

Haut und Haare – Veränderungen ein Leben lang

Grundlagen für diagnostische und therapeutische Konzepte aus gynäkologisch-endokrinologischer Sicht

Haut und Haare sind nicht nur «Spiegel der Seele», sondern mit ihren Veränderungen oft auch ein erster Hinweis für vielerlei physische Erkrankungen. Zudem besteht eine enge Verbindung zu hormonellen Prozessen und Störungen. Hier werden Grundlagen sowie Erkenntnisse zur Östrogenanwendung bei Haut- und Kopfhaaralterung dargestellt.

ZAHRAA KOLLMANN, PETRA STUTE
UND MICHAEL VON WOLFF

Hormone beeinflussen die Haut und Hautanhangsgebilde. Die hormonelle Umstellung im Altersverlauf bringt auch Veränderungen von Haut und Haaren mit sich. Am besten bekannt sind die negativen Wirkungen der Androgene auf Talgdrüsen sowie Vellus- oder Terminalhaarfollikel. Bei entsprechender genetischer Disposition können dabei Störungen entstehen (1). Von den zahlreichen Haut- und Haarerkrankungen sind für die endokrinologische Gynäkologie folgende Störungen relevant:

- ❖ Akne
- ❖ Hautalterung
- ❖ Hirsutismus
- ❖ androgenetische Alopezie.

Im Gegensatz zu den Androgenen haben Östrogene überwiegend positive Effekte auf Haut und Haare (1). «Schwierige»

Umstände (z.B. Stress, rasch aufeinander folgende Operationen, «Crash-Diäten», Entbindungen), Mangelerscheinungen (v.a. Eisenmangel), Krankheiten (u.a. Schilddrüsenerkrankungen) sowie die Einnahme verschiedener Medikamente (z.B. Antikoagulanzen, Antikonvulsiva, β -Blocker und Lithium) beeinflussen das Haut- und/oder Haarbild häufig negativ.

Haut und Haar – Grundlagen

Anatomie und Funktion der Haut

Die Haut ist mit etwa 1,8 Quadratmetern Fläche nicht nur das grösste Organ des Menschen, sie ist auch das schwerste. Sie schützt den Körper vor Hitze, Licht, Verletzungen und Infektionen, reguliert die Körpertemperatur durch Schwitzen und kann Wasser und Fett speichern. Durch die Verbesserung der experimentellen Verfahren konnte nachgewiesen werden, dass die Haut nicht nur Zielorgan für zahlreiche Hormone ist, sondern eine selbstständige endokrine Drüse darstellt (2). Unter dem Mikroskop betrachtet, sind drei Schichten erkennbar (vgl. *Abbildung 1*):

1. Epidermis (Oberhaut):

Sie ist sehr dünn – stellenweise nur 0,1 Millimeter. Ihre oberste Schicht besteht aus abgestorbenen, verhornten Zellen, die die erste Barriere für Schadstoffe bilden. Die darunter liegende Keimschicht liefert «Nachschub» für die Hornschicht und erneuert sie etwa alle vier Wochen. Darunter liegen die Basalzellen, die Nährstoffe aufnehmen und zu verwendende Stoffe entsorgen. In dieser Basalzellschicht liegen als Aussenposten der Körperabwehr auch sternförmige Immunzellen (Langerhans-Zellen). In der Oberhaut befinden sich auch die pigmentbildenden Zellen (Melanozyten). Ihr Produkt, der Farbstoff Melanin, gibt der Haut ihren Farbton.

2. Dermis oder Corium (Lederhaut):

Die Lederhaut, das Bindegewebe unter der Oberhaut, besteht aus verschiedenen Bindegewebefasern, die dafür sorgen, dass die Haut stabil bleibt, aber gleichzeitig genügend Elastizität aufweist. Weil die elastischen Fasern ab dem 30. Lebensjahr abnehmen, wird die Haut zunehmend schlaffer. In der Lederhaut sind zudem Blut- und Lymphgefässnetze eingebettet. Die Lederhaut beherbergt auch die Hautanhangsgebilde (wie Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen) sowie zahlreiche Nervenfasern zur Tast- und Vibrationswahrnehmung.

3. Subcutis (Unterhautfettgewebe)

Das Unterhautfettgewebe besteht aus Bindegewebe und Fettzellen. Es dient als Kälteschutz und Energiespeicher.

Merksätze

- ❖ Der Haarzyklus wird von gonadalen, thyroidalen, adrenalen, hypophysären und epiphysären Hormonen kontrolliert.
- ❖ Weibliche Haarfollikel exprimieren bei gleicher frontookzipitaler Verteilung etwa 40 Prozent weniger Androgenrezeptoren als Männer.
- ❖ Eine Verbesserung der Gesichts- und Körperhaut durch lokale Anwendung östrogenhaltiger Cremes ist nur bei durch Östrogenmangel bedingten Hautveränderungen zu erwarten.
- ❖ Eine systemische Hormontherapie zur Abmilderung des Alterungsprozesses der Haut ist nicht indiziert.

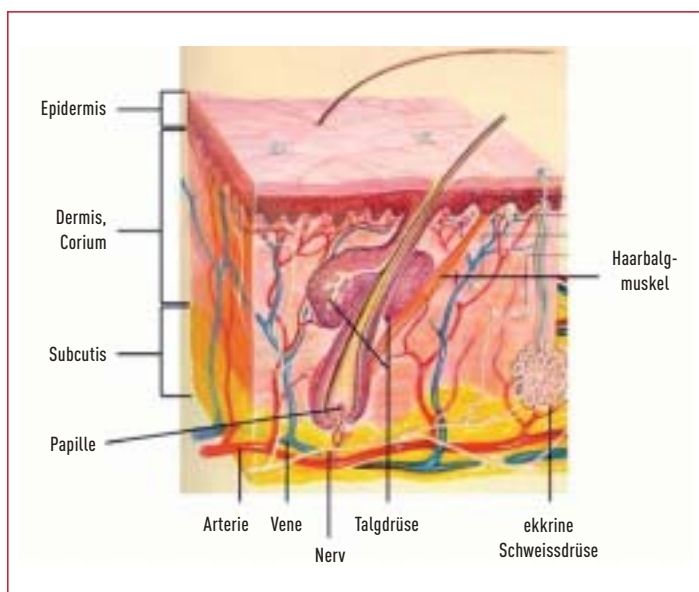


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Haut (adaptiert nach Benner, K.: Der Körper des Menschen. Augsburg, 1991)

Der Haaraufbau

Der sichtbare Teil des Haarschafts lässt sich von aussen nach innen in drei Schichten unterteilen (vgl. Abbildung 2):

- ❖ Schindelschicht (Kutikula)
- ❖ breiter Rindenteil (Kortex)
- ❖ dünnes Haarmark (Medulla).

Der Teil des Haarschafts, der unter der Oberfläche der Epidermis liegt, ist die Haarwurzel. Der Haarschaft liegt in einer länglichen Einstülpung der Epidermis, dem Haarfollikel oder Haarbalg. Der untere Teil des Haarfollikels ist die Haarzwiebel (Bulbus), diese besteht aus einer dermalen Papille und der Matrix, welche für die Zellteilung zuständig ist. Am oberen Rand der Papille finden sich zwischen den Matrixzellen die Melanozyten, die die Pigmentfarbstoffe des Haares abgeben (3).

Physiologie des Haares

Beim Menschen lassen sich – neben dem Kopfhair – verschiedene Arten von Haaren unterscheiden (1):

- ❖ *Lanugohaar*: Auch als Wollhaar bekannt, handelt es sich um das Haar des Fetus. Dieses Haar ist kurz, dünn, weich und meist nicht pigmentiert.
- ❖ *Vellushaar*: Dieses bedeckt den gesamten menschlichen Körper bis auf wenige Ausnahmen. Es ist marklos und unpigmentiert.
- ❖ *Terminalhaar*: Dieses findet sich meist bei der Geburt am behaarten Kopf sowie im Lebensverlauf als Wimpern und Augenbrauen. Das Haar ist dick und pigmentiert.
- ❖ *Sexualhaar*: Dabei handelt es sich um eine spezielle Form von Terminalhaaren, die in der Pubertät unter dem Einfluss der Androgene an bestimmten Körperarealen geschlechtsspezifisch aus Vellushaaren umgewandelt werden. Bei Frauen liegen die Areale im Bereich der Axilla- und Pubesbehaarung sowie zum kleineren Teil an den Extremitäten; bei Jungen handelt es sich um die Bart- und Körperbehaarung.

Haarzyklus

Für die Produktion neuer und das Wachstum vorhandener Haare durchlebt der Follikel den folgenden Zyklus (4):

- ❖ *Anagenphase (Wachstumsphase)*: Diese Phase ist die Phase des Wachstums des Haarschafts und der Proliferation im Bulbus. Die proliferierende Matrixzelle hat eine Zellzykluslänge von etwa 18 Stunden. Die Tochterzellen bewegen sich aufwärts und bilden den Zentralhaarschaft. Die meisten Störungen, zum Beispiel Chemotherapie, führen zu einem frühzeitigen Ende dieser Phase. Die Anagenphase dauert beim menschlichen Kopfhair 2 bis 6 Jahre, abhängig von Alter, Geschlecht und spezifischer Stelle.
- ❖ *Katagenphase (Regressionsphase)*: In dieser Übergangsphase stellt die Matrix ihre Zellproduktion und Zelldifferenzierung ein. Die Unterseite des Haarschafts wird abgerundet, und der Haarschaft bewegt sich aufwärts, bis er permanente Follikelzellen erreicht. Dabei wird die dermale Papille nicht mehr von Matrixzellen umgeben. Es kommt zu einer Apoptose der Epithelzellen im Bulbus und der äußeren Wurzelhülle (Abbildung 2).
- ❖ *Telogenphase (Ruhephase)*: Diese Phase beginnt, wenn die Apoptose der Epithelzellen abgeschlossen ist. Der Follikel ist hier in seiner Ruhephase, und die dermale Papille befindet sich in der Nähe der Wulstregion mit den Stammzellen. Mit dieser Endphase kann sich der Haarfollikel regenerieren, und eine Formation eines neuen Haarbulbus kann stattfinden. Wenn der Follikel am Ende dieser Phase nicht wieder in die Anagenphase überzugehen vermag, kann das ausgefallene Haar nicht wieder regenerieren.

Veränderungen im Hormonhaushalt, beispielsweise während und nach der Schwangerschaft oder in der Menopause, beeinflussen die Haarfollikel in dem besonders empfindlichen Haarzyklusstadium, der Anagenphase (1). Abrupt wird zur Katagen- und anschliessend zur Telogenphase übergegangen. Somit kann es zu einem verstärkten Haarausfall kommen.

Die Hautalterung

Als Hautalterung wird der komplexe biologische Prozess, das heisst die mit dem Alter einhergehende Veränderung der Haut, bezeichnet.

Unterschieden werden die *chronologische* und die *intrinsische Alterung*, wobei Letztere der genetisch gesteuerten verminderten Reagibilität der Hautzellen entspricht. Weiterhin können *extrinsische Faktoren* («Umweltalterung») die Hautalterung beschleunigen. Bei diesen Faktoren handelt es sich beispielsweise um UV-Licht, chemische Reagenzien, mechanische Belastung, thermische Faktoren, Stress, Alkohol- und Nikotinkonsum. Als ein solcher Beschleunigungsfaktor der Hautalterung setzt UV-A-Licht tief in der Dermis sogenannten Singulett-sauerstoff frei, wodurch kollagenschädigende Enzyme vermehrt synthetisiert werden, sodass die Haut an Straffheit und Dehnbarkeit verliert. In der Epidermis bewirken UV-A- und UV-B-Strahlen potenziell karzinogene Zellschäden. Die chronologische Hautalterung kommt dagegen durch eine Erschöpfung der Zellteilungsprozesse und durch eine Minderversorgung der Zellen zustande.

Die relevant sichtbare Hautalterung beginnt ungefähr ab dem 30. Lebensjahr mit zunehmender Faltenbildung (z.B. Glabellafalten, Nasolabialfalten, «Krähenfüsse», «Knitter-

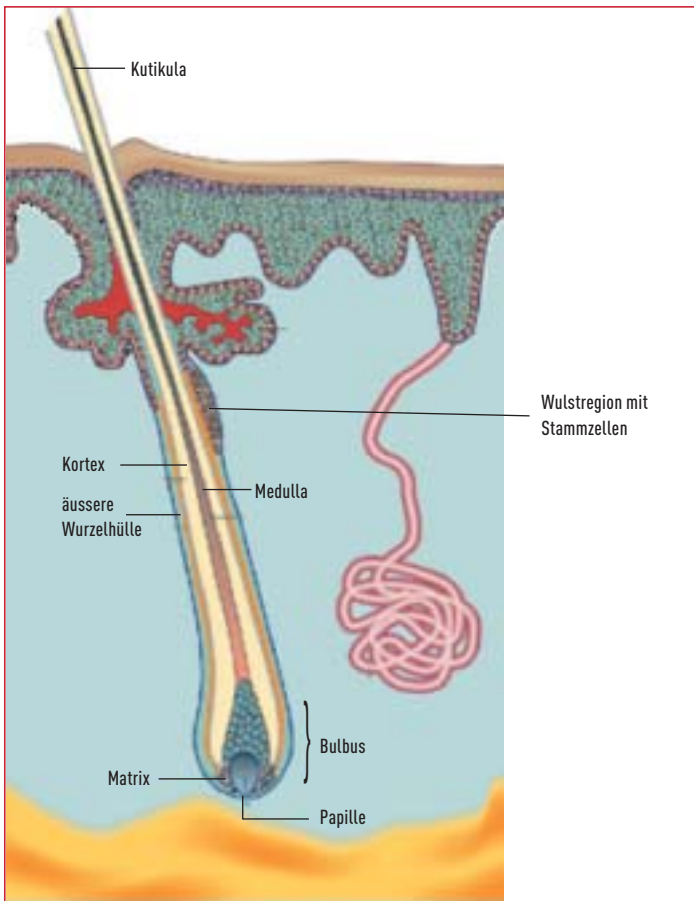


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Haaraufbaus (adaptiert nach [2])

fältchen» u.v.m.) als Folge des Feuchtigkeitverlusts. Einige Monate nach der Menopause überwiegt die zunehmende Schaffung der Haut. Diese Hauterschlaffung gilt als Folge des perimenopausalen Östrogenmangels (5). Eine direkt nach der Menopause beginnende signifikante Abnahme des Hautkollagens wurde von Castelo Branco et al. bereits 1992 nachgewiesen (6). Von den verschiedenen Kollagentypen sind Typ 1 und Typ 3 von wesentlicher Bedeutung. Typ-1-Kollagen stellt den wichtigsten Kollagentyp in der Haut des erwachsenen Menschen dar, wohingegen Typ-3-Kollagen, das ebenfalls im menschlichen Körper verbreitet ist, in fetalen Geweben vorherrschend ist. Das Verhältnis von Typ-1- zu Typ-3-Kollagen nimmt mit zunehmendem Alter ab. Dieser Verlust an Kollagen ist bei älteren Frauen deutlich sichtbar als bei älteren Männern: In den ersten 5 Jahren nach der Menopause gehen rund 30 Prozent des Hautkollagens verloren. Der durchschnittliche Abbau pro Jahr beträgt über einen Zeitraum von 20 Jahren 2,1 Prozent. Durch Östrogene kann dieser Trend reversibel gemacht und das Hautkollagen vermehrt werden. Östrogene verbessern die Synthese von Hyaluronsäure und fördern die Wasserretention. Durch Melaninanhäufungen entstehen Altersflecken. Chronologische Alterung und Östrogenmangel führen zur Erhöhung des pH-Werts in der Haut, die Lipidproduktion geht zurück, und die Proliferation von Keratinozyten ist rückläufig. Es resultiert ein langsamerer Heilungsprozess bei Hautläsionen mit erhöhter mikrobieller Kolonisation (u. eventueller

mikrobieller Invasion). Die Haut bekommt zunehmend Falten und Runzeln. Die trockene, dünnere Oberfläche neigt zu Einrissen und Pseudonarben; eine verminderte Aktivität der Talgdrüsen und der Elastizitätsverlust begünstigen mikrobielle Infektionen und Wundheilungsstörungen.

Die hormonelle Regulation des Haars

Der Haarzyklus wird von einem grossen Spektrum an Hormonen kontrolliert. Dazu zählen gonadale, thyroideale, adrenale, hypophysäre und epiphysäre Hormone. Ausserdem besitzt die pilosebaziöse Einheit alle notwendigen Enzyme wie 17β -Hydroxysteroiddehydrogenase (17β HSD), Aromatase und 5α -Reduktase für die lokale Biosynthese von Östrogenen und Androgenen aus Vorläufermolekülen. Somit existieren neben dem klassischen endokrinen auch para-, juxta-, auto- und intrakrine Signalwege. Hormone üben ihre biologische Funktion teilweise rezeptorvermittelt aus. ERA und ERB binden entweder als Homodimere ($ER\alpha$ [a]/ERA beziehungsweise $ER\beta$ [b]/ERb) oder Heterodimere (ERA/ERb) an spezifische, Östrogen-Response-Elemente (ERE) enthaltende DNA-Abschnitte oder als Monomere (ERA, ERb) an von AP1-Elementen kontrollierte Genabschnitte und aktivieren die Transkription derselben.

Der klassischen, ER-vermittelten Regulation steht der nicht genomische Regulationsmechanismus gegenüber. Hierbei wird indirekt die Transkription bestimmter Genabschnitte aktiviert, ohne dass eine DNA-Bindung der ER erfolgt. Die ER zählen zu der «Superfamilie nukleärer Rezeptoren», der auch der Progesteron-, Androgen-(AR-), Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptor angehören. Thyroideale und retinoideale Rezeptoren sind auf Strukturebene ebenfalls «Superfamilienmitglieder». ERA, ERB und AR werden von der pilosebaziösen Einheit exprimiert. Die Expressionsrate variiert jedoch in Abhängigkeit von Geschlecht, Lokalisation (okzipital versus frontotemporal) und Haarzyklus. Die okzipitalen dermalen Papillen exprimieren ERA und ERB stärker als die der Vertexregion. Die Konzentration ER-exprimierender dermalen Papillen ist bei Frauen frontal höher als bei Männern. Im Gegensatz hierzu ist die frontale AR-Expression in Haarfollikeln etwa 40 Prozent höher als okzipital. Weibliche Haarfollikel exprimieren bei gleicher frontookzipitaler Verteilung etwa 40 Prozent weniger Androgenrezeptoren als Männer.

Östrogengabe für das Haarwachstum: Kontroversen und Hypothesen

Über die unterschiedlichen Verteilungsmuster endokriner Komponenten im Bereich der Haarfollikel werden die zum Teil kontroversen Studienergebnisse zur Östrogenanwendung bei Effluvium und androgenetischer Alopezie erklärt. Beide Erscheinungen werden auf einen frühen Beginn der Katagenphase zurückgeführt. Der Hypothese nach soll die Östrogengabe die Telogenphase verkürzen und die Anagenphase verlängern. 17α -Östradiol induziert ausserdem das Enzym Aromatase, wodurch das lokale endokrine Milieu zugunsten des Östrogens verschoben wird. Allerdings fehlen randomisierte, kontrollierte Studien zum Einfluss von lokalen und systemischen Östrogenen auf die androgenetische Alopezie und das androgenunabhängige telogene Effluvium. Östrogene allein sind gemäss heutigen Erkenntnissen zufolge allerdings nicht ausreichend für ein adäquates Haarwachs-

tum: Bei der testikulären Feminisierung fehlt trotz ausreichender Östrogenspiegel die Scham- und Achselbehaarung (hairless women). Es wird vielmehr vermutet, dass Östrogene einen positiven direkten oder über Wachstumsfaktoren vermittelten indirekten Einfluss auf die «Uhr» des Haarzyklus ausüben.

Einfluss von Östrogenen auf die Haut

Für Östrogene ist die Haut das grösste nicht reproduktive Zielorgan des Organismus. Die Östrogenwirkung wird zum Grossteil über die Östrogenrezeptoren (ER) α und β vermittelt. Beide Rezeptoren weisen mit zirka 60 Prozent eine grosse Homologie auf und besitzen fast identische Bindungsaffinitäten zu den Liganden (7, 8). Die ER-Expression ist variabel und vom exprimierenden Gewebetyp abhängig. ER α wird besonders in Ovar, Uterus, Vagina, Mamma und Hypothalamus exprimiert, ER β dagegen besonders in Ovar, Hoden und Prostata, Hypothalamus und Kortex (9). *Beide Rezeptoren, ER α und ER β , sind jedoch auch in Haut und Hautanhangsgebilden nachweisbar.*

Erkenntnisse zur Östrogengabe bei Hautalterung

Eine Verbesserung der Gesichts- und Körperhaut durch lokale Anwendung östrogenhaltiger Cremes ist nur bei Hautveränderungen zu erwarten, die auf einen Östrogenmangel zurückzuführen sind, dabei ist eine Wirkung von der Expression entsprechender Östrogenrezeptoren abhängig. *Umweltalterung lässt sich durch Östrogene nicht beeinflussen*, auch wenn Studien zeigten, dass eine Therapie mit 0,05 Prozent Tretinoin passager gegen Runzelbildung nach Sonneneinstrahlung zufriedenstellende Resultate geliefert hat (10).

Zu beachten ist, dass Rezeptorendichte und -lokalisation auf Haut und Hautanhangsgebilden sowie in den Hautschichten stark differieren (11). So weist Gesichtshaut mehr ER auf als Hautpartien im Brust- und Oberschenkelbereich (12).

Die ER β -Expression wird durch Zufuhr von Östradiol in physiologischen, prämenopausalen Mengen in Keratinozyten und Fibroblasten hochreguliert und geht mit konsekutiver Zunahme der Zellproliferation einher. Zusätzlich resultiert durch die östrogeninduzierte Kollagenbildung eine Zunahme der Hautdicke. Dies konnte in randomisierten, plazebokontrollierten Studien für konjugierte Östrogene gezeigt werden. In einer retrospektiven Langzeituntersuchung mit 50 mg Estradiol und 100 mg Testosteronimplantat über 2 bis 10 Jahre wurde gezeigt, dass sich postmenopausal der Kollagengehalt um jährlich 1 bis 2 Prozent verringert und der Verlust durch eine Östrogentherapie effektiv vermindern lässt. Eine lokale Wirkung auf die Gesichtshaut mit Zunahme der Hautdicke und Abnahme der Faltentiefe lässt sich mit einer 0,3 Prozent Estriolcreme oder einer Creme mit 0,06 Prozent konjugierten Östrogenen erzielen (10).

Durch rückfettende Substanzen kann die Hautbeschaffenheit zudem verbessert werden. Auch ein Östrogeneinfluss auf die Epidermis konnte mehrfach gezeigt werden. Ältere Studien belegen eine verbesserte Hydratation unter östrogenhaltiger Hormontherapie. Dabei liegen ähnliche Ergebnisse sowohl für Frauen mit tendenziell trockener Haut als auch für unselektierte Patientinnenkollektive vor und sind vom Applikationsmodus unabhängig. Epidermale Fettzellen und Sphingolipide im Stratum corneum der Epidermis werden durch Östrogene

aktiviert, wie in Vergleichsstudien mit transdermaler Applikation von 17 β -Östradiol plus Progesteron gezeigt werden konnte.

Aktueller Stand

Die dargelegten Studien zum Einfluss von Östrogenen auf die Hautalterung sind jedoch nicht ausreichend, um eine generelle Anwendung von (systemischen) Östrogenen empfehlen zu können. Die aktuellen Leitlinien zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause besagen daher, dass eine Abmilderung des Alterungsprozesses der Haut durch die systemische Hormontherapie nicht belegt werden kann. *Sie ist auch deshalb nicht indiziert.*

Die Atrophie von Haut und Schleimhäuten mit Kollagen- und Flüssigkeitsverlust, der Rückgang von subkutanem Fettgewebe, die Nävusbildung und die erhöhte Vulnerabilität können unterschiedliche Beschwerden im Genitalbereich verursachen: so etwa *Juckreiz, Trockenheit oder Blutungen der Vaginalschleimhaut mit atrophischer Kolpitis, Pruritus der Vulva, zystourethrale Schleimhautatrophie mit abakterieller Urethritis und Zystitis, Detrusorüberaktivität, Urgeinkontinenz, Pollakisurie, Stressinkontinenz, urethrale Karunkel und nachlassende Elastizität des Beckenbodens.* Alterungsbedingte vulväre Hautveränderungen, gepaart mit Elastizitätsverlust, begünstigen Dystrophien, beispielsweise Lichen sclerosus (7). Das Vaginalepithel reagiert sehr empfindlich auf Östrogen, sodass bereits niedrige lokale Östrogengaben therapeutisch eingesetzt werden (13). ❖

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Zahraa Kollmann

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Inselspital, 3010 Bern

E-Mail: zahraa.kollmann@insel.ch

PD Dr. med. Petra Stute

Stv. Abteilungsleiterin

Prof. Dr. med. Michael von Wolff

Abteilungsleiter

Quellen:

1. Wolff H.: Endokrinologische Störungen an Haut und Haaren. In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O (Hrsg.): *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Berlin, Heidelberg; 2009: 419–441.
2. Zouboulis CC, Rabe T, Bayer C.: Sinn und Unsinn der ästhetischen Endokrinologie. *Gynäkologische Endokrinologie* 2009; 7(1): 25–32.
3. Fuchs E, Raghavan S.: Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet* 2002; 3(3): 199–209.
4. Alonso L, Fuchs E.: The hair cycle. *J Cell Sci* 2006; 119(3): 391–393.
5. Schmidt JB, Binder M, Macheiner W, Kainz C, Gitsch G, Bieglmayer C.: Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds. A pilot study. *Maturitas* 1994; 20(1): 25–30.
6. Castelo-Branco C, Duran M, González-Merlo J.: Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992; 15(2): 113–119.
7. Kuiper GG, Carlsson B, et al.: Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptor alpha and beta. *Endocrinol* 1997; 138: 863–870.
8. Taylor AH, Al-Azzawi F.: Immunolocalization of estrogen receptor beta in human tissues. *Mol Endocrinol* 2000; 24: 145–155.
9. Muramatsu M, Inoue S.: Estrogen receptors: how do they control reproductive and non-reproductive functions? *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 1–10.
10. Kuhl H.: *Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution*. 3. Auflage. 2006: 50f, 80f, 102f, 108f.
11. Thornton MJ.: The biological actions of estrogen on the skin. *Exp Dermatol* 2002; 11: 487–502.
12. Hasselquist MB, Goldberg N, Schroeter A, Spelsberg TC.: Isolation and characterization of estrogen receptor in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 76–82.
13. Stute P, Kiesel L.: Lokale Östrogentherapie in der Postmenopause. *Gynäkologische Endokrinologie* 2007; 5: 150–156.

Erstpublikation in «Gynäkologie».