruppe 19 Probandinnen aus, aus der Kontrollgruppe 27. Die Studie wurde daher mit 209 Patientinnen der HRT-Gruppe und mit 108 Patientinnen der Kontrollgruppe weitergeführt.

Meßmethode

Die Qualitätsbestimmung des Bindegewebes respektive des Kollagens wurde mit einem hochauflösenden Ultraschall-Meßsystem, dem Osteoson®-Collagenoson (Min-

Aus Facharztpraxen in [1]Flensburg, [3]Köln, [5]Berlin, [6]Porta Westfalia, [7]Lübbecke, der [2]Universität von Jakarta, Indonesien, und der [4]Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien.
Korrespondenzadresse: Dipl.-Med. Jobst Wedegärtner, Facharzt für Frauenheilkunde, D-32312 Lübbecke, Bahnhofstraße 18

* Unter der Schirmherrschaft der Liga für gesunden Kollagenstoffwechsel, LIGEKO e.V., D-61440 Oberursel, Friedrichstraße 11a

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

horst), durchgeführt. Bei einer Mittenfrequenz von > 22 MHz wird die Haut als etwa 25fach vergrößertes Schnittbild dargestellt. An einer standardisierten Meßstelle am inneren Oberarm wird der Abstand zwischen Epidermis und Übergang Dermis/Subkutis gemessen. Eine spezielle Software ermittelt diesen Abstand automatisch, sodaß eine individuelle Einflußnahme auf das Meßergebnis ausgeschlossen ist.

Datenauswertung

Die absoluten Hautdickenmittelwerte sowie die Mittelwerte der individuellen Hautdickenveränderungen, sowohl von Messung zu Messung als auch in Relation zum Ausgangsbefund, wurden für beide Gruppen erfaßt. Die Signifikanz wurde geprüft und die Standardabweichungen sowie die Meßunsicherheit des herangezogenen Verfahrens ermittelt.

Ergebnisse

Im Vergleich zur Kontrollgruppe nahm die Hautdicke bei den hormonell behandelten Frauen signifikant zu. Obwohl sich die Ausgangsmittelwerte der beiden Gruppen deutlich unterschieden, waren die gemessenen Hautdickenwerte in der HRT-Gruppe nach 2 Jahren höher als in der Kontrollgruppe (Tab. 1, Abb. 1). Der Ausgangsmittelwert der Hautdicke betrug in der HRT-Gruppe 0,841 mm und stieg im Verlauf von 2 Jahren auf einen mittleren Wert von 0,936 mm an, wohingegen der Ausgangsmittelwert der Hautdicke bei den unbehandelten Frauen im Verlauf der Studie von 0,912 mm auf 0,876 mm abfiel.

Auffallend war, daß 3 Monate nach Therapiebeginn ein höherer Wert der Hautdicke als nach einem halben Jahr gemessen wurde (Abb. 1). Eine Erklärung hierfür ist die durch Hormone anfänglich bedingte Wassereinlagerung im Interstitium, die auch eine „verwässerte" Struktur im B-Bild nach sich zieht. Der eigentliche Effekt der Hormonsubstitution kann zuverlässig erst etwa nach 4 bis 6 Monaten, sowohl durch eine Hautdickenzunahme als auch durch eine Kollagenstrukturverbesserung, in der Dermis nachgewiesen werden.

Tabelle 1: Gemessene Hautdickenwerte

Jahre	Hautdicke (mm)	
	bei HRT	bei Kontrollen
0	0,841	0,912
0,25	0,882	0,920
0,5	0,854	0,915
1	0,866	0,898
1,5	0,924	0,889
2	0,936	0,876

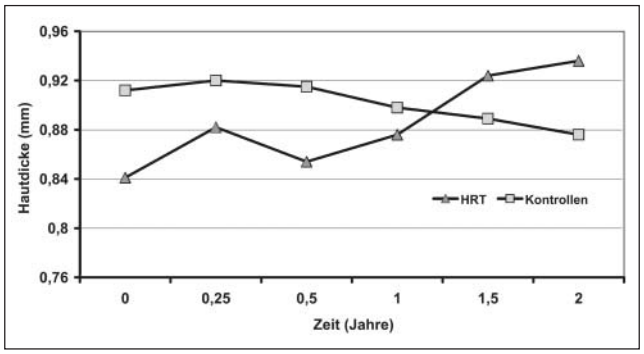


Abbildung 1: Hautdicken-Mittelwerte gemessen über 2 Jahre

Ferner wurden die relativen Änderungen der Hautdickenmittelwerte von Messung zu Messung, sowohl für die HRT- als auch für die Kontrollgruppe, numerisch und polynomisch ermittelt. Das Ergebnis, das sich aus den Differenzbeträgen der Hautdicken aus Tabelle 1 ergibt, ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die höchste individuelle Änderung der Hautdicke betrug bei einer zur HRT-Gruppe gehörenden Patientin 0,17 mm, bei 7 Probandinnen zeigte sich nach HRT keinerlei Änderung der Hautdicke. Auffallend war, daß bei 9 substituierten Frauen nach einem Jahr sogar eine geringfügige Abnahme der Hautdicke festgestellt wurde. Ursachen hierfür dürften in der genetischen Disposition der entsprechenden Probandinnen zu suchen sein.

Der positive Effekt einer Hormontherapie auf die Kollagensynthese und Bindegewebseigenschaften wird besonders deutlich, wenn die Mittelwerte der Hautdickenänderung auf die Ausgangswerte bezogen werden. Dies ist in Abbildung 3 dargestellt, die dazugehörenden Differenzwerte $\Delta\alpha$ sind links davon aufgelistet.

Wie aus Abbildung 3 hervorgeht, verbesserte sich der Hautdickenmittelwert in der therapierten Gruppe nach einem Jahr um 0,025 mm und nach 2 Jahren sogar um 0,071 mm ($p < 0,01$), während in der unbehandelten Gruppe nach einem Jahr eine im Rahmen der Zufallsschwankung liegende Hautverschmächtigung von 0,013 mm und nach 2 Jahren eine signifikante Abnahme der Hautdicke um 0,035 mm nachgewiesen wurde.

Ob die polynomische Darstellung in Abbildung 3 als besonders deutliche Herausstellung des HRT-Effektes bei peri- und postmenopausalen Frauen gegenüber der Kontrollgruppe interpretiert werden kann, hängt von der Standardabweichung und der Meßunsicherheit des verwendeten Verfahrens ab. Daher wurden abschließend aus dem vorhandenen Datenpool und mit Hilfe der t-Verteilung nach Student diese Größen berechnet.

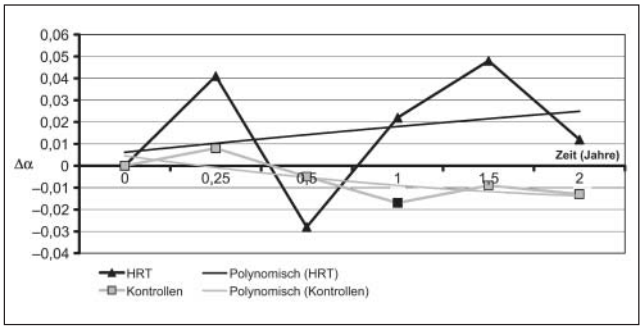


Abbildung 2: Relativänderungen der Hautdicke von Messung zu Messung

Jahre	0	0,25	0,5	1	1,5	2
Δα (HRT)	0	0,038	0,018	0,025	0,048	0,071
Δα (Kontrollen)	0	0,012	0,004	–0,013	–0,021	–0,035

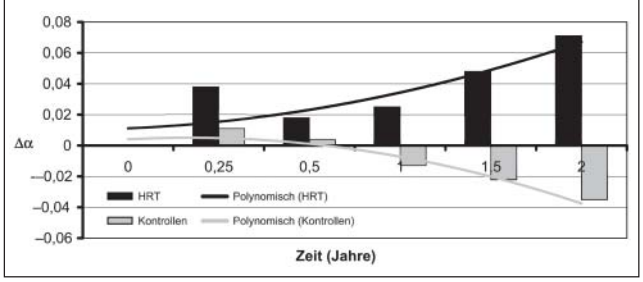


Abbildung 3: Änderungen der Hautdicke bezogen auf den Ausgangsbefund

Für die HRT-Gruppe betrug die Standardabweichung s_{HRT} = 0,035, für die Kontrollgruppe s_{Contr} = 0,041. Die Meßunsicherheit wurde für das 95 %-Vertrauensintervall berechnet. Sie betrug gemäß der hierfür definierten Zufallskomponente

$$\mu = \frac{t}{\sqrt{n}} * s \qquad \text{mit}$$

t = Testgröße des t-Tests in Abhängigkeit von n
n = Anzahl der Probanden pro Gruppe und
s = Standardabweichung

für die mittlere Hautdickenänderung $\Delta\alpha$ der HRT-Gruppe μ_{HRT} = 0,0048 und für $\Delta\alpha$ der Kontrollgruppe μ_{Contr} = 0,0077.

Die HF-Ultraschallhautmessung nimmt mehr und mehr auch für die moderne Anti-Aging-Medizin an Bedeutung zu, da Alterungsprozesse der Haut hiermit vorzeitig erkannt werden und evtl. eingeleitete Regenerierungsprozesse meßtechnisch verfolgt werden können.

Diskussion

Die Substitutionsbehandlung mit Sexualhormonen ist in erster Linie eine individuelle Therapie, die dem unterschiedlichen Hormonbedarf und der unterschiedlichen, meist altersabhängigen Verstoffwechselung bei jedem einzelnen Patienten angepaßt sein muß. Die Voraussetzung einer individuellen Hormontherapie ist die gesicherte Diagnose, die wiederum durch eingehende Anamnese, Hormonstatus und meßtechnische Erfassung der Kollagenbeschaffenheit im Bindegewebe via Hautdickenmessung mit dem Osteoson®-Collagenoson möglich ist.

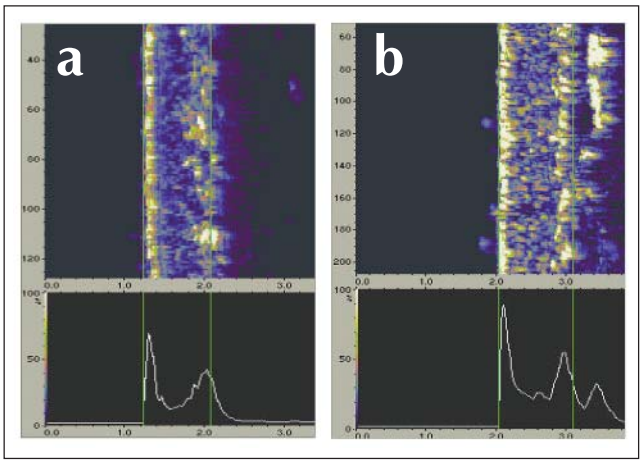


Abbildung 4: Hautstruktur einer 53jährigen Probandin vor der Therapie **(a)** und nach zweijähriger HRT **(b)**

Entscheidendes Ergebnis der hier vorgestellten Studie ist die hochsignifikante Zunahme der Hautdicke bei hormonell behandelten peri- und postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 2 Jahren.

Die in diesem Zusammenhang ermittelten geringen Werte der Meßunsicherheit von μ_{HRT} = 0,0048 und μ_{Contr} = 0,0077 zeigen, daß der Kollagenmessung an der Haut mittels hochauflösendem Ultraschall vertraut werden kann. Die gemessenen Hautdickenunterschiede zwischen HRT- und Kontrollgruppe können als positive Wirkung von Sexualhormonen auf die extrazellulären Matrixkomponenten, wie vornehmlich Kollagen und andere elastische Fasern, welche vom HF-Ultraschall wahrgenommen werden können, angesehen werden.

Das bedeutet: Die Stimulierung der Kollagenneubildung und der Ausgleich eines vorhandenen Kollagendefizits durch HRT kann durch die HF-Ultraschallhautdickenmessung objektiv quantifiziert werden. Estrogene stärken u. a. die Faserkollagene, ablesbar nicht nur an der signifikanten Zunahme der Hautdicke, sondern auch an der Strukturverbesserung in der Dermis, dargestellt im Ultraschall-B-Bild vor und nach Therapie (Abb. 4a, b).

Literatur

1. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1997.
2. Huber J. Haut- und Geschlechtsorgane. In: Endokrine Gynäkologie. Wilhelm Maudrich KG, Wien, 1998; 255.
3. Löffler G. Basiswissen Biochemie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2001.
4. Lapière C. Aging of Fibroblasts, collagen and the dermis. In: Kligman AM, Takase Y (eds). Cutaneous Aging. University of Tokyo Press, Tokyo, 1988; 47.
5. Breckwoldt M et al. Exempla endokrinologica. Bildatlas 3: Klimakterium und Pathogenese der Osteoporose. Med. Service, München, 1995.
6. Huber J. Hautveränderungen im Klimakterium. In: Klimakterium: Diagnose und Therapie. BMV, Berlin, 1995; 150.
7. Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 143–50.
8. Maheux R, Naud F, Rioux M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 642–9.
9. Chen et al. The use of high-frequency ultrasound to investigate the effect of HRT on skin thickness. Skin Research Techn 2002; 7: 95.
10. Stirn A. Relation between the collageneous system of the skin and the postmenopausal osteoporosis measured by 20 MHz-ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8: 218.
11. Baron YM et al. Carotid arterial wall changes in estrogen-treated and untreated postmenopausal women. Int J Gynecol Obstetr 1994; 100.
12. Castelo-Branco C et al. Relationship between skin collagen and bone changes during aging. Maturitas 1994; 18: 199.
13. Sator MO et al. The effect of HRT on carotid arteries: measurement with high-frequency ultrasound system. Maturitas 1998; 30: 63–8.
14. Brincat M et al. Oestrogen deficiency and connective tissues. In: Drife JO (ed). HRT and Osteoporosis. Springer Verlag, New York 1991; 47.
15. Loch EG. Ultraschall-Kollagenmessung in der Haut. Gyne 2001; 238.
16. Sator PG et al. Messung der Hautdicke mittels Hochfrequenzultraschall zur Objektivierung einer Hormonersatztherapie in der Perimenopause. Ultraschall in Med 2001; 22: 1.



Dipl.-Med. Jobst Wedegärtner

Geboren 1942. Approbation und Anerkennung als Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Jahr 1972. 1974 Sonographie-Ausbildung bei Prof. Kratochwil in Wien. Seit 1978 niedergelassener Frauenarzt in Lübbecke sowie bis 1985 Belegarzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Kreiskrankenhaus Lübbecke. 2000 Anerkennung der Fachkunde Laboruntersuchungen durch die Ärztekammer Westfalen-Lippe. Mitglied in zahlreichen Fachgesellschaften, z. B. Jugend- und Kindergynäkologie, Deutsche Gynäkologische Gesellschaft, sowie 1997 Gründungs- und seitdem auch Vorstandsmitglied der Liga für gesunden Kollagenstoffwechsel LIGEKO e.V. und 1998 Gründungs- und seitdem auch Vorstandsmitglied der GenoGyn e.G.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung



Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**