



Auch die Haut kann betroffen sein

Hyperandrogenämie und „frozen ovary“

Das vermehrte Auftreten der männlichen Hormone im weiblichen Körper mit nachhaltigen klinischen Auswirkungen beginnt meist in der Pubertät, kann sich manchmal über die gesamte reproduktive Lebensphase erstrecken und erreicht nochmals einen klinischen Gipfel während und nach der Menopause. Bei betroffenen Frauen herrscht ein unterschiedlich großer Leidensdruck, je nachdem, wie stark die Haut und ihre Anhangsgebilde betroffen sind.

Die vorrangigen Manifestationen der Hyperandrogenämie sind Akne, Pustelbildung und unreine Haut aller Ausprägungsstufen. Hirsutismus ist oftmals gepaart mit Effluvium. Meist liegt bei jüngeren Frauen auch eine unterschiedlich starke Form von Tempoanomalie, oftmals bis zur Amenorrhö, vor. Die Suche nach einer dauerhaften Lösung bei manifester Hyperandrogenämie ist in allen Altersgruppen sehr herausfordernd.

Pubertät und Hyperandrogenämie

Mit Beginn der Pubertät treten verschiedene Steroidhormone auf den Plan, um aus dem Mädchen eine geschlechtsreife Frau zu machen. Dieser Vorgang benötigt Zeit und kann mit so manchen Schwierigkeiten verbunden sein. Vor allem bewirken die Hormone merkbare Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes.

Sobald beim pubertierenden Mädchen Akne mit unschönen Hautveränderungen bemerkt wird, wird der Gang zum Arzt oder zur Ärzt:in angetreten. Meist liegen auch Zyklusstörungen vor und oft ist nach der ersten Untersuchung rasch die Diagnose polyzystisches Ovar(-Syndrom) gestellt. Durch eines der diagnostischen Hauptkriterien, nämlich die Hyperandrogenämie, in Zusammenschau mit dem Bild der multifollikulären Ovarien im Ultraschall scheint diese Diagnose sicher zu sein. Hierbei ist allerdings große medizinische und psychologische Sorgfalt notwendig, denn die Diagnosestellung verunsichert sehr, hauptsächlich die betroffene junge Frau.

Der Terminus technicus des polyzystischen Ovar-Syndroms (PCO-S) setzt sich aus den folgenden drei Teilen zusammen: „Poly“ stammt aus dem Griechischen und

heißt „viel“. „Zystisch“, ebenfalls griechisch, abgeleitet von Zyste, meist ein flüssigkeitsgefüllter Hohlraum, der in vielen Organen und Körperstrukturen vorkommen kann – in diesem Falle in den Ovarien. Das Wort „Syndrom“ (auch aus dem Griechischen) findet in der Medizin dann Verwendung, wenn mehrere krankhafte Veränderungen immer wieder gemeinsam auftreten.

Aber: Nicht jedes PCO-S ist auch wirklich eines. Denn PCO-S ist erst eine Enddiagnose, nachdem alle in diesem Zusammenhang stehenden, meist vorübergehenden Beschwerden und „Übergangsstörungen“ der Pubertät abgeklungen sind und ausgeschlossen werden können. Dies herauszufinden kann Jahre dauern. Meist sind

es die adoleszenten Jahre! Das Zustandsbild eines vermeintlichen PCO-S kann eine vorübergehende Manifestation sein, die sehr oft selbstlimitierend ist.

Deshalb ist es wichtig, bei jungen Mädchen und Frauen nicht allzu voreilig die Diagnose PCO-S zu artikulieren. Hyperandrogenämische Veränderungen in der Pubertät sind im Zeitverlauf zu interpretieren. Jedes Mädchen macht in der Pubertät ein Mehr- oder Vielzysten- (also PCOides) Stadium an den Eierstöcken durch! Das heißt, jeder Eierstock ist mit Beginn der Pubertät polyzystisch oder besser multifollikulär (Abb. 2). Das ist auch gut so, denn ohne dieses Vielzysten-Übergangsstadium kann sich kein hormonelles Gleichgewicht im pubertierenden weiblichen Körper ein-

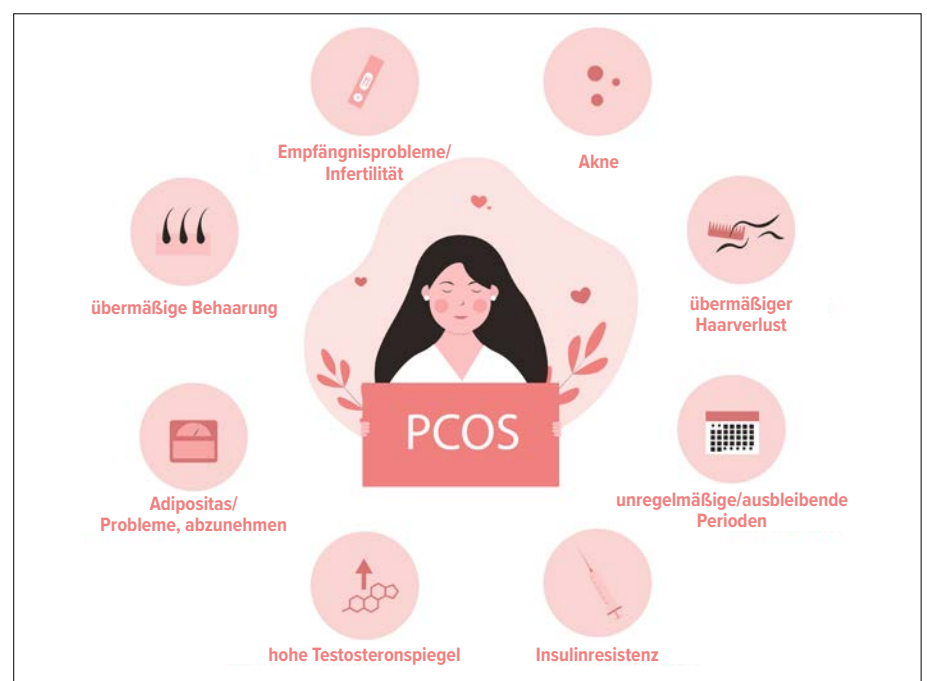


Abb. 1: PCO-S ist erst dann die finale Diagnose, nachdem alle – meist vorübergehenden – Beschwerden und Funktionsstörungen der Pubertät in diesem Zusammenhang abgeklungen sind

stellen. Es ist sozusagen eine hormonelle Notwendigkeit, ohne die ein Funktionieren der endokrinen Signalwege (Feedback-Schleifen) in den späteren Jahren nicht oder nur zögerlich oder auch in einer pathologischen „Ordnung“ zustande kommen kann.

Die Eierstöcke in der Pubertät

Die Pubertät beginnt im Gehirn. Pulsatil werden hormonelle Signale in den ganzen Körper geschickt, um die Metamorphose des Mädchens zur fortpflanzungsfähigen Frau zu ermöglichen.

Die Androgene

Der Hypothalamus beginnt mit der Bildung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), welches zuerst verschiedene männliche Hormone aus dem Eierstock freisetzt. Es sind dies Testosteron, Androstendion und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS). Die am deutlichsten sichtbaren Folgen davon sind Hautunreinheiten, fettiges Haar und Akne. Die erstmalig eingetretene Regelblutung lässt oft weitere Male unterschiedlich lange auf sich warten oder setzt vorübergehend ganz aus. Die Psyche macht einen Wandel durch und der Blickwinkel auf die Welt verändert sich. Das Körpergewicht steigt meist und die Fettverteilung verlagert sich. Sobald die Eierstöcke genug männliche Hormone gebildet haben, wird diese Produktion gedrosselt und „umgestellt“, und es werden vom Eierstock weibliche Hormone synthetisiert.

Die Östrogene

Sobald die männlichen Hormone nicht mehr im Übermaß gebildet werden, geht es an die „Vollendung der weiblichen Schönheit“ und die Östrogene treten auf den Plan. Das, was die männlichen Hormone sozusagen „angerichtet“ haben, wird „bereinigt“: Die Haut beruhigt sich, die Pickel verschwinden wieder und es stellt sich eine monatliche Regelblutung ein. Die Östrogene machen diese „Beruhigung“ und Regulierung möglich. Die hormonelle Umstellung kann man auch an den Eierstöcken beobachten, deren Größe zugenommen hat und deren kleine Zysten weniger geworden sind. Auch die Gebärmutter hat an Größe zugenommen und zeigt meist schon den Aufbau einer deutlichen Schleimhautschichtung, wodurch das regelmäßige Bluten gewährleistet ist. Doch

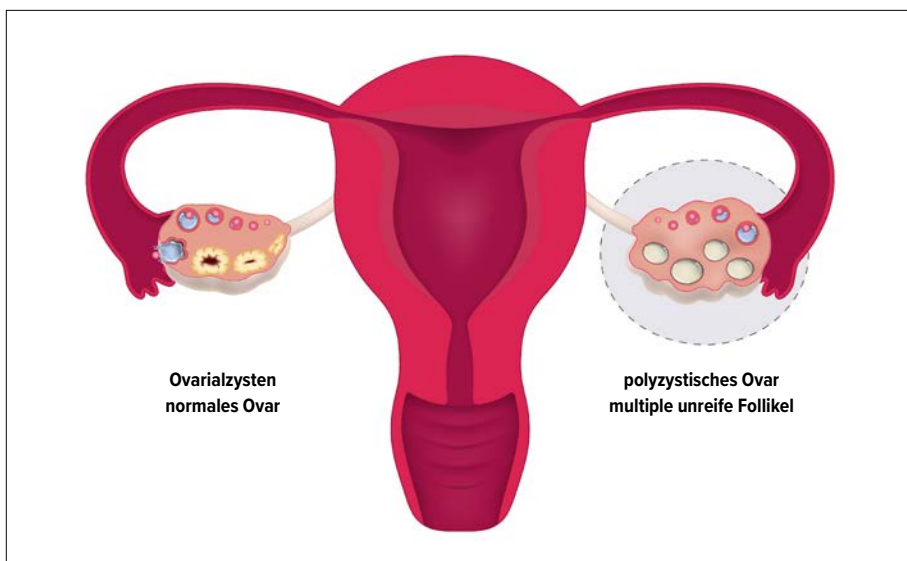


Abb. 2: Die Eierstöcke befinden sich in der Pubertät in einem funktionellen polyzystischen/multifollikulären Übergangsstadium

ganz sind die Eierstöcke in ihrer endokrinen Entwicklung noch nicht fertig. Es fehlt die Ovulation.

Das Progesteron

Ohne Progesteron keine Ovulation! Es ist eine hormonelle Höchstleistung der weiblichen Eierstöcke, Progesteron zu bilden. Erst wenn alle vorher beschriebenen endokrinen Schritte (1. Androgene, 2. Östrogene) geordnet und in Ruhe ablaufen konnten, wird von der Natur der Eierstock auf den letzten Schritt vorbereitet. Dieser findet nur einmal pro Monat statt und ist eine „logistische“ und energetisch-metabolische „Meisterleistung“. Einmal im Monat reift eine Eizelle heran. Damit im Falle einer Befruchtung auch die besten Voraussetzungen gegeben sind, ist Progesteron – das Hormon der zweiten Zyklushälfte – notwendig. Es wird unter gleichzeitiger Erhöhung der Körpertemperatur für 14 Tage von jenem Ort bereitgestellt, in dem die Eizellen 2 Woche heranreifen konnten (Ovarfollikel; postovulatorisch: Corpus luteum). Kommt es zu keinem Eintritt einer Schwangerschaft, fallen alle Hormone nach 2 Wochen ab und die Regelblutung tritt ein. Ein Monatszyklus ist erfolgreich etabliert.

Der Zeitfaktor

Die Schritte der gesunden hormonellen Entwicklung vom Mädchen zur geschlechtsreifen Frau sind unterschiedlich lang und ein genauer Zeitraum kann nicht

wirklich präzise angegeben werden. Meist dauert es bis zu 5 Jahre, damit alles Schritt für Schritt abläuft. Die Menarche tritt im Durchschnitt zwischen dem 12. und 14. Lebensjahr ein und somit kann man den ungefähren Zeitraum, den die hormonelle Reifung einnimmt, abschätzen. Das Gleiche gilt, wenn die erste Regelblutung früher, aber auch wenn sie später eintritt. Der Körper und die Eierstöcke brauchen Zeit. Haben sie die nicht, können sich daraus Probleme für alle Organe und Körpersysteme (z. B. Knochen) ergeben, die langfristige gesundheitliche Folgen für die Frau haben können und vor allem die Fruchtbarkeit nachteilig beeinflussen.

Ursachen für ein PCO-Syndrom?

Der Grundstein für das Vollbild eines PCO-S wird wahrscheinlich in der Pubertät oder sogar in der pränatalen Zeit gelegt, die Ursachen liegen noch etwas im Dunkeln.

Wenn wir davon ausgehen, dass jeder pubertierende Eierstock polyzystisch/multifollikulär ist und auch verschiedene Entwicklungsstadien durchgemacht werden, so kommt es darauf an, ob die Ovarien diese Entwicklung (=Reifung) ungestört in den nachfolgenden Jahren geschehen lassen können oder nicht! Gerade in der Zeit der Pubertät gibt es viele exogene und endogene Problemkonstellationen, die sich auf die langfristige weibliche Gesundheit negativ auswirken können. Vor allem das Körpergewicht ist ein wichtiger Faktor, aber auch exogene Hormonverab-

reichungen (z. B. hormonelle Verhütung) sind hier zu nennen.

So unerfreulich die Auswirkung der männlichen Hormone auf das Hautbild des jungen Mädchens ist, so wichtig ist ihre Wirkung an den Eierstöcken, und umso schlechter ist deren Unterdrückung in der Pubertät. Nicht nur, dass die Eierstöcke in ihrer Aktivität gestört werden, es wird auch die Gebärmutter im Wachstum behindert, wenn Hormone zur Blockierung der Eierstockaktivität (=Ovulationshemmer) verabreicht werden. Im Englischen würde man sagen: Es kommt zum „freezing“ oder es entsteht ein „screenshot“. Die Eierstöcke (und auch der Uterus) verharren bei hormoneller Ruhigstellung (=Hemmung) in dem Zustand, in dem sie gerade sind. Meist ist es beim Eierstock das polyzystische/multifollikuläre Stadium – mitten in der Pubertät. Die Eierstöcke verbleiben in diesem Zustand so lange, bis die hormonelle Unterdrückung (Ovulationshemmung) wieder wegfällt, und setzen dann ihre Aktivität fort – oder auch nicht. Wir kennen das klinische Bild nach jahrelanger Anwendung von Ovulationshemmern, deren Einnahme in der Pubertät begonnen wurde – oftmals zur Verbesserung von Hautbild und Haaren –, als „Post-Pillen-Amenorrhö“. Dieses Ausbleiben der Blutung nach Absetzen eines hormonellen Ovulationshemmers wird meist von PCOiden Ovarien begleitet. Was zur Folge hat, dass nach einer Hormonuntersuchung (meist mit Ergebnis Hyperandrogenämie) und Ultraschalluntersuchung (meist mit Ergebnis: viele kleine Ovarialzysten) relativ rasch die Diagnose PCO-Syndrom gestellt wird. Was es aber meist nicht ist – denn dazu fehlt mehrheitlich die metabolische Komponente. Für dieses spezielle Erscheinungsbild der Ruhigstellung der Ovarien in der Pubertät mittels hormoneller Ovulationshemmer habe ich den Begriff des „frozen ovary“ geprägt. Es beschreibt die Stilllegung der pubertierenden (multifollikulären) Ovarien mittels hormoneller Kontrazeptiva in der Pubertät mit den sich daraus ergebenden morphologischen Konsequenzen für die Reproduktionsorgane.

Funktionell betrachtet ist die Aufgabe von hormonellen Kontrazeptiva (=Ovulationshemmern), die Ovarien ruhigzustellen, doch müssen wir genau überlegen, ob die Pubertät nicht doch der falsche (zu frühe) Zeitpunkt der Ruhigstellung ist.

Die klinische Empirie der letzten Jahrzehnte lässt die Vermutung wachsen, dass

die frühzeitige (pubertäre) Unterdrückung der Eierstockaktivität mithilfe von hormonellen Kontrazeptiva aller Art als eine von möglichen Ursachen für das gehäufte Auftreten aller Varianten des PCO-S anzunehmen ist. Bedauerlicherweise sind zu diesen diffizilen Fragestellungen keine Untersuchungen gemacht worden, sodass auf rein klinische Beobachtungen, die jeder Arzt, jede Ärztin im Klinikalltag macht, zurückgegriffen werden muss.

So verständlich der Wunsch eines pubertierenden Mädchens nach einem schönen, ebenmäßigen Hautbild ist, so schlecht sind die Auswirkungen der Unterdrückung der männlichen Hormone (und in weiterer Folge der weiblichen, Östrogene und Progesteron) zu diesem Zeitpunkt für die Etablierung der hormonellen Achsen zwischen Hypothalamus, Hypophyse, Eierstock, Uterus und Fettgewebe.

Je nachdem, wo die hormonelle Entwicklung in der Pubertät gerade angekommen ist und unterbrochen („eingefroren“, ruhig gestellt) wird, manifestieren sich feinste individuelle endokrino-pathologische Schattierungen der Hyperandrogenämie mit multifollikulären Ovarien. Diese werden passender durch das Bild des „frozen ovary“ charakterisiert als durch das Vollbild eines polyzystischen Ovar-Syndroms. Umso mehr ist es zutreffend, vom „frozen ovary“ zu sprechen, wenn hormonelle Ovulationshemmer in der Pubertät zum Einsatz gekommen sind.

Was kann man dagegen tun? Kann man sich vor der Entwicklung eines PCO-S schützen?

Der wichtigste Rat, den man Mädchen (und deren Müttern) in der Pubertät geben kann, ist, der natürlichen Entwicklung und Ausreifung der Geschlechtsorgane Zeit zu geben. Es lässt sich nur bedingt vorhersagen, wie lange die Pubertät dauern wird. Solange kein regelmäßiger Zyklus von 28 (plus/minus 2-3) Tagen mit Ovulation vorhanden ist, sollten die Eierstöcke jedenfalls vor Irritationen geschützt werden.

Es gibt leider immer wieder Mädchen und Frauen, die, obwohl sie eine unbeschwertere Pubertät hatten, mit dem einem oder anderen Teilsymptom eines PCO-S belastet sind oder womöglich das Vollbild eines „echten“ PCO-S mit Zuckerstoffwechselstörung entwickeln. Dann ist es die Aufgabe der ärztlichen Betreuung, sich detek-

tivisch auf die endokrinologische Ursachenforschung zu begeben, um gemeinsam einen therapeutischen Weg zu finden.

Therapie der pubertären Hyperandrogenämie

Es ist verständlich, dass gesunde Haut als Schönheitsideal wichtig ist.

Mit Pusteln und Akne ist sie leider nicht gesund. So effizient die Unterdrückung der Androgene mit Antiandrogenen ist, so problematisch kann dies langfristig sein, da nicht nur die Androgene unterdrückt werden, sondern in weiterer Folge auch Östrogene und die Progesteronbildung. Die zur Anwendung kommenden Antiandrogene werden als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Ethinylöstradiol („Pille“) verabreicht. Es handelt sich dabei um Dienogest, Chlormadinonacetat und Cyproteronacetat („Pille für die Haut“). Aber nicht nur diese kombinierten hormonellen Ovulationshemmer haben eine antiandrogenen Wirkung. Auch andere hormonelle Kombinationspillen zeigen eine positive Auswirkung auf die Haut, als Folge der Unterdrückung der endogenen Hormone.

Bei der Entwicklung hormoneller Kontrazeptiva wurde immer ein besonderer Schwerpunkt auf die positive Wirksamkeit in Bezug auf Haut und Haare gelegt, wohl wissend, dass dies ein zentraler Grund sein kann, dass 14-jährige Mädchen Ovulationshemmer verordnet bekommen. In dieser jungen Altersgruppe ist tatsächlich der Hauptgrund der Verordnung von hormonellen Kontrazeptiva „unreine Haut“, danach Dysmenorrhö und/oder Tempoanomalie und erst in weiterer Folge die Notwendigkeit der Verhütung.

Die Wirkung hormoneller Ovulationshemmer auf das Hautbild ist tatsächlich sehr gut. Schon nach dem ersten Anwendungsmonat merkt man eine deutliche Besserung des Hautbildes und darüber hinaus stellt sich ein regelmäßiger (Pseudo-)Zyklus ein.

Wichtig bei Hyperandrogenämie mit starker Hautmanifestation sind die Entzündungsfrage und die langfristige Verhinderung von Narbenbildungen im Gesicht und am Dekolleté. Dafür gibt es hochwirksame antiphlogistische und antibiotische Therapien. Auch Vitamin-A-Säure kommt erfolgreich zur Anwendung. Die additive Unterstützung mit Spurenelementen, Vitaminen und Mineralstoffen kann förderlich für ein gesundes Hautbild in der Pubertät sein.

Antiandrogene und deren Langzeit- wendung

Im November 2022 wurde mittels Aus-sendung des Bundesamtes für Sicherheit und Gesundheitswesen die Ärzteschaft über den Sachverhalt informiert, dass antiandrogenhaltige orale Kontrazeptiva mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Meningeomen vor allem bei höheren Dosen und über einen längeren Zeitraum im Zusammenhang zu bringen sind. Diese Erkenntnis sollte ab sofort in die Beratung einfließen und bei der Verordnung berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

Das klinische Bild der Hyperandrogen-ämie in der Pubertät sollte genauer unter die endokrinologische Lupe genommen werden, denn es können sich komplexe Störungen der hormonellen Verschaltung dahinter verbergen. Meist ist es ein „unan-genehmes“ Übergangsstadium, das einer-

seits hormonell gesehen notwendig ist, andererseits aber eben auch klinisch sehr störend ist. Eine alleinige symptomatische Therapie der initial vorwiegend dermato-logischen Manifestationen der Hyperandrogenämie bewirkt zwar die Linderung der Symptomatik, resultiert aber meist in kei-ner kausalen Behebung des Problems. Mit Geduld „wächst“ sich das klinische Bild meist „aus“ und sistiert nach einer gewis-sen Zeitspanne vollständig. Die unreflek-tierte Gabe von hormonellen Ovulations-hemmern, um die gesamte ovarielle Akti-vität zu diesem Zeitpunkt zu unterdrücken, soll individuell und mit Augenmaß abge-wogen werden, denn sie kann nachhaltige negative Folgen für die Gesundheit – vor allem für die Fertilität – haben. Um meta-bolisch-endokrinologische Langzeitfolgen bestmöglich zu verhindern, müssen früh-zeitig die Stoffwechsellage und auch die hormonelle Situation untersucht sowie alters- und gewichtsbezogen interdiszipli-när behandelt werden.

Es ist wichtig, auf die gesunde Ent-wicklung von Mädchen in der Pubertät zu achten, da alle weiteren endokrinologi-schen Weichen in dieses epigenetische Zeitfenster fallen. Wenn die Entscheidung für die Anwendung einer hormonellen Verhütung (=temporäre Unterdrückung der Eierstockaktivität, Ovulationshem-mung) nach der Pubertät getroffen wird, hat das meist keine wesentlichen und langfristigen Auswirkungen auf das weib-liche Hormonsystem. ■

Autorin:

Univ.-Prof. Dr. **Doris Maria Gruber**

Ärztin für Frauenheilkunde und gynäkologische

Endokrinologie, Wien

E-Mail: ordination@frauenaerztin-gruber.at

■09

Literatur:

bei der Verfasserin