

# Einfluss von Melatonin auf die Physiologie des Haares

**In den letzten 10 Jahren wurde eine zunehmende Evidenz geschaffen, die zeigt, dass Melatonin eine wesentliche Rolle in der Biologie der humanen Haut spielt – sei es als endogener Regulationsfaktor innerhalb des melatoninergen kutan-funktionellen Systems [76, 77], sei es als potentes UV-protektives Antioxidans im Rahmen des melatoninergen antioxidativen Systems (MAS; [26, 27, 28, 29]) oder als onkostatische Substanz bei Melanomzellen [30]. Zur Rolle von Melatonin als aktives Hormon bzw. als Wachstums- und Pigmentierungsregulator in der Biologie des Haares gibt es aus zahlreichen tierexperimentellen Studien eine Fülle von Erkenntnissen, die durch Studien-erkenntnisse zur Rolle von Melatonin auf die Physiologie des humanen Haares ergänzt werden.**

Melatonin ist eine phylogenetisch sehr alte Substanz, die 1958 von Aaron B. Lerner als Hormon der Zirbeldrüse identifiziert wurde [49] und ursprünglich v. a. als Zeitgeberhormon für saisonale Biorhythmen, zur Regelung von Schlaf-Wach-Rhythmen und als Anti-Jetlag-Substanz bekannt wurde [3, 8, 36, 48]. Unabhängig von seinen hormonellen Eigenschaften wurde Melatonin 1993 als sehr potentes Antioxidans, vergleichbar mit Vitamin E und C identifiziert [16, 23, 26, 56, 81]. Beobachtungen, dass Melatonin in die Regulation von Haarwachstum und -pigmentierung involviert ist, gehen bis in die späten 1960er-Jahre zurück und haben Chronobiologen, Tierwissenschaftler, Tierärzte, Endokrinologen,

Dermatologen und Wissenschaftler in der wollproduzierenden Industrie über Jahrzehnte beschäftigt und zu mannigfaltigen Fragestellungen inspiriert [40, 42, 48, 51, 55, 59, 68, 69, 71].

Während die Bedeutung von Melatonin mittlerweile in verschiedenen Organsystemen einschließlich der Haut systematisch untersucht worden ist [7, 9, 10, 20, 27, 28, 43, 79, 84], ist die Kenntnis der Rolle von Melatonin auf die Biologie des Haares trotz zahlreicher Arbeiten zwar umfangreich (zusammengestellt in [25]), aber in Bezug auf die Physiologie des humanen Haarfollikels wenig schlüssig und nicht vollständig geklärt. Dennoch ist aus dem tierwissenschaftlichen Bereich, v. a. im Hinblick auf die Wollindustrie, hinlänglich bekannt, dass Melatonin die Woll- und Kaschmirproduktion steigern kann, die Entwicklung und Zyklusregulation des Deckfells, des Fellwechsels und der Fellfarbe modulieren kann und in einigen Spezies als potenter neuroendokriner Regulator die saisonalen Tageslicht-periodischen und Reproduktionsphasen-abhängigen Schwankungen des Tierhaares beeinflusst [31, 41, 58, 59].

Vor diesem Hintergrund ist es Ziel der Übersichtsarbeit, die verfügbaren Kenntnisse über die spezies-, rezeptor- und konzentrationsabhängigen teilweise widersprüchlichen Wirkungen von Melatonin auf Pigmentierung und Wachstum des Haarfollikels in eine sinnvolle Logik einzuordnen und daraus den aktuellen Stand des Wissens zum Einfluss von Melatonin auf die Physiologie des humanen Haares v. a. auch in Bezug auf klinisch relevante Situationen darzustellen.

## Melatoninbiologie

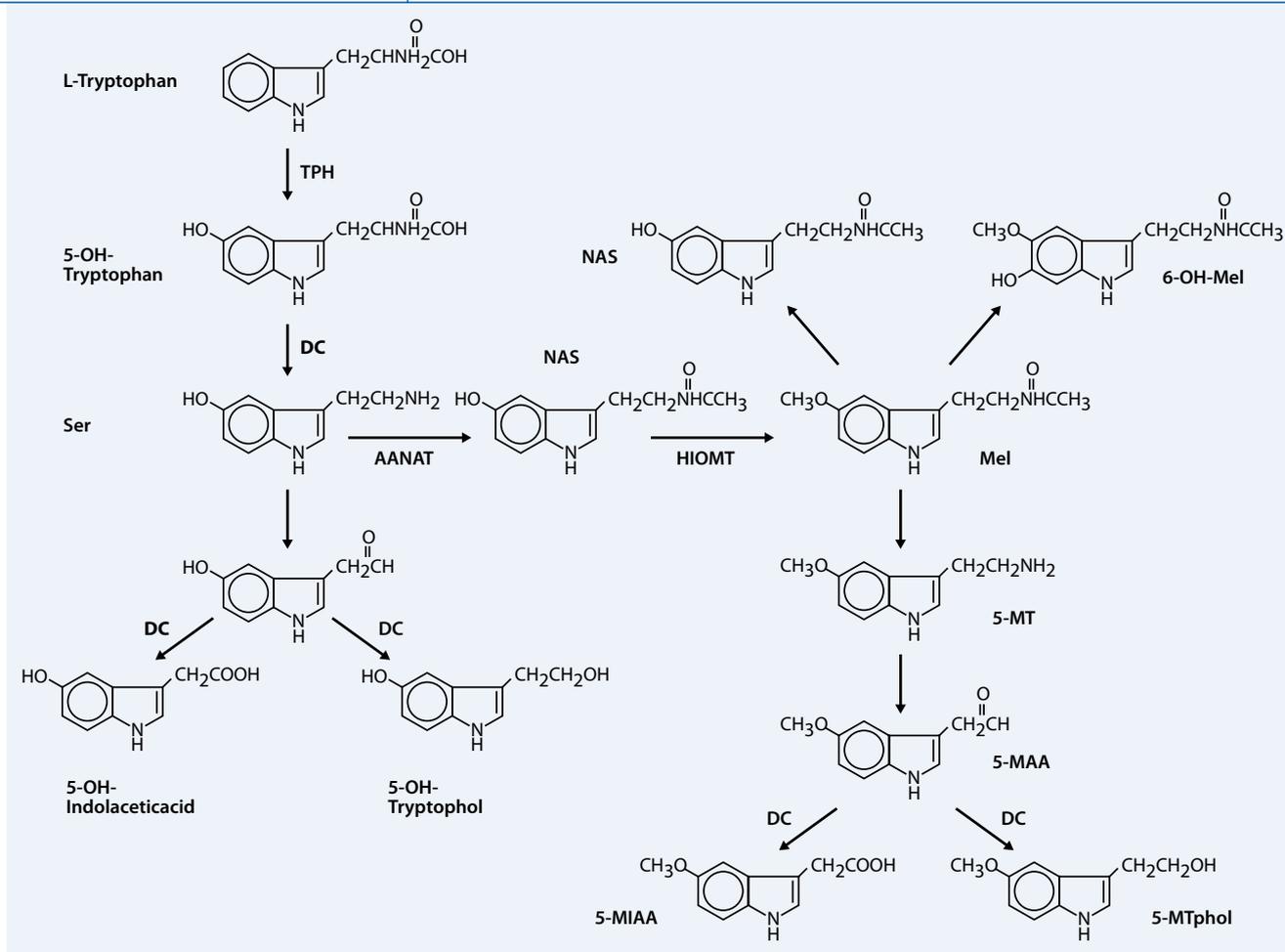
Melatonin ist ein Indol-Amin mit äußerst vielfältigen Wirkungen in einer Vielzahl von biologischen Systemen – vom Einzeller über spezifische Gewebe und Organe bis zu Organismen und schließlich zum Menschen. Durch seine stark lipophilen chemischen Eigenschaften kann Melatonin durch nahezu alle Zellmembranstrukturen penetrieren und Organellen erreichen, um dort selbst oder durch seine Metaboliten antioxidativ und protektiv zu wirken [27, 34, 47, 64, 66, 82, 85].

Die Synthese von Melatonin läuft in einer enzymatischen Kaskade, ausgehend von der essenziellen Aminosäure Tryptophan, ab mit Bildung von 5-Hydroxytryptophan durch die Tryptophan-Hydroxylase (TPH) und den Kofaktor 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin (6-BH<sub>4</sub>; [35, 77]). Decarboxylierung führt zur Bildung von Serotonin, das durch das Schrittmacherenzym Arylalkylamin-N-Acetyltransferase (AANAT) in N-Acetyl-Serotonin (NAS) umgewandelt wird und durch Methylierung mittels Hydroxy-Indol-O-Methyltransferase (HIOMT) schließlich Melatonin bildet (■ **Abb. 1**; [76]).

Lange war, aus der klassischen Chronobiologie kommend, vermutet worden, dass Melatonin bei Säugetieren und dem Menschen ausschließlich im erstbeschriebenen Organ, der Zirbeldrüse (Glandula pinealis), synthetisiert und sezerniert wird und im Plasma mit Tagesspiegeln von 20–50 pg/ml detektierbar ist, abends kontinuierlich ansteigt und einen Nachtpeak von 250 pg/ml aufweist [3]. Ab den 1990er-Jahren wurde zunehmend gezeigt, dass Melatonin auch in anderen Kompartimenten und Organen

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ▲ Stoffwechselweg der Melatoninsynthese und des Melatoninmetabolismus (TPH Tryptophan-Hydroxylase, DC Decarboxylase, AANAT Arylalkyl-N-Acetyltransferase, HIOMT Hydroxy-Indol-O-Methyltransferase, Ser Serotonin, NAS N-Acetylserotonin, Mel Melatonin, 5-MT 5-Methoxytryptamin, 5-MAA 5-Methoxyacetaldehyd, 5-MIAA 5-Methoxy-Indol-Acetate, 5-MTphol 5-Methoxy-Tryptophol, 6-OH-Mel 6-Hydroxymelatonin)

(z. B. Magen, Gallenflüssigkeit, Knochenmark, Liquor) durch extrapineale Synthese gebildet werden kann [7, 9, 10, 43, 70, 83, 84]. Dabei repräsentieren diese Kompartimente nicht nur wichtige extrapineale Syntheseorte für Melatonin, sondern weisen meist auch um ein Vielfaches höhere Melatoninspiegel auf als das Plasma (z. B. 100-fach erhöht in Gallenflüssigkeit; [83]). Diese Beobachtungen unterstützen substantziell die Hypothese, dass Melatonin in spezifischen Konzentrationen synthetisiert wird und in diesen Konzentrationen biologisch-relevante ortsständige Wirkungen z. B. als Antioxidans entwickelt und daher sowohl gewebephysiologische als auch pharmakologische Konzentrationen definiert werden können [65, 67].

Während Decarboxylasen in den meisten Geweben vorhanden sind, sind die Enzyme TPH, AANAT und HIOMT me-

latonin-spezifisch und müssen lokal präsent sein, um Melatoninsynthese zu ermöglichen [92]. Durch umfangreiche Untersuchungen in verschiedensten benignen und malignen Zelltypen und Geweben kutaner Herkunft (Keratinocyten, Fibroblasten, Melanozyten, Melanomzellen, Plattenepithelkarzinomzellen, Basaliome) konnte erstmals im Jahr 2002 das Enzymsystem für Melatonin auch in der Haut nachgewiesen (melatoninerges System der Haut; [76]), Melatoninspiegel gemessen und im Jahr 2006 ein spontaner sowie UV-induzierter 24-h-Metabolismus dokumentiert werden [27]. Schließlich konnte im Jahr 2005 extrapineale Melatoninsynthese auch in murinen und humanen Haarfollikeln nachgewiesen werden [46]. Unabhängig davon wurde eine weitere wichtige biologische Wirkung von Melatonin für die Haut beschrieben: Im

Jahr 2001 konnte erstmals gezeigt werden, dass die bereits klinisch beobachtete UV-Erythem-suppressive Wirkung von Melatonin [4, 5, 16] durch signifikante Reduktion der UV-induzierten freien Radikalbildung bedingt ist und darin den bis dato bekannten Antioxidanzien Vitamin C und E überlegen zu sein scheint [22, 23, 24]. Als Mechanismus liegt dieser UV-protectiven Wirkung eine Verbesserung der Zellüberlebensrate durch antiapoptische, Mitochondrien- und DNA-protective Wirkungen zugrunde [28, 29].

### Melatoninrezeptoren

Unspezifische Melatoninbindungsstellen wurden erstmals im Jahr 1994 in muriner Haut in der Epidermis und im epithelialen Teil des Haarfollikels identifiziert [71]. Auf dem aktuellen Wissenstand können

membranebundene, zytosolische und nukleäre Rezeptoren für Melatonin unterschieden werden [6, 17, 60]

Die zwei membrangebundenen Melatoninrezeptoren MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub> (vormals Mel<sub>1a</sub> und Mel<sub>1b</sub>) sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die ursprünglich ausschließlich dem Zentralnervensystem zugeordnet wurden. Später wurden MT<sub>1</sub>-Gentranskripte in Mausorganen (Herz, Niere, Leber, Lunge) nachgewiesen, während MT<sub>2</sub>-mRNA speziell in Mauslunge detektiert werden konnte [15, 17, 61].

Eine dritte spezifische Melatoninbindungsstelle, die zunächst der bis dato bestehenden Nomenklaturlogik folgend MT<sub>3</sub> genannt wurde, konnte später als ein zytosolisches Enzym, das Flavoprotein NRH:Quinon Oxidoreductase 2 (NQO<sub>2</sub>), identifiziert werden [60]. Da die NRH:Quinon Oxidoreductase 2 eine Bindungsstelle für Melatonin hat und gleichzeitig als Enzym fungiert, wird dieses Enzym synonym mit dem Rezeptor MT<sub>3</sub> benannt. Die Quinon Oxidoreductase 2 katalysiert die Reduktion von Quinonen und ist damit in die Detoxifizierung von schädigenden freien Sauerstoffradikalen in der Zelle direkt involviert [54]. Damit stellt dies einen weiteren biologischen Mechanismus dar, durch den Melatonin antioxidativ und zellprotektiv wirkt.

Die nukleären Melatoninrezeptoren gehören zur Familie der „retinoid-related orphan receptors α“ (RORα), die Mitglieder der RZR/ROR-Subfamilie sind. Diese Subfamilie besteht aus mindestens 4 Isoformen: RORα<sub>1</sub>, RORα<sub>2</sub>, RORα<sub>3</sub> und RZRα (RORα<sub>4</sub>; [6]). Zur Schaffung einer einheitlichen Nomenklatur und aufgrund von lediglich einer Einzelnukleotidsubstitution als Unterschied zwischen RZRα und RORα<sub>4</sub> wurde von Slominski et al. postuliert, RZRα als RORα<sub>4</sub> zu bezeichnen [72]. Der Rezeptor RORα ist weit verbreitet mit höchster Expression in Leukozyten, in Kolonkarzinomzelllinien [91], in der Haut (Epidermis, Talgdrüse; [77]) und im Haarfollikel von Mäusen [46, 80].

### Melatoninrezeptoren im Haarfollikel

Über die Expression von spezifischen Melatoninrezeptoren in humanen Haarfollikeln liegen bisher keine gesicherten Er-

Hautarzt 2009 · 60:962–972 DOI 10.1007/s00105-009-1817-y  
© Springer-Verlag 2009

T.W. Fischer

### Einfluss von Melatonin auf die Physiologie des Haares

#### Zusammenfassung

Melatonin, das Hormon der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) und ein starkes Antioxidans, ist seit Langem v. a. in der tierexperimentellen Forschung und wollproduzierenden Industrie als eine potente regulatorische neuroendokrine Substanz in Bezug auf Haarwachstum, Haarfarbe und Haarzyklus in Abhängigkeit von Lichtperioden, saisonalen Rhythmen, von Umwelteinflussfaktoren und Reproduktionsrhythmen bekannt. Dennoch sind die biologischen Mechanismen dieses äußerst vielseitigen Hormons v. a. in Bezug auf den humanen Haarfollikel nicht vollständig geklärt. In den letzten Jahren konnten jedoch wesentliche Erkenntnisse zum melatoninergen System der Haut, zu Melatonin-

spiegeln in Keratinozyten und Haarfollikeln, zur extrapinealen intrafollikulären Melatonsynthese und Noradrenalin-stimulierten Synthesesteigerung sowie zur haarzyklusabhängigen Expression des membranständigen Melatoninrezeptors MT<sub>2</sub> und des nukleären Rezeptors RORα gewonnen werden. Auch funktionelle Daten zum Wachstum des humanen Haares in vitro und in vivo zeigen, dass Melatonin eine Rolle in der Physiologie des Haares zu spielen scheint.

#### Schlüsselwörter

Melatonin · Haarfollikel · Antioxidans · Rezeptoren · Pigmentierung

### The influence of melatonin on hair physiology

#### Abstract

Melatonin, the pineal gland hormone and a strong antioxidant, has long been known, particularly in animal-experiment based research and the wool-producing industry, to be a potent regulatory neuroendocrine substance in relation to hair growth, hair color and hair cycle, depending on light periods, seasonal rhythms, environmental factors and reproductive rhythms. Nevertheless, the biological mechanisms of this extremely versatile hormone, especially with regard to human hair follicles, are not fully understood. In recent years, however, essential knowledge has been gained on the melatoninergic sys-

tem of the skin, melatonin levels in keratinocytes and hair follicles, extrapineal intrafollicular melatonin synthesis and noradrenalin-induced increase in synthesis, as well as hair cycle-dependent expression of the membrane-bound melatonin receptor MT<sub>2</sub> and the nuclear receptor RORα. Functional data on the growth of human hair both in vitro and in vivo show that melatonin might play an essential role in hair physiology.

#### Keywords

Melatonin · Hair follicle · Antioxidant · Receptors · Pigmentation

**Tab. 1** Expression von Genen, die in verschiedenen humanen und murinen Zelltypen und Geweben kutaner Herkunft und aus Haarfollikeln für Melatoninrezeptoren kodieren

Zellen/Gewebe	Spezies	Detektion	Membranrezeptoren		Zytosolischer Rezeptor	Nukleärer Rezeptor	Splicing-Varianten des nukleären Rezeptors		
			MT1	MT2	MT3/NQO2	RORα	RORα1	RORα4 (RZRα)	
Hautzellen	Adulte epidermale Keratinozyten	Mensch	RT-PCR	+	–	+	+	–	+
	Haarfollikelkeratinozyten		RT-PCR	+	–	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
	Neonatale epidermale Melanozyten		RT-PCR	+	–	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
	Haarfollikelmelanozyten		RT-PCR	–	–	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
	Adulte dermale Fibroblasten		RT-PCR	+	–	+	+	+	+
	Haarfollikelfibroblasten		RT-PCR	+	abbr.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Haut	–		RT-PCR	+	–	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Kopfhaut	Epidermis		In-situ-IR	+	–	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
	Haarfollikel		In-situ-IR	+ (upper AWS, IWS, IRS)		n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Haut		Maus	RT-PCR	–	+	n.u.	+ (h.z.a.)	n.u.	n.u.
Epidermis		(C57BL/6)	In-situ-IR	–	–	n.u.	+ (h.z.a.)	n.u.	n.u.
Haarfollikel			In-situ-IR	–	–	n.u.	+ (h.z.a.)	n.u.	n.u.

+ vorhanden, – nicht vorhanden, n.u. nicht untersucht, abbr. aberrant, h.z.a. haarzyklusabhängig, AWS äußere Wurzelscheide, IWS innere Wurzelscheide, In-situ-IR In-situ-Immunoreaktivität. (Mod. nach [72, 46])

kenntnisse vor. Es kann aber vermutet werden, dass einzelne Rezeptoren in humanen Haarfollikeln exprimiert werden, da in Einzelzellen des Haarfollikels bestimmte Rezeptoren nachgewiesen werden konnten. Der membranständige Rezeptor MT1 ist mittels RT-PCR in Haarfollikel- (HF-)Keratinozyten und Fibroblasten der dermalen Papille, nicht aber in HF-Melanozyten detektiert worden (Tab. 1; [75]). In humaner Kopfhaut konnte mittels Immunfluoreszenz MT1-Immunreaktivität in den differenzierenden Hautschichten der Epidermis (v. a. Stratum granulosum und spinosum), in Blutgefäßen und in Schweißdrüsen nachgewiesen werden. Die MT1-Expression war im mittleren Anteil der äußeren und inneren Wurzelscheide schwach detektierbar [79].

Auch der MT2-Rezeptor ist in einer aberranten Form in Fibroblasten der dermalen Papille nachgewiesen worden, nicht jedoch in HF-Keratinozyten oder Melanozyten [75]. Eine spezifische haarzyklusabhängige Expression von MT2 ist jedoch in der Haut von C57BL/6-Mäusen beobachtet worden [46]. Mittels RT-PCR konnten

mRNA-Transkripte von MT2 nachgewiesen werden, die im späten Anagenstadium eine signifikant zunehmende Heraufregulation zeigten, die bis zum Katagenstadium maximal wurde und im Telogenstadium wieder auf Expressionsniveau des späten Anagenstadiums zurückfiel [46]. In murinen oder humanen Einzelhaarfollikeln konnte MT2 bisher nicht nachgewiesen werden. Mittels Immunhistochemie wurde MT2-Immunreaktivität in humaner Kopfhaut bisher nur in Schweißdrüsen, in Blutgefäßen und im Haarfollikel schwach in der inneren Wurzelscheide detektiert ([79]; Tab. 1).

Der MT3-Rezeptor bzw. NQO2 ist bisher weder in humanen Einzelzellen des Haarfollikels noch im Haarfollikel in situ von Hautschnitten noch im intakten Haarfollikel als Organ im Haarorgankulturmodell nachgewiesen worden. Da die Expression dieses Rezeptors aber in vielen anderen Einzelzellen der Haut [epidermale und immortalisierte Keratinozyten (HaCaT), immortalisierte Melanozyten (PIG-1), adulte dermale Fibroblasten] nachgewiesen werden konnte [72],

kann hypothetisch vermutet werden, dass MT3/NQO2 auch in bestimmten Zellen oder Regionen des Haarfollikels exprimiert wird. Biologisch würde eine Rolle von NQO2 in der Prävention von oxidativem Stress in der HF-Katagen-Regression zu vermuten sein (Tab. 1; [25]).

Der nukleäre Melatoninrezeptor RORα wurde bereits 1998 im Haarfollikel, der Epidermis und in Talgdrüsen der Maus detektiert [80]. Funktionell konnte auch eine biologische Wirkung nachgewiesen werden, da RORα-knock-out-Mäuse ein deutlich gelichtetes Fell aufwiesen und nach Rasur ein verzögertes Wiedereinsetzen von Haarwachstum zeigten [80]. Die bislang umfangreichste Arbeit konnte im Jahr 2005 bei C57BL/6-Mäusen eine haarzyklusabhängige Detektion des nukleären Rezeptors RORα in Maushaut als mRNA-Transkript mittels RT-PCR und in der Epidermis und im Haarfollikel in situ zeigen [46], während in murinen Einzelhaarfollikeln der Nachweis bisher nicht erbracht werden konnte. Die Expression von RORα zeigte im späten Anagenstadium eine signifikante Herunterregula-

tion, stieg im späten Katagenstadium signifikant an, um dann im Telogenstadium wieder abzusinken [46].

In Haarfollikeln der Mauhaut in situ von C57BL/6-Mäusen konnte die Immunreaktivität des nukleären Rezeptors ROR $\alpha$  in haarzyklusabhängigen Expressionen an unterschiedlichen anatomischen Regionen des Follikels detektiert werden. Diese war in der dermalen Papille im frühen bis mittleren Anagenstadium (Anagen IV) am stärksten ausgeprägt, während in den Stadien „Spätanagen“ bis „Katagen“ die mittleren und oberen Anteile der inneren und stärker noch der äußeren Wurzelscheide als auch die Epidermis ausgeprägte Immunreaktivität für ROR $\alpha$  zeigten (■ **Tab. 1**; [46]).

► **ROR $\alpha$  ist ein möglicher Regulator von haarzyklusabhängigen Prozessen in verschiedenen Zellpopulationen des Haarfollikels zu verschiedenen Zeitpunkten des Haarzyklus**

Die sehr ähnlichen haarzyklusabhängigen Expressionsmuster für ROR $\alpha$  in der Mausvollhaut und im murinen Haarfollikel (v. a. in der äußeren Wurzelscheide) unterstützen die Rolle dieses Melatoninrezeptors als möglichen Regulator von haarzyklusabhängigen Prozessen in verschiedenen Zellpopulationen des Haarfollikels zu verschiedenen Zeitpunkten des Haarzyklus. Dieser spezifische Prozess im murinen Modell lässt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vermuten, dass diese Mechanismen auch im humanen Haarfollikel eine funktionelle Rolle in Bezug auf Regulation des Haarzyklus und des Haarwachstums spielen.

**Wechselwirkungen zwischen Melatonin, Androgenen, Östrogenen und deren Rezeptoren**

Melatonin mediiert seine Wirkung nicht nur durch seine eigenen Rezeptoren, sondern interagiert auch mit Androgen- und Östrogenrezeptor-vermittelten Signaltransduktionswegen in verschiedenen Geweben. Dies ist v. a. vor dem Hintergrund der androgen- und östrogenver-

**Tab. 2** Effekte von Melatonin auf Haarwachstum und Pigmentierung

Spezies	Effekt	Referenz
<b>Haarwachstum</b>		
Maus	Einfluss auf Haarzyklus durch Glandula pinealis	Houssay et al. 1966 [40]
Wiesel	Induktion des Fellwechsels	Rust et al. 1969 [69]
Nerz	Induktion des Winterfellwachstums	Allain et al. 1980 [1]
Kaschmir-Ziege	Vorzeitige Initiierung der Aktivität der Sekundärhaarfollikel im Frühjahr	Welch et al. 1990 [90]
Neuseeland-Ziege	Induktion der Proanagenphase	Nixon et al. 1993 [59]
Kaschmir-Ziege (kultivierte Haarfollikel)	Steigerung der Haarschaftelongation und DNA-Synthese	Ibraheem et al. 1994 [42]
Merino-Schaf	Kein Einfluss von Pinealektomie auf Wollwachstum und Haardichte	McCloghry et al. 1992 [55]
Sibirische Husky-Hunde	Kein Wechsel des Haarwachstums oder der Anagenrate durch topische Anwendung	Diaz et al. 2006 [93]
Mensch (kultivierte Haarfollikel)	Zunahme der Haarschaftelongation (30 $\mu$ M), Hemmung der Haarschaftelongation (1–5 mM)	Fischer et al. 2000 [21]
Mensch (kultivierte Haarfollikel)	Kein Einfluss auf Haarschaftelongation, Matrixkeratinozytenproliferation/Apoptose und Haarzyklus ( $10^{-12}$ – $10^{-6}$ M)	Kobayashi et al. 2005 [46]
Mensch (Trichogramm)	Leichte, signifikante Zunahme der Anagenrate bei Frauen mit Alopecia androgenetica und Alopecia diffusa	Fischer et al. 2004 [19]
<b>Haarpigmentierung</b>		
Wiesel	Induktion des Haarfarbenwechsels	Rust et al. 1969 [69]
Sibirischer Hamster (kultivierte Haarfollikel)	Post-Tyrosinase-Hemmung der Melanogenese ( $10^{-10}$ – $10^{-6}$ M)	Logan und Weatherhead 1980 [53]
Maus (C3H/He-A*vy)	Leichte Reduktion der Fellpigmentierung	Thody et al. 1984 [86]
Djungarischer Hamster	Wechsel der Fellfarbe	Lerchl und Schlatt 1993 [48]
Maus	Hemmung der Melanogenese	Slominski et al. 1994 [74]
Mensch (kultivierte Haarfollikel)	Kein Effekt auf Pigmentierung ( $10^{-12}$ – $10^{-6}$ M)	Kobayashi et al. 2005 [46]

mittelten Regulationsvorgänge am Haarfollikel von äußerstem Interesse [39, 62]. Beispielsweise übt Melatonin antiandrogene Effekte mit Proliferationshemmung an Prostatazellen von Nagetieren über deren Androgenrezeptoren aus. Dadurch wird eine Melatonin-vermittelte Kalzium- und Proteinkinase-C-Aktivierung ausgelöst, die die Translokation des Androgenrezeptors aus der Nukleusregion in das Zytoplasma bewirkt [2].

Humane benigne Prostatazellen exprimieren funktionell aktive Melatoninrezeptoren (MT $_1$ ), an denen auch Sexualhormone binden können [32]. Durch 17- $\beta$ -Östradiol wird die Affinität des MT $_1$ -Rezeptors zu [125I]-Melatonin gesenkt, und Dihydrotestosteron attenuiert die Melatonin-vermittelten inhi-

bierenden Effekte auf das Zellwachstum [32]. Auch der Melatonin-medierte Anstieg von cAMP wird durch 17- $\beta$ -Östradiol gehemmt [32].

Die Expression des Melatoninrezeptors MT $_1$  in Granulosazellen des Ovars wird durch Östradiol herunter- und durch FSH und Testosteron heraufreguliert [11]. Vice versa hat Melatonin direkte Effekte auf Östrogen-/Östrogen-Rezeptor-vermittelte Signalwege in humanen Mammarkarzinomzellen [14, 45]. Das Wachstum dieser Zellen (MCF-7) wird durch Inaktivierung des  $\alpha$ -Östrogen-Rezeptors gehemmt, wobei diese Inaktivierung durch Bindung von Melatonin an dessen MT $_1$ - und nukleären RZR $\alpha$ -Rezeptor vermittelt wird [14, 33]. Der antiöstrogene Melatoneffekt wird durch Inhibition der Calm-

odulin-medierten Östrogenrezeptoraktivierung und Gentranskription mediiert, und zusätzlich moduliert Melatonin die für die Östrogensynthese wichtige Aromataseaktivität und Genexpression [13].

In murinen Haarfollikeln konnte gezeigt werden, dass Melatonin die Expression des  $\alpha$ -Östrogen-Rezeptors in Abhängigkeit vom Haarzyklus reguliert mit maximaler Reduktion der Rezeptor-mRNA im Spätanagen und Heraufregulation im Telogen, während die Proteinexpression in jeweils synchronisierten Stadien von Anagen-, Katagen- und Telogenfollikeln durch Melatonin im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle supprimiert ist [46].

► **In murinen Haarfollikeln konnte gezeigt werden, dass Melatonin die Expression des  $\alpha$ -Östrogen-Rezeptors in Abhängigkeit vom Haarzyklus reguliert**

Aus diesen Beobachtungen zu Wechselwirkungen zwischen Melatonin, Androgenen und Östrogen sowie deren entsprechenden Rezeptoren können einige Erklärungen zur Melatoninwirkung auf das Haarwachstum abgeleitet werden. Da der hochaffine Melatoninrezeptor MT<sub>1</sub> in Prostataepithelzelllinien ebenso vertreten ist wie in humaner Haut [77], können die antiandrogenen Wirkungen von Melatonin auch in der Haut und am Haarfollikel vermutet werden. Dies wäre beispielsweise eine Rationale für die klinisch beobachtete positive Melatoninwirkung bei der androgenetischen Alopezie [19]. Dennoch ist diese Hypothese vorsichtig zu formulieren, da der MT<sub>1</sub>-Rezeptor zwar in Einzelzellen von Haarfollikeln (HF-Keratinocyten, DP-Fibroblasten) und haarzyklusabhängig in muriner Vollhaut, jedoch bislang noch nicht in humanen Haarfollikeln nachgewiesen wurde [46, 77].

### Extrapineale Melatoninsynthese im Haarfollikel

Während extrapineale Melatoninsynthese in einigen Organen bereits nachgewiesen werden konnte [7, 9, 10, 43, 70, 83, 84] und in der Haut ein vollständiges melatoninerges Enzymsystem zur Melatoninsyn-

these beschrieben wurde [76], war bis vor Kurzem der Nachweis von Melatonin bzw. seine Produktion im Haarfollikel nicht bekannt.

Mittels Immunhistochemie wurde Melatoninimmunreaktivität in humanen Kopfhauthaarfollikeln in situ in der äußeren und inneren Wurzelscheide, in Matrixkeratinocyten und Blutgefäßen der Bindegewebscheide und in der Basallamina, die die Matrixkeratinocyten von der dermalen Papille trennt, nachgewiesen [46, 79]. Melatoninimmunreaktivität konnte darüber hinaus auch in extrahierten humanen Einzelhaarfollikeln in Kultur korrespondierend zur In-situ-Detektion in der äußeren Wurzelscheide, in den unteren Anteilen der inneren Wurzelscheide und in Fibroblasten der dermalen Haarpapille nachgewiesen werden [46].

Zusätzlich wurden aus Haarfollikeltragenden Mauhautextrakten Melatoninspiegel mittels RIA gemessen. Es zeigten sich in murinen Vibrissae-Haarfollikeln im Vergleich zu den Melatoninspiegeln des Plasmas Haarfollikelkonzentrationen, die um den Faktor 10 höher lagen, und humane Haarfollikel zeigten 100-fach höhere Spiegel als im humanen Plasma [46]. Bestätigend konnte auch das Schlüsselenzym der Melatoninsynthese, die Serotonin-N-Acetyltransferase (NAS), in humaner Kopfhaut und im Haarfollikel-epithel nachgewiesen werden [79]. Das Enzym konnte v. a. in Keratinocyten der äußeren Wurzelscheide und etwas weniger ausgeprägt in den Matrixkeratinocyten und der melanogenen Zone detektiert werden.

► **Sowohl humane als auch murine Haarfollikel sind zur autonomen Melatoninsynthese in der Lage**

Da die Melatoninimmunreaktivität und der Melatingehalt aus extrahierten Haarfollikeln auch von im Plasma zirkulierenden Melatonin resultieren könnte und die alleinige Detektion noch nicht die intrafollikuläre Synthese von Melatonin beweist, wurden Stimulationsexperimente mit Noradrenalin, dem physiologischen Neurotransmitter der  $\beta$ -adrenergen Stimulation der intrapinealen Melatoninsynthese durchgeführt [3, 46]. Durch

Inkubation von murinen und humanen Einzelhaarfollikeln in Kultur mit 50 nM Noradrenalin wurde ein signifikanter Anstieg der Melatoninspiegel mittels RIA gemessen und mittels Liquidchromatographie/Massenspektroskopie bestätigt [46]. Die Spiegel lagen unter Stimulation in murinen bzw. humanen Haarfollikel-extrakten bei 1,5- bzw. 5-fach höheren Werten als im Plasma. Somit konnte der Beweis, dass humane als auch murine Haarfollikel tatsächlich zur autonomen Melatoninsynthese in der Lage sind, erbracht werden.

### Einfluss von Melatonin auf die Haarpigmentierung

Die Haarschaftpigmentierung beruht auf fein regulierten Mechanismen durch spezialisierte Melanozyten in der Region der Matrixkeratinocyten lateral und apikal der dermalen Papille als sog. Pigmenteinheit des Haarfollikels, deren Aktivität eng mit dem Ablauf des Haarzyklus korreliert und stärkste Aktivität im Anagenstadium zeigt (Anagen III–VI; [57, 62, 73, 88]).

Neben Melanocortinen wie  $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon) und ACTH (adrenokortikotropes Hormon) sind zahlreiche andere (Neuro-)Hormone, Neurotrophine, Neuropeptide und Neurotransmitter als relevant für die Regulation der Haarpigmentierung in verschiedenen Säugetierspezies beschrieben worden [z. B.  $\alpha$ -Endorphine, Histamin, Östrogen, CRH (Corticotropin Releasing Hormone), POMC (Pro-Opiomelanocortin) und NGF (Nerve growth factor); [78, 87]].

Für Melatonin konnten verschiedene Effekte auf die Haarpigmentierung sowohl im Tiermodell als auch für den humanen Haarfollikel beschrieben werden (► **Tab. 2**; zusammengestellt in [25, 78]). Frühzeitig schon konnte an Farm- oder Labortieren beobachtet werden, dass eine Zuführung von Melatonin die Haarschaftfarbe parallel zu Wachstums-, Haarzyklus und Fellwechsel veränderte [12, 18, 69]. Im Zellmodell mit humanen Melanozyten konnte durch Melatonin ein stimulierender Effekt auf die Proliferation von Melanozyten beobachtet werden [44].

Die aktuell schlüssigsten Hinweise zur Rolle von Melatonin in der Haarpigmen-

tierung sind aus Haarorgankulturstudien mit Hamster-, Maus- und humanen Haarfollikeln verfügbar [18, 38, 52, 53, 86]. In Hamsterhaarfollikeln hemmt Melatonin in der Konzentration  $0,1 \text{ nM}$ – $1 \text{ }\mu\text{M}$  die Post-Tyrosinase-Schritte der Melanogenese [53], und in Haarfollikeln organokultivierter Maushaut in situ wurde die follikuläre Tyrosinase durch Melatonin in den Konzentrationen  $0,01$ – $100 \text{ }\mu\text{M}$  gehemmt [74]. Im Maus-Tiermodell konnte nach Haarschaftepilation und folgendem synchronem Haarwiederwachstum unter Melatonin eine leicht reduzierte Pigmentierung des nachwachsenden Fells beobachtet werden [86]. Bei Untersuchungen zur Pigmentierung an humanen Haarfollikeln (Anagen VI) der Kopfhaut in situ konnten unter den angewandten Konzentrationen von  $0,001$ – $1000 \text{ nM}$  Melatonin keine schlüssigen und signifikanten Ergebnisse zu histologisch nachweisbarem Pigment mittels quantitativer Masson-Fontana-Färbung festgestellt werden [46].

### ► Die Rolle von Melatonin bei der Haarpigmentierung ist derzeit noch unklar

Auch wenn durch diese dokumentierten Beobachtungen der Beweis einer Wirkung von Melatonin auf die Pigmentierung von humanen Haarfollikeln noch nicht erbracht ist, schließen die bisher vorliegenden Daten eine Rolle von Me-

latonin in diesem Zusammenhang nicht aus, zumal Hormoneffekte konzentrations- und speziesabhängig unterschiedlich sein können. Hypothetisch kann aufgrund der vorhandenen Daten zumindest aus den Tierstudien eher eine depigmentierende Wirkung auf den Haarfollikel vermutet werden. Dies ist dann aber klinisch letztendlich unwahrscheinlich, da durch die weit verbreitete Einnahme von Melatonin als Anti-Aging-, Anti-Jetlag und Schlafregulationssubstanz v. a. in den USA sonst bereits Berichte von Aufhellungen des Haares (Ergrauung?) bekannt geworden wären. Eine Klärung der Frage, ob Melatonin eine Rolle in der Pigmentierung des humanen Haares spielt, können am ehesten Untersuchungen an humanen extrahierten Haarfollikeln im Haarorgankulturmodell erbringen. Hierzu liegen bislang keine Daten vor.

### Melatonineffekte auf Haarwachstum bei Säugetieren

Hinweise auf haarwachstummodulierende Effekte von Melatonin gab es bereits in den späten 1960er-Jahren v. a. bei verschiedenen Säugetierspezies, bei denen der Einfluss der Glandula pinealis auf den Haarzyklus von Mäusen beschrieben und in Folgestudien in zahlreichen anderen Tierspezies (Wiesel, Nerz, Rotwild, Widder) bestätigt wurde (► **Tab. 2**; [40, 50, 69, 89]). Diese felltragenden Tiere unter-

liegen einem zirkadianen und saisonalen Rhythmus, der am stärksten in den Spezies ausgeprägt ist, die ausgeprägte saisonal bedingte Veränderungen im Fellwechsel in Abhängigkeit von den jahreszeitlichen Tag- und Nacht-Lichtperioden ausüben, die direkt mit der Regulation durch Melatonin korreliert sind [48]. Melatonin stimuliert die Haarfollikelwachstumsaktivität in situ und die Haarschaftelongation in organokultivierten Haarfollikeln der Kashmir-Ziege [41, 90] und induziert das Proanagenstadium in der Neuseeland-Ziege [59]. Andererseits sind das physiologische Fellwachstum und der Fellwechsel gestört, wenn die Glandula pinealis experimentell entfernt wurde [1].

Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel bei Kashmir-Ziegen steigert die Mitoserate von sekundären Deckhaarfollikeln und fördert bei Neuseeland-Ziegen den Übergang von der Telogenphase zu einer neuen Proanagen-Wachstumsphase, während die Haarfollikel von unbehandelten Tieren im Telogenstadium verbleiben [59, 90]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch im Haarorgankulturmodell mit Haarfollikeln von Kashmir-Ziegen, die unter Melatonin eine dosisabhängige Stimulation der DNA-Synthese und Haarschaftelongation zeigten [41]. In einer neueren Studie konnte in muriner Hautkultur gezeigt werden, dass Melatonin Spontanapoptose in Haarfollikelkeratinozyten hemmen kann [46].

Hier steht eine Anzeige.

## Melatonineffekte auf humanes Haarwachstum in vitro

Aus Studien mit Keratinozyten (HaCaT) im Einzelzellmodell ist bekannt, dass Melatonin in bestimmten Konzentrationen Zellproliferation stimuliert, in anderen Konzentrationen aber auch inhibiert. Mittels DNA-Synthese-Assay (repräsentativ für Zellproliferation) wurde in den Melatoninkonzentrationen  $1,0 \times 10^{-5}$  M bis  $1,0 \times 10^{-9}$  M eine Steigerung der DNA-Synthese gemessen, während unter der Konzentration  $1,0 \times 10^{-3}$  mM eine Hemmung zu beobachten war [37]. Auch im ATP-Bilumineszenz-Vitalitätsassay zeigte Melatonin in Konzentrationen von  $2,0-0,0032 \times 10^{-5}$  M eine Steigerung der Zellvitalität [37]. Dass endogene Substanzen und v. a. Hormone gegensätzliche Wirkungen haben, ist ein relativ häufig zu beobachtendes Phänomen und stellt keinen Widerspruch dar. Die konzentrationsabhängigen Wirkungen von Melatonin in Keratinozyten entsprechen sehr stark den Ergebnissen von Melatoninwirkungen im humanen Haar. In organokultivierten Haarfollikeln der Kopfhaut von Frauen und Männern zeigte sich in einem ähnlichen Konzentrationsbereich ( $3,0 \times 10^{-5}$  M) eine signifikante Stimulation der Haarschaftelongation, während Konzentrationen im Bereich von  $1,0$  bis  $5,0 \times 10^{-3}$  M eine Hemmung zeigten [21]. Die Beobachtung der stimulierenden Wirkung von Melatonin steht teilweise im Kontrast zu einer weiteren Studie, in der unter Konzentrationen von  $1,0 \times 10^{-12}$  M bis  $1,0 \times 10^{-6}$  M in humanen Haarfollikeln in vitro keine Haarschaftelongation oder Matrixkeratinozytenproliferation beobachtet wurde ([46]; **Tab. 2**).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Melatonin in vitro im Konzentrationsbereich  $1,0 \times 10^{-12}$  M bis  $1,0 \times 10^{-6}$  M keinen Einfluss auf das Haarwachstum [46], im Konzentrationsbereich von  $1,0$  bis  $5,0 \times 10^{-3}$  M eine hemmende Wirkung hat [21] und im Konzentrationsbereich  $3,0 \times 10^{-5}$  M das Haarwachstum stimuliert [21, 25].

## Melatonineffekte auf humanes Haarwachstum in vivo

Zur klinischen Wirksamkeit von Melatonin ist bisher nur wenig publiziert (**Tab. 2**). Auch wenn es größere Studien gibt, die an rund 1900 Patienten durchgeführt worden sind (nicht publiziert), gibt es bislang nur eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 40 Frauen im Alter zwischen 20 und 70 Jahren mit der Diagnose Alopecia diffusa (AD) oder Alopecia androgenetica (AGA) [19]. Die Patientinnen wurden mit 1 ml einer 0,1% Melatonin-haltigen alkoholischen Lösung 1-mal täglich zur Nacht über 6 Monate behandelt. Die Wirkung von Melatonin wurde mittels Trichogrammen an je einer Stelle im Frontal- und Okzipitalbereich zu Beginn, nach 3 und nach 6 Monaten untersucht. Nach 6 Monaten zeigte sich in okzipitalen Trichogrammen von Frauen mit AGA in der Gruppe der Melatoninbehandlung eine Zunahme der Anagenrate von 76,3 auf 85% (+8,7%), während die Placebogruppe einen geringeren Anstieg von 78,22 auf 82,11% (+3,89) verzeichnete. Der Unterschied war signifikant (Odds Ratio 1,90;  $p=0,012$ ). Bei Frauen mit AD war in den frontalen Trichogrammen in der Melatoningruppe eine geringe Zunahme von 82,2 auf 83,8% (+1,6%) zu verzeichnen, während in der Placebogruppe eine Abnahme von 83,16 auf 81,13% (-2,03%) zu beobachten war. Auch wenn diese Unterschiede klein sind, kann postuliert werden, dass die natürlicherweise auftretende Abnahme der Anagenrate (Placebogruppe) durch Melatonin gestoppt werden kann. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant (Odds Ratio 1,41;  $p=0,046$ ). Im frontalen Trichogramm der AGA-Gruppe zeigte sich in der Placebogruppe eine Anagenzunahme von 5,0%, in der Melatoningruppe eine Zunahme um 2,4%, wobei diese Unterschiede nicht signifikant waren. Im okzipitalen Trichogramm der AGA-Gruppe führte Placebo zu einer Anagenzunahme um 3,5% und Melatonin zu einer Zunahme um 6,3%, ebenfalls nicht signifikant.

Diese Studie ist als Pilotstudie zu werten, die aber als erste Studie, die die Wirkung von Melatonin auf das Haar klinisch untersucht hat, interessante Ergebnisse wenn auch an einem relativ kleinen

Kollektiv zeigt. Es ist festzuhalten, dass die einzelnen Diagnosegruppen AGA und AD relativ klein sind. Dennoch konnte bei 6 Patientinnen mit AGA unter Melatonin gegenüber 6 placebobehandelten Patientinnen ein signifikanter Effekt auf die Anagenrate gezeigt werden. Auch der Unterschied der Anagenraten Melatonin vs. Placebo von 5% kann klinisch relevant sein. Bei der AD zeigte sich bei 14 von 28 Patientinnen unter Melatonin ein signifikanter Unterschied zu 14 Placebopatientinnen. Die Tatsache, dass bei der androgenetischen Alopezie die frontale Region von der Melatoninbehandlung nicht profitiert, kann dahingehend interpretieren werden, dass die Ansprechbarkeit auf Melatonin in der frontalen Region gegenüber hormonellen Einflussfaktoren offensichtlich nicht überwiegt. Andererseits konnte die okzipitale Region positiv beeinflusst werden, was mit einer Verlängerung der Anagenphase bzw. Verzögerung des Eintritts der Katagenphase oder durch Stimulation des Übergangs von Telogen in ein neues Anagenstadium, wie von Beispielen aus Tiermodellen bekannt [59], interpretiert werden kann.

## Fazit für die Praxis

- Während in Mausstudien der Membranrezeptor MT2 eine haarzyklusabhängige Expression zeigt, ist für den humanen Haarfollikel eher eine Beteiligung des MT1-Rezeptors zu vermuten, da dieser in humanen Haarfollikelzellen und der Wurzelscheide des humanen Haarfollikels exprimiert wird und eine antiandrogene Wirkung ebenfalls durch MT1-Interaktion vermittelt wird.
- Die haarzyklusabhängige Expression des nukleären Rezeptors ROR $\alpha$  in Haarfollikeln der Mauhaut und die weit verbreitete Präsenz in verschiedenen Zelltypen humaner Haut lassen eine Beteiligung des Kernrezeptors an Wachstumsvorgängen des humanen Haares vermuten.
- In humanen Haarfollikeln konnten Melatoninspiegel nachgewiesen werden, die die physiologischen Plasmaspiegel um das 100-Fache übersteigen.

- Durch den Neurotransmitter Noradrenalin wird die intrafollikuläre Melatonsynthese im humanen Haarfollikel um das 5-Fache stimuliert.
- Im In-vitro-Organkultur-Modell mit humanen Haarfollikeln zeigt sich unter Melatonin im Konzentrationsbereich  $10^{-1}$ – $10^{-6}$  M kein Effekt auf das Haarwachstum, unter  $10^{-3}$  M eine hemmende Wirkung und unter  $10^{-5}$  M eine wachstumsstimulierende Wirkung.
- In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Pilotstudie mit 12 Frauen mit androgenetischer Alopezie und 28 Frauen mit diffuser Alopezie wurde durch Melatonin eine Anhebung der Anagenrate beobachtet.

## Korrespondenzadresse

PD Dr. T.W. Fischer



Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universität zu Lübeck Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck  
Tobias.Fischer@uk-sh.de

**Danksagung.** Der Autor bedankt sich bei folgenden Institutionen für die Unterstützung bei der Durchführung der originären Forschungsprojekte, deren Ergebnisse auszugsweise in dem vorliegenden Übersichtsartikel Einzug gefunden haben: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (Nationale Akademie der Wissenschaften seit 14.07.2008), Halle, und Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) BMBF-LPD 9901/8-113 sowie University of Tennessee Cancer Center Pilot Grant, University of Tennessee, Memphis, USA.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Die klinische Pilotstudie wurde durch ASAT Applied Science and Technology, Zug, Switzerland, finanziell unterstützt. Der Autor ist für folgende Firmen als wissenschaftlicher Berater zum Thema Melatonin und Haarwachstum auf Honorarbasis tätig: ASATONA GmbH, Zug Schweiz; Hans Karrer GmbH, Augsburg.

## Literatur (Auswahl)

1. Allain D, Ravault JP, Panaretto BA, Rougeot J (1986) Effects of pinealectomy on photoperiodic control of hair follicle activity in the Limousine ram: possible relationship with plasma prolactin levels. *J Pineal Res* 3:25–32
2. Alonso R, Prieto L, Hernandez C, Mas M (1978) Antiandrogenic effects of the pineal gland and melatonin in castrated and intact prepubertal male rats. *J Endocrinol* 79:77–83
3. Arendt J (1988) Melatonin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 29:205–229
4. Bangha E, Elsner P, Kistler GS (1996) Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). A dose response study. *Arch Dermatol Res* 288:522–526
5. 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
6. Dreher F, Gabard B, Schwindt DA, Maibach HI (1998) Topical melatonin in combination with vitamins E and C protects skin from ultraviolet-induced erythema: a human study in vivo. *Br J Dermatol* 139:332–339
7. Dubocovich ML, Masana MI, Jacob S, Sauri DM (1997) Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mel1a and Mel1b recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 355:365–375
9. 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
21. Fischer TW, Fischer A, Knöll B et al (2000) Melatonin in low doses enhances in vitro human hair follicle proliferation and inhibits hair growth in high doses. *Arch Dermatol Res* 292:147
23. Fischer TW, Scholz G, Knoll B et al (2002) Melatonin suppresses reactive oxygen species in UV-irradiated leukocytes more than vitamin C and trolox. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15:367–373
24. Fischer TW, Scholz G, Knoll B et al (2004) Melatonin suppresses reactive oxygen species induced by UV irradiation in leukocytes. *J Pineal Res* 37:107–112
25. Fischer TW, Slominski A, Tobin DJ, Paus R (2008) Melatonin and the hair follicle. *J Pineal Res* 44:1–15
26. Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA et al (2008) Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol* 17:713–730
27. Fischer TW, Sweatman TW, Semak I et al (2006) Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell-free systems. *FASEB J* 20:1564–1566
28. Fischer TW, Zbytek B, Sayre RM et al (2006) Melatonin increases survival of HaCaT keratinocytes by suppressing UV-induced apoptosis. *J Pineal Res* 40:18–26
40. Houssay AB, Pazo JH, Epper CE (1966) Effects of the pineal gland upon the hair cycles in mice. *J Invest Dermatol* 47:230–234
41. Ibraheem M, Galbraith H, Scaife J, Ewen S (1994) Growth of secondary hair follicles of the Cashmere goat in vitro and their response to prolactin and melatonin. *J Anat* 185(Pt 1):135–142
45. Kiefer TL, Lai L, Yuan L et al (2005) Differential regulation of estrogen receptor alpha, glucocorticoid receptor and retinoic acid receptor alpha transcriptional activity by melatonin is mediated via different G proteins. *J Pineal Res* 38:231–239
46. Kobayashi H, Kromminga A, Dunlop TW et al (2005) A role of melatonin in neuroectodermalmesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *FASEB J* 19:1710–1712
47. Leon J, Acuna-Castroviejo D, Sainz RM et al (2004) Melatonin and mitochondrial function. *Life Sci* 75:765–790
48. Lerchl A, Schlatt S (1993) Influence of photoperiod on pineal melatonin synthesis, fur color, body weight and reproductive function in the female Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *Neuroendocrinology* 57:359–364
49. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y (1958) Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 80:2587
57. Muller-Rover S, Handjiski B, van der Veen C et al (2001) A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Invest Dermatol* 117:3–15
58. Nixon AJ, Ashby MG, Saywell DP, Pearson AJ (1995) Seasonal fiber growth cycles of ferrets (*Mustela putorius furo*) and long-term effects of melatonin treatment. *J Exp Zool* 272:435–445
60. Nosjean O, Ferro M, Coge F et al (2000) Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinine reductase 2. *J Biol Chem* 275:31311–31317
61. Nosjean O, Nicolas JP, Klupsch F et al (2001) Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2. *Biochem Pharmacol* 61:1369–1379
62. Paus R, Cotsarelis G (1999) The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 341:491–497
63. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T (2003) The hair follicle and immune privilege. *J Invest Dermatol Symp Proc* 8:188–194
65. Reiter RJ, Tan DX (2003) What constitutes a physiological concentration of melatonin? *J Pineal Res* 34:79–80
66. Reiter RJ, Tan DX, Allegra M (2002) Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuroendocrinol Lett* 23:3–8
67. Reiter RJ, Tan DX, Maldonado MD (2005) Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology. *J Pineal Res* 39:215–216
71. Slominski A, Chassalerris N, Mazurkiewicz J, Paus R (1994) Murine skin as a target for melatonin bioregulation. *Exp Dermatol* 3:45–50
72. Slominski A, Fischer TW, Zmijewski MA et al (2005) On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine* 27:137–148
73. Slominski A, Paus R (1993) Melanogenesis is coupled to murine anagen: toward new concepts for the role of melanocytes and the regulation of melanogenesis in hair growth. *J Invest Dermatol* 101:905–975
76. Slominski A, Pisarchik A, Semak I et al (2002) Serotonergic and melatonergic systems are fully expressed in human skin. *FASEB J* 16:896–898
77. Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B et al (2003) Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol* 196:144–153
78. Slominski A, Wortsman J, Plonka PM et al (2005) Hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol* 124:13–21

81. Tan DX, Chen LD, Poeggeler B et al (1993) Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1:57–60
82. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R et al (2003) Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res* 34:75–78
85. Tan DX, Manchester LC, Terron MP et al (2007) One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res* 42:28–42
87. Tobin DJ, Kauser S (2005) Hair melanocytes as neuro-endocrine sensors—pigments for our imagination. *Mol Cell Endocrinol* 243:1–11
91. Winczyk K, Pawlikowski M, Lawnicka H et al (2002) Effects of melatonin and melatonin receptors ligand N-[(4-methoxy-1H-indol-2-yl)methyl]propanamide on murine Colon 38 cancer growth in vitro and in vivo. *Neuro Endocrinol Lett* 23:50–54
92. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA (2000) Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 747:33–48
93. Diaz SF, Torres SM, Nogueira SA et al (2006) The impact of body site, topical melatonin and brushing on hair regrowth after clipping normal Siberian Husky dogs. *Vet Dermatol* 17:45–50

### Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage [www.DerHautarzt.de](http://www.DerHautarzt.de)

H. Fenger, I. Holznapel, B. Neuroth, S. Gesenhues

### Schadensmanagement für Ärzte Juristische Tipps für den Ernstfall

Heidelberg: Springer-Verlag GmbH 2009, 206 S., (ISBN 978-3-540-79153-9), 49.95 EUR



Der Begriff Schadensmanagement ist definiert als die „organisierte Bewältigung von Schäden“. Wo Menschen arbeiten, lassen sich Fehler und damit Schäden nicht vermeiden. Nach aktuellen

Hochrechnungen kommen jährlich 500.000 Menschen in Deutschland durch einen medizinischen Behandlungsfehler zu Schaden. Die Zahl der vor Gericht verhandelten Fälle hat in den letzten 30 Jahren rasant zugenommen, auch die Höhe der zuerkannten Beträge für Schmerzensgeld sind drastisch gestiegen und bedrohen die Existenz der betroffenen Ärzte. Diese sind häufig vollkommen überfordert und stehen dem juristischen „Apparat“ hilflos und unorganisiert gegenüber. Während die zivilrechtliche Inanspruchnahme durch die Einschaltung der Haftpflichtversicherung noch erheblich abgemildert werden kann, treffen die Sanktionen, wenn ein strafrechtliches Verfahren eingeleitet wurde, den Arzt unmittelbar. Deshalb ist bei möglichen Schadensfällen ein rasches und überlegtes Handeln gefordert, auch, um den Patienten zu schützen und seinen berechtigten Ansprüchen gerecht zu werden. Dieses außerordentlich lehrreiche Buch wird jeder in Klinik oder Praxis tätige Arzt gerne zur Hand nehmen, sowohl zum Nutzen seiner Patienten als auch zum Schutz seiner selbst beziehungsweise seines Teams.

Bei den Autoren und Herausgebern handelt es sich um außerordentlich erfahrene Kliniker und mit Medizinrecht, Arzthaftung, Praxisbeziehungsweise Krankenhausorganisation besonders vertraute Juristen. Jedes der 8 Kapitel ist sowohl für den Kliniker als auch für den Niedergelassenen von besonderer Bedeutung. Das Werk zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass es für den Arzt verständlich geschrieben ist und sich damit

wohltuend vom „Juristendeutsch“ abhebt. Jede denkbare Situation ist durch entsprechende Fallbeispiele erläutert und damit sehr praxisnah dargestellt.

Besonders lesenswert ist das Werk, weil nicht nur die ärztliche Sichtweise, sondern auch die Perspektiven von Patienten, Ermittlern, Rechtsanwälten, Gerichten, Arbeitgebern, Versicherungen etc. dargestellt werden. So werden viele Abläufe, Reaktionen und Gegenreaktionen auch für den juristischen Laien verständlich und besonders wichtig: vorhersehbar!

Jeder Mediziner wird im Laufe seiner Tätigkeit eines Tages mit berechtigten oder unberechtigten Behandlungsvorwürfen eines seiner Patienten konfrontiert sein, auf diese Situation gilt es gut vorbereitet zu sein, deshalb gehört das Werk zur Standardliteratur und in die vorderste Reihe eines jeden Bücherschranks.

*Hans H. Scheld (Münster)*