

Acne vulgaris

Rolle der Hormone

Die Pubertät ist nicht nur ein Abschnitt menschlichen Lebens, der mit dem hormonellen Erwachen im menschlichen Körper assoziiert ist, sondern sie stellt auch das Alter dar, in dem Acne vulgaris, eine Erkrankung des menschlichen Talgdrüsen-follikels, die häufigste Erkrankung des Menschen überhaupt ist [64]. Rund 70–95% aller Jugendlichen weisen Akneläsionen auf [21], betroffen sind insbesondere Gesichts- und oberer Stammbereich. Die Inzidenz der Erkrankung weist ein Maximum im Alter von 15–18 Jahren auf. Bei der

Mehrzahl der Patienten erfolgt nach der Pubertät eine spontane Rückbildung, wobei die Erkrankung in 10% der Fälle über das 25. Lebensjahr hinaus persistiert.

Entstehung der Akne

Um angesichts variierender klinischer Bilder und unterschiedlicher Manifestationsalter (▣ **Abb. 1**) geeignete Therapie-schemata ansetzen zu können, sind gute Kenntnisse über die Pathogenese der Erkrankung sowie Möglichkeiten zur gezielten symptomatischen oder sogar äti-

ologischen Therapie unabdingbare Voraussetzungen [80]. Traditionell wird behauptet, dass zur Akneentstehung verschiedene Faktoren beitragen, unter anderem eine erhöhte Talgdrüsenaktivität mit Seborrhö, gestörte follikuläre Differenzierung und verstärkte Verhornung, weiterhin mikrobielle Hyperkolonisation sowie Entzündungsreaktionen mit den entsprechenden immunologischen Abläufen [76].

Die tatsächlichen ätiologischen Faktoren der Erkrankung sollen so vielfältig wie die klinischen Erscheinungsbilder sein [28, 64, 69]. Genetische Studien er-

Der Springer Medizin Verlag besitzt keine Rechte für die Online-Veröffentlichung dieser Abbildung. Sie ist aber in der Druckfassung wiedergegeben.

Springer Medizin Verlag has not received permission to publish this figure in the online version of the article. Please refer to the print version

Abb. 1 ▶ Verschiedene klinische Gesichter der Acne vulgaris. (Aus [65], mit freundl. Genehmigung des Thieme-Verlags)

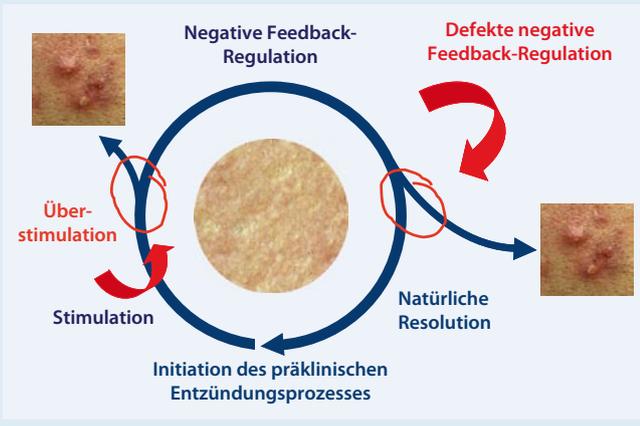


Abb. 2 ◀ Natürlicher zyklischer Prozess im Talgdrüsenfollikel (Mikrokomedo). Unkontrollierte Überstimulation oder Fehler der negativen Feedback-Regulation können zur Entwicklung von klinisch relevanten Akneeffloreszenzen, nämlich Komedonen und entzündlichen Papeln, führen. (Mod. nach [69])

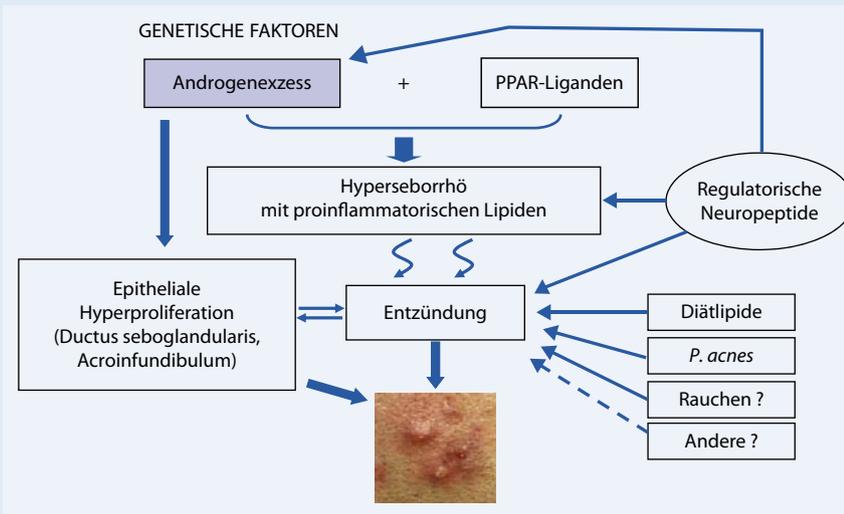


Abb. 3 ▲ Moderne Aspekte der Aknepathogenese. Androgene, Liganden der Peroxisomproliferation-aktivierenden Rezeptoren (PPAR), regulierende Neuropeptide mit hormoneller und nichthormoneller Aktivität und Umweltfaktoren führen zu Hyperseborrhö, epithelialer Hyperproliferation im Ductus seboglandularis und dem Acroinfundibulum und zur Expression von proentzündlichen Chemokinen/Zytokinen, die die Entwicklung von Komedonen und entzündlichen Effloreszenzen stimulieren. (Aus [69])

brachten Hinweise auf das Vorhandensein erblicher Faktoren. Bei Frauen üben ein unregelmäßiger Menstruationszyklus und die Schwangerschaft einen Einfluss auf den Verlauf der Akne aus [76]. Das Klima einschließlich Luftfeuchtigkeit und UV-Strahlung sowie andere Umweltfaktoren können im Einzelfall eine Rolle spielen. Akne kann durch zahlreiche Medikamente ausgelöst oder verschlechtert werden. Der Einfluss psychischer Faktoren wie Stress auf die Pathogenese der Akne konnte bislang nicht bewiesen werden, sie sind jedoch im Verlauf der Krankheit oftmals von Belang [13]. Aktuelle experimentelle Daten weisen auf die Beteiligung von zirkulierenden stressassoziierten Faktoren (Neuropeptide) bei der Ent-

wicklung von entzündlichen Prozessen im Talgdrüsenfollikel hin [66, 74]. Hormonelle diätetische Faktoren wie Wachstumshormon und das Insulin-Wachstumsfaktor-ähnliche Protein-1 (IGF-1) in Milch wurden neuerdings erneut beschuldigt [33]. Allerdings sind falsche Behauptungen über die Pathogenese der Erkrankungen nicht nur bei Laien, sondern auch bei fortgeschrittenen Medizinstudenten verbreitet, wie eine Studie aus Australien zeigen konnte [23].

◀ **Androgene, Hautlipide und regulierende Neuropeptide sind an dem multifaktoriellen Prozess der Akneentstehung beteiligt**

Neue Forschungsergebnisse haben die klassische Sicht zur Aknepathogenese durch die Identifizierung übergeordneter Mechanismen, die zur Entwicklung von Akneeffloreszenzen führen, deutlich geändert. Androgene, Hautlipide und regulierende Neuropeptide scheinen an diesem multifaktoriellen Prozess beteiligt zu sein [28, 64, 69]. Erbliche Faktoren sollen eine wichtige, aber indirekte Rolle bei der Entstehung der Akne spielen [24, 34].

Unterbrechung des zyklischen Prozesses des Talgdrüsenfollikels

Eine Hyperproliferation des folliculären Epithels führt zur Bildung von Mikrokomedonen. Diese stellen die initiale Akneeffloreszenz dar, sie kommen aber auch in der normal aussehenden Haut vor [35]. Wie das Haar könnte auch der Talgdrüsenfollikel einem zyklischen Prozess unterliegen, der eine natürliche Resolution der Mikrokomedonen als Ergebnis hat ([16]; ▶ **Abb. 2**).

Führen molekulare und zelluläre Vorgänge zur Überstimulation der Mikrokomedogenese, z. B. durch Hormone, so kann möglicherweise der Prozess der natürlichen Resolution unterbrochen werden: Die Unterbrechung des normalen zyklischen Prozesses im Talgdrüsenfollikel kann für die Entwicklung von Akneläsionen verantwortlich sein.

▶ **Genetische Faktoren verursachen einen Überschuss der Androgenaktivität in der Pubertät, der aknerelevante Veränderungen des Talgdrüsenfollikels auslösen kann**

Tatsächlich verursachen genetische Faktoren einen Überschuss der Androgenaktivität in der Pubertät, der aknerelevante Veränderungen des Talgdrüsenfollikels auslösen kann (▶ **Abb. 3**). Neuroendokrine Regulationsmechanismen, Produkte folliculärer Bakterien, proinflammatorische sebozytäre Lipide sowie Nahrungslipide und Rauchen wirken dabei wahrscheinlich als Kofaktoren, welche die entzündlichen Prozesse verstärken können.

Hier steht eine Anzeige.



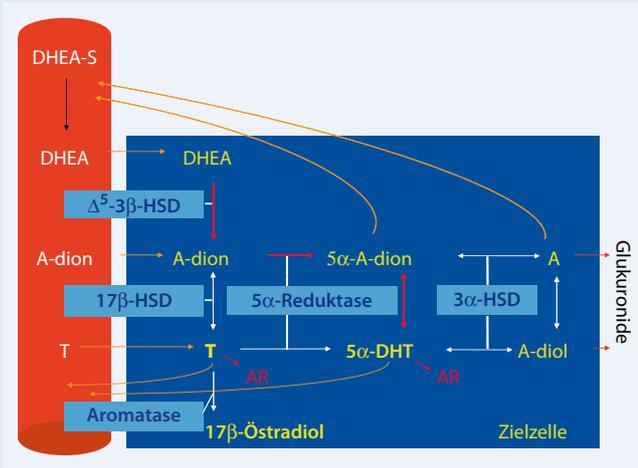


Abb. 4 ▲ Intrazellulärer Androgenmetabolismus. DHEA-S Dehydroepiandrosteronsulfat, DHEA Dehydroepiandrosteron, A-dion Androstendion, 5α-A-dion 5α-Androstendion, A Androsteron, T Testosteron, 5α-DHT 5α-Dihydrotestosteron, A-diol Androstadiol, Δ⁵-3β-HSD 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Δ⁵-4-Isomerase, 17β-HSD 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase, 3α-HSD 3α-Hydroxysteroiddehydrogenase, AR Androgenrezeptor. (Adaptiert aus [80])

Genetik

Der positive Zusammenhang von familiärer Häufigkeit und Schweregrad der Akne [21, 22], obligates Auftreten der Akne bei homozygoten Zwillingen [60] und auffällige Häufung bei heterozygoten Zwillingen [26] sind seit Längerem bekannt. Allerdings gibt es auch interessante, neue Erkenntnisse über eine direkte genetische Assoziation der Akne mit androgen- und lipidassoziierten Erkrankungen, beispielsweise

- tritt Neugeborenenakne bei familiärem Hyperandrogenismus auf [6];
- sind eine abnormale Aktivität der Steroid-21-Hydroxylase sowie CYP21-Genmutationen akneassoziiert [37];
- wurden identische Talgdrüsensekretionsraten bei homozygoten, aber nicht bei heterozygoten, Zwillingen gemessen [60];
- wurden bei Zwillingen mit Akne, aber nicht bei Zwillingen ohne Akne, niedriges Apolipoprotein-A1 im Serum [5], niedriger Gehalt an essenziellen Fettsäuren in den Wachsestern des Talgs und niedrige Werte von epidermalen Acetylceramiden [49] nachgewiesen;
- wurde ein erhöhtes Risiko für schwere Akne bei einer Akneanamnese

mehrerer Familienmitglieder und insbesondere der Mutter des Patienten berechnet [21].

Bestimmte geschlechtsassoziierte Gene, unter anderem auch der Fibroblasten-Wachstumsrezeptor-2 (FGFR-2), könnten die Entwicklung einer Akne fördern [10, 34].

Funktionskontrolle des Haar-Talgdrüsen-Apparats durch Androgene

Peripher wirkende Androgene kontrollieren die Funktion der folliculären Keratinozyten und der Talgdrüsenzellen durch die Bindung an die Androgenrezeptoren [78]. Der Ligand-Rezeptorprotein-Komplex wird vom Zytoplasma an den Zellkern transportiert, wo er seine molekulare Aktivität durch Bindung an eine spezielle Promotor-Genregion (Androgenresponsive-Element) ausübt. Von den verschiedenen Zellen des Haar-Talgdrüsen-Apparates besitzen die Talgdrüsenzellen die höchste Dichte an Androgenrezeptoren, gefolgt von den folliculären Keratinozyten. Da Androgenrezeptoren sowohl in basalen als auch in differenzierenden Talgdrüsenzellen nachgewiesen wurden, sind Androgene an der Regula-

tion der Zellproliferation und der Lipogenese beteiligt. Darüber hinaus ist die Talgdrüse selbst Ort der Synthese aktiver Androgene, während die Keratinozyten Androgene inaktivieren [12, 67, 68]. Alle Enzyme, die für die Transformation der adrenalen Androgene Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) und Dehydroepiandrosteron (DHEA) notwendig sind, wurden in der Talgdrüse nachgewiesen (Abb. 4). Obwohl die Haut ein steroidogenes Gewebe ist und die Talgdrüsenzellen Androgene aus zirkulierenden Lipiden synthetisieren können [52], sind DHEA-S/DHEA unter normalen Bedingungen die Hauptquelle von Androgenen für den Haar-Talgdrüsen-Apparat [9, 19, 61]. DHEA-S wird in der Talgdrüse – wie auch systemisch – in DHEA durch das sehr verbreitete Enzym Steroidsulfatase metabolisiert. DHEA wird in Androstendion und Testosteron durch die Enzyme 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Δ⁵-4-Isomerase und 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Typ-2 (Androstendion) bzw. -3 und -5 (Testosteron) umgewandelt. Beide metabolischen Wege wurden in Talgdrüsenzellen beschrieben [8, 12, 40]. Dabei handelt es sich um metabolische Schritte, die bei der Haut überwiegend in der Talgdrüse stattfinden, in der die genannten Enzyme lokalisiert sind. 5α-DHT, welches das potenteste Androgen im Gewebe darstellt, wird aus Testosteron und Androstendion intrazellulär mithilfe des Enzyms 5α-Reduktase-Typ-1 gebildet [9, 19].

Androgene, Talgsynthese und Akne

Die Talgdrüse ist ein Zielorgan für Androgene, die – direkt oder indirekt – eine Vergrößerung der Talgdrüsen und eine erhöhte Sebumexkretionsrate bewirken. Der Beginn der Akne fällt häufig mit der Adrenarchie [79] zusammen, und zwar mit Beginn der Synthesesteigerung von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S), eines Vorstoffes von Testosteron, durch die Nebennierenrinde [30, 48]. Man kann daher annehmen, dass die primäre Stimulation der Talgdrüse über den adrenalen Kortex erfolgt, später dann über die Hoden und Ovarien. Allerdings weisen die meisten Aknepatienten keine erhöhten Androgenblutspiegel auf. Stattdessen zeigen

Talgdrüsenzellen aus Akneregionen eine höhere Ansprechbarkeit auf Androgene als Talgdrüsenzellen aus anderen Körperarealen [2].

► Androgene spielen eine wesentliche Rolle in der Aknepathogenese

Wie aus klinischen Beobachtungen bekannt, spielen Androgene eine wesentliche Rolle in der Aknepathogenese – sowohl bei der Zunahme des Talgdrüsenolumens als auch bei der Talgproduktion [38]. Aknepatienten haben gegenüber gesunden Vergleichspersonen eine gesteigerte Sebumproduktion [64, 69, 78]. Der Schweregrad der Akne ist im Allgemeinen proportional zur produzierten Talgmenge. Bei Hyperandrogenämie bzw. Hyperandrogenismus kommt es zu gesteigerter Talgproduktion und schwerer Akne [32]. Die befallene Haut besitzt eine höhere Androgenrezeptordichte [42] und höhere 5 α -Reduktase-Aktivität [51] als die nichtbefallene Haut. Antiandrogene reduzieren die Synthese sebozytärer Lipide und verbessern die Akne [72, 80]. Eine Androgen-unempfindliche Haut besitzt keine funktionellen Androgenrezeptoren, produziert keinen Talg und entwickelt keine Akne [25]. Darüber hinaus stimulieren Androgene die Proliferation der Keratinozyten des Ductus seboglandularis und des Akroinfundibulums [15, 79].

Lipide und Akne

Die lokale Anwendung der essenziellen Fettsäure Linolsäure über 1 Monat konnte eine fast 25%ige Reduktion der Mikrokomedonen erreichen [29]. Andererseits stimulieren Arachidonsäure und andere langkettige proinflammatorische ω -6-Fettsäuren die IL-8- und IL-6-Synthese [31] sowie die Synthese sebozytärer Lipide [4, 62] in kultivierten menschlichen Sebozyten. Eine Hemmung von Leukotrien-B₄ in vivo reduziert die proinflammatorischen Talgdrüsenfettsäuren und damit die Zahl entzündlicher Akneeffloreszenzen [70, 73]. Wir konnten nachweisen, dass der Arachidonsäuremetabolismus bei Aknepatienten durch eine Aktivierung der 5-Lipoxygenase auf der gesamten Haut erhöht ist, während eine Aktivie-

Zusammenfassung · Abstract

Hautarzt 2010 · 61:107–114 DOI 10.1007/s00105-009-1830-1
© Springer-Verlag 2010

C.C. Zouboulis

Acne vulgaris. Rolle der Hormone

Zusammenfassung

Peripher wirkende Androgene kontrollieren die zelluläre Funktion durch die Bindung an die Androgenrezeptoren. Follikuläre Keratinozyten und Talgdrüsenzellen sind Zielzellen für Androgene, die – direkt oder indirekt – eine Keratinozytenproliferation und eine Vergrößerung der Talgdrüsen sowie eine erhöhte Sebumexkretionsrate bewirken. Der Beginn der Akne fällt häufig mit der Adrenarche, und zwar mit dem Beginn der Syntheseerhöhung des Vorstoffes von Testosteron Dehydroepiandrosteronsulfat durch die Nebennierenrinde, zusammen. Die meisten Aknepatienten weisen keine erhöhten Andro-

genblutspiegel auf. Stattdessen zeigen Talgdrüsenzellen aus Akneregionen eine höhere Ansprechbarkeit auf Androgene als Talgdrüsenzellen aus anderen Körperarealen. Hormonwirksame Lipide, Hormone in der Nahrung und Neuropeptide können auch eine Rolle bei der Entstehung von Akneeffloreszenzen spielen. Das Ziel der antiandrogenen Therapie der Haut ist die Talgdrüse, und ihre primäre Wirkung ist sebostatisch.

Schlüsselwörter

Akne · Pathogenese · Hormone · Androgene · Neuropeptide

Acne vulgaris. The role of hormones

Abstract

Peripherally active androgens control cellular functions by binding to androgen receptors. Follicular keratinocytes and sebocytes are target cells for androgens, which, directly or indirectly, stimulate keratinocyte proliferation and the volume of sebaceous glands as well as the sebum secretion rate. Acne often begins with the adrenarche, namely with the up-regulation of adrenal synthesis of dehydroepiandrosterone sulfate, a hormone that is upstream to testosterone. The majority of acne patients exhibit normal levels of circulating androgens, while

sebaceous glands from acne regions exhibit a stronger sensitivity to androgens than the sebaceous glands from other parts of the body. Hormone-like active lipids, hormones in diet and neuropeptides may also play a role in the development of acne lesions. The target of antiandrogen treatment of the skin is mainly the sebaceous gland and the primary effect is sebostasis.

Keywords

Acne · Pathogenesis · Hormones · Androgens · Neuropeptides

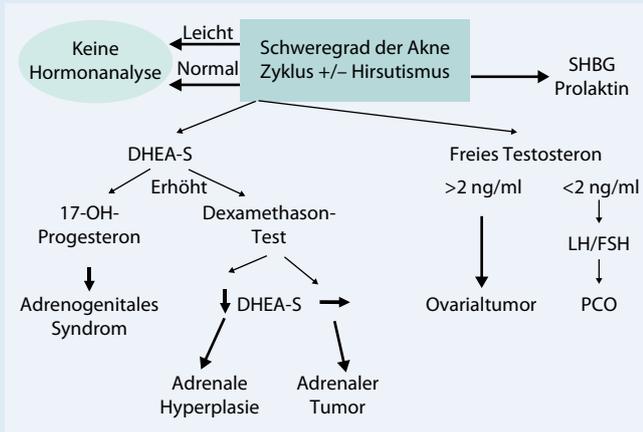


Abb. 5 Algorithmus der serologischen Hormonuntersuchungen bei Frauen mit akutem Auftreten oder einer akuten Verschlechterung der Akne mit oder ohne Entwicklung von Virilisierungszeichen und/oder Zyklusauffälligkeiten und bei manifestem SAHA-Syndrom. Die Blutabnahme muss zwischen dem 3. und 5. Tag des Menstruationszyklus durchgeführt werden. 17-OH-P 17-Hydroxy-Progesteron, ACTH adrenokortikotropes Hormon (Kortikotropin), DHEA-S Dehydroepiandrosteronsulfat, LH/FSH luteinisierendes Hormon/follikelstimulierendes Hormon, PCO polyzystisches Ovar, SHBG sexualhormonbindendes Globulin. (Adaptiert aus [72])

ring der Cyclooxygenase-2 lediglich bei Akneeffloreszenzen vorliegt [4]. Andererseits ist Cyclooxygenase-2 an der PPAR γ -regulierten Prostaglandin-2-Synthese in humanen Sebozyten beteiligt [63].

Lipide, Androgene und Liganden der Peroxisomproliferationsaktivierenden Rezeptoren

In-vitro-Experimente mit talgdrüsenähnlichen Zellen der Ratte [39] haben gezeigt, dass die sebozytäre Lipidsynthese in Anwesenheit von Androgenen und durch Liganden von Peroxisomproliferationsaktivierenden Rezeptoren (PPAR) gemeinsam stimuliert wird. Diese Ergebnisse wurden in menschlichen Talgdrüsenzellen bestätigt [31]. Tatsächlich sind menschliche Talgdrüsen sowohl mit Androgenrezeptoren [17] als auch mit PPAR üppig ausgestattet [4, 11, 62]. Unter den verschiedenen PPAR-Subtypen sind besonders PPAR α und PPAR γ bei der Regulation der Lipidsynthese beteiligt [4]. Das bei der Entstehung von Akneeffloreszenzen beteiligte 5-Lipoxygenase-Produkt Leukotrien-B₄ ist einer der stärksten natürlichen PPAR α -Liganden [4]. Interessanterweise sind synthetische Antidiabetika, die PPAR-Liganden Thiazolidindione und Fibrate, in der

Lage, die Talgsekretionsrate bei Diabetikern zu erhöhen [58].

Diät und Akne

Bei Eskimos, den Einwohnern der Okinawa-Insel und Chinesen wird im Zusammenhang mit dem Wechsel ihrer Ernährungsgewohnheiten häufiger Akne beobachtet [11, 41, 47]. Die verwestlichte Ernährung schließt eine niedrige Menge an ω -3-Fettsäuren und antioxidativen Vitaminen sowie höhere Mengen von proinflammatorischen ω -6-Fettsäuren ein [33]. Das Verhältnis ω -6-/ ω -3-Fettsäuren in der westlichen Ernährung beträgt 20:1 im Gegensatz zu einem 1:1-Verhältnis in traditionellen Ernährungsschemata [44].

Insgesamt bleibt die Rolle der Ernährung bei Akne immer noch strittig, auch wenn in neuester Zeit die Hypothese der Rolle der Ernährung bei der Akneentstehung attraktiver geworden ist [1, 33, 46]. Cordell et al. [14] haben berichtet, dass es bei den Kitava-Insulanern in Papua-Neuguinea und den Ache-Jägern in Paraguay keine Aknepatienten gibt. Die existierenden Daten beantworten allerdings noch nicht die Frage, ob dies an den Genen oder an der Ernährung liegt [33, 54]. Süße und ölhaltige Speisen wurden als

Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Akneform nachgewiesen [21].

Neuropeptide und Akne

Es gibt deutliche Hinweise, dass regulierende Neuropeptide (mit hormoneller und nichthormoneller Aktivität) die Entwicklung der klinischen Entzündung bei Akne kontrollieren können [66]. In der Haut von Aknepatienten lassen sich zahlreiche immunreaktive Nervenfasern nachweisen, die Substanz-P exprimieren [57]. Außerdem wurde in näher stehenden undifferenzierten Talgdrüsenzellen über die Expression neutraler Endopeptidase berichtet [55, 57]. Ex-vivo-Versuche demonstrierten, dass Substanz P eine dosisabhängige Expression der neutralen Endopeptidase in den Talgdrüsen verursacht. Neben der neutralen Endopeptidase exprimieren Talgdrüsenzellen auch andere Ektopeptidasen, nämlich Dipeptidylpeptidase-IV (CD26) und Aminopeptidase-N (CD13), deren Hemmung Proliferation, Lipidsynthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine reguliert [55].

Eine Behandlung von Sebozyten mit IL-1 β führte zu signifikanter Zunahme der IL-8-Freisetzung [7, 75]. Eine Koinkubation der Zellen mit α -Melanozyten-stimulierendem Hormon (α -MSH) hemmte dosisabhängig die IL-8-Expression [7]. Ferner konnten wir zeigen, dass das Kortikotropin freisetzende Hormon (CRH) die Synthese von Talgdrüsenlipiden in vitro [74] und die Freisetzung von IL-6 und IL-8 [27] stimuliert, wobei wir in aknebeteiligter Haut eine erhöhte CRH-Expression nachweisen konnten [20]. Andererseits fördert das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) die Synthese und Freisetzung von adrenalem Dehydroepiandrosteron (DHEA), das eine folliculäre Entzündung stimulieren kann [3]. Diese Befunde weisen auf eine zentrale [45] oder periphere Neuroregulation [74, 78] des negativen Feedback-Mechanismus der humanen Talgdrüse hin und verstärken die Hypothese der neurogenen Induktion einer klinischen Entzündung bei Patienten mit Akne.

Antiandrogene Therapie

Das Ziel der antiandrogenen Therapie der Haut ist die Talgdrüse, und ihre primäre Wirkung ist sebostatisch, wobei die Talgsyntheserate von 12,5 bis zu 65% reduziert werden kann [52, 71, 72, 80]. Hormonelle Antiandrogene reduzieren das zirkulierende freie Testosteron um 40–50% [18, 56]. Nach ihrem Mechanismus teilt man die Antiandrogene ein in [8]:

- Androgenrezeptorblocker,
- Hemmer der zirkulierenden Androgene durch Wirkung auf das Ovar (orale Kontrazeptiva),
- Hemmer der zirkulierenden Androgene durch Wirkung auf die Hypophyse (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten und Dopamin-Agonisten bei Hyperprolaktinämie),
- Hemmer der Nebennierenrindenaktivität,
- Hemmer des peripheren Androgenmetabolismus (5 α -Reduktase-Inhibitoren, Hemmer anderer Enzyme).

Die antiandrogene Therapie ist weiblichen Patienten vorbehalten. Sie wird eingesetzt bei [36, 43, 50]:

- jugendlichen Frauen mit Zeichen eines peripheren Hyperandrogenismus mit/ohne Hyperandrogenämie und mit SAHA-Syndrom (Seborrhö, Akne, Hirsutismus, androgenetische Alopezie),
- Frauen mit Acne tarda als Zeichen eines peripheren Hyperandrogenismus,
- erwachsenen Frauen mit persistierender Akne trotz durchgeführter klassischer Therapie,
- Frauen mit Akne und gleichzeitigem Kontrazeptionswunsch,
- der Durchführung einer systemischen Isotretinoin-Therapie bei Frauen, da sie vor der Spirale eine der 2 besten Kontrazeptionsmethoden ist.

- **Die antiandrogene Therapie ist keine primäre Monotherapie einer unkomplizierten Akne.**

Bei einem akuten Auftreten oder einer akuten Verschlechterung der weiblichen Akne mit oder ohne Entwicklung von Vi-

rilisierungszeichen und/oder Zyklusauffälligkeiten und bei manifestem SAHA-Syndrom [36] ist vor der Therapie die Durchführung von serologischen Hormonuntersuchungen [DHEA-S, Gesamttestosteron, freies Testosteron, 17-OH-Progesteron, sexualhormonbindendes Globulin (SHBG), Prolaktin, LH/FSH; (Abb. 5)] zum Ausschluss einer „late-onset“ kongenitalen adrenalen Hyperplasie [12, 68], eines Syndroms des polyzystischen Ovars, eines Insulinresistenzstatus oder eines Ovarialtumors notwendig. In besonderen Fällen kann Androstendion mitbestimmt werden.

Fazit für die Praxis

Die meisten Aknepatienten weisen keine erhöhten Androgenblutspiegel auf. Stattdessen zeigen Talgdrüsenzellen aus Akneregionen eine höhere Ansprechbarkeit auf Androgene als Talgdrüsenzellen aus anderen Körperarealen. Hormonwirksame Lipide, Hormone in der Nahung und Neuropeptide können ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung von Akneeffloreszenzen spielen. Die antiandrogene Therapie der Haut setzt deshalb bei der Talgdrüse an, wobei eine sebostatische Wirkung erzielt werden muss.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C.C. Zouboulis
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie/Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau
Auenweg 38, 06847 Dessau-Roßlau
christos.zouboulis@klinikum-dessau.de

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

Literatur (Auswahl)

2. Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE (1992) Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 99:509–511
4. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S et al (2006) Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B₄ and prostaglandin E₂ are active in sebaceous glands. *J Mol Med* 84:75–87
8. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC (2002) Cutaneous androgen metabolism – basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 119:992–1007

9. Chen W, Tsai S-J, Tsai J-C, Zouboulis CC (2010) Testosterone synthesized in cultured human SZ95 sebocytes mainly derives from dehydroepiandrosterone. *Br J Dermatol* 162 (in press)
14. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M et al (2002) Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 138:1584–1590
17. Fimmel S, Saborowski A, Térouanne B et al (2007) Inhibition of the androgen receptor by antisense oligonucleotides regulates the biological activity of androgens in SZ95 sebocytes. *Horm Metab Res* 39:149–156
19. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC (2001) Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol* 116:793–800
20. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC (2009) Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 160:345–352
25. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ et al (1993) The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 76:524–528
31. Makrantonaki E, Zouboulis CC (2007) Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol* 156:428–432
32. Marynick SP, Chakmajian ZH, McCaffree DL, Herdon JH (1983) Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med* 308:981–986
36. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC (2000) The SAHA syndrome. *Horm Res* 54:251–258
38. Pochi PE, Strauss JS (1969) Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, Δ 4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. *J Invest Dermatol* 52:32–36
40. Samson M, Zouboulis CC, Labrie F, Luu-The V (2010) Biosynthesis of dihydrotestosterone by a pathway that does not require testosterone as intermediate in the SZ95 sebaceous gland cell line and expression of the novel 5 α -reductase type 3. *J Invest Dermatol* 130 (E-pub ahead of print)
42. Schmidt JB, Spona J, Huber J (1986) Androgen receptor in hirsutism and acne. *Gynecol Obstet Invest* 22:206–211
43. Shaw JC (2002) Hormonal therapies in acne. *Expert Opin Pharmacother* 3:865–874
58. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM et al (2006) Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebocyte production. *J Invest Dermatol* 126:2002–2009
62. Wröbel A, Seltmann H, Fimmel S et al (2003) Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes. *J Invest Dermatol* 120:175–181
64. Zouboulis CC (2004) Acne: sebaceous gland action. *Clin Dermatol* 22:360–366
65. Zouboulis CC (2006) Moderne Aspekte der Aknepathogenese. *Akt Dermatol* 32:296–302
66. Zouboulis CC, Böhm M (2004) Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 13(Suppl 4):31–35
67. Zouboulis CC, Chen W, Thornton MJ et al (2007) Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 39:85–95
68. Zouboulis CC, Degitz K (2004) Androgen action on human skin – from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol* 13(Suppl 4):5–10

69. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M et al (2005) What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 14:143–152
71. Zouboulis CC, Piquero-Martin J (2003) Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 206:37–53
72. Zouboulis CC, Rabe T (2010) Hormonelle Antiandrogene in der Aknetherapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 8(Suppl 1) (im Druck)
74. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N et al (2002) Corticotropin releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:7148–7153
75. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H et al (1998) The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology* 196:21–31
78. Zouboulis CC (2004) The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones* 3:9–26
79. Zouboulis CC (2008) The sebaceous gland in adolescent age. *Eur J Ped Dermatol* 18:150–154
80. Zouboulis CC (2003) Therapie der Akne mit Antiandrogenen – Eine evidenzbasierte Übersicht. *J Dtsch Dermatol Ges* 1:535–546

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerHautarzt.de

Neuer internationaler, berufsbegleitender Studiengang Master Online @dvanced Oncology

Ein umfassendes Curriculum für die onkologische Weiterbildung

Die weltweite Zunahme onkologischer Erkrankungen stellt erhebliche Anforderungen an Forschung und Lehre zur Verbesserung der Versorgung krebserkrankter Patienten dar. Die Etablierung von Comprehensive Cancer Centers mit Hilfe der Deutschen Krebshilfe e. V. trägt wesentlich dazu bei. Onkologen sind hier in besonderem Maße gefordert, sich stetig fortzubilden, da sie in interdisziplinärer Zusammenarbeit Therapiekonzepte erarbeiten und steuern. Eine umfassende onkologische Ausbildung wird im Curriculum der ESMO/ASCO Task Force skizziert. Diese fordert neben der Vermittlung krankheitsspezifischer Leitlinien zusätzliche Kompetenzen in der Grundlagenforschung, der klinischen Forschung, der Bioethik, der Psychoonkologie sowie in rechtlichen und wirtschaftlichen Aspekten der Tumorbehandlung. Überwiegend kosten- und zeitintensive Präsenzveranstaltungen werden für die Weiterbildung angeboten.

Dass die Nachfrage für ein berufsbegleitendes Programm mit flexiblem Zeitmanagement vorhanden ist, erbrachte eine Fragebogenaktion, die das ICAS, International Center for Advanced Studies in Health Sciences and Services, in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm und dem Comprehensive Cancer Center Ulm durchgeführt hat. Defizite in der Ausbildung sahen Onkologen vor allem im Bereich Management, klinischer Forschung sowie im Bereich spezielle Onkologie. Daraufhin entwickelte das ICAS den internationalen Studiengang Master Online @dvanced Oncology. Inhaltlich orientiert dieser sich an den Vorgaben der ESMO/ASCO Task Force. Die Module interdisziplinäre Onkologie, klinische Forschung, spezielle Therapien und Management werden online in Vorlesungen und Kasuistiken bearbeitet. Präsenzseminare und zusätzliche Online-Konferenzen mit Experten werden durch Reviews und aktuelle Publikationen ergänzt. Die Zusammenarbeit der Studierenden soll zu einem internationa-

len, onkologischen Netzwerk führen und den Aufbau weiterer Tumorzentren voran treiben. Nach vier Semestern erwirbt man den Titel Master of Science. Zusätzlich können das Prüfartzertifikat, das ESMO-Examen sowie EACCME-Punkte erworben werden. Voraussetzung zur Teilnahme sind der Abschluss eines humanmedizinischen oder naturwissenschaftlichen Studiums sowie englische Sprachkenntnisse. Berufspraxis auf dem Gebiet der Onkologie ist Voraussetzung. Der erste Studiengang wird zum Wintersemester 2010 starten. Der **Bewerbungsschluss** ist der **15. Mai 2010**.

Weitere Informationen unter www.masteroncology.de.