

Zusammenfassung

Die androgenetische oder anlagebedingte Alopezie ist die häufigste Form des Haarausfalls. Hier hat sich ein integratives Behandlungskonzept bewährt. Neben den zwei Hauptfaktoren genetische Prädisposition und Androgene, die die hormonelle Therapie in den Mittelpunkt stellen, werden auch verschiedene Nebenfaktoren wie Seborrhö und Kolonisation, Vaskularisierung und Gefäßversorgung sowie Mikroinflammation und Fibrosierung als therapeutische Ansatzpunkte genutzt. So unterstützen antientzündliche, antifibrotische und antimikrobiell wirkende Substanzen den Erfolg der hormonellen Therapie und erhöhen den Therapieerfolg und die Zufriedenheit der meist recht anspruchsvollen Patienten. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die verschiedenen Pathomechanismen des anlagebedingten Haarausfalls und die hierauf basierenden therapeutischen Ansatzpunkte.

Abstract

Androgenetic alopecia or genetic hair loss is the most common form of hair loss. An integrative treatment concept has proved to be a reliable therapeutic strategy. Therefore, treatment strategies not only focus on the two main factors “genetic predisposition” and “androgens” but also include other adjacent factors, such as seborrhoea and colonization, vascularization and vascular supply, as well as microinflammation and fibrosis, which also require therapeutic measures. Antiinflammatory, antifibrotic, and antimicrobial substances support the success of the hormonal therapy, as well as satisfying the needs of demanding patients. This article presents an overview of the different pathomechanisms of androgenetic alopecia and subsequent therapeutic strategies.

Einleitung

Die Kopfbehaarung besitzt beim Menschen neben einer protektiven Funktion gegen Wärme-, UV- und Kälteeinwirkung vor allem eine wichtige soziale und kommunikative Funktion. So prägt das Kopfhair das äußere Erscheinungsbild und trägt entscheidend zum Selbstwertgefühl bei. Entsprechend können Störungen des Haarwachstums und Haarausfall das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Betroffenen deutlich beeinträchtigen und sogar psychische Beschwerden auslösen. Im Folgenden sollen die Ursachen und Pathomechanismen der androgenetischen oder an-

lagebedingten Alopezie und moderne Therapiekonzepte dargestellt werden.

Von anlagebedingtem Haarausfall ist hier zu Lande rund die Hälfte aller Männer ab dem 40. Lebensjahr betroffen. Bei Frauen ist die Prävalenz deutlich niedriger, und auch die Ausprägung unterscheidet sich: Beim männlichen Typ beginnt der Haarverlust beidseitig frontoparietal („Geheimratsecken“) und dehnt sich später über den Scheitelbereich u.U. bis zur Entstehung einer Glatze aus [1] (Abb. 1–3). Bei Frauen manifestiert sich der Haarausfall vor allem im Mittelscheitelbereich [2,3] (Abb. 4–5).

Institutsangaben

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Kompetenzzentrum für Haare und Haarerkrankungen
am Universitätsklinikum Charité, Humboldt-Universität zu Berlin

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrike Blume-Peytavi · Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie ·
Kompetenzzentrum für Haare und Haarerkrankungen am Universitätsklinikum Charité ·
Humboldt-Universität zu Berlin · Schumannstr. 20/21 · 10117 Berlin

Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: S 19–S23 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

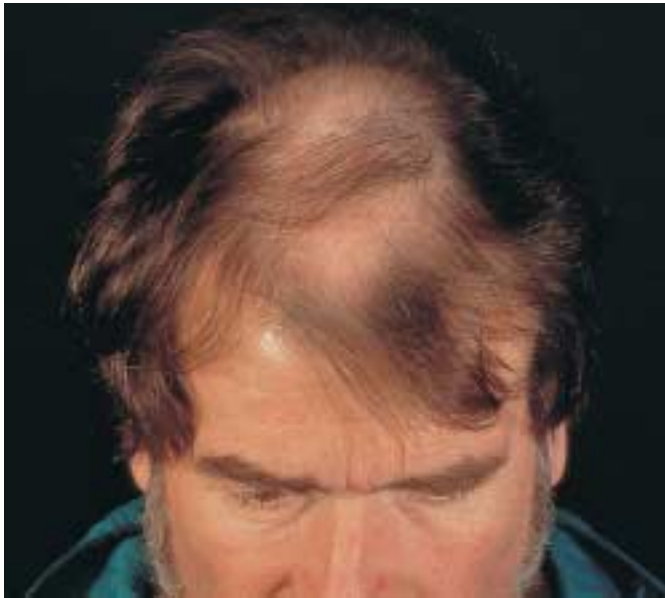


Abb. 1 Androgenetische Alopezie vom female pattern bei einem 48-jährigen Mann mit erhaltenem frontalem Haarkranz.



Abb. 3 Frühes Einsetzen einer androgenetischen Alopezie bei einem 12-jährigen Jungen.



Abb. 2 Klassische androgenetische Alopezie vom male pattern Hamilton Grad VIII, Ausbildung von Trianguli und Alopezie im Vertexbereich.



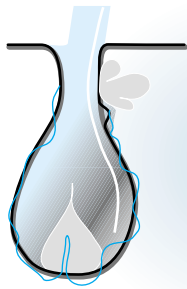
Abb. 4 Androgenetische Alopezie vom female pattern bei einer 33-jährigen Frau, Ludwig-Typ II.

Pathomechanismen des anlagebedingten Haarausfalls

Genetische Prädisposition und Androgene sind als wichtigste Faktoren für den anlagebedingten Haarausfall verantwortlich. Genetisch prädisponierte Follikel sind aufgrund einer speziellen Enzymausstattung in der Lage, vor Ort vermehrt Hormone, speziell Androgene [4,5], zu synthetisieren. Diese Haarfollikel reagieren auf lokal gebildete Androgene mit einer Verkürzung der Anagenphase und einer kontinuierlichen Miniaturisierung der Haarfollikel. Im Verlauf der immer kürzer werdenden Wachstumszyklen bilden sich die kräftigen Terminalhaare zu dünnen, kurzen und weichen Vellushaaren um, die nicht mehr ausreichen, um die Kopfhaut kosmetisch zufriedenstellend zu bedecken.



Abb. 5 Androgenetische Alopezie vom male pattern bei einer 42-jährigen Frau mit Ausbildung von „Geheimratsecken“.



- Androgene (T, DHT) ↑
- Seborrhoe ↑
- Angiokine (VEGF, PDGF) ↓
- Proinflammatorische Zytokine ↑

Mögliche Wirkmechanismen

Abb. 6 Mögliche Wirkmechanismen bei der Miniaturisierung des Haarfollikels vom Terminal- zum Vellushaarfollikel.

cken. Auf diese Weise entwickelt sich schließlich eine verminderte Haardichte bis hin zur kompletten Alopezie. Diese anlagebedingte oder androgenetische Alopezie folgt einem polygenen Vererbungsmodus und weist in der Regel weitgehend normale Androgenspiegel auf [1,2].

Nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen unterscheidet sich jedoch die Enzym- und Rezeptorausstattung in den für den anlagebedingten Haarausfall prädestinierten Arealen von der in der übrigen Kopfhaut. Bei Männern liegt in diesen Arealen eine erhöhte Expression der für die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlichen 5 α -Reduktase vor. Bei Frauen ist die Aromatase, die die Aromatisierung von Testosteron zu Östrogenen katalysiert, in geringerer Menge vorhanden [4]. Dementsprechend finden sich in den Zielzellen der dermalen Papille, in Follikelkeratinozyten und Sebozyten erhöhte Androgenspiegel. Da auch die Androgenrezeptordichte in den betroffenen Arealen vermehrt exprimiert ist, reagieren die Zielzellen auf das Androgensignal verstärkt. Dies führt zu einer hemmenden Wirkung auf die Haarfollikelaktivität speziell der Keratinozytenproliferation und zu vermindertem Haarwachstum sowie zu einer Stimulation der Talgdrüsenaktivität mit Seborrhö [5].

Neben genetischer Prägung und Hormonen ist darüber hinaus eine Reihe weiterer Faktoren an der Entwicklung der androgenetischen Alopezie mitbeteiligt (Abb.6). So werden infolge der gesteigerten Talgproduktion im Haarkanal vermehrt proinflammatorische Zytokine synthetisiert, die eine lokale Entzündungsreaktion initiieren [6]. Bei rund 40% aller Männer mit anlagebedingtem Haarausfall konnten Anzeichen einer chronischen perifollikulären Entzündung mit Einwanderung von Mastzellen nachgewiesen werden [7]. Diese Entzündungszellen initiieren in den Keratinozyten des Haarfollikels die Apoptose und leiten so die Katagenphase ein. Diese Regressionsphase stellt den Übergang zur Ruhe- oder Telogenphase dar, in der das Haar zwei bis vier Monate verweilt und bei Neueinleitung der nächsten Anagenphase eliminiert bzw. durch das nachwachsende Haar herausgetrieben wird [8]. Darüber hinaus kann die androgen gesteuerte Seborrhö auch aufgrund der erleichterten Kolonisation von Mikroorganismen entzündungsfördernd wirken.

Während der Wachstumsphase (Anagenphase) wird der Haarfollikel über ein reiches Gefäßsystem versorgt (Abb.6). Der Aufbau dieses Kapillargefäßsystems erfolgt u.a. durch den Haarfollikel

selbst, der Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) und PDGF (platelet derived growth factor) freisetzt [9,10].

Bei der androgenetischen Alopezie werden diese gefäßstimulierenden Faktoren nur noch eingeschränkt synthetisiert, so dass die Gefäßneubildung und damit auch die Nährstoffversorgung des Haarfollikels unterbleiben. Andererseits stimuliert DHT die Produktion von Stickoxid (NO), das einmal toxisch, also wachstumshemmend, und zum zweiten aufgrund seines vasodilatatorischen Effektes proinflammatorisch wirkt und so die Einwanderung von Entzündungszellen unterstützt wird [11]. Nach neueren Untersuchungen können zudem unter Stressbedingungen vom perifollikulären Nervensystem ausgeschüttete neuroimmunologische Faktoren die lokale Entzündung weiter stimulieren [8].

Mögliche therapeutische Ansatzpunkte bei anlagebedingtem Haarausfall

1. Hormonelle Therapien

Die Androgene als wichtigster ursächlicher Faktor des anlagebedingten Haarausfalls, aber auch die verschiedenen Nebenfaktoren (Seborrhö und Kolonisation, Vaskularisierung und Gefäßversorgung sowie Mikroinflammation und Fibrosierung), werden als therapeutische Ansatzpunkte im integrativen Behandlungskonzept genutzt. Die meisten Erfahrungen liegen für Substanzen vor, die in den Hormonmetabolismus eingreifen (Tab.1). Einschränkung muss jedoch gesagt werden, dass hormonelle Lokaltheraeutika den wenigen Untersuchungen zufolge nur eingeschränkt effektiv sind. Topisch applizierte Antiandrogene stehen nicht zur Verfügung. Progesteron, lokal angewendet, erwies sich als unwirksam. Lokale Östrogene (Alfatriadiol 0,15%, 17 β -Östradiol 0,05% und Östradiolbenzoat 0,05%) werden in Deutschland und der Schweiz bei anlagebedingtem Haarausfall der Frau gerne eingesetzt, sind aber in allen anderen europäischen Ländern nicht verfügbar. Bei Männern ist der Einsatz von Östrogenen – mit Ausnahme von Alfatriadiol – wegen des Risikos der systemi-

Tab. 1 Behandlung des anlagebedingten Haarausfalls mit Hormonen und in den Hormonmetabolismus eingreifenden Substanzen

lokale Behandlung	
Östrogene	Alfatriadiol 0,15 % 17 β -Östradiol 0,05 % Östradiolbenzoat 0,05 %
Antiandrogene	ohne Erfolg
Progesteron	ohne Erfolg
systemische Behandlung	
5 α -Reduktase-Hemmer	Finasterid (Propecia®)
Androgenantagonisten	Östrogene
Antiandrogene	Flutamid, Benorteron
Progestagene	Cyproteronazetat (CPA) Chlormadinonazetat (CMA)
Kombinationstherapien	CPA + Ethinylestradiol (Diane®35, Lafemme, Climen) CMA + Ethinylestradiol (Neo-Eunomin®, Valette®, Belara®)

schen Resorption und einer möglichen Mastopathie nur kurzfristig zu empfehlen. Studien zufolge können Östrogene den Verlauf der androgenetischen Alopezie aufhalten; die genauen Erfolgsraten und der Wirkmechanismus sind jedoch noch nicht abschließend geklärt [12–14].

Im Rahmen der systemischen hormonellen Behandlung ist Finasterid das am häufigsten eingesetzte Präparat zur Behandlung der androgenetischen Alopezie beim Mann. Dieser 5 α -Reduktase-Typ II-Hemmer verhindert die Metabolisierung von Testosteron zu DHT und führte in einer Dosierung von 1 mg/Tag in plazebokontrollierten Doppelblindstudien bei 66% der männlichen Teilnehmer zu neuem Haarwachstum. Bei 83% konnte zudem der weitere Haarverlust verhindert werden [15]. Wegen der Bedeutung von DHT bei der genitalen Differenzierung im Verlauf der Fetalentwicklung ist Finasterid bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert. Auch gibt es keine Hinweise für eine Wirksamkeit von Finasterid bei postmenopausalen Frauen mit androgenetischer Alopezie [16].

Bei der Frau werden in erster Linie systemische Antiandrogene wie Cyproteronazetat und Chlormadinonazetat, meist in Form von Kombinationstherapien mit Östrogenen (Antibabypille), eingesetzt. Die neuen niedrig dosierten Präparate können als gut verträglich und bei einem gewissen Prozentsatz von Frauen auch als effektiv betrachtet werden. Allerdings profitieren nicht alle Betroffenen von dieser Therapieform.

2. Stimulation des Haarwachstums

Seit vielen Jahren wird das aus der Hypertonie-Forschung stammende Minoxidil beim anlagebedingten Haarausfall eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus des Kaliumkanalöffners ist unbekannt; vermutlich stimuliert Minoxidil die Vasodilatation, evtl. auch über die Stimulation der Produktion von VEGF [17] das Gefäßwachstum (Tab. 2). Die topisch applizierte Substanz wurde in mehreren großen, plazebokontrollierten Doppelblindstudien geprüft und führte bei rund 30% der Behandelten zu einer Umwandlung von Vellus- in kräftige Terminalhaare [18–21]. In Deutschland ist Minoxidilhaltiges Haarwasser (5%) bislang nur für Männer, in anderen europäischen Ländern eine 2%ige Lösung auch für Frauen zugelassen. Für die Vielzahl weiterer als vasodilatatorisch aktiv bezeichneter Präparate (Nicotinsäureamidester, Peroxylipide, Koffein u. a.) liegen im Gegensatz zu Minoxidil keine plazebokontrollierten Doppelblindstudien, sondern im besten Falle Anwendungsbeobachtungen vor. Die Effektivität dieser Substanzen kann daher nicht eindeutig belegt werden.

3. Symptomorientierte und unterstützende Behandlungsmöglichkeiten

Als unterstützende Behandlung des anlagebedingten Haarausfalls können antientzündlich, antifibrotisch und antimikrobiell wirkende Substanzen den Erfolg einer hormonellen Therapie und damit auch die Zufriedenheit der meist recht anspruchsvollen und psychisch stark belasteten Patienten deutlich steigern (Tab. 2). Als antiinflammatorische Substanzen werden beispielsweise Kortikosteroide eingesetzt, die jedoch nur kurzfristig angewendet werden sollten. Bei einer gleichzeitig vorliegenden seborrhoischen Dermatitis können antimikrobiell wirkende Ketoconazolhaltige Shampoos zum Einsatz kommen.

Tab. 2 Weitere therapeutische Ansatzpunkte beim anlagebedingten Haarausfall

Durchblutung und Blutgefäßversorgung

vasodilatatorisch wirkende Substanzen
 Minoxidil 2 und 5% (Regaine® 2% * und 5%)
 Nicotinsäureamidester (K5-Tinktur)
 Peroxylipide, Koffein, u. a.

Stimulation von VEGF (Gefäßwachstumsfaktoren)

RTH 16 (Anastim®)

Entzündung und Fibrose

antientzündliche Wirkstoffe

Kortikosteroide (keine Dauertherapie)

antimikrobielle Wirkstoffe

Ketokonazolhaltige Shampoos

antifibrotische Wirkstoffe

Aminexil (Dercap®)

Silikone

* in Deutschland nur Regaine® 5% zugelassen.

Ein weiterer Ansatzpunkt wird von dem Minoxidil-Abkömmling Aminexil (DERCAP-Aminexil®) genutzt: In vitro wirkt Aminexil der perifollikulären Verhärtung der Kollagenfasern entgegen und verhindert so das beschleunigte Absterben des Haarfollikels [22]. Im Gegensatz zu Minoxidil, das in hoher Dosierung zum Blutdruckabfall führen kann, sind derartige systemische Effekte durch die chemische Änderung der Struktur bei Aminexil auszuschließen.

Es gibt auf dem pharmazeutischen und kosmetischen Markt eine breite Palette von topischen und systemischen Haartherapeutika, jedoch ist für die meisten dieser Substanzen kein wissenschaftlich geführter Nachweis über den Erfolg in der Behandlung des anlagebedingten Haarausfalls gegeben. Diese Substanzen greifen nicht in den Pathomechanismus, der dem Haarausfall zugrunde liegt, ein, sondern führen zu einer häufig kosmetischen Verbesserung des äußeren Erscheinungsbildes der Haare. Dies gilt für eine Vielzahl von lokal anzuwendenden pflanzlichen Haarlotionen oder verschiedensten Haarwässern. Als eine unterstützende Therapiemaßnahme kann weiterhin eine innerliche Gabe von aminosäurehaltigen Präparaten gerechtfertigt sein. Hier konnten Untersuchungen zeigen, dass diese Aminosäure-Substitution zu einer Zunahme der Haare in der Anagenphase und des Haarschaftdurchmessers führte [23].

Bei schweren psychischen Auswirkungen sollte auch auf eine fachkundige psychologische Unterstützung bezüglich der Haarausfalls-Problematik nicht verzichtet werden und speziell das Coping im Mittelpunkt stehen.

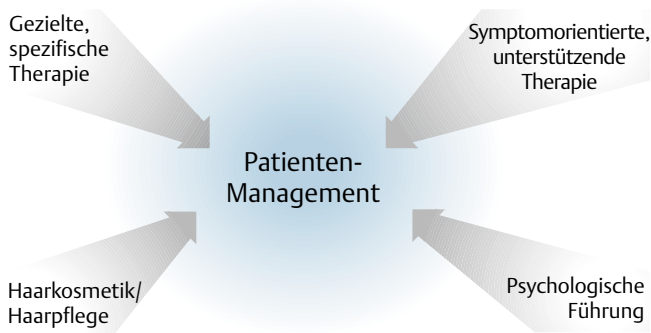


Abb. 7 Konzept zum Management vom Haarausfall.

Umfassendes, integratives Behandlungskonzept bei anlagebedingtem Haarausfall

Zur erfolgreichen Behandlung von Patienten mit anlagebedingtem Haarausfall gehört ein umfassendes, integratives Patienten-Managementkonzept (Abb. 7). Dieses Konzept stützt sich auf 4 Säulen:

1. die gezielte, spezifische Therapie nach der sorgfältig diagnostizierten Haarerkrankung,
2. eine symptomorientierte, unterstützende Therapie,
3. eine sorgfältige Beratung zur Haarkosmetik und Haarpflege und
4. eine verständnisvolle psychologische Führung.

Nur wenn alle diese 4 Faktoren in der Betreuung der Patienten mit anlagebedingtem Haarausfall berücksichtigt werden, kann ein erfolgreicher therapeutischer Ansatz auch entsprechend umgesetzt werden. Der Dermatologe sollte sich in seiner gesamten Führung und Betreuung des Patienten immer ins Bewusstsein rufen, wie belastend der Haarausfall für die Betroffenen ist und sich immer das integrative Gesamtkonzept vor Augen halten.

Literatur

- ¹ Hamilton JB. Patterned hair loss in man: types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* 1951; 53: 708–728
- ² Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97: 247–254
- ³ Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 106–109
- ⁴ Sawaya M, Price V. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 296–300

- ⁵ Orfanos CE, Garbe C (Hrsg). Häufige Haarkrankheiten. In: *Therapie der Hautkrankheiten*. Springer Verlag, 2002: 1396–1422
- ⁶ Kozłowska U, Blume-Peytavi U, Kodelja V, Sommer C, Goerdts S, Jabłonska S, Orfanos CE. Vascular endothelial growth factor induced by proinflammatory cytokines (IL-1 α , β) in cells of the human pilosebaceous unit. *Dermatology* 1998; 196: 89–92
- ⁷ Lattanad A, Johnson WC. Male pattern alopecia. A histopathologic and histochemical study. *J Cutaneous Pathology* 1975; 2: 58–70
- ⁸ Arck PC, Handjiski B, Hagen B, Hagen E, Joachim R, Klapp BF, Paus R. Indications for a „brain-hair follicle axis (BHA)“: inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. *FASEB J* 2001; 15: 2536–2538
- ⁹ Kozłowska U, Blume-Peytavi U, Kodelja V, Sommer C, Majewski S, Jabłonska S, Goerdts S, Orfanos CE. Vascular endothelial growth factor expression in various compartments of the human hair follicle. *Arch Derm Res* 1998; 290: 661–668
- ¹⁰ Lachgar S, Monkadiri H, Jonca F, Charveron M, Bouhaddioui N, Gall Y, Bonafé JL, Plouet J. Vascular endothelial factor is an autocrine growth factor for hair dermal papilla cells. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 17–23
- ¹¹ Wolf R, Schönfelder G, Paul M, Blume-Peytavi U. Nitric oxide in the human hair follicle: Constitutive and dihydrotestosterone induced nitric oxide synthase expression and NO production in dermal papilla cells. *J Mol Med* 2002: in press
- ¹² Orfanos CE, Vogels L. Local therapy of androgenetic alopecia with 17 alpha-estradiol. A controlled randomized double-blind study. *Dermatologica* 1980; 161: 124–132
- ¹³ Oh HS, Smart RC. An estrogen receptor pathway regulates the telogen-anagen hair-follicle transition and influences epidermal cell proliferation. *N Proc Acad Sci* 1996; 93: 12525–12530
- ¹⁴ Smart RC, Oh HS. On the effect of estrogen receptor agonists and antagonists on the mouse hair follicle cycle. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 175
- ¹⁵ Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 578–589
- ¹⁶ Price VH, Roberts JL, Hordinsky M et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 768–776
- ¹⁷ Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafé JL. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998; 38: 407–411
- ¹⁸ Connors TJ, Cooke TE, De Launey WE et al. Australian trial of topical minoxidil and placebo in early male pattern baldness. *Australas J Dermatol* 1990; 31: 17–25
- ¹⁹ de Groot AC, Nater JP, Herxheimer A. Minoxidil for male-pattern baldness. *Lancet* 1987; 2: 563
- ²⁰ de Groot AC, Nater JP, Herxheimer A. Minoxidil: hope for the bald? *Lancet* 1987; 1: 1019–1022
- ²¹ Koperski JA, Orenberg EK, Wilkinson DI. Topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia. A 30-month study. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1483–1487
- ²² Data on file (data on file, Vichy-Cosmétique Active Deutschland/L'Oréal)
- ²³ Herel H, Gollnick H, Matthies C, Baumann I, Orfanos LE. Low dosage retinol and L-cystine combination improve alopecia of the diffuse type following long-term oral administration. *Hautarzt* 1989; 40 (8): 490–495