

WHITEPAPER:

Die menschliche Haut – mehr als nur eine Hülle

Sie ist das größte, schwerste und auch eines der vielseitigsten Organe des Menschen¹. Die Haut arbeitet zu jeder Zeit, atmet, reguliert die Körperwärme und ist ein stetes Schutzschild. Unsere Haut reagiert sensibel auf psychische Reize und Gefühlsregungen; sie tastet und fühlt äußerst effizient. Mit Hilfe von UVB-Strahlen bildet sie Vitamin D3, speichert Fett und Wasser. In der Tat ist unsere Haut weit mehr als nur eine einfache Barriere gegenüber der Außenwelt; sie gilt heutzutage als eines der wichtigsten immunologischen Organe, das mit den einzelnen Bestandteilen der Haut und seinen Mikroorganismen interagiert, die eine schützende Symbiose mit uns eingehen.

Als Holobiont ist man nie allein

Ohne Mikroorganismen auf und in uns wären wir ziemlich verloren; wir wären tatsächlich nicht lebensfähig. Unser größtes Organ wird von einem vielfältigen Milieu von Mikroben besiedelt, von denen die meisten harmlos und sogar nützlich für ihren Wirt sind². Diese Kleinstlebewesen bilden mit der Haut zusammen ein kongeniales Abwehrsystem zum Schutz unseres Körpers. Heutzutage haben wir oft eine feindselige oder auch unwissende Einstellung zu Bakterien, Hefen, Milben, Viren oder Archaeen auf unserer Haut. Tatsache ist jedoch, dass Hauterkrankungen wie Neurodermitis, Psoriasis, Rosazea oder Akne mit einer gestörten Balance, also einem Ungleichgewicht der Populationen, oder einer veränderten Diversität der mikrobiellen Gemeinschaften einhergehen und infolgedessen auch mit einem höheren Anteil pathogener Mikroorganismen.

Die angeborenen und adaptiven Immunreaktionen der Haut modulieren das Ökosystem Haut. Im Umkehrschluss hat aber auch die Mikrobiota einen enormen Einfluss auf das Immunsystem³. Je mehr kosmetische Produkte wir demnach verwenden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass dieses gereizt mit Rötungen, Dermatosen oder Allergien reagiert. Eine durchschnittliche Frau, die täglich Hautpflegeprodukte und Make-up verwendet, kommt dabei ganz schnell auf mehrere hundert verschiedene Inhaltsstoffe. Auch extensive Hygiene schädigt langfristig symbiotische Mikroorganismen der Haut und entzieht ihnen durch kontinuierliches Entfernen von Fetten, Talg und Schweiß Nährstoffe, die sie zum Überleben brauchen. Entzündungen oder juckende, trockene, schuppige Haut sind meist die Folge des geschädigten Mikrobioms und der Hautbarriere mit einhergehendem transdermalen Wasserverlust.

Humane Haut in Zahlen

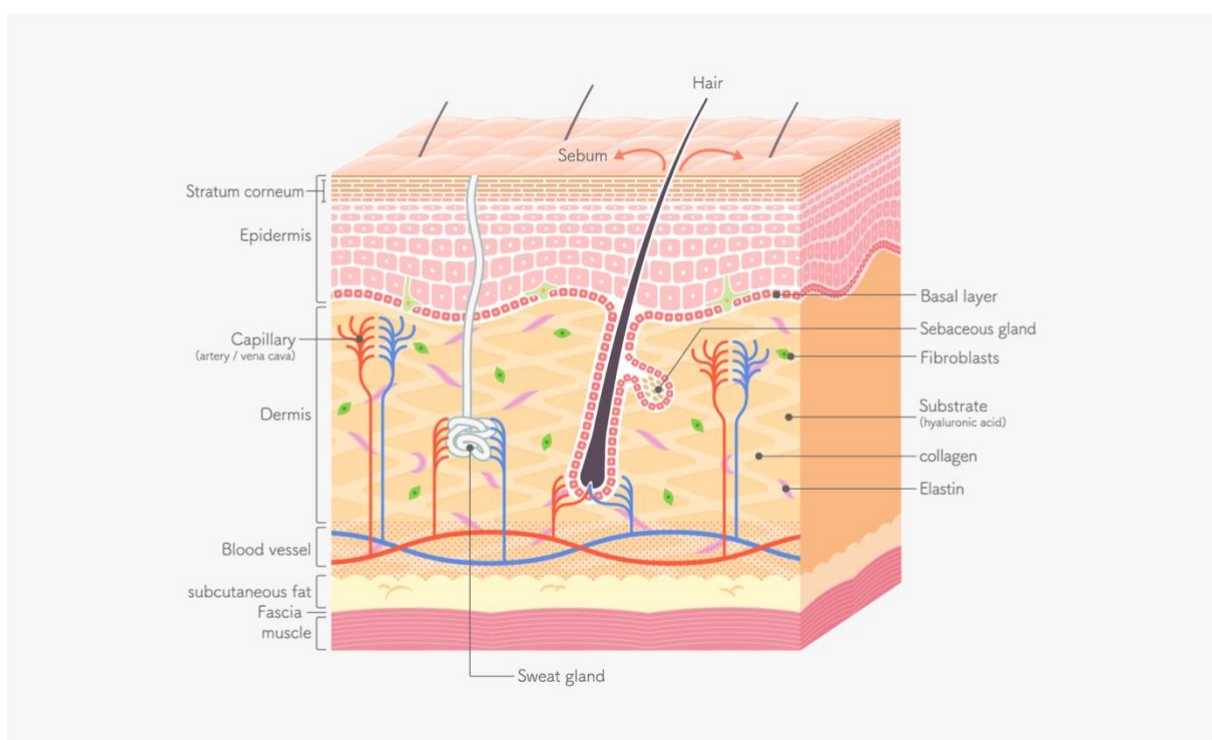
Durchschnittliche Körperoberfläche bei Männern 1,9 m² und bei Frauen 1,6 m²
(Formel nach Dubois zur Berechnung für Zytostatika, oder bei Verbrennungen)
Körperoberfläche mit allen Hautanhangsgebilden wie Haare, Nägel und Schweiß- oder Talgdrüsen:
20 m²
Gewicht: 3 – 5 kg, mit Unterhautfettgewebe bis 20 kg
Hautzellen: 60 Milliarden Zellen pro m², d.h. insgesamt ca. 110 Milliarden Zellen
Dicke: 0,3 – 4,0 mm, abhängig von der Körperregion wie beispielsweise Augen oder Fußsohlen

Die Haut besteht aus drei Schichten: **Epidermis**, **Dermis** und **Subcutis**.

Ganz außen liegt die **Epidermis**, die sich insgesamt aus fünf Schichten, wie beispielsweise der Hornschicht, der Stachelzellenschicht und der Basalzellschicht mit den pigmentbildenden Zellen zusammensetzt. Ständig werden neue Zellen gebildet und alte abgestoßen, so dass sich die Epidermis circa alle 28 Tage selbst regeneriert.

An die Oberhaut schließt die etwas dickere **Dermis** oder Corium (Lederhaut) an. Hier liegen Blut- und Lymphgefäße, Haarfollikel, Nervenenden sowie Schweiß-, Duft-, und Talgdrüsen. Sie besteht aus einem faserigen Netzwerk, das hauptsächlich Kollagen und Elastin enthält.

Die **Subcutis** (Unterhaut) mit Fettschicht, Blutgefäßen und Nerven stellt das Bindeglied zwischen Muskulatur und Haut dar.

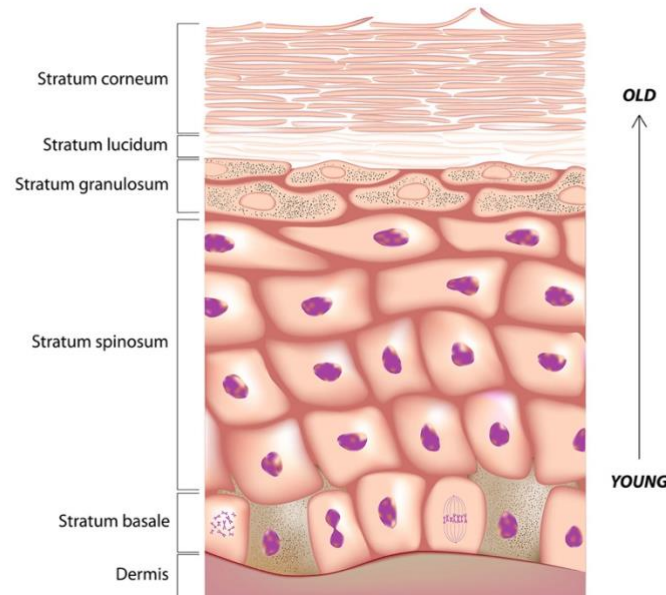


Picture: © stock.adobe.com

Epidermis als äußerste Hautschicht – Physische Barriere mit vielfältigen Aufgaben

- erneuert die äußersten Zellen
- verhindert das Eindringen von fremden Mikroorganismen
- verhindert das Eindringen von Giftstoffen
- reguliert den Wasserhaushalt
- verhindert Verlust von Nährstoffen
- verhindert UV-Schäden

Fünf Schichten der Epidermis



Picture: © stock.adobe.com

Stratum corneum (Hornzellschicht): Dessen oberste Schicht ist das **Stratum disjunctum**. Zellverbände lösen sich hier auf und Hornschuppen, die sogenannten Squamae, fallen ab.

Stratum lucidum (Glanzschicht): Diese dünne Schicht beherbergt Übergangsstadien von Corneozyten und Keratinozyten, deren Verhornung noch nicht vollständig abgeschlossen ist. Die Zellen sind mit Eleidin, einem Übergangsprodukt von Keratohyalin und Keratin, gefüllt. Diese Schicht existiert hauptsächlich an stark verhornten Bereichen der Haut.

Stratum granulosum (Körnerzellschicht): Bei der Umwandlung von Keratinozyten zu Corneozyten kommt es einerseits vermehrt zu einer Anreicherung von Granula aus Keratohyalin und andererseits zu dem Verlust anderer Zellorganellen.

Stratum spinosum (Stachelzellschicht): Hier beginnt der Verhornungsprozess der Keratinozyten. Außerdem befinden sich in diesem Bereich **Langerhans-Zellen**, also Zellen unseres lymphatischen Abwehrsystems.

Stratum basale (Basalzellschicht): Die unterste Schicht der Epidermis besteht nur aus einer Schicht adulter Stammzellen und ist mit der Basalmembran verbunden. Aus diesen Zellen bilden sich reife Keratinozyten, die innerhalb einiger Wochen an die Hautoberfläche wandern. Melanozyten produzieren hier auch das Pigment Melanin, das in Hornzellen von Haut und Haar eingelagert wird.

Das **Stratum corneum**, auch Hornschicht oder Hornzellschicht genannt, ist die oberste Schicht der **Epidermis** und in Abhängigkeit vom Körperareal besteht es aus 15 bis 200 Zellschichten.

Vollständig verhornte Corneozyten (Hornzellen) sind abgestorbene Keratinozyten. Gefüllt mit dem Stützprotein Keratin besitzen sie keine Zellorganellen mehr und bilden mit interzellulären Lipiden einen wasserabweisenden hauchdünnen Schutzfilm. Diese hydrophoben Lipide bestehen aus drei Hauptfraktionen, nämlich den Ceramiden (30%) mit einer einzigartigen und sehr komplexen Sphingolipidgruppe, freien Fettsäuren (30%), wie sowie Cholesterol und dessen Derivate (30%).

Hydrolipidmantel

Mit der eben genannten epidermalen Schutzschicht aus Corneozyten mit lamellaren Lipiden verbinden sich weitere Komponenten des **Natural Moisturizing Factor (NMF)** zu einem Säureschutz- bzw. Hydrolipidmantel⁴. Dabei handelt es sich um hydrophile Aminosäuren und Peptide, unter anderem aus dem Abbau des strukturbildenden Epidermis-Proteins **Filaggrin**. Des weiteren zählen auch Pyrrolidoncarbonsäuren (PCA), Lactat, Urea und die neutrale Kohlenhydratfraktion wie beispielsweise Glucose, Fructose oder Lactose zum NMF.

Der **Aufbau des Stratum corneum** wurde bis dato sehr gerne mit dem **Ziegelstein-Mörtel-Modell** anschaulich gemacht, also regelmäßig angeordnete Schichten abgestorbener Corneozyten mit dazwischenliegenden Lipiden. Mittlerweile weiß man allerdings, dass dessen Stabilität und Schutzfunktion tatsächlich auf folgenden Faktoren basiert:

- Corneozyten und deren hakenähnliche Strukturen
- Transmembranproteine, den sog. Corneodesmosomen
- Bilayer, d.h. Doppelschichtstrukturen langkettiger Lipide
- Tight Junctions, also Zwischen-Zell-Kontakte

Seit Jahren sind auch die **Transport - bzw. Penetrationswege** von Wirkstoffen durch das Stratum corneum Gegenstand von Forschungsarbeiten. Aktuell werden drei Penetrationswege postuliert: Man vermutet, dass ein hydrophiler und ein interzellulärer, lipophiler Weg möglich sind. Ein Pathway durch die Zellen hindurch, also transzellulär, wird jedoch als unwahrscheinlich erachtet, da die Substanzen abwechselnd durch lipophile und hydrophile Schichten penetrieren oder diffundieren müssten^{5,6}.

pH (lat. potentia hydrogenii)

Der pH-Wert ist der negativ dekadische Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration einer **wässrigen Lösung** und gilt als Maß für deren sauren oder alkalischen Charakter.

Der pH-Wert liegt auf einer Skala zwischen 0 und 14, wobei ein Wert < 7 als sauer, 7 als neutral und > 7 als alkalisch bezeichnet wird.



pH-Wert der Haut

Die Haut mit den obersten epidermalen Schichten hat im Allgemeinen einen leicht sauren pH-Wert. Im Durchschnitt liegt er je nach Hautareal zwischen 4,1 und 5,8⁷, wobei der Achsel-, sowie der äußere Genital- und Analbereich wegen einer erhöhten Anzahl apokriner Schweißdrüsen eine physiologische Lücke im Säureschutzmantel darstellt und einen etwas höheren pH-Wert von circa 6,5 besitzt. Die Schleimhäute der Vagina hingegen weisen im gesunden Zustand durch Säureproduktion kommensaler Lactobazillen einen sauren pH-Wert von 3,5 bis 4,5 auf.

Leichte pH-Wert-Veränderungen der Haut tolerieren unsere Hautbewohner eigentlich ohne größere Beeinträchtigungen ihres Wachstums⁸, allerdings benötigen sie für die enzymatische Produktion antimikrobieller Fettsäuren oder Small Molecules, also bestimmten niedermolekularen Verbindungen, häufig ein pH-Optimum von 5⁹.

Hautmikrobiom

Die hauptsächlichen Aufgaben des Hautmikrobioms sind demnach Schutz und Stärkung der Hautbarriere vor pathogenen Mikroorganismen und die Aufrechterhaltung des entsprechenden pH-Wertes der Hautoberfläche.

Residente Mikroorganismen sind Teil der Physiologie unserer Haut. Sie existieren im Stratum corneum der Epidermis und den entsprechenden Gängen und Öffnungen von Haarfollikeln oder Talg- und Schweißdrüsen. **Transiente** Bakterien hingegen sind nur temporär auf der Haut zu finden. Durch die sogenannte **Kolonisationsresistenz** verhindern residente Mikroben schon initial die Besiedelung potentiell schädlicher oder fremder Mikroben. Mit ihren Stoffwechselprodukten sorgen sie für die Balance der Populationen und verhindern das Wachstum pathogener Eindringlinge. Unsere Haut mit allen Hautanhangsgebilden stellt für circa 1000 verschiedene Spezies von Bakterien und circa 80 Pilzgattungen den Lebensraum dar. Insgesamt geht man von circa 10 Milliarden (10¹⁰) Mikroorganismen auf unserer Haut aus.

Pro cm² Haut existieren in der Achselhöhle oder auf der Kopfhaut bis zu 2 x 10⁶, auf der Hand 10³, der Stirn 10⁵, dem Rücken 10² und den Fußsohlen bis zu 10³ Mikroben.

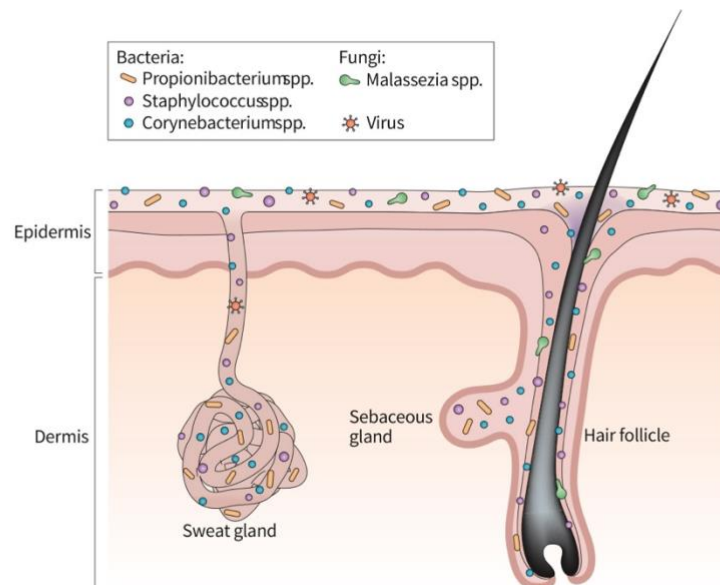
Individualität des Hautmikrobioms

Bei jedem Menschen ist die Zusammensetzung des Hautmikrobioms dennoch so einzigartig, dass man schon von dem „mikrobiellen Fingerprint“ spricht. Es gestaltet sich interindividuell durch die Art der Geburt, Genetik, Lebensweise, Geschlecht und auch durch das Alter oder Ethnien.

Im Ideal sind aber mikrobielle Gemeinschaften der Haut eines gesunden Erwachsenen über bestimmte Zeiträume relativ stabil¹⁰. Indes restrukturiert sich bei postpubertierenden Jugendlichen die relative Häufigkeit bestimmter Bakteriengattungen zugunsten lipophiler Vertretern wie Cuti- (ehem. Propioni-) und Corynebakterien oder Hefen der Gattung *Malassezia* aufgrund von Hormonveränderungen¹¹.

Babys, deren Mikrobiom sich erst in den ersten drei Lebensjahren stabilisiert und seneszente Menschen mit einer veränderten Beschaffenheit der Haut und der damit verbundenen Veränderung der Mikrobiota sind in diesem Zusammenhang besonders vulnerabel.

Trotz dieser enormen Unterschiede wird unser Hautmikrobiom aber größtenteils nur von den vier bakteriellen Phyla *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* und *Firmicutes* dominiert. Und davon machen hauptsächlich die drei Gattungen – *Staphylococcus ssp.*, *Corynebacterium ssp.* und *Cutibacterium* (ehem. *Propionibacterium*) *ssp.* – über 60 % der existierenden Bakterien aus¹².



Picture: © Byrd

Unterschiedliches Mikroklima der Haut

Auch das Arrangement der Mikrobiota der verschiedenen Körperregionen eines einzelnen Menschen zeigt eine so hohe Variabilität, dass dies tatsächlich mit unterschiedlichen Klimazonen der Erde vergleichbar ist. Bakterien sind allerdings äußerst flexibel und so passen sie sich diesen topographischen Besonderheiten der Haut wie Haarfollikel, Schweiß- oder Fettdrüsen in den Tiefen der Dermis, aber auch an deren Oberfläche in Falten und Spalten, sehr spezialisiert an. Diese regionalen Unterschiede, eingeteilt in **seborrhoische**, **feuchte** oder **trockene** Zonen werden, durch die physikalischen oder chemischen Merkmale der Hautoberfläche determiniert. Intertriginöse Bereiche wie Achseln, Intimbereich, Finger- und Zehenzwischenräume, aber auch Ellenbeugen oder Leisten bieten ein feuchtes, etwas nährstoffreicheres Milieu, ideal für das Wachstum von Staphylokokken, Stirn und Kopfhaut, Nase oder die Nasolabialfalte liefern ein seborrhoisches Mikroklima für lipophile Mikroorganismen, wie Cuti- und Corynebakterien oder *Malassezia*-Hefen. Trockene Bereiche wie der innere Unterarm oder Oberschenkel sind meist der Lebensraum von Streptokokken und Staphylokokken.

Überlebenskünstler

Unsere Kleinstlebewesen bewohnen demzufolge die unterschiedlichsten Areale unserer Haut, aber im Gegensatz zum Darm bietet diese äußerst unwirtliche Lebensumstände. Sie ist sauer, feuchtigkeitsarm, mit salzhaltigem Schweiß bedeckt und reich an antibakteriellen Molekülen wie freien Fettsäuren, Sphingosin, NO₂, Immunglobulinen und antimikrobiellen Peptiden (AMPs) und außerdem ist sie nicht besonders warm¹³. Dennoch nutzt sie alle vorhanden Ressourcen, um zu

überleben und sogar zu gedeihen. Sie verstoffwechselt Aminosäuren und Lipide des Sebums oder des Stratum corneum, außerdem auch Urea und Ammoniak aus dem Schweiß als Stickstoffquellen, sowie Glucose oder Vitamine. Viele Gattungen sind zudem halotolerant, das heißt der hohe Salzgehalt des Schweißes macht ihnen wenig aus.

Kampf der „Giganten“

Staphylococcus epidermidis ist der am weitesten verbreitete, opportunistische Hautstamm und ein potenter Streiter gegen den natürlich vorkommenden pathogenen ***Staphylococcus aureus***, der an vielen Erkrankungen, wie zum Beispiel der **atopischen Dermatitis**, beteiligt ist und dort in unnatürlich hohen Keimzahlen die Haut besiedelt und sie schädigt.

Mit anderen Vertretern von Koagulase-negativen Staphylokokken produziert *S. epidermidis* Proteine, die mit den Immunzellen des Menschen interagieren, somit selektiv infektiöse Keime abtöten, oder auch Entzündungen nach Verletzungen lindern können. Ein spezieller Stamm von *S. epidermidis* hat außerdem die Fähigkeit 6-N-Hydroxyaminopurin (6-HAP) zu produzieren, ein Stoffwechselprodukt, das die Fähigkeit besitzt, Tumorzellen von Hautkrebs - ohne Beeinträchtigung der gesunden Zellen - am Wachstum zu hindern ¹⁴.

Cutibacterium acnes ist das bekannteste Mitglied der Gattung gram-positiver anaerober Propionibakterien, die in der Regel dazu neigen, sich in Haarfollikeln anzusiedeln, wo der Sauerstoffgehalt gering ist. Auch *C. acnes* ist tatsächlich in der Lage *S. aureus* in Schach ¹⁵ zu halten, aber gleichzeitig sind einige Stämme dieser Gattung (Phylotyp IA1) ¹⁶ an der Entstehung von Akneläsionen beteiligt. Sie produzieren große Mengen an Virulenzfaktoren wie z.B. lichtempfindliche Porphyrine ¹⁷ oder Hyaluronat-Lyase, die Mediatoren von Entzündungsreaktionen der Haut sind. Fakt ist allerdings, es handelt sich hierbei nicht nur um Bösewichte: Die für die Hautgesundheit wichtige Homöostase hängt von einer ausgeprägten Vielfalt von *C. acnes* – Stämmen ab, deren mögliche Übermacht jederzeit von anderen Mitstreitern, wie *S. epidermidis*, reguliert wird.

Auch die Lactobazillen der Vagina nutzen vielfältige Waffen gegen unliebsame Invasoren.

Lactobacillus crispatus und weitere Verfechter dieser Gattung produzieren einerseits antimikrobielle Substanzen, wie H₂O₂ und Bacteriocine in der Vagina und andererseits halten sie schädliche Keime wie ***Gardnerella vaginalis***, ***Neisseria gonorrhoeae*** oder ***Candida albicans*** in Schach, indem sie den pH-Wert durch die Produktion von Laktat regulieren¹⁸.

Conclusio

Das Zusammenspiel unseres Immunsystems mit den in der Haut ansässigen Mikroorganismen ist äußerst eng und fein austariert. Es findet eine ausgeklügelte, effektive Kommunikation zwischen der Mikrobiota der Haut, den Epithelzellen und unserem angeborenen und erworbenen Immunsystem statt, um potentielle Krankheitserreger zu eliminieren und uns vor schädigenden, chemischen und physikalischen Umweltsignalen zu schützen.

Immer weiterführende Erkenntnisse der Mikrobiom-Forschung in den letzten Jahren führten demzufolge auch zu einem Paradigmenwechsel bei Herstellern und Verbrauchern von Körperpflegeprodukten und Kosmetika, da ein **intaktes, ausbalanciertes, diverses Mikrobiom** der Haut immens wichtig für die Gesundheit und auch für die Schönheit unseres größten Organs ist.

-
- ¹ <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/der-aufbau-der-haut.html>
- ² Grice, E. & Segre, J. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Apr;9(4):244-53. doi: 10.1038/nrmicro2537
- ³ Ying, S. et al., The Influence of Age and Gender on Skin-Associated Microbial Communities in Urban and Rural Human Populations. *PLoS ONE* 10(10) (2015) e0141842.
- ⁴ Schade, H. & Marchionini, A. Der Säuremantel der Haut. In: *Klin Wochenschr.* Band 7, 1928, S. 12–14.
- ⁵ Neubert, R. & Wepf, R. (2007). Stratum corneum: Struktur und Morphologie einer Barriere. *Pharm. Ztg.* 152. 14-21.
- ⁶ Trommer, H. & Neubert, R. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(2):106-21. doi: 10.1159/000091978. Epub 2006 May 9. PMID: 16685150.
- ⁷ Segger, D. et al. Multicenter study on measurement of the natural pH of the skin surface. *Int. J. Cosmet. Sci.* 30, 75 (2008)
- ⁸ Donald, M., Pillsbury & Rebell, G. The bacterial flora of the skin; factors influencing the growth of resident and transient organisms. In: *Journal of Investigative Dermatology.* Band 18, Nummer 3, März 1952, S. 173–186, ISSN 0022-202X. PMID 14908192
- ⁹ Foley, E., Herrmann, F. & Lee, S. The effects of pH on the antifungal activity of fatty acids and other agents; preliminary report. *J Invest Dermatol.* 1947 Jan;8(1):1-3. doi: 10.1038/jid.1947.1. PMID: 20285130.
- ¹⁰ Oh, J. et al. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell* 165, 854–866 (2016).
- ¹¹ Oh, J., Conlan, S., Polley, E., Segre, J. & Kong, H. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med.* 4, 77 (2012).
- ¹² Byrd, A., Belkaid, Y. & Segre, J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 16, 143–155 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.1573>
- ¹³ Scharschmidt, T. & Fischbach, M. What Lives On Our Skin: Ecology, Genomics and Therapeutic Opportunities Of the Skin Microbiome. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2013;10(3-4):e83-e89. doi:10.1016/j.ddmec.2012.12.003
- ¹⁴ Nakatsuji, T., Chen, T. & Butcher, A. et al. A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci Adv.* 2018;4(2):eaao4502. Published 2018 Feb 28. doi:10.1126/sciadv.aao4502
- ¹⁵ Shu, M., Wang, Y., Y, J., Kuo, S., Coda, A., Jiang, Y., Gallo, R. & Huang, C. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One.* 2013;8(2):e55380. doi: 10.1371/journal.pone.0055380. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23405142; PMCID: PMC3566139.
- ¹⁶ Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., Khammari, A., Roques, C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and *acne vulgaris*: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jun;32 Suppl 2:5-14. doi: 10.1111/jdv.15043. PMID: 29894579.
- ¹⁷ Borelli, C., Merk, K., Schaller, M., Jacob, K., Vogeser, M., Weindl, G., Berger, U. & Plewig, G. In vivo porphyrin production by *P. acnes* in untreated acne patients and its modulation by acne treatment. *Acta Derm. Venereol.* 2006;86(4):316-9. doi: 10.2340/00015555-0088. PMID: 16874416
- ¹⁸ Huang, B., Fettweis, J., Brooks, J., Jefferson, K., & Buck, G. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med.* 2014 Dec;34(4):747-61. doi: 10.1016/j.cll.2014.08.006. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25439274; PMCID: PMC4254509.