

## 1. Meeting of the Work Group Dermato-Endocrinology of the ADF

Am 27. Februar 2002 hat in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin das 1. Treffen der Arbeitsgruppe Dermato-Endokrinologie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) stattgefunden. Die Arbeitsgruppe wurde vor einem Jahr auf der 28. Jahrestagung der ADF in München gegründet mit dem Ziel, einem in den letzten Jahren rapide expandierenden Gebiet innerhalb der Dermatologie Rechnung zu tragen: Die Haut als Zielorgan multipler Hormone und hormonähnlicher Mediatoren, aber auch als Produktionsstätte dieser Substanzen, deren Synthese bis vor kurzem fast ausschließlich in endokrinen oder neuroendokrinen Zellen vermutet wurde. Motto des diesjährigen wie auch zukünftiger Treffen der Arbeitsgruppe ist weniger ein spezielles Thema aus der Dermato-Endokrinologie, sondern ein breit angelegtes Programm, welches sowohl in der Thematik bewanderten als auch dem unbeteiligten Kollegen stimulierende Einblicke in die multiplen Facetten und Wechselwirkungen von Hormonen, Mediatoren und der Haut ermöglicht. Um einen fachübergreifenden Gedankenaustausch zu gewährleisten, wurden für das 1. Treffen unserer Arbeitsgruppe nicht nur Gastredner aus dem Gebiet der Dermatologie und Andrologie, sondern auch Vertreter verwandter Disziplinen, d.h. Herr Prof. Dr. Dr. h.c. T. Rabe, Heidelberg, Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, und Prof. Dr. S. R. Bornstein, Düsseldorf, Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, gewonnen. Nach Begrüßung der ca. 100 Teilnehmer durch Prof. Dr. Prof. h.c. C. E. Orfanos wurden von insgesamt 18 Gastrednern „Trends and Highlights“ innerhalb der Dermato-Endokrinologie präsentiert, die sich um die Themenschwerpunkte Glukokortikoide (Prof. Dr. M. Schäfer-Korting, Berlin), Sexualhormone und Xenööstrogene (Prof. Dr. T. Rabe, Heidelberg; Dr. M. Placzek, München; Dr. T. Monsees, Gießen; Prof. Dr. C.

Bieglmeyer, Wien), Vitamin D (Dr. J. Reichrath, Homburg; Dr. B. Lehmann, Dresden), Leptin und Haut (Dr. M. Podda, Frankfurt), Bedeutung von Hormonen und Nitrooxid für den Haarfollikel (PD Dr. R. Hoffmann, Marburg; Prof. Dr. R. Paus, Hamburg; Prof. U. Blume-Peytavi, Berlin), immunadrenale Wechselwirkungen bei der Entzündung (Prof. Dr. S. R. Bornstein, Düsseldorf), biologische Wirkungen von Neuropeptiden auf Hautzellen (Prof. Dr. Ch.C. Zouboulis, Berlin; Dr. M. Böhm, Münster) und therapeutisch-hormonelle Optionen bei der Hautalterung (Prof. Dr. J. Schmidt, Wien; Dr. B. Ritter, Düsseldorf; Dr. T. W. Fischer, Jena), gruppierten. Auf reges Interesse ist außerdem ein Vortrag von Herrn S. Bühling, München, gestoßen, der sich über juristische Aspekte zur Patentierbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse beschäftigte. In einer Pressekonferenz, an der Prof. Dr. W. Sterry, Berlin, Präsident der DDG; Prof. Dr. H. P. M. Gollnick, Magdeburg, Generalsekretär der DDG; Prof. Dr. Dr. h.c. T. Rabe, Prof. Dr. S. R. Bornstein; Prof. Dr. Ch. C. Zouboulis und 35 Journalisten der Fach- und Tagespresse teilnahmen, wurden die Ziele der DDG, ihre Kooperation mit anderen Fachgesellschaften auf dem Gebiet der Dermato-Endokrinologie und das Arbeitsgebiet der Arbeitsgruppe Dermato-Endokrinologie präsentiert. Darüber hinaus wurden in einem 2-stündigen Journalisten-Workshop die wichtigsten Themen des Treffens von Dr. B. Ritter, Düsseldorf; Dr. K. Krüger, Berlin und Dr. J. R. Turnbull, Berlin, analysiert und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Zum Abschluss des Treffens fand eine kulturelle Abendveranstaltung im „Hamburger Bahnhof“, Museum für zeitgenössische Kunst, statt, die einen fachübergreifenden Gedankenaustausch zwischen den Vortragenden und den Journalisten auch bei der abendlichen Betrachtung und Reflektion der einzigartigen Museumsexponate ermöglicht hat und die, wie auch die Tagung, durch die Firma Vichy großzügig unterstützt wurde.

Arbeitsgruppe Dermato-Endokrinologie der ADF der DDG, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, UKBF, FU Berlin

### Institutsangaben

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. C. Zouboulis (Sprecher), Dr. M. Böhm (stellvertr. Sprecher) · Arbeitsgruppe Dermato-Endokrinologie der ADF der DDG · Klinik und Poliklinik für Dermatologie, UKBF, FU Berlin · Fabeckstraße 60–62 · 14195 Berlin · E-mail: zouboulis@medizin.fu-berlin.de

### Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 251–254 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Die Termine für das 2. und 3. Treffen der Arbeitsgruppe Dermato-Endokrinologie der ADF der DDG stehen inzwischen fest: Das 2. Treffen wird am 26. Februar 2003 in Frankfurt/Main stattfinden, das 3. Treffen im Februar 2004 in Dresden, d. h. an den jeweiligen Orten der ADF-Tagungen. Um möglichst vielen Wissenschaftlern die Teilnahme an dieser Veranstaltung zu ermöglichen, wurde festgelegt, die Arbeitsgruppentreffen, wie beim 1. Treffen, jeweils einen Tag vor Beginn der ADF-Tagung zu veranstalten. Wir möchten hiermit alle Interessenten zum nächsten Treffen der Arbeitsgruppe herzlich einladen unter dem Motto „Das nächste Treffen soll noch besser werden als das letzte“.

### Zusammenfassungen der Vorträge des 1. Treffens der AG Dermato-Endokrinologie

#### Expression und Funktion des Vitamin-D-Rezeptors bei hyperproliferativen Hauterkrankungen **Jörg Reichrath, Universität Homburg**

Die Haut stellt nicht nur den Syntheseort, sondern auch ein Zielgewebe für biologisch aktive Vitamin-D-Metabolite dar. Vitamin-D-Analoga werden in den letzten Jahren mit großem Erfolg zur Behandlung von hyperproliferativen Hauterkrankungen wie der Psoriasis vulgaris eingesetzt, wobei deren antiproliferative und differenzierungsinduzierende Wirkung über die Bindung an ein hochaffines, intranukleäres Rezeptorprotein (den Vitamin-D-Rezeptor) vermittelt wird. Der Vortrag erörterte den heutigen Kenntnisstand über Expression und Funktion des Vitamin-D-Rezeptors bei hyperproliferativen Hauterkrankungen, zusätzlich wurden neue Perspektiven für deren Behandlung mit Vitamin-D-Analoga aufgezeigt.

#### Hormonell aktives Calcitriol **Bodo Lehmann, TU Dresden**

Das Hormon Calcitriol spielt sowohl im Mineralstoffwechsel als auch bei der Regulation von Wachstum und Differenzierung einer Vielzahl von Zellen eine zentrale Rolle. Der Gruppe gelang erstmalig der Nachweis der mehrstufigen UVB-induzierten Synthese von Calcitriol aus 7-Dehydrocholesterol in epidermalen Keratinozyten. Dieser neue Stoffwechselweg kann für die Regulation biologischer Prozesse in der Haut von erheblicher Bedeutung sein.

#### Leptin und Haut

##### **Maurizio Podda, Universität Frankfurt**

Das *ob*-Genprodukt Leptin ist als sättigungsregulierendes Protein charakterisiert worden, welches vorwiegend in Adipozyten gebildet und in die Blutbahn abgegeben wird. Der Verlust des funktionellen Leptinsystems in „fettsüchtigen“ obese/obese *ob/ob*-Mäusen ist mit einer schweren Wundheilungsstörung assoziiert. Systemische oder topische Applikation von Leptin führt zu einer deutlich verbesserten Reepithelisierung von Exzisionwunden in *ob/ob*-Mäusen und zu einer rascheren normalen Wundheilung in Wildtyp-Mäusen. Weiter konnte nachgewiesen werden, dass Leptin *in vitro* über den *jak*-STAT und den ERK-Signaltransduktionsweg zu einer Proliferation sowohl muriner als auch humaner Keratinozyten führt.

#### Glukokortikoide und Haut

##### **Monika Schäfer-Korting, Freie Universität Berlin**

In dem Beitrag wurden neueste wissenschaftliche Erkenntnisse zur Wechselwirkung dieser wichtigen antiinflammatorischen und immunsuppressiven Pharmaka mit ihren intrazellulären Rezeptoren und den damit aktivierten Signalwegen dargestellt. Ferner wurde aufgezeigt, wie die Nutzen/Risiko-Relation einer „Kortison“-Behandlung der Haut durch innovative Wirkstoffträger weiter verbessert werden kann.

#### Wirkung von Umwelttoxinen auf die Hormon-Sekretion testikulärer Zellen

##### **Thomas Monsees, Universität Gießen**

Umweltschadstoffe können Samenproduktion und Hormon-Balance bei Säugern beeinträchtigen, wobei Sertoli-Zellen und Leydig-Zellen als testikuläre Ziele auftreten. In einem In-vitro-Testsystem wurde nachgewiesen, dass verschiedene Noxen spezielle Funktionen dieser Zellen verändern. Dies könnte zu einer Verschlechterung der männlichen Fertilität führen.

#### Hyperandrogenämie der Frau

##### **Thomas Rabe, Universität Heidelberg**

Hyperandrogenämie der Frau äußert sich im Auftreten von so genannten Androgenisierungserscheinungen wie Akne, Alopecia (Haarausfall), Hirsutismus (vermehrte Körperbehaarung). Die Ursache hierfür ist eine vermehrte Bildung männlicher Geschlechtshormone durch Ovar und Nebenniere bzw. ein erhöhtes Ansprechen der so genannten Endorgane. Nach Ausschluss der seltenen androgenproduzierenden Tumoren von Ovar und Nebenniere kann eine symptomorientierte Lokaltherapie oder systemische Therapie mit Antiandrogenen (je nach Lebensalter prämenopausal in Kombination mit oralen hormonalen Kontrazeptiva, postmenopausal als Kombinationspräparate mit natürlichen Östrogenen) in Betracht kommen.

#### Steroidmetabolismus im Haarfollikel

##### **Rolf Hoffmann, Universität Marburg**

Die androgenetische Alopezie ist bei Frauen und Männern die häufigste Form des Haarausfalls. Wenngleich sich der Haarausfall bei Frau und Mann klinisch unterschiedlich manifestiert, so sind dennoch die zugrunde liegenden, zur Alopezie führenden Pathomechanismen dieselben. Es kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund genetischer Prägung bestimmte Haarfollikel am Kapillitium eine verstärkte Sensitivität gegenüber Androgenen aufweisen. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben eine Vielzahl pathophysiologisch bedeutsamer Erkenntnisse über die Ausstattung humaner Haarfollikel mit Androgenrezeptoren und androgenmetabolisierenden Enzymen hervorgebracht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Haarfollikel mit den Enzymen ausgestattet ist, um alle relevanten Androgene zu verstoffwechseln. Neben der schon jetzt praktizierten Hemmung der 5 $\alpha$ -Reduktase ergeben sich somit theoretisch noch weitere Möglichkeiten, um androgenetischen Haarverlust auf Enzymebene zu behandeln.

## **Hormonelle Kontrolle des Haarwuchses – „Beyond the androgen horizon“**

**Ralf Paus, Universität Hamburg**

Seit Jahrzehnten ist die hormonell ausgerichtete Haarforschung ausgesprochen „androgenozentrisch“. Andere, möglicherweise für normalen und/oder krankhaften Haarwuchs ebenfalls bedeutsame Hormone (wie z. B. Schilddrüsenhormone, Östrogene, CRH, Prolaktin und ACTH) sind dabei in der Forschung im Vergleich zu Androgenen entschieden zu kurz gekommen, erleben aber gerade eine gewisse Renaissance. Der Vortrag stellte den Haarfollikel als eine erstaunlich produktive Fabrik für solche Hormone vor und gab einen Überblick über bisher viel zu wenig beforschte, aber haarbiologisch interessante hormonelle Haarwuchsmodulatoren, von denen man aufgrund jüngerer Arbeiten vermuten darf, dass ihre Manipulation für die zukünftige Therapie von Haarwuchsstörungen bedeutsam werden könnte.

## **Hormone und NO: Ihre Bedeutung im Haarfollikel**

**Ulrike Blume-Peytavi, Humboldt Universität zu Berlin**

Stickstoff (NO) ist als ein wichtiger Mediator in verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen der Haut identifiziert worden, zum Beispiel ist es beteiligt an der Regulation des Blutflusses, der Melanogenese, der Wundheilung und in verschiedenen hyperproliferativen Hauterkrankungen. Jedoch ist bisher wenig über die Bedeutung von NO und seine Regulation in verschiedenen Zellpopulationen des menschlichen Haarfollikels bekannt gewesen. Wir konnten erstmalig die Bedeutung von NO im menschlichen Haarfollikel nachweisen und zeigen, dass die endotheliale NOS als ein konstitutives Enzym hauptverantwortlich für die physiologische Rolle von NO im Haarfollikel ist, wohingegen die Hochregulation der NO-Produktion durch Androgene über die Stimulation der induzierbaren NOS-Expression ausgelöst wird. Diese Befunde unterstützen die mögliche Bedeutung von NO in der Pathogenese androgenabhängiger Erkrankungen wie zum Beispiel der androgenetischen Alopezie, der Hypertrichose oder der Akne.

## **Immunadrenale Wechselwirkungen beim entzündlichen Prozess**

**Stefan R. Bornstein, Universität Düsseldorf**

Die Nebenniere ist das klassische Stressorgan des Menschen, in dem vor allem Kortisol, DHEA und Adrenalin gebildet wird. Störungen dieser Hormonsysteme sind mit charakteristischen klinischen Stigmata der Haut und anderer Organe verbunden. Die Wechselwirkungen von Immunsystem und Nebenniere spielen insbesondere bei allen Formen der Entzündung eine wichtige Rolle und bilden die Voraussetzung für eine adäquate Reaktion unseres Organismus auf Stress durch Umwelt und Krankheit.

## **CRH: Ein parakrines/autokrines Hormon mit homeostatischer Aktivität auf die sebozytäre Lipidsynthese**

**Christos C. Zouboulis, Freie Universität Berlin**

Die Talgdrüse ist an der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde (HHN)-ähnlichen Funktionsachse der Haut beteiligt, da sie Rezeptoren für  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -Endorphin, VIP, Neuropeptid-Y, CGRP und darüber hinaus CRH, das meist proximale Molekül der HHN-Achse, exprimiert. Im Gegensatz zu  $\alpha$ -MSH und CGRP, die nicht in Sebozyten synthetisiert werden, aber eine antientzündliche Wirkung zeigen, wird CRH in Sebozyten produziert und reguliert die Lipidsynthese und die Expression des Enzyms  $3\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase/ $\Delta^5-4$  Isomerase, das den Me-

tabolismus von DHEA zu Testosteron ermöglicht. Testosteron und Wachstumshormon hemmen die Expression der CRH-Rezeptoren und wirken somit als CRH-Antagonisten. Diese Befunde zeigen eine Rolle von CRH bei der Entwicklung von Akne, Seborrhö, androgenetischer Alopezie, Hautalterung und Hautxerose.

## **Bedeutung der Melanokortine in der Biologie mesenchymaler Zellen der Haut**

**Markus Böhm, Universität Münster**

Melanokortin-Rezeptoren wurden in der Haut ursprünglich nur auf Pigmentzellen vermutet. Wir zeigen die Präsenz solcher Rezeptoren auch auf Bindegewebszellen der Haut, d. h. in Fibroblasten und dermalen Papillenzellen des Haarfollikels. Durch die Fähigkeit von Melanokortinen, in diesen Zellen die Kollagensynthese zu unterdrücken, ergeben sich neue pathogenetische Konzepte und innovative therapeutische Ansatzpunkte bei fibrotischen Erkrankungen der Haut und möglicherweise auch anderer Organe des Menschen.

## **Patentierbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse**

**Stefan Bühling, TBK Patent, München**

Die Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung (= Erfindungen) und das Recht auf ein Patent gehören zunächst dem Erfinder, das Arbeitnehmererfindergesetz regelt aber speziell die Rechte an Erfindungen von „an Hochschulen Beschäftigten“. Das Forschungsergebnis kann sich noch im „Entdeckungsstadium“ befinden, muss also noch keine fertige Erfindung sein. Praktische Möglichkeiten wurden aufgezeigt, wie gerade in der anwendungsorientierten Forschung bei noch nicht endgültig konkretisierten Erfindungen Patentrechte gesichert werden können.

## **Adrenogenitales Syndrom und Akne**

**Marianne Placzek, LM Universität München**

Akne entsteht durch Zusammenwirken mehrerer Ursachen. Manchmal ist das adrenogenitale Syndrom, bedingt durch Überschuss an Androgenen, Auslöser der Erkrankung. Jüngste klinische Beobachtungen an der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität zeigen, dass vor allem solche Aknepatienten Androgenstörungen aufweisen, bei denen die Krankheit besonders schwer verläuft, bei denen die Akne über das 30. Lebensjahr hinaus anhält oder bei denen eine sonst hochwirksame Behandlung mit Retinoiden versagte. Die Therapie besteht zusätzlich zur üblichen Aknebehandlung in niedrig dosierter Gabe von Glukokortikoiden zur Ausschaltung der kompensatorischen Überstimulation der Nebennierenrinde.

## **Hormonelle Optionen bei endogenem Hautaltern**

**Jolanta Schmidt, Universität Wien**

Hormonell bedingtes Hautaltern ist überwiegend durch reduzierte Hautfeuchtigkeit und Verlust der Hautfestigkeit und -elastizität charakterisiert und steht bei Frauen in zeitlicher Korrelation zur Menopause. Wenige Monate nach Einsetzen einer Hormonsubstitution verbessern sich die genannten Hautqualitäten signifikant. Es gibt auch Hinweise auf die Reduktion von Hautfalten durch die Anwendung östrogenhaltiger Externa. Es ist anzunehmen, dass für den Alterungsprozess der Haut im höheren Lebensalter aber auch reduzierte Einflüsse anderer Hormone (Androgene, Schilddrüsenhormone, Wachstumshormon) eine Rolle spielen.

**5 $\alpha$ -Reduktase-Aktivität von Hautzellen****Christian Bieglmeyer, Universität Wien**

Hauterkrankungen (Talgüberproduktion, Akne, Haarausfall) können durch eine überschießende Wirkung des Hautenzym 5 $\alpha$ -Reduktase entstehen, das Testosteron zum biologisch wirksameren Dihydrotestosteron umwandelt. Daher haben wir die Wirkung verschiedener Medikamente und Naturstoffe auf die Enzymaktivität von Fibroblasten- und Keratinozyten-Zelllinien untersucht und beobachtet, dass Medikamente (Finasterid, Isotretinoin und Suramin) die Enzymaktivität von Keratinozyten, aber nicht von Fibroblasten hemmte. Naturstoffe, die sich für lokale Anwendung eignen (Catechin-Gallate [grüner Tee] und das Isoflavonoid Biochanin A [Kamille]), wiesen unabhängig vom Zelltyp eine geringe Inhibitorwirkung auf.

**Wirkung von topisch applizierten Phytöstrogenen:****Eine klinische multizentrische Studie****Barbara Ritter, Fa. Vichy, Düsseldorf**

In der vorliegenden multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit von topisch applizierten Phytöstrogenen in 8 verschiedenen Kliniken in Frankreich, Italien, Spanien, Deutschland und der Schweiz an insgesamt 234 Frauen in einem Zeitraum von 3

Monaten untersucht. Die instrumentalen Messungen mit dem Densi-Score<sup>®</sup> zeigen bereits nach 1-monatiger Anwendung eine signifikante Verbesserung der Hautdicke, die sich kontinuierlich bis zum Schluss der Studie fortsetzt. Die klinischen Auswertungen der Forscher und die Selbstbeurteilungen der Frauen sind übereinstimmend und beweisen parallel zu den instrumentalen Messungen signifikante Verbesserungen aller erfassten Parameter sowohl im Gesicht als auch am Hals.

**Wirkung von Melatonin auf Hautalterung und Haarwachstum****Tobias W. Fischer, Universität Jena**

Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) ist ein von der Glandula pinealis in zirkadianer Rhythmik sezerniertes Neurohormon mit Wirkung auf den Schlaf-Wach-Rhythmus, auf die Immunobiologie und den Alterungsprozess. Es besitzt antioxidative Eigenschaften, die bei der UV-induzierten Radikalbildung beobachtet werden können. Dies wirkt sowohl der akuten UV-Reaktion als auch dem chronischen Prozess des Photoaging entgegen. Darüber hinaus sind sowohl in vitro als auch klinisch haarwachstumsfördernde Eigenschaften von Melatonin festgestellt worden.