

Gynäkologische Endokrinologie
2009 · 7:253–262
DOI 10.1007/s10304-009-0337-2
Online publiziert: 8. November 2009
© Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion

L. Kiesel, Münster
M. Ludwig, Hamburg



**CME.springer.de –
Zertifizierte Fortbildung für Kliniker
und niedergelassene Ärzte**

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

E. Ocon · P. Stute

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin, Inselspital Bern Frauenklinik, Bern

Einfluss von HRT auf Haut und Haare

Zusammenfassung

Die hormonelle Umstellung in den Wechseljahren kann zu subjektiv sehr belastenden Veränderungen von Haut und Haaren führen. Einigen Zeichen der Hautalterung kann eine topische Östrogentherapie entgegenwirken, eine systemische Hormontherapie ist jedoch nicht indiziert. Von den zahlreichen Haarerkrankungen in der Dermatologie sind für die Gynäkologie mit Schwerpunkt Wechseljahre v. a. die androgenetische Alopezie und der Hirsutismus relevant. Die androgenetische Alopezie der Frau ist klinisch nach dem Ludwig-Schema einteilbar, der Hirsutismus nach dem Ferriman-Gallwey-Index. Die Labordiagnostik ist 3-stufig. Zur Differenzialdiagnose der Alopezie ist ein Trichogramm hilfreich. Die Therapie der androgenetischen Alopezie erfolgt primär lokal mit 2% Minoxidil-Lösung und Alfatradiol. Die Therapie des Hirsutismus umfasst topisches Eflornithin, systemisch kommen steroidale und nichtsteroidale DHT-Rezeptor-Blocker sowie 5 α -Reduktase-Blocker zur Anwendung.

Schlüsselwörter

Wechseljahre · Hautalterung · Alopezie · Hirsutismus · Topische und systemische Therapie

Effect of the menopause on skin and hair

Abstract

Hormonal changes due to the menopause may induce troublesome alterations of skin and hair. Some effects of skin ageing can be counteracted by local estrogen therapy. However, due to insufficient data systemic hormone therapy is not recommended for this indication. There are various hair diseases in dermatology. This report focuses on those relevant for the gynaecological practice at menopause. Androgenetical alopecia in women may be clinically evaluated by the Ludwig scale and hirsutism by the Ferriman-Gallwey index. Furthermore a 3-step laboratory testing and trichogram for alopecia are recommended. Androgenetical alopecia should be treated locally (2% minoxidil solution, alfatradiol). Hirsutism treatment involves topical (eflornithine) and systemic options (steroidal and non-steroidal DHT receptor inhibitors, 5 α -reductase inhibitor).

Keywords

Menopause · Skin ageing · Hair loss · Hirsutism · Local and systemic therapy

Von den zahlreichen Haarerkrankungen in der Dermatologie sind für die Gynäkologie mit Schwerpunkt Wechseljahre v. a. die androgenetische Alopezie und der Hirsutismus relevant. Nach Durcharbeitung dieses Beitrags ist die diagnostische Vorgehensweise inklusive Differenzialdiagnostik bekannt, sodass die je nach Krankheitsbild geeignete Therapie eingeleitet werden kann.

Menopause

Die Menopause ist definiert als das permanente Ausbleiben der Menstruation durch eingestellte Hormonbildung in den Ovarien. Sie tritt spontan (► **natürliche Menopause**) oder iatrogen (► **induzierte Menopause**) als Folge von Operation, Strahlen-, Chemo- oder medikamentöser Therapie ein. Neben vielen meist passageren (peri)menopausalen Symptomen mit wechselnder Intensität zählen Haut- und Haarveränderungen zu den akuten und chronischen Begleiterscheinungen.

Hormonelle Veränderungen in den Wechseljahren

Die ersten Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse kündigen sich bereits nach dem 35. Lebensjahr an. Infolge Follikelatresie nimmt die Inhibinsekretion der Granulosazellen ab, wodurch die – zusätzlich zu den Sexualsteroiden existente – Kontrolle der FSH-Freisetzung entfällt. Der konsekutive FSH-Anstieg bei normalem luteinisierendem Hormon (LH) bewirkt eine beschleunigte Follikelreifung, Heranreifung mehrerer dominanter Follikel und eine Verkürzung der Follikelphase, wodurch intermittierend extrem hohe Östradiolserumkonzentrationen auftreten können. Der folgende Übergang von der reproduktiven Phase in die ► **Postmenopause** ist durch einen Abfall der Östrogene und einen Anstieg der Gonadotropine im Serum gekennzeichnet. Während des Menstruationszyklus synthetisiert das Ovar den Hauptanteil des zirkulierenden Östradiols (E2), dem Hauptvertreter der Östrogene in der ► **Prämenopause**. Östron (E1) entsteht durch Oxidation von E2 und periphere Aromatisierung von Androgenen in Fett- und Muskelgewebe und wird zum Hauptöstrogen der Postmenopause (E2/E1-Ratio <1; prämenopausal >1). Die 5 klinisch relevanten Androgene sind

- Testosteron,
- Dihydrotestosteron (DHT),
- Androstendion (AD),
- Dehydroepiandrosteron (DHEA) und
- sein Sulfat (DHEAS).

In der Prämenopause werden diese in Ovar, Nebenniere und durch periphere Konversion von DHEA und AD zu Testosteron gebildet. In der Perimenopause ändert sich die Testosteronserumkonzentration kaum, nach beidseitiger Oophorektomie fällt sie jedoch altersunabhängig um 50% ab. Die Produktion von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) nimmt während des menopausalen Übergangs um 40% ab, wodurch bioverfügbares Androgen absolut ansteigt. Gleichzeitig bewirkt die Abnahme der ovariellen Östrogenbildung auch ein relatives Übergewicht der Androgene.

Haut

Die Haut besteht aus der oberflächlichen Epidermis, die vorwiegend aus Keratino- und Melanozyten besteht, und der tiefer liegenden Dermis aus Bindegewebe und Blutgefäßen. Das Bindegewebe der Haut setzt sich aus den Proteinen Kollagen (v. a. Typ 1 und 3) und Elastin, Glykoproteinen, Nervenendigungen und sensorischen Rezeptoren zusammen [1].

Hautalterung

Hautalterung bezeichnet den komplexen biologischen Prozess der mit dem Alter einhergehenden Veränderung der Haut. Am Hautalterungsprozess sind synergistisch extrinsische Faktoren wie Photo- und Umweltaalterung sowie intrinsische Faktoren wie chronologische- und Hormonmangelalterung beteiligt. Zu den extrinsischen Faktoren zählen z. B. UV-Licht, chemische Reagenzien, mechanische Belastung, thermische Faktoren, Alkohol- und Nikotinkonsum. Infolge der UVA-Licht-Ein-

- **Natürliche Menopause**
- **Induzierte Menopause**

► **Postmenopause**

► **Prämenopause**

Die Abnahme der ovariellen Östrogenbildung bewirkt ein relatives Übergewicht der Androgene

Am Hautalterungsprozess sind synergistisch extrinsische sowie intrinsische Faktoren beteiligt

Tab. 1 Laborchemische Diagnostik bei weiblicher Androgenisierung. (Mod. nach [4])

Stufe	Indikation	Parameter
1	Basislabor	Prolaktin, TSH, fT4, LH, FSH, E2, Progesteron, Testo, freies Testo, DHEAS, SHBG, Kortisol; bei androgenetischer Alopezie zusätzlich kleines Blutbild, Eisen, Ferritin
2	Pathologisches Basislabor, zahlreiche und/oder schwerwiegende Symptome, familiäre Belastung	Oraler Glukosetoleranztest inklusive Glukose- und Insulinbestimmung, Lipidelektrophorese, ACTH-Test
3	Deutlich erhöhtes DHEAS oder Testo, pathologischer ACTH-Test, ausgeprägte androgenisierende Symptome bzw. adrenogenitale Auffälligkeiten	Molekulargenetische Untersuchung CYP21 (ggf. Tumorsuche)

wirkung werden tief in der Dermis kollagenschädigende Enzyme vermehrt synthetisiert, sodass die Haut an Straffheit und Dehnbarkeit verliert. In der Epidermis bewirken UVA- und UVB-Strahlen potenziell karzinogene Zellschäden. Die **► chronologische Hautalterung** kommt durch eine Erschöpfung der Zellteilungsprozesse und eine Minderversorgung der Zellen zustande. Die relevant sichtbare Hautalterung beginnt ab ca. 30 Jahren mit zunehmender Faltenbildung (Glabella- und Nasolabialfalten, Knitterfältchen) und Feuchtigkeitsverlust. Einige Monate nach der Menopause überwiegt die zunehmende Schlaffheit der Haut über Symptome wie Faltenbildung. Diese Hauterschlaffung gilt als Folge des perimenopausalen Östrogenmangels [14]. Chronologische Alterung und Östrogendefizit führen zur pH-Erhöpfung in der Haut, die Lipidproduktion und die Proliferation von Keratinozyten sind rückläufig. Direkt nach der Menopause beginnt eine signifikante Abnahme des Hautkollagens [2]. In den ersten 5 Jahren nach der Menopause gehen rund 30% des Hautkollagens verloren. Der durchschnittliche Abbau pro Jahr beträgt 2,1% über einen Zeitraum von 20 Jahren. Dies spiegelt sich im Dünnwerden der Haut wider: Bis zum 35.–49. Lebensjahr nimmt die Hautdicke zu, nach der Menopause nimmt sie jährlich um 1,13% ab. Durch Östrogene kann dieser Trend verzögert und das Hautkollagen vermehrt werden. Östrogene verbessern die Synthese von Hyaluronsäure und fördern die Wasserretention.

Einfluss von Östrogenen auf die Haut

Für Östrogene ist die Haut das größte nichtreproduktive Zielorgan des Organismus. Die Östrogenwirkung wird zum Großteil über die Östrogenrezeptoren α und β vermittelt (ER α und ER β). Beide Rezeptoren weisen mit ca. 60% eine große Homologie auf und besitzen fast identische Bindungsaffinitäten zu den Liganden [9, 12, 18]. Die meisten klinischen Studien zeigen einen positiven Einfluss einer topischen, oralen und subkutanen Östrogen- und Progesterontherapie auf den Kollagen- und Wassergehalt der Haut [1]. Eine Verbesserung der Gesichts- und Körperhaut ist einerseits nur bei solchen Hautveränderungen zu erwarten, die auf einen Östrogenmangel zurückzuführen sind, und ist andererseits von der Expression entsprechender ER abhängig. Umweltafterung lässt sich durch Östrogene nicht beeinflussen. **► Rezeptorendichte** und -lokalisierung auf Haut und Hautanhangsgebilden sowie in den Hautschichten differieren stark [19, 20, 21]. So weist z. B. Gesichtshaut mehr ER auf als Hautpartien im Brust- und Oberschenkelbereich [6]. Die ER β -Expression wird durch Zufuhr von Östradiol in physiologischen, prämenopausalen Mengen in Keratinozyten und Fibroblasten hochreguliert mit konsekutiver Zunahme der Zellproliferation. Zusätzlich resultiert durch die **► östrogeninduzierte Kollagenbildung** eine Zunahme der Hautdicke, wie randomisiert-placebokontrollierte Studien (RCT) für konjugierte Östrogene zeigen konnten. In einer retrospektiven Langzeituntersuchung mit 50 mg Östradiol und 100 mg Testosteronimplantat über 2–10 Jahre wurde gezeigt, dass sich postmenopausal der Kollagengehalt um jährlich 1–2% verringert und sich der Verlust durch eine Östrogen- und Progesterontherapie effektiv vermindern lässt. Eine lokale Wirkung auf die Gesichtshaut mit Zunahme der Hautdicke und Abnahme der Faltenantiefe lässt sich mit einer 0,3% Östriol-Creme oder einer Creme mit 0,01% Östradiol erzielen ohne Nachweis einer systemischen Wirkung [14]. Auch ein Östrogeneinfluss auf die Epidermis konnte mehrfach gezeigt werden. Auch wenn Östrogene einen positiven Einfluss auf die Hautalterung besitzen, werden sie jedoch in den aktuellen S3-Leitlinien zur HT in der Peri- und Postmenopause nicht zur alleinigen Reduktion des Alterungsprozesses der Haut empfohlen [7].

► Chronologische Hautalterung

Die Hauterschlaffung gilt als Folge des perimenopausalen Östrogenmangels

Östrogene verbessern die Synthese von Hyaluronsäure und fördern die Wasserretention

Umweltafterung lässt sich durch Östrogene nicht beeinflussen

► Rezeptorendichte

► Östrogeninduzierte Kollagenbildung

Ein Östrogeneinfluss auf die Epidermis konnte mehrfach gezeigt werden

Tab. 2 Indikation zur topischen oder systemischen Behandlung bei funktionell kutaner Androgenisierung. (Mod. nach [4])

Topisch	Systemisch
– Kutane androgenisierende Symptome	– Primäre oder sekundäre kutane androgenisierende Symptome
– Akne vulgaris	
– Hirsutismus	
– Androgenetische Alopezie	
– Nur ein Symptom vorliegend	– Ein oder mehrere Symptome
– Normale Laboranalytik	– Ausgeprägte Symptome
– Kein Kontrazeptionswunsch oral	– Hyperandrogenämie
– Sexualsteroiden kontraindiziert	– Kontrazeptionswunsch (oral)
– Systemische Therapie unerwünscht	
– In Kombination mit systemischer Therapie	

Haare

Allgemeines

Haaraufbau

Bis auf wenige Ausnahmen (Handteller, Fußsohle, Teile des äußeren Genitale) ist die Haut behaart. Die während der Fetalzeit gebildeten Lanugo Haare, die kurz, dünn und nicht pigmentiert sind, werden nach der Geburt allmählich durch Terminalhaare ersetzt. Zu den Terminalhaaren zählen alle „dicken Haare“, z. B. Kopfhaar, Bart-, Nasen-, Ohrenhaare, Wimpern, Augenbrauen, Achsel- und Schamhaar. Terminalhaare sind in ihrem Wachstum hormonabhängig. Alle übrigen Körperoberflächenhaare werden als ► **Vellushaare** bezeichnet. Sie sind wesentlich dünner und kürzer als die Terminalhaare. Der die Epidermis überragende Teil ist der Haarschaft, die Haarwurzel liegt unter der Epidermisoberfläche. Das Haar selbst besteht aus einem dünnen Haarmark (Medulla) und einem breiten Rindenteil (Kortex). Haarmark gibt es nur in „dicken Haaren“. Wachstumsrate, Haardicke sowie die Anzahl der Haare sind genetisch determiniert. Die Anzahl der Haare schwankt je nach Haarfarbe. So haben Blonde durchschnittlich 150.000, Schwarzhaarige 110.000, Brünette 100.000 und Rothaarige 75.000 Haare. Der tägliche Haarverlust beträgt 60–100 Stück und die Wachstumsrate etwa 0,33 mm/Tag bzw. 1 cm/Monat. Die Lebensdauer der Haarwurzel beträgt 6–8 Jahre.

Haarzyklus

Ein Haarfollikel durchläuft mehrere Phasen, die als Haarzyklus bezeichnet werden. Er besteht aus einer

- Wachstumsphase (Anagen),
- Regressionsphase (Katagen) und
- Ruhephase (Telogen).

Während der Anagenphase entsteht eine neue Haarwurzel, die Produktion eines Haares beginnt. Die Anagenphase dauert beim menschlichen Kopfhaar 2–6 Jahre. Etwa 85% der Haare auf der Kopfhaut befinden sich in dieser Phase. In der anschließenden 2- bis 3-wöchigen Regressionsphase (Katagen) stellt die Matrix ihre Zellproduktion ein. Das Haar löst sich von der Papille und verkümmert. Der Haarfollikel verkürzt sich. In dieser Phase befindet sich 1% aller Haare. Während der Ruhephase (Telogen), in der sich ca. 13% der Kopfhaare befinden, regeneriert sich der Haarfollikel, die Matrix beginnt mit der Zellteilung, wodurch ein neues Haar entsteht. Dieser Abschnitt dauert 2–4 Monate. Die Transformation des Haarfollikels im Haarzyklus ist genetisch festgelegt. Die dem Haarzyklus innewohnende „Uhr“ ist unbekannt.

Hormonelle Regulation des Haars

Der Haarzyklus wird von einem großen Spektrum an Hormonen kontrolliert. Dazu zählen gonadale, thyroideale, adrenale, hypophysäre und epiphysäre Hormone. Zudem erlaubt die lokale Enzymausstattung mit 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (17 β HSD), Aromatase und 5 α -Reduktase die lokale Biosynthese von Östrogenen und Androgenen aus Vorläufermolekülen. Somit existieren neben dem

Terminalhaare sind in ihrem Wachstum hormonabhängig

► Vellushaare

Die Lebensdauer der Haarwurzel beträgt 6–8 Jahre

Die Transformation des Haarfollikels im Haarzyklus ist genetisch festgelegt

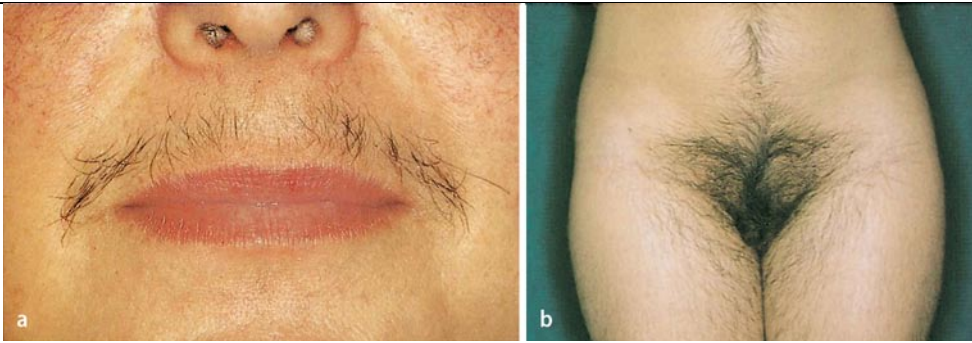


Abb. 1 ▲ a, b Hirsutismus

klassischen endokrinen auch para-, juxta-, auto- und intrakrine Signalwege. Hormone üben ihre biologische Funktion zum Teil rezeptorvermittelt aus. Über die unterschiedlichen Verteilungsmuster endokriner Komponenten im Bereich der Haarfollikel werden die zum Teil kontroversen Studienergebnisse zur Östrogenanwendung bei Effluvium und androgenetischer Alopezie erklärt, die auf einen frühzeitigen Beginn der Katagenphase zurückgeführt werden. Östrogen soll die Telogenphase verkürzen und die Anagenphase verlängern. Androgene verkürzen die Anagenphase und beschleunigen den Übergang in die Katagenphase [22].

Haarkrankheiten

Haarkrankheiten können auf unterschiedlichste Ursachen zurückgeführt werden wie genetische, hormonelle oder Umwelteinflüsse. In der Dermatologie werden zahlreiche Formen der Haarkrankheiten unterschieden. In diesem Beitrag liegt der Schwerpunkt auf den Erscheinungsformen, die in der gynäkologischen Praxis relevant sind [15].

- ▶ **Effluvium** bezeichnet den Vorgang des über die Norm gesteigerten Haarausfalls.
- ▶ **Alopezie** bezeichnet ganz allgemein eine sichtbare Lichtung des Kopfhaars, d. h. einen Zustand mit abnormem Haarmangel (Hypotrichose) oder mit haarlosen Hautbezirken (Alopezie im engeren Sinne).
- ▶ **Hypertrichose** benennt das Symptom einer über das übliche Maß an geschlechtsspezifischer Behaarung hinausgehenden Haardichte bzw. eine Behaarung an sonst stets unbehaarten Stellen (Überbehaarung).

Unter ▶ **Hirsutismus** versteht man ein anlage- oder krankheitsbedingtes männliches Verteilungsmuster der Terminalhaare bei der Frau. Der Hirsutismus kann Teil des ▶ **Virilismus** sein, womit die Androgenisierung der weiblichen Körper- und Geschlechtsmerkmale gemeint ist (tiefe Stimme, Kehlkopfvergrößerung, maskuline Körperproportionen, Klitorisvergrößerung, Hirsutismus).

Androgenetische Alopezie beschreibt einen durch Androgene hervorgerufenen Haarausfall. Hauptverantwortlich ist das DHT, das aus der Umwandlung des Hormons Testosteron mittels des Enzyms 5 α -Reduktase entsteht. Bei quantitativ erhöhtem DHT in der Kopfhaut bzw. „Überempfindlichkeit“ für DHT wird die Anagenphase des Haares verkürzt. Es scheint sich um ein polygenetisches Geschehen zu handeln. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen sind etwa 95% aller Fälle von Haarausfall durch androgenetische Alopezie verursacht. Ihr Vorkommen wird bis zum 80. Lebensjahr auf 30% bei Frauen und auf 80% bei Männern geschätzt. Bei Frauen lichtet sich das Haar typischerweise entlang des Scheitels. Mit zunehmendem Alter sinken Zahl und Größe der Haarfollikel. Diese Miniaturisierung wird durch Faktoren unterstützt, die die Bildung von T, DHT, DHEAS und TGF β 1 fördern bzw. von Östrogen, IGF1 und VEGF hemmen. Gleichzeitig nimmt der Anteil der Haarfollikel in der Telogenphase zu. Hierfür scheint der Verlust von anagenen Impulsgebern wie Östradiol und Nährstoffen (Zink, Eisen, verschwefelten Aminosäuren) relevant zu sein [4]. Die Folgen sind ein Dünnerwerden und diffuser Verlust von Haaren. Auch das Wachstum der Scham- und Achselbehaarung nimmt in den Wechseljahren ab.

Beim Hirsutismus finden sich anstelle unscheinbarer Vellushaare kräftigere Terminalhaare an Oberlippe (v. a. seitlich; ■ Abb. 1a), Kinn und ohrnahem Kieferbereich. Am Stamm wachsen Haare im Brustbeinbereich, periareolär und von der Schambehaarung zwickelförmig bauchnabelwärts (■ Abb. 1b). Die Schambehaarung selbst dehnt sich auf die Oberschenkel aus. Ein Hirsutismus kommt bei 5–10% der Frauen vor. Die Grenze zwischen Normalzustand und Hirsutismus ist flie-

Östrogen verkürzt die Telogenphase und verlängert die Anagenphase

▶ Effluvium

▶ Alopezie

▶ Hypertrichose

▶ Hirsutismus

▶ Virilismus

Hauptverantwortlich für die androgenetische Alopezie ist das DHT

Mit zunehmendem Alter sinken Zahl und Größe der Haarfollikel



Abb. 2 ▲ Klinische Bilder des Kapillitiums von Frauen mit androgenetischer Alopezie entsprechend der Ludwig-Klassifikation. **a** Stadium I, **b** Stadium II, **c** Stadium III



Abb. 3 ▲ Haarwurzelanalyse (Trichogramm). **a** Wachsendes Anagenhaar, **b** ruhendes Telogenhaar, **c** dystrophisches Haar

ßend. Aufgrund der hormonellen Veränderungen in den Wechseljahren (starker Östrogenabfall, allmählicher Testosteronabfall) kommt es zu einer Verschiebung der Östrogen-Androgen-Ratio mit relativem Überwiegen der Androgene. Der gleichzeitige Abfall von SHBG mit konsekutiver Zunahme des freien Testosterons verstärkt den androgenisierenden Effekt dieser Hormonumstellung. Der androgenabhängige Übergang des Vellus- zum Terminalhaar wird verstärkt, sodass eine bisher symptomlose Frau erst in den Wechseljahren einen Hirsutismus entwickeln kann.

Diagnostik

Inspektion

Die androgenetische Alopezie der Frau ist klinisch nach dem ► **Ludwig-Schema** beurteilbar [11]. Hierbei lichtet sich das Haar entlang des Scheitels ohne wesentliche Abnahme der Haardichte an Schläfen und Hinterkopf (■ **Abb. 2**).

Zur Objektivierung des Hirsutismus dient der ► **Ferriman-Gallwey-Index**, der für 9 Körperregionen (Oberlippe, Kinn, Brust, oberer und unterer Rücken, oberes und unteres Abdomen, obere

► **Ludwig-Schema**

► **Ferriman-Gallwey-Index**

Tab. 3 Therapiestrategie der androgenetischen Alopezie mit Dermatologika. (Mod. nach [4])

- Morgens: Shampoo mit Aminoxil
- Morgens + abends: 2% Minoxidil-Lösung in Kopfhaut einmassieren
- Zusätzlich Östrogentherapie im Rahmen der Indikationsstellung einer HT (Östrogenmono-/kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie)

Tab. 4 Therapiestrategie des Hirsutismus mit Dermatologika. (Mod. nach [4])

- Dermatologika: Eflornithin 11,5% Creme 2-mal täglich auf betroffene Hautpartien
- Epilierung
 - Manuelle Epilierung
 - Diodenlaser

und untere Extremitäten) die Verteilung der Terminalhaare anhand einer Skala von 0–4 beschreibt [3]. Ein Hirsutismus liegt bei einer Summe von 8 oder mehr Punkten vor. Der Index gilt nicht für Asiatinnen. Alternative Testverfahren (z. B. Fotodokumentation, mikroskopische Haarbeurteilung) sind häufig zeitintensiver oder kostenaufwendiger.

Laborchemie

In einem neuen diagnostischen Stratifizierungskonzept haben Geisthövel et al. kürzlich 3 ätiologische und pathogenetische Bereiche der Androgenisierung des Mädchens und der Frau definiert:

- die funktionelle,
- die tumoröse und
- die pharmakologische Androgenisierung [4].

Die funktionelle Androgenisierung (FA) wird weiterhin in die funktionelle kutane Androgenisierung und das funktionell androgenisierende Syndrom [(1) ovarial, (2) adrenal, (3) Adipositas + Hyperinsulinämie, (4) nicht eindeutig zuzuordnen] unterteilt.

Die Diagnostik umfasst anthropometrische, zyklusbezogene, sonographische, biochemische und metabolische Parameter. Die allgemeine, nicht allein auf die Wechseljahre bezogene, laborchemische Diagnostik ist 3-stufig (■ **Tab. 1**).

Trichogramm

Zur Abklärung eines Haarausfalls kann der Dermatologe ein Trichogramm anlegen: 50–100 Haare werden ausgezupft und deren Haarwurzeln unter dem Mikroskop den einzelnen Wachstumsphasen zugeordnet (■ **Abb. 3**). Normalwerte sind:

- Anagenhaare 85%,
- Katagenhaare 1%,
- Telogenhaare 13%.

Alternativ wird ein ► **Computertrichogramm** durchgeführt: Der Anteil der (gewachsenen) Anagenhaare wird ohne Haarauszupfen nach Kürzung in einem kleinen Areal nach 2 Tagen anhand Fotodokumentation bestimmt.

Therapie

Für die Behandlung der androgenetischen Alopezie und des Hirsutismus stehen topische und systemische Therapien zur Verfügung (■ **Tab. 2**, [16]). Ein Therapieerfolg ist frühestens nach etwa 2–6 Monaten zu erwarten [13]. Die Behandlung der androgenetischen Alopezie erfolgt primär lokal. In einer Vergleichsstudie fand sich ein Vorteil für die lokale Anwendung von 2% Minoxidil-Lösung gegenüber Alfatradiol (17 α -Östradiol; [5]). Minoxidil führte zu einer Zunahme des Haarschaftdurch-

Tab. 5 Systemische Therapie mit Endokrinologika/Antiandrogeneren. (Mod. nach [4])

<i>Antiandrogene (AA)</i>
<i>Steroidale Dihydrotestosteron-Rezeptor-Blocker (DHT-RB)</i>
– Monosubstanzen
– Kombinationspräparate [10]
– Niedrig dosierte Standardtherapie mit Ethinylöstradiol (EÖ) (35 μ g EÖ oral, 2 mg CPA oral 5.–25. ZT)
– Hoch dosierte Standardtherapie (40–50 μ g EÖ oral 5.–25. ZT, 50–100 mg CPA oral 5.–14. ZT)
– Niedrig dosierte Therapie mit Östradiolvalerat (ÖV) (2 mg ÖV oral, 5–10 mg CPA oral 5.–25. ZT)
– Hoch dosierte Therapie bei oraler Östrogenintoleranz (10 mg ÖV i.m. 5.+14. ZT, 50–100 mg CPA oral 5.–14. ZT)
– Mittelhoch dosiert bei parenteralem Depot (20–35 μ g EÖ oral 5.–25. ZT, 300 mg CPA i.m. 5. ZT)
– Hoch dosierte Monotherapie (postmenopausal, nach Hysterektomie) (50–100 mg CPA oral kontinuierlich)
<i>Nichtsteroidale DHT-RB</i>
– Spironolacton 50–200 mg/Tag
– Flutamid 250–500 mg/Tag
<i>5α-Reduktase Blocker</i>
– Finasterid 5 mg/Tag
<i>Im Einzelfall</i>
GnRH-Analoga + antiandrogene Kombinationspräparate
Glukokortikoide

► Computertrichogramm

Die Behandlung der androgenetischen Alopezie erfolgt primär lokal

► **Antiandrogene Gestagenkomponente**

Die Gabe von Biotin 5 mg/Tag und Zinkorotat 20 mg/Tag ist zu empfehlen

Die wirksamste topische Therapie beim Hirsutismus stellt Eflornithin 11,5% Creme dar

Die systemische Therapie der funktionellen Androgenisierung umfasst steroidale DHT-Rezeptor-Blocker

► **Spironolakton**

► **Flutamid**

► **Finasterid**

► **Epilierungsverfahren**

messers und Verlängerung der Anagenphase, wobei der genaue Wirkmechanismus unbekannt ist. Wenn gleichzeitig klimakterische Symptome behandelt werden, dann ist, wenn möglich, die orale HT vorzuziehen, da hierdurch die Bildung von SHBG gefördert und der Anteil an frei verfügbarem Androgen reduziert wird. Bei Frauen mit intaktem Uterus sollte unter den kombinierten HT-Präparaten eines mit ► **antiandrogener Gestagenkomponente** (z. B. Cyproteronazetat, Dienogest, Drospirenon) gewählt werden [8]. Die systemische antiandrogene Gestagenmonotherapie (Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat) ist

wenig effektiv. Spironolacton und Flutamid (nichtsteroidale DHT-Rezeptoren-Blocker), Finasterid (5 α -Reduktase-Blocker Typ 2) und Dutasterid (5 α -Reduktase-Blocker Typ 1 und 2) sind für die Behandlung der weiblichen androgenetischen Alopezie nicht zugelassen. Bei vermuteter entzündlicher oder fibrotischer Genese können kurzfristig lokal Kortikosteroide, Shampoos mit antimikrobiellem Ketokonazol oder antifibrotischem Aminexil eingesetzt werden (► **Tab. 3**). Die Gabe von Biotin 5 mg/Tag und Zinkorotat 20 mg/Tag ist zu empfehlen.

Die wirksamste topische Therapie beim Hirsutismus stellt Eflornithin 11,5% Creme dar (► **Tab. 4**, [5]). Eflornithin hemmt das an der Bildung des Haarschaftes beteiligte Enzym Ornithindecarboxylase irreversibel und ist zur Behandlung des Hirsutismus im Gesicht zugelassen. Meist kann das Symptom aber nur abgeschwächt werden, ohne dass die störende Behaarung völlig verschwindet. Nach Therapieende geht die Wirkung innerhalb von 2 Monaten zurück. Über eine topische Gabe von Antiandrogenen liegen nur wenige Studien vor. Auch der Einsatz des 5 α -Reduktase-Blockers Finasterid wurde als Lokalthapeutikum erfolglos versucht [23].

Die systemische Therapie der funktionellen Androgenisierung umfasst steroidale DHT-Rezeptor-Blocker (Monosubstanzen: Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenon; Kombinationspräparate: Östrogen plus steroidaler DHT-Rezeptor-Blocker). Nichtsteroidale DHT Rezeptor-Blocker Spironolacton und Flutamid und der 5 α -Reduktase-Blocker Finasterid kommen zum Einsatz bei schwacher Evidenz für einen geringen Effekt [17], sind aber für die Therapie des Hirsutismus nicht zugelassen (► **Tab. 5, 6**). Auf die jeweiligen Kontraindikationen ist zu achten. Eine Schwangerschaft ist sicher auszuschließen. ► **Spironolakton** kann allein in Dosen von 50–200 mg/Tag oder zyklisch vom 4.–22. Zyklustag verabreicht werden. Potenzielle Zyklusstörungen können durch eine gleichzeitige sequenzielle antiandrogene HT vermieden werden. Die Nebenwirkungen von Spironolacton bestehen in vorübergehender Diurese, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden sowie Brustspannen und können durch einen langsamen Dosisanstieg vermieden werden. ► **Flutamid** wird in einer Dosierung von 250–500 mg/Tag allein oder in Kombination mit einer HT verabreicht und scheint wirksamer zu sein als Finasterid oder die Kombination aus Spironolacton und oralen Kontrazeptiva. Die Hepatotoxizität ist eine seltene Komplikation. ► **Finasterid** wird in einer Dosierung von 5 mg/Tag auch zur Behandlung des idiopathischen Hirsutismus eingesetzt werden. Das Nebenwirkungsprofil ist gering. Finasterid besitzt jedoch ein erheblich erhöhtes teratogenes Potenzial (Übersicht in [23]). GnRH-Analoga plus „add back“ mit antiandrogenen Kombinationspräparaten sowie Glukokortikoide bleiben Einzelfällen vorbehalten. Neben den medikamentösen Therapieansätzen des Hirsutismus stehen verschiedene ► **Epilierungsverfahren** durch den Dermatologen zur Verfügung.

Tab. 6 Systemische Therapie mit Sexualsteroiden: Östrogene mit DHT-RB. (Mod. nach [4])

Östradiolvalerat (E2 V) + Antiandrogen (AA)
Indikation
– Kutane androgenisierende Symptome
– Kein Kontrazeptionswunsch
– Klimakterium
– E2 V + Cyproteronazetat (CPA)
– E2 V + Dienogest
Ethinylöstradiol (EE) (stärkere Wirkung als E2 V) + AA
Indikation:
– Kutane androgenisierende Symptome
– Kontrazeptionswunsch
– Zyklusstörungen
– Hyperandrogenämie
– EE + CPA (100% der AA-Wirkung)
– EE + Dienogest (40%)
– EE + Drospirenon (30%)
– EE + Chlormadinonazetat (CMA; 20%)

Fazit für die Praxis

Eine topische Östrogentherapie kann einigen Zeichen der Hautalterung entgegenwirken. Eine systemische HT ist aufgrund der unzureichenden Datenlage jedoch nicht indiziert. Die Behandlung der androgenetischen Alopezie sollte primär lokal mit 2% Minoxidil-Lösung und Alfatradiol erfolgen. Bei anderweitig indizierter systemischer HT ist die orale Gabe zu empfehlen, da über Förderung der SHBG-Synthese der Anteil an frei verfügbarem Androgen reduziert wird. Spironolacton, Flutamid und Finasterid sind für die Therapie der weiblichen androgenetischen Alopezie nicht zugelassen. Die Supplementation von Biotin und Zinkorotat ist zu empfehlen. Die Therapie des Hirsutismus umfasst topisches Eflornithin, und die systemischen Behandlungsprinzipien beinhalten steroidale und nichtsteroidale DHT-Rezeptor-Blocker und den 5 α -Reduktase-Blocker Finasterid. Glukokortikoide und GnRH-Analoga plus „add back“ sind Einzelfällen vorbehalten. Daneben kommen verschiedene Epilierungsverfahren durch den Dermatologen zur Anwendung.

Korrespondierender Autor

PD Dr. P. Stute

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Inselspital Bern Frauenklinik
Effingerstr. 102, 3010 Bern
petra.stute@insel.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Brincat MP, Baron YM, Galea R (2005) Estrogens and the skin. *Climacteric* 8:110–123
- Castelo-Branco C, Duran M, González-Merlo J (1992) Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 15(2):113–119
- Ferriman D, Gallwey JD (1961) Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440–1447
- Geisthövel F (2008) Funktionelle Androgenisierung des peri- und postpuberalen Mädchens sowie der Frau. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 5(1):21–38
- Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H (2007) A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol* 57(1):54–9
- Hasselquist MB, Goldberg N, Schroeter A, Spelsberg TC (1980) Isolation and characterization of estrogen receptor in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 50:76–82
- Interdisziplinäre S3-Leitlinien Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause (in press)
- Kuhl H (2008) Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution, 4. Aufl. Uni-Med, Bremen
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K et al (1997) Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptor alpha and beta. *Endocrinol* 138:863–70
- Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O (2005) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 382
- Ludwig E (1977) Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 97:247–254
- Muramatsu M, Inoue S (2000) Estrogen receptors: how do they control reproductive and non-reproductive functions? *Biochem Biophys Res Commun* 270:1–10
- Randall VA, Lanigan S, Hamzavi I, Chamberlain James L (2006) New dimension in hirsutism. *Lasers Med Sci* 21(3):126–133
- Schmidt JB, Binder M, Macheiner W et al (1994) Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds. A pilot study. *Maturitas* 20(1):25–30
- Speroff L, Fritz MA (2005) *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 7th edn. Lipincott Will. & Wilkins, pp 637–640
- Stute P, Beiglböck-Karau L, Kleeschulte K, Kiesel L (2008) Androgenisierungserscheinungen in den Wechseljahren. *Zentralbl Gynakol* 41:894–901
- Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN et al (2008) Clinical review: antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 93(4):1153–1160
- Taylor AH, Al-Azzawi F (2000) Immunolocalization of estrogen receptor beta in human tissues. *Mol Endocrinol* 24:145–155
- Thornton MJ (2002) The biological actions of estrogen on the skin. *Exp Dermatol* 11:487–502
- Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K et al (2003) The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit. *J Invest Dermatol Symp Proc* 8:100–103
- Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K et al (2003) Estrogen receptor beta is the predominant estrogen receptor in human scalp skin. *Exp Dermatol* 12:181–190
- Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ et al (2007) Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 39:85–95
- Zouboulis CC, Rabe T, Bayerl C (2009) Sinn und Unsinn der ästhetischen Endokrinologie. *Gynecol Endocrinol* 7:25–32

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Zu den Faktoren der Hautalterung zählen nicht:

- UV-Licht (extrinsisch).
- Menopause (intrinsisch).
- Nikotin- und Alkoholabusus (extrinsisch).
- Hypothyreose (intrinsisch).
- Alter (intrinsisch).

Der Östrogenmangel nach der Menopause führt v. a. zur...

- Abnahme der Melanozyten in der Dermis.
- Abnahme von Kollagen in der Epidermis.
- Hauterschlaffung.
- Hautverdickung.
- pH-Abfall der Haut.

Beim Haarzyklus der Kopfhaare...

- befinden sich ca. 80% in der Ruhephase (Telogen).
- beträgt die Ruhephase ca. 2–3 Jahre.
- verkürzen Östrogene die Katagenphase.
- verkürzen Androgene die Anagenphase.
- wachsen fast alle Haare synchron.

In der Gynäkologie sind folgende Haarkrankheiten relevant:

- Effluvium per Definition: kreisrunder Haarausfall.
- Hirsutismus per Definition: anlage- oder krankheitsbedingtes männliches Verteilungsmuster der Vellushaare bei der Frau.
- Alopezie per Definition: abnormer Haarmangel oder haarlose Hautbezirke.

- Virilismus per Definition: Hirsutismus bei nachgewiesener Hyperandrogenämie.
- Hypertrichose per Definition: Androgenisierung der weiblichen Körper- und Geschlechtsmerkmale.

Wie hoch ist die Prävalenz einer androgenetischen Alopezie bei Frauen im Alter von 69 Jahren?

- 5%.
- 10%.
- 15%.
- 30%.
- 60%.

Eine 47-jährige Frau sucht Sie wegen vermehrtem Haarausfall seit ca. 6 Monaten auf. Vor 8 Monaten hatte sie die langjährige Einnahme eines oralen Kontrazeptivums (Ethinylöstradiol + Drospirenon) gestoppt, um zu sehen, ob ihre Regelblutung noch spontan kommt. Seitdem ist die Regelblutung 3-mal eingetreten. Die Patientin ist besorgt, da ihre Mutter mit 60 Jahren sehr lichtetes Haar hatte. Welche Maßnahmen sind nicht indiziert?

- Bei Verdacht auf androgenetische Alopezie Bestimmung von freiem Testosteron, DHEAS und SHBG.
- Ausschluss eines androgenproduzierenden Tumors mit Bestimmung von 17-OH-Progesteron, Gesamttestosteron und DHEA.

- Zum Ausschluss anderer Ursachen Bestimmung von TSH, kleinem Blutbild, Ferritin und Prolaktin.
- Beurteilung des Schweregrads der Alopezie nach dem Ludwig-Schema.
- Ausschluss weiterer Androgenisierungsserscheinungen (Hirsutismus, Akne).

Ein Hirsutismus liegt vor, wenn...

- laborchemisch eine Hyperandrogenämie besteht.
- neben der Behaarungszunahme gleichzeitig eine tiefe Stimme auftritt.
- der Ferriman-Gallway-Index unter 4 liegt.
- der Ludwig-Score über 8 liegt.
- der Ferriman-Gallway-Index über 8 liegt.

Welche Aussage zur Therapie einer androgenetischen Alopezie trifft zu?

- Eine isolierte androgenetische Alopezie Stadium I nach Ludwig sollte primär topisch therapiert werden.
- Bei therapiebedürftigen klimakterischen Beschwerden sollte eine Hormontherapie bevorzugt transdermal verabreicht werden.
- Bei der Wahl eines oralen kombinierten Hormonpräparats ist die Östrogenkomponente entscheidend.

- Bei vermehrtem Haarausfall unter topischer Therapie mit Minoxidil-Lösung sollte die Therapie auf eine orale Therapie mit Finasterid umgestellt werden.
- Bei ausbleibendem Effekt nach 1 Monat sollte eine topische Therapie auf eine orale Therapie mit Antiandrogenen umgestellt werden.

Für die Therapie des Hirsutismus stehen nicht zur Verfügung:

- Topisch Eflornithin an allen betroffenen Körperstellen.
- Steroidale Androgenrezeptorblocker.
- Nichtsteroidale Androgenrezeptorblocker („off label“).
- Finasterid („off label“).
- GnRH-Analoga + „add back“ in Einzelfällen.

Zu den steroidalen DHT-Monorezeptorenblockern gehört nicht:

- Cyproteronacetat.
- Chlormedionacetat.
- Dienogest.
- Drospirenon.
- Finasterid.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de

