

Hormone und Haarwachstum

Die Beobachtung, dass Haarwachstum und Hormone in enger Wechselwirkung zueinander stehen, geht bis in die Antike zurück, auch wenn zu diesem Zeitpunkt die Hormone als solche noch nicht bekannt waren. Nachdem die Hormone als wichtiger Faktor im Haarzyklus identifiziert wurden, bieten sich heute Therapiemöglichkeiten, über die Regulation der Hormonwirkung Einfluss auf das Haarwachstum zu nehmen.

Was den Physiologen Arnold Adolf Bert hold (1803–1861) und die Anthropologin Mildred Trotter (1899–1991) verbindet, ist die Erkenntnis über die Wechselwirkung zwischen den Hormonen und dem Haarwachstum. Der Göttinger Physiologe Bert hold wies 1849 erstmals darauf hin, dass ein Stoff existieren müsse, der von Drüsen produziert wird und an anderen Orten eine Wirkung entfaltet, indem er kastrierten Hähnen Hodengewebe einsetzte und damit das Reifen eines Hahnenkammes bewirkte. Später wurde für diesen Stoff der Begriff „Hormon“ (von griech. hormáo für „antreiben“) geprägt. Die Amerikanerin Trotter identifizierte 1924 den Haarwachstumszyklus, und seither weiß man, dass jeder Haarfollikel unabhängig von seinem Nachbarfollikel und nach dem Zufallsprinzip einen Haarzyklus durchläuft, bestehend aus einer Wachstums- (Anagen-), Regressions- (Katagen-) und Ruhe- (Telogen-)Phase, an deren Ende der Haarschaft ausgestoßen wird (Teloptose), um sich in einem neuen Haarzyklus zu regenerieren. Der Generator des zyklischen Haarwachstums liegt im Haarfollikel selbst [20], aber eine Reihe extrafollikulärer Faktoren kann die Länge der einzelnen Zyklusphasen modulieren, inklu-

sive Hormone. Die Länge der Anagenphase bestimmt die Quantität des Haarwachstums, und die meisten Störungen des Haarwachstums beruhen auf Abweichungen vom normalen Haarzyklus. Vermehrter Haarausfall (Effluvium) oder verstärkte Behaarung (Hypertrichose oder Hirsutismus) sind auf Veränderungen der Anagenphasendauer und/oder Synchronisationsphänomene des zyklischen Haarwachstums zurückzuführen [19].

Eine der ersten schriftlich verbürgten Beobachtungen eines Zusammenhangs zwischen Männlichkeit und Kahlköpfigkeit geht auf Aristoteles (384–322 v. Chr.) zurück, der feststellte: „unter allen Lebewesen sind es die Menschen, die am auffälligsten kahl werden, ... Niemand wird dies vor der Aufnahme des Geschlechtsverkehrs ... Frauen werden nicht kahl. ... Auch Eunuchen werden ... nicht kahlköpfig.“ Hamilton bestätigte 1942 den Zusammenhang zwischen Androgenen und der androgenetischen Alopezie (AGA) anhand seiner Untersuchungen an kastrierten Männern [9], und die Beschreibung einer ungewöhnlichen Form des inkompletten männlichen Pseudohermaphroditismus bei Männer mit angeborener 5 α -Reduktase-Defizienz durch Imperato-McGinley et al. 1974 [11] warf ein Licht auf Besonderheiten des Androgenstoffwechsels, die der AGA des Mannes zugrunde liegen. Erstmals bot sich die Möglichkeit der rationalen und erfolgreichen Behandlung der AGA des Mannes durch eine gezielte pharmakologische Blockade der 5 α -Reduktase an [30].

Androgene und Haarwachstum

Seit den Untersuchungen von Hamilton wissen wir, dass Androgene das Haar-

wachstum bestimmter Körperregionen beeinflussen. Hamilton erkannte, dass die vor der Pubertät durchgeführte Kastration bei Männern die Entwicklung einer AGA verhindert und dass eine Kastration nach der Pubertät das Fortschreiten einer AGA hemmt, die Alopezie aber nicht rückgängig macht. Die Androgenwirkung auf die Haarfollikel ist im Wesentlichen abhängig von der Lokalisation des Haares am Körper, wobei sich die in **Tab. 1** zusammengefassten 3 Reaktionstypen unterscheiden lassen [10].

— Bemerkenswerterweise üben die Androgene eine lokalisationsabhängige, paradoxe Wirkung auf das Haarwachstum aus.

Während Androgene im Rahmen einer AGA frontal zu Haarausfall führen, wächst Barthaar unter Androgeneinfluss. Es wird vermutet, dass die Art der Androgen-Androgenrezeptor-Interaktion die Ausprägung einer AGA moduliert und möglicherweise auch diese paradoxe Wirkung von Androgenen auf das Haarwachstum

Tab. 1 Unterschiedliche Androgenwirkung auf das Haarwachstum verschiedener Körperregionen. (Nach [10])

Androgenunabhängige Haarfollikel Wimpern und Haare der okzipitalen Kopfhaut
Androgenabhängige Haarfollikel Diese Haare entwickeln sich nur nach entsprechender androgener Stimulation (z. B. Bart)
Androgensensitive Haarfollikel Bei diesen Haaren verkürzt sich die Anagenphase des Haarzyklus unter Androgeneinwirkung, und die Terminalbehaarung bildet sich unter Hinterlassen von Vellushaaren zurück (z. B. Haare der frontalen Kopfhaut)



Abb. 1 ▲ AGA vom maskulinen Typ in der Postmenopause

erklärt. Ausgehend von der Beobachtung, dass Männer mit einem Defekt im Gen der Typ-2-5 α -Reduktase keine AGA entwickeln, wissen wir, dass das Dihydrotestosteron (DHT) ein wesentlicher Vermittler der AGA ist. Obwohl ein Teil des zirkulierenden DHT direkt gonadalen Ursprungs ist, so ist doch die periphere, d. h. in den Zielorganen stattfindende Metabolisierung von weniger potenten Androgenen zu DHT von übergeordneter Bedeutung. Der Androgenmetabolismus umfasst eine komplexe Enzymkaskade Androgen-metabolisierender Enzyme, die entweder zu DHT hin (z. B. über die 5 α -Reduktase) oder von DHT weg (z. B. über die Aromatase) führen. Bedeutsam ist, dass der Haarfollikel mit all diesen Enzymen und damit der Fähigkeit zum eigenständigen Androgenmetabolismus ausgestattet ist. Studien konnten belegen, dass die 5 α -Reduktase in der dermalen Haarpapille vorhanden ist, während die Aromatase in der epithelialen Haarwurzelscheide aktiv ist [10]. Die 5 α -Reduktase setzt Testosteron nach Eintritt in die Zielzelle zu 5 α -DHT um. 5 α -DHT hat aufgrund einer höheren Affinität zum Androgenrezeptor ein größeres androgenes Potenzial als Testosteron. Die 5 α -Reduktion des Testosterons kommt somit einer Aktivierung des Hormons gleich. Um eine AGA günstig zu beeinflussen, müsste also die Menge des lokal verfügbaren DHT vermindert werden. Gut belegt sind inzwischen die zentrale Rolle der 5 α -Reduktase und deren therapeutische Hemmung mittels Finasterid bei der AGA des Mannes und beim weiblichen Hirsutismus, umgekehrt die Rolle der Aromatase und der Haarausfall-fördernden Wirkung der Aromatasehemmer in der Therapie des Mammakarzinoms bei Frauen mit AGA.

Diese Zusammenhänge scheinen für beide Geschlechter Gültigkeit zu haben wie auch das Auftreten von AGA und Hirsutismus bei Frauen als Folge eines erhöhten Androgenspiegels bzw. einer veränderten Androgen-/Östrogenbalance.

Haarausfall bei Frauen

Im Unterschied zur AGA des Mannes mit altersabhängig fortschreitender Ausbildung von Geheimratsecken, Tonsur, Stirn- und Scheitelglatze (AGA vom maskulinen oder Hamilton-Norwood-Typ), zeichnet sich die AGA der Frau ganz überwiegend durch eine progrediente Ausdünnung des zentroparietalen Kapillitiums unter Erhaltung eines frontalen Haarkranzes aus (AGA vom femininen oder Ludwig-Typ). Diese phänotypischen Unterschiede der AGA wurden auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aktivität der Enzyme 5 α -Reduktase und Aromatase zurückgeführt [23]. Dass auch andere, weitgehend unbekannt, androgenunabhängige Faktoren eine Rolle spielen, unterstreicht die Beobachtung von AGA vom femininen Typ bei hypogonadotrophem Hypogonadismus [18], vor der Pubertät sowie – im Unterschied zum Hirsutismus – das ungenügende Ansprechen der AGA vom femininen Typ bei normoandrogenämischen Frauen auf die Behandlung mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat (CPA; [29]) oder Finasterid [21]. Schließlich können Frauen mit erhöhten Androgenspiegeln bzw. veränderter Androgen-/Östrogenbalance z. B. in der Postmenopause eine AGA vom maskulinen Typ entwickeln (▣ **Abb. 1**). Die komplexe und nur eingeschränkt vom Androgenmetabolismus abhängige Ätiologie von Haarausfall bei Frauen unterstreichen die Untersuchungen von Moltz und von Rushton et al.

Die Ätiologie von Haarausfall bei Frauen ist komplex und nur eingeschränkt vom Androgenmetabolismus abhängig

Moltz [16] untersuchte 125 Frauen mit AGA (116 vom femininen Typ, 9 vom maskulinen Typ) und fand in 29% erhöhte freie Testosteron- (fT-)Spiegel, in 28% erhöhte DHT-Spiegel, in 34% erniedrigte Östradi-

ol- (E₂-)Spiegel, in 26% erniedrigte Spiegel an sexualhormonbindendem Globulin (SHBG), in 36% erhöhte Prolaktinspiegel, in 21% pathologische Thyroidea-stimulierende-Hormon- (TSH-)Spiegel und in 48% <30 ng/ml liegende Serumferritinspiegel. Nur 6% der Frauen zeigten keinen pathologischen Befund, 26% einen pathologischen Befund und 67% 2 oder mehr pathologische Parameter. Moltz folgerte aus seinen Untersuchungen, dass nur bei einem Teil der Frauen mit AGA im peripheren Serum pathologische Veränderungen des Androgenstoffwechsels nachweisbar und die Abweichungen von der Norm häufig diskret sind. Da der fT-Spiegel nicht allein von den Androgenspiegeln abhängig ist, sondern auch vom SHBG-Spiegel, sind auch Faktoren, die zur Erniedrigung des SHBG-Spiegels führen, zu berücksichtigen, in erster Linie Östrogenmangelzustände. Östrogenmangelzustände werden häufig im Zusammenhang mit folgenden klinischen Zuständen beobachtet: Menstruationszyklusanomalien (chronisch verstärkter Blutverlust), Postpartum, Absetzen von oralen Kontrazeptiva, Peri- und Postmenopause, Hyperprolaktinämie und Hypothyreose. Haarausfall und Blutungsanomalien sind die direkte Folge der gestörten Androgen-/Östrogen-Balance. Haarausfall bei Frauen ist somit häufig das erste sichtbare Symptom einer bisher nicht erkannten Erkrankung wie Östrogenmangel, Blutungsanomalie, Eisenmangel, Schilddrüsenfunktionsstörung oder Hyperprolaktinämie, nach denen systematisch gesucht werden muss.

Rushton et al. [22] untersuchten 44 Frauen mit diffuser Alopezie (nach Ausschluss einer Schilddrüsenstörung) und verglichen sie mit 20 Normalkontrollen. Sie fanden in 54,5% von der Norm abweichende Androgenwerte [Androstendion (A-dion), Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEA-S), DHT, Testosteron (T)] bzw. SHBG-Spiegel, in 30% waren 2 dieser Parameter pathologisch, in 16% 3, in 9% 4. Diese Abweichungen unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollen. Sie fanden in 5% erhöhte Prolaktinspiegel, wiederum ohne signifikanten Unterschied zu den Kontrollen. In 72% lagen die Serumferritinspiegel <40 ng/ml, während die Kontrollen signifikant höhere Serumferritinspiegel aufwiesen; 72%

der Frauen wiesen eine erniedrigte Anagenrate auf, 72% vermehrt Telogenhaare <30 mm Länge, 67% vermehrt Vellushaare (Durchmesser <40 µm). Sie fanden keine Korrelationen zwischen den Plasmahormonspiegeln und Messparametern des Haarwachstums. Die Untersucher folgerten, dass die morphologischen Parameter identisch waren mit denen bei der AGA des Mannes (Abnahme von Haardichte, Anagenrate, Wachstumslänge und Haarschaftdurchmesser). Die Abweichungen der Androgenspiegel (A-dion, DHEA-S, DHT, T) unterschieden sich statistisch nicht signifikant von der Kontrollgruppen und korrelierten nicht mit den Messparametern des Haarwachstums. Der Androgeneinfluss scheint also eher abhängig zu sein von lokalen, haarfollikel-spezifischen Besonderheiten des Hormonmetabolismus und der Rezeptorpopulation als von den Plasmahormonspiegeln. Schließlich können zusätzliche systemische Faktoren eine Rolle spielen, z. B. ein Serumferritin-spiegel <40 ng/ml, der bei 72% der Frauen mit Haarausfall gefunden wurde.

Östrogene

Östrogene (17β-Östradiol, E₂) haben maßgeblich Einfluss auf die Physiologie der Haut und das Haarwachstum. Bekannte Östrogeneffekte auf die Haut betreffen das dermale Kollagen, die sauren Mukopolysaccharide (Turgor, Feuchtigkeit), Epidermisdicke, Vaskularisation und Wundheilung. Es mangelt jedoch an grundlegenden Kenntnissen über die genauen Wirkmechanismen und Zielzellen, die diesen Einflüssen zugrunde liegen. Die Rolle der Androgene und des Androgenmetabolismus auf das Haarwachstum und deren Erschließung hat die Östrogene bisher überschattet. Erst die jüngere Forschung an Tier und Mensch beschäftigt sich mit dem Expressionsmuster von Östrogenrezeptoren im Haarfollikel, den Effekten der Östrogene auf den Haarzyklus und Funktionen der Östrogene in der Haarbiologie [6].

Eine Reihe klinischer Beobachtungen, die die Bedeutung der Östrogene für das Haarwachstum unterstreichen, sind der Einfluss von Schwangerschaft, Postmenopause und Aromatasehemmern auf das Haarwachstum bei Frauen und der tradi-

Hautarzt 2010 · 61:487–496 DOI 10.1007/s00105-009-1890-2
© Springer-Verlag 2010

R.M. Trüeb

Hormone und Haarwachstum

Zusammenfassung

Der Zusammenhang zwischen Androgenen und androgenetischer Alopezie (AGA) sowie Hirsutismus ist gut bekannt. Entsprechend wurden erfolgreiche Therapien entwickelt, die in den Androgenmetabolismus eingreifen. Ein Zusammenhang zwischen Hormonen und Haarwachstum ist aufgrund klinischer Beobachtungen auch für Hormone jenseits des Androgenhorizontes erkennbar: Östrogen, Prolaktin, Thyroxin, Kortison, Wachstumshormon (GH), Melatonin. Bei der primären GH-Resistenz besteht dünnes Haar, umgekehrt verursacht Akromegalie Hypertrichose. Hyperprolaktinämie kann zu Haarausfall und Hirsutismus führen. Eine Teilsynchronisierung des Haarzyklus in Anagen während der Spätschwangerschaft weist auf die Östro-

genwirkung hin, Aromatasehemmer führen umgekehrt zu Haarausfall. Effluvium im Kausalzusammenhang mit Schilddrüsenfunktionsstörungen ist gut belegt. Die senile Involutionalopezie betrifft im Unterschied zur AGA die Haare diffus. Es stellt sich die Frage, ob die den Hormonthérapien im Rahmen der Anti-Aging-Medizin zugrunde liegende Hypothese des Kausalzusammenhangs zwischen der altersassoziierten Reduktion zirkulierender Hormone und einer FunktionseinbuÙe auch für die Haare gilt.

Schlüsselwörter

Hormone · Haarwachstum · Alopezie · Hypertrichose · Haaralterung

Hormones and hair growth

Abstract

With respect to the relationship between hormones and hair growth, the role of androgens for androgenetic alopecia (AGA) and hirsutism is best acknowledged. Accordingly, therapeutic strategies that intervene in androgen metabolism have been successfully developed for treatment of these conditions. Clinical observations of hair conditions involving hormones beyond the androgen horizon have determined their role in regulation of hair growth: estrogens, prolactin, thyroid hormone, cortisone, growth hormone (GH), and melatonin. Primary GH resistance is characterized by thin hair, while acromegaly may cause hypertrichosis. Hyperprolactinemia may cause hair loss and hirsutism. Partial syn-

chronization of the hair cycle in anagen during late pregnancy points to an estrogen effect, while aromatase inhibitors cause hair loss. Hair loss in a causal relationship to thyroid disorders is well documented. In contrast to AGA, senescent alopecia affects the hair in a diffuse manner. The question arises, whether the hypothesis that a causal relationship exists between the age-related reduction of circulating hormones and organ function also applies to hair and the aging of hair.

Keywords

Hormones · Hair growth · Alopecia · Hypertrichosis · Hair aging

Tab. 2 Hormone und Haarwachstum

Hormon	Unterfunktion	Überfunktion	Therapeutika
Androgene	Verminderte Körperbehaarung	AGA Hirsutismus	5 α -Reduktase-Hemmer: Finasterid (AGA des Mannes, weiblicher Hirsutismus) Antiandrogen: Cyproteronacetat (zur Behandlung der AGA bei Frauen mit Hyperandrogenämie und des weiblichen Hirsutismus)
Östrogene	AGA		Östrogensubstitution (AGA in der Postmenopause)
Prolaktin		AGA Diffuse Alopezie Hirsutismus Hypertrichose	Dopaminagonisten: Bromocriptin, Cabergolin (Hyperprolaktinämie)
Thyroxin	Diffuse Alopezie (speziell Augenbrauen)	Diffuse Alopezie (speziell Axillarbehaarung)	Thyroxinsubstitutionstherapie (Hypothyreose) Thyromimetika (AGA?) Thyreostatika (Hyperthyreose. Cave: können selbst Alopezie verursachen)
Kortison	Hyperpigmentation (M. Addison) Rarefizierung der Sexualbehaarung	AGA Hirsutismus Hypertrichose	Glukokortikosteroidsubstitution (M. Addison, adrenogenitales Syndrom)
Wachstumshormon (GH)	Hypotrichose (Laron-Syndrom) Senile Alopezie?	Hypertrichose	Rekombinantes GH (GH-Defizienz, Anti-Aging?)
Melatonin	Senile Alopezie?		Melatonin (Anti-Aging?)

AGA androgenetische Alopezie.

tionelle Gebrauch topischer Östrogene in der Behandlung der AGA der Frau.

Die Forschung hat indessen gezeigt, dass der Östrogenrezeptor β (ER β) im menschlichen Haarfollikel mit geschlechtsabhängigen Unterschieden exprimiert wird [6], dass geschlechtsspezifische und lokalisationsabhängige Unterschiede auch in der Expression des Enzyms Aromatase existieren, das die Umsetzung von Testosteron zu E₂ katalysiert [23], und dass E₂ die Anagenphase menschlicher Haarfollikel verlängert [10]. Während die klinische Wirkung systemischer Östrogene und von topisch appliziertem 17 β -Östradiol (E₂) nicht hinreichend untersucht wurden, hat sich die topische Anwendung des Stereoisomers 17 α -Östradiol (Alfatradiol) im Quervergleich zum Haarwuchsmittel Minoxidil in der Behandlung der AGA der Frau als nicht wirksam erwiesen [4].

Haarausfall und Hormone jenseits des Androgenhorizonts

Während der Zusammenhang von AGA und Hirsutismus mit dem Androgenstoffwechsel am besten verstanden ist, sind

auch Zusammenhänge zwischen Haarwachstum und Hormonen jenseits des Androgenhorizontes aufgrund klinischer Beobachtungen erkennbar (■ **Tab. 2**).

Schilddrüsenhormone

Neben Eisenmangel und unerwünschten Medikamentenwirkungen gehören Schilddrüsenfunktionsstörungen zu den häufigsten genannten Ursachen von Haarausfall.

■ Diffuser Ausfall von Kopf- und Körperhaaren kann zunächst einziges Symptom einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) sein.

Kopfhaarverlust kommt bei Myxödem in 20–50% vor, in 25% kommt es zur Rarefizierung der Augenbrauen (■ **Abb. 2**). Es besteht eine schlechte Korrelation zwischen Haarausfall und Hormonspiegel.

Haarausfall bei Hyperthyreose ist weniger gut belegt. In 60% kommt es zu einer Verminderung der Axillarbehaarung (■ **Abb. 3**). Der Haarausfall bei Hyperthyreose kann auch bedingt sein durch die Medikamente, die zur Behandlung der

Hyperthyreose eingesetzt werden, speziell die Thyreostatika Carbimazol, Thiamazol, Methyl- und Propylthioiuracil. Grundsätzlich können Medikamente, die in den Schilddrüsenstoffwechsel interferieren, zu Haarausfall führen: Jodide, Levothyroxin, Amiodaron (Antiarrhythmikum) und Lithium (Antidepressivum). Bei Schilddrüsenerkrankungen wurden auch charakteristische Trichogramme und Haarschaftveränderungen beschrieben: Im Trichogramm gilt eine Erhöhung des Anteils an Anagenwurzeln ohne Wurzelscheide (dysplastische Haare) >50% und abgebrochener Haare >15% als typisch, auch wurde bei Hypothyreose Trichorrhexis nodosa beobachtet.

Der Effekt von Schilddrüsenfunktionsstörungen auf die Kinetik des menschlichen Haarzyklus wurde bereits 1991 mittels DNS-Flow-Zytometrie von Schell et al. [24] nachgewiesen, und spätestens seitdem die Expression des Thyroxinrezeptors β_1 (TR β_1) im Haarfollikel sowie eine unter Trijodthyroin (T₃) verlängerte Überlebenszeit humaner Haarfollikelzellen in vitro gezeigt wurden [3], überraschen die klinischen Beobachtungen von Haarwuchsstörungen bei Dysthyreose nicht. Unlängst wurde auch nachgewiesen, dass humane weibliche Haarfollikel ein direktes Zielorgan für das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) darstellen [5].

Darüber hinaus bestehen komplexe Zusammenhänge und Querverbindungen zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und anderen Zuständen mit Auswirkung auf die Haare: Haare weisen bezüglich ihres Schaftdurchmessers normalerweise eine Gauß-Verteilung mit einer Spitze bei 80 μ m auf. Bei Hypothyreose sind die Durchmesser ähnlich der AGA mit bimodaler Verteilung vermindert, sodass sich die Frage stellt, ob evtl. eine AGA Voraussetzung für die akzelerierte Alopezie bei Hypothyreose ist. Derzeit befinden sich entsprechend Thyroidhormonrezeptoragonisten (Thyromimetika) zur Behandlung der AGA in Entwicklung [13]. Auf eine weitere Querverbindung wurde unlängst hingewiesen, nämlich dass eine Östrogen-therapie über eine Erhöhung des Thyroxin-bindenden Globulins zu Hypothyreose führen kann [28].

Schließlich ist eine überzufällige Assoziation zwischen Autoimmunthyreoiditis und Alopecia areata (AA) gut belegt. Während bei AA häufig niedrig-titrig zirkulierende Schilddrüsenautoantikörper ohne klinisch manifeste Schilddrüsenerkrankung nachzuweisen sind, ist v. a. bei hochtitrigen Antikörpern verschiedener Spezifitäten (anti-Thyreoglobulin, antimikrosomale Antikörper, LATS) nach einer assoziierten Autoimmunthyreoiditis zu suchen. Die Behandlung der assoziierten, ebenfalls immunologisch bedingten Schilddrüsenfunktionsstörung wirkt sich nicht auf die AA aus. Es wird aber angenommen, dass sich diese Assoziation auf die Prognose auswirkt: Ein Übergang in Alopecia totalis kommt in 10% vor, und es besteht eine Neigung zum protrahierten Verlauf. Häufig liegt der Beginn der Erkrankung im Alter >40, und Frauen sind häufiger betroffen.

Prolaktin

Beim Prolaktin handelt es sich um ein laktotropes Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen, welches das Wachstum der Brustdrüse stimuliert, zur Laktation führt und Brutpflegeverhalten auslöst (auch beim männlichen Geschlecht). Seine Sekretion erfolgt durch Vermittlung von Botenstoffen des Hypothalamus, PRH (+), PRIH (-), Dopamin (-), in einem zirkadianen Rhythmus. Normale Prolaktinwerte liegen zwischen 2 und 25 ng/ml, als Graubereich gelten 25–200 ng/ml bei Schwangerschaft, Laktation, nach intensiver Brustmanipulation, bei Hypothyreose, chronischen physischen und psychischen Stresssituationen, unter Neuroleptika, Cannabis, bei hohem Bierkonsum, nach eiweißreicher Ernährung und nach einem Orgasmus. Als pathologisch gelten Werte >200 ng/ml.

Klinisch manifestiert sich die Hyperprolaktinämie als Galaktorrhö-Amenorrhö-Symptomenkomplex mit Haarausfall, Galaktorrhö (in 30–60%), Zyklusanomalien, sekundärer Amenorrhö, Seborrhö, Akne und Hirsutismus. Zustände mit pathologischer Hyperprolaktinämie sind das Forbes-Albright-Syndrom (Hyperprolaktinämie bei Prolaktinom), Chiari-Frommel-Syndrom (persistierende Galaktorrhö und Amenorrhö nach Gravidität)

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 2 ◀ Rarefizierung der lateralen Augenbrauen bei Hypothyreose



Abb. 3 ▲ Rarefizierung der Axillarbehaarung bei Hyperthyreose

und das Ahumada-del-Castillo-Argonz-Syndrom (Hyperprolaktinämie bei Nullipara ohne Nachweis eines Prolaktinoms).

➤ **Eine Hyperprolaktinämie kann zu einem diffusen Telogeneffluvium als auch zu einer AGA und Hirsutismus führen**

Die Wechselwirkungen zwischen Prolaktin und Haarwachstum sind komplex, indem Prolaktin sowohl eine direkte Wirkung auf den Haarfollikel hat als auch eine indirekte Wirkung über eine Erhöhung von Präandrogenen der Nebennierenrinde. Eine Hyperprolaktinämie kann damit sowohl zu einem diffusen Telogeneffluvium Anlass geben als auch zu einer AGA und Hirsutismus [17]. Arbeiten von

Schmidt [25] weisen auf einen möglichen Einfluss von Prolaktin auf die AGA der Frau.

Glukokortikosteroide

Klinische Zustände mit pathologischer Glukokortikosteroidbildung und Auswirkung auf das Haar sind das adrenogenitale Syndrom (AGS) infolge 21-Hydroxylase-Defekt mit prämaturer Pubarche, Hirsutismus und AGA (in Abhängigkeit einer entsprechenden Veranlagung), die Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison) mit Rarefizierung der Sexualbehaarung und Dunkelpigmentierung der Haare (durch Erhöhung der ACTH/MSH-Spiegel) und Hyperkortizismus (Cushing-Syndrom) mit Hypertrichose der Stirn und seitlichen Wangenbereiche (Abb. 4), Hirsutismus und AGA (in Abhängigkeit einer entsprechenden Veranlagung).

Der direkte Effekt von Glukokortikosteroiden auf den Haarfollikel ist verhältnismäßig schlecht untersucht. Während die klinische Beobachtung beim Menschen die Induktion einer Hypertrichose ist, fanden Stenn et al. [27] bei der Maus, dass Glukokortikosteroide die Anagenentwicklung inhibieren und zur Katageninduktion führen. Es entspricht der Praxis vieler Dermatologen, topische Glukokortikosteroide bei akutem Effluvium einzusetzen. Guy und Edmundson [8], die erstmals 1960 das chronische (diffuse) Telogeneffluvium der Frau (CTE) beschrieben, empfehlen zur Behandlung systemische Glukokortikosteroide in pharmakologischen Dosen über zunächst 2–3 Wochen mit darauf folgender Dosisreduktion. Die Wirkung wird auf eine unspezifische Hemmung der Transkription

von Zytokinen und/oder Wachstumsfaktoren zurückgeführt, die an der Katageninduktion beteiligt sind. Vom CTE differenzialdiagnostisch abzugrenzen ist die Alopecia areata diffusa, die innerhalb der ersten 6 Monate nach Erkrankungsbeginn gewöhnlich erfolgreich mittels einer intravenösen Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt wird.

Haar im Senium

Das Haar im Senium präsentiert sich mit einer Abnahme der Pigmentproduktion (Ergrauen, Canities) und Abnahme der Haarproduktion (Alopezie; Abb. 5). Die Alterung des Haars unterliegt wahrscheinlich denselben molekularen Mechanismen wie der restliche Organismus. In Analogie zur Haut kann eine intrinsische von einer extrinsischen Haaralterung unterschieden werden, wobei im Gegensatz zur Haut bei den Haaren die intrinsischen Faktoren besser verstanden sind als die extrinsischen. Die intrinsischen Faktoren umfassen die Genetik bei der AGA und dem familiären vorzeitigen Ergrauen, die Sexualhormone bzw. Besonderheiten des Androgenmetabolismus bei der AGA, den oxidativen Metabolismus der Melanogenese und die replikative Seneszenz der Haarfollikelmelanocyten beim Ergrauen.

➤ **Von der AGA ist die senile Involutionalopezie abzugrenzen**

Von einigen Experten wird die AGA als eine organspezifische beschleunigte Alterung aufgefasst mit erhöhter Empfindlichkeit der Haarfollikelfibroblasten gegenüber oxidativem Stress [1]. Von ihr abzugrenzen ist die senile Involutionalopezie, bei der es ab dem 60. Lebensjahr zu einer diffusen Ausdünnung der Haare kommt, inklusive Axillar- und Pubesbehaarung, oft mit Verlust der natürlichen Kräuselung der Pubeshaare. Im Unterschied zur AGA weist die senile Involutionalopezie eine verminderte 5α-Reduktase-Aktivität auf, zudem haben Microarray-Analysen ein von der AGA unterschiedliches Genexpressionsprofil gezeigt [15]. Als zugrunde liegend diskutiert werden: replikative Seneszenz (Telomerver-

kürzung), programmierte Organdeletion (mit folliculärer Mikroinflammation), oxidativer Stress mit Zusammenbruch des antioxidativen Netzwerkes, verminderte Mikrozirkulation, physiologischer Mangel an Mikronährstoffen und trichotrophen Hormonen.

Postmenopausale Frauen entwickeln oft einen Damenbart oder Damenschnurrbart, da nach der Menopause die Produktion von Östrogenen abnimmt mit Absenkung von SHBG und Anstieg des Anteils an fT. Über komplexe Veränderungen im Sexualhormonmetabolismus tritt Hirsutismus auch vermehrt bei Adipositas (Androgenmetabolismus im Fettgewebe, Insulinresistenz) und chronischem Stress (Stimulation der Produktion adrenaler Hormone, Hyperprolaktinämie) auf. Adipositas und Hirsutismus werden gelegentlich im Zusammenhang mit einer Hyperostosis frontalis interna und Kopfschmerzen als sog. Morgagni-Stewart-Morel-Syndrom oder mit diabetischer Stoffwechsellaage und arterieller Hypertonie als sog. Achard-Thiers-Syndrom angetroffen. Nicht selten wirkt sich bei der AGA und bei Hirsutismus eine Hormontherapie mit partiell androgen wirksamem Gestagenanteil (z. B. Norethisteron, Levonorgestrel, Tibolon) ungünstig aus. Dasselbe gilt dosisabhängig für DHEA, das im Rahmen von Anti-Aging-Protokollen v. a. Frauen zur Stimmungsaufhellung gegeben wird.

Wachstumshormon und IGF-1

Die Bedeutung von Wachstumshormon (GH, Somatotropin) für die Haare wird ersichtlich aus der klinischen Beobachtung von Zuständen mit vermindertem bzw. vermehrtem GH. GH wirkt indirekt, indem es an den GH-Rezeptor bindet, der ein Transkriptionsfaktor ist und die Expression von IGF- („Insulin-like-Growth-Factor“-)1 erhöht. Dieses wiederum bindet an seinen Rezeptor IGF1-R, der ebenso ein Transkriptionsfaktor ist. Ist der GH-Rezeptor durch Mutationen verändert, dann sprechen die Zellen vermindert auf Somatotropin an. Man bezeichnet dies als Somatotropin-Resistenz oder Laron-Syndrom. Neben einem proportionierten Minderwuchs, der im Kleinkindalter manifest wird, zeichnet sich das



Abb. 4 ▶ Hypertrichose des Gesichts bei Hyperkortizismus

Syndrom durch Hypotrichose, Alopecia praecox und Haarschaftanomalien aus [14]. Umgekehrt kann es bei der Akromegalie zur Hypertrichose kommen.

IGF-1 ist ein Wachstumsfaktor, der strukturell dem Insulin ähnlich ist und als Wachstumsfaktor auf das Wachstum und die Differenzierung von Zellen wirkt. Seine Wirkung entfaltet IGF-1 über membranständige IGF-Rezeptoren, die in fast allen Geweben und den meisten Zelltypen nachweisbar sind. In Studien konnte ein Einfluss von IGF-1 auf die Zellproliferation und die Apoptoseverhinderung gezeigt werden. IGF-1 spielt ebenfalls eine Rolle für die Entwicklung von Haarfollikeln und das Haarwachstum. Itami und Inui [12] wiesen die Produktion von IGF-1 in der dermalen Haarpapille nach. Da IGF-1-Rezeptor-mRNS in Keratinozyten nachgewiesen werden konnte [56], wird vermutet, dass IGF-1 aus den dermalen Haarpapillenfibroblasten durch die Stimulation der Proliferation von Haarfollikelkeratinozyten Haarwachstum induzieren könnte.

Melatonin

Melatonin wurde ursprünglich als Hormon der Epiphyse identifiziert, und ihm wurde die Funktion eines Zeitgeberhormons für saisonale Biorhythmen und zur Regelung von Schlaf-Wach-Rhythmen zugeschrieben. Beobachtungen, dass Melatonin in die Regulation von Haarwachstum und -pigmentierung involviert ist, gehen bis in die 1960er-Jahre zurück, und seit den 1990er-Jahren werden dem Melatonin zudem antioxidative, antiapoptische und antikarzinogene Effekte zugeschrieben, die es zum Anti-Aging-Hormon par excellence machten. Außer der

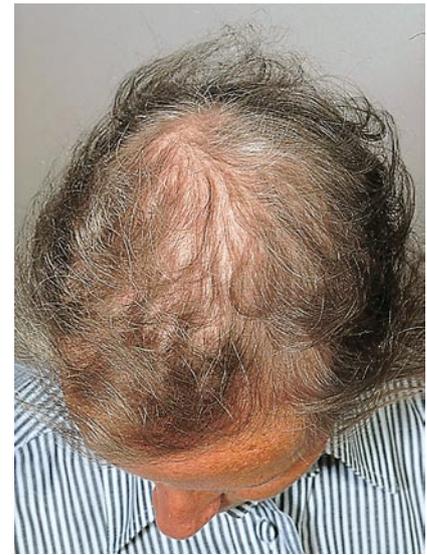


Abb. 5 ▲ Haar im Senium: Canities und diffuse Alopezie

Epiphyse wird Melatonin auch in der Retina und diversen extrakraniellen Organen inklusive Haut synthetisiert. Melatonin und Melatoninrezeptoren wurden im Haarfollikelkephel nachgewiesen. Melatonin beeinflusst jahreszeitabhängig Haarwachstum und -pigmentierung bei haarigen Tieren der nördlichen Erdhemisphäre [26].

Haar-Anti-Aging

Anti-Aging zielt darauf ab, Alterungsprozesse zu verhindern (Primärprävention), zu verlangsamen (Sekundärprävention) oder umzukehren (Tertiärmaßnahmen). Neben einer optimalen medizinischen Versorgung im Alter, d. h. Früherkennung und Therapie im Alter häufig auftretender medizinischer Probleme des Herz-Kreislauf-Systems, des Hormon-

haushaltes (z. B. Hypothyreose), des Stoffwechsels (z. B. Vitamin-B₁₂-Mangel), der Psyche (z. B. Involutionstherapie) und der Haut (z. B. Seborrhö, Ekzem, Präkanzerosen und Tumoren) basieren die Hormontherapien auf der Hypothese, dass zwischen der altersassoziierten Reduktion zirkulierender Hormone (Testosteron, Östrogene, DHEA, Thyroxin, Kortisol, GH, Melatonin) und einer FunktionseinbuÙe ein kausaler Zusammenhang besteht. Inwieweit dies auf den Zustand der Haare übertragen werden kann, ist bislang ungenügend untersucht.

Östrogene penetrieren die intakte Haut, wobei die anatomische Lokalisation, die Art des Östrogenderivats und die galenische Zubereitung eine Rolle spielen. E₂ ist das einzige Östrogen, das lokal wirksam ist. Der Wirkmechanismus topischer Östrogene besteht einerseits im Ausgleich eines Östrogenmangels, andererseits in einem Androgenrezeptorantagonismus und einer Hemmung der 5 α -Reduktase. Entsprechend ergeben sich als Indikationen für die topische E₂-Therapie einerseits Zustände, die durch Östrogenmangel charakterisiert sind, wie Vaginalatrophie und Colpitis senilis, und andererseits Zustände, die durch ein Überwiegen der peripheren Androgenwirkung bedingt sind, wie Seborrhö, Acne vulgaris und AGA.

Im Rahmen der Behandlung mit rekombinantem humanem Wachstumshormon (rhGH) berichtet Chein vom Palm Springs Life Extension Institute über ein Verbesserung von Haardicke und Haarstruktur in 38%, in einigen Fällen über Repigmentierung und bei wenigen Patienten über ein vermehrtes Haarwachstum.

➤ Für topisches Melatonin wurde eine Unterdrückung der UV-bedingten Erythemschwelle und eine Anagenratenerhöhung bei Frauen mit AGA nachgewiesen

Unlängst ist topisches Melatonin als Haar-Anti-Aging-Kosmetikum auf dem Markt gelangt: Für topisches Melatonin wurde sowohl eine Unterdrückung der UV-bedingten Erythemschwelle nachgewiesen [2] als auch eine Anagenratenerhöhung bei Frauen mit AGA [7].

Weitere Entwicklungen im Bereich des Haar-Anti-Aging auf der Basis der Hormonbehandlung bleiben abzuwarten.

Fazit für die Praxis

Der Zusammenhang zwischen AGA, Hirsutismus und ihrer Beziehung zum Androgenstoffwechsel ist ätiopathogenetisch am besten verstanden. Entsprechend sind erfolgreiche Therapiekonzepte entwickelt worden, die gezielt in den Androgenmetabolismus eingreifen. Ein Zusammenhang zwischen Haarwachstum, Haarausfall und Hormonen ist aufgrund klinischer Beobachtungen auch für Hormone jenseits des Androgenhorizontes erkennbar: Östrogene, Thyroxin, Kortison, Prolaktin, GH und Melatonin. Eine Synchronisierung des Haarwachstums in einer verlängerten Anagenphase in der Spätschwangerschaft weist auf einen Einfluss der Östrogene hin, Aromatasehemmer zur Behandlung des Mammakarzinoms führen umgekehrt zu Haarausfall. Effluvium im Kausalzusammenhang mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung ist gut bekannt: Hypothyreose führt zu diffusem Ausfall von Kopf- und Körperhaaren. Typisch für die Hyperthyreose ist eine Verminderung der Axillarbehaarung. Prolaktin kann direkt und über komplexe Wechselwirkungen mit dem Sexualhormonstoffwechsel zu Haarausfall, aber auch zum endokrinen Hirsutismus führen. Beim Laron-Syndrom besteht spärliches, dünnes Haar. Umgekehrt kann Akromegalie Ursache einer Hypertrichose sein. Was das Haar im Alter betrifft, ist die senile Involutionalopezie von der AGA zu unterscheiden. Im Rahmen von Anti-Aging-Programmen beruht eine Hormontherapie auf der Hypothese, dass zwischen der altersassoziierten Reduktion zirkulierender Hormone und einer FunktionseinbuÙe ein kausaler Zusammenhang besteht. Inwieweit dies auch für die Haare gilt, ist derzeit noch ungeklärt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R.M. Trüeb
Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich
Gloriastr. 31, 8091 Zürich
Schweiz
ralph.trueeb@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Vortrag gehalten von RMT anlässlich der 44. Tagung der DDG, 25.–28.04.2007, Dresden. Berateraufgaben für ASATONA AG, Zug.

Literatur

- Bahta AW, Farjo N, Farjo B, Philpott MP (2008) Premature senescence of balding dermal papilla cells in vitro is associated with p16(INK4a) expression. *J Invest Dermatol* 128:1088–1094
- Bangha E, Elsner P, Kistler GS (1997) Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). Influence of the application time point. *Dermatology* 195:248–252
- Billonni N, Buan B, Gautier B et al (2000) Thyroid hormone receptor β 1 is expressed in human hair follicle. *Br J Dermatol* 142:645–652
- Blume-Peytavi U, Kunte C, Krisp A et al (2007) Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Dtsch Dermatol Ges* 5:391–395
- Bodó E, Kromminga A, Bíró T et al (2009) Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. *J Invest Dermatol* 129:1126–1139
- Conrad F, Paus R (2004) Östrogene und der Haarfollikel. *J Dtsch Dermatol Ges* 2:412–423
- Fischer TW, Burmeister G, Schmidt HW, Elsner P (2004) Melatonin increases anagen hair rate in women with androgenetic alopecia or diffuse alopecia: results of a pilot randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 150:341–345
- Guy WB, Edmundson WF (1960) Diffuse cyclic hair loss in women. *Arch Dermatol* 81:205–227
- Hamilton JB (1942) Male hormone stimulation is prerequisite and an incitement in common baldness. *Am J Anat* 71:451
- Hoffman R (2004) Androgenetische Alopezie. *Hautarzt* 55:89–111
- Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T et al (1974) Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1213–1215
- Itami S, Inui S (2005) Role of androgen in mesenchymal epithelial interactions in human hair follicle. *J Invest Dermatol Symp Proc* 10:209–211
- Li JJ, Mitchell LH, Dow RL (2010) Thyroid receptor agonists for the treatment of androgenetic alopecia. *Bioorg Med Chem Lett* 20:306–308
- Lurie R, Ben-Amitai D, Laron Z (2004) Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity): a unique model to explore the effect of insulin-like growth factor 1 deficiency on human hair. *Dermatology* 208:314–318
- Mirmirani P, Karnik P (2010) Comparative gene expression profiling of senescent and androgenetic alopecia using microarray analysis. In: Trüeb RM, Tobin DJ (Hrsg) *Aging hair*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (im Druck)
- Moltz L (1988) Hormonale Diagnostik der sog. androgenetischen Alopezie der Frau. *Geburtsh Frauenheilk* 48:203–214
- Orfanos CE, Hertel H (1988) Haarwachstumsstörungen bei Hyperprolaktinämie. *Z Hautkr* 63:23–26
- Orme S, Cullen DR, Messenger AG (1999) Diffuse female hair loss: are androgens necessary? *Br J Dermatol* 141:521–523

19. Paus R (1996) Control of the hair cycle and hair diseases as cycling disorders. *Curr Opin Dermatol* 3:248–258
20. Paus R, Müller-Röver S, Botchkarev VA (1999) Chronobiology of the hair follicle: hunting the „hair cycle clock“. *Investig Dermatol Symp Proc* 4:338–345
21. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M et al (2000) Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 43:768–776
22. Rushton DH, Ramsay ID, James KC et al (1990) Biochemical and trichological characterization of diffuse alopecia in women. *Br J Dermatol* 123:187–197
23. Sawaya ME, Price VH (1997) Different levels of 5-alpha-reductase type I and II, aromatase and androgen receptor in hair follicles of human anagen and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 109:296–300
24. Schell H, Kiesewetter F, Seitel C, Hintenstern J von (1991) Cell cycle kinetics of human anagen hair bulbs in thyroid disorders determined by DNA flow cytometry. *Dermatologica* 182:23–26
25. Schmidt JB (1994) Hormonal basis of male and female androgenic alopecia: clinical relevance. *Skin Pharmacol* 7:61–66
26. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ (2005) The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J* 19:176–194
27. Stenn KS, Paus R, Dutton T, Sarba B (1993) Glucocorticoid effect on hair growth initiation: a reconsideration. *Skin Pharmacol* 6:125–134
28. Utiger RD (2001) Estrogen, thyroxine binding in serum and thyroxine therapy. *N Engl J Med* 344:1784–1785
29. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P et al (2002) Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol* 146:992–999
30. Wolff H, Kunte C (1998) Die Behandlung der androgenetischen Alopezie des Mannes mittels systemischer 5 α -Reduktase-Hemmung. *Hautarzt* 49:813–817

Möchten Sie einen Beitrag für „Der Hautarzt“ einreichen?

Wir freuen uns, dass Sie unsere Zeitschrift „Der Hautarzt“ mitgestalten möchten. Um Ihnen bei der Manuskripterstellung behilflich zu sein, haben wir für unsere Autoren Hinweise zusammengestellt, die Sie im Internet finden unter www.DerHautarzt.de (Für Autoren). Bitte senden Sie Ihren fertigen Beitrag an:



Übersichten:

Prof. Dr. Alexander Kapp
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Ricklinger Straße 5, 30449 Hannover
Tel: +49-511-9246-232
Fax: +49-511-9246-234
freimooser.martina@mh-hannover.de

Originalien, Kasuistiken:

Prof. Dr. Thomas Ruzicka
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, LMU München

Anfragen an:

Prof. Dr. Daniela Bruch-Gerharz
Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
Tel: +49-211-81-18328
Fax: +49-211-81-04905
s.gehrke@med.uni-duesseldorf.de

Weiterbildung ·

Zertifizierte Fortbildung:

Anfragen an:

Prof. Dr. Michael Meurer
Klinik und Poliklinik für Dermatologie an der Universitätsklinik Carl Gustav Carus, TU Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
meurer@rcs.urz.tu-dresden.de

Prof. Dr. Sonja Ständer
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster von-Esmarch-Str. 58 48149 Münster
sonja.staender@uni-muenster.de

Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies
Klinik für Haut-, Allergie-, Venen- und Umwelterkrankungen, Knappschafts-Krankenhaus Recklinghausen, Klinikum Vest GmbH, Dorstener Str. 151, 45657 Recklinghausen
dermatologie@kk-recklinghausen.de

Wie lautet Ihre Diagnose?:

Prof. Dr. Karin Scharffetter-Kochanek
Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie, Abteilung für Dermatologie und Allergologie, Maienweg 12, 89081 Ulm
Tel: +49-731-500-21801
Fax: +49-731-500-21870

In der Diskussion:

Prof. Dr. Alexander Kapp/
Prof. Dr. Thomas Werfel
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Ricklinger Straße 5, 30449 Hannover
freimooser.martina@mh-hannover.de

Leserforum:

Prof. Dr. Hans F. Merk
Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der RWTH, Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen
Hans.Merk@post.rwth-aachen.de

Gesundheitsökonomie:

Prof. Dr. Michael Jünger
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Fleischmannstraße 42-44, 17487 Greifswald
juenger@uni-greifswald.de

Hier steht eine Anzeige.

