

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Das polyzystische Ovarialsyndrom: Im Spannungsfeld von Hormonen und Stoffwechsel

Wehr E, Obermayer-Pietsch B

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (1), 7-16*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Das polyzystische Ovarialsyndrom: Im Spannungsfeld von Hormonen und Stoffwechsel

E. Wehr, B. Obermayer-Pietsch

Kurzfassung: Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist eine komplexe Erkrankung und betrifft mindestens 5–10 % aller Frauen. Es ist charakterisiert durch Hyperandrogenismus (klinisch und/oder biochemisch), Oligo- oder Anovulation und polyzystische Ovarien. In der Pathogenese spielt neben der Hyperandrogenämie und der abnormen Gonadotropinsekretion die Insulinresistenz eine zentrale Rolle. Ein genetischer Hintergrund des PCOS wird vermutet, neben verschiedenen Kandidatengenen werden auch genomweite Assoziationsstudien neue Kenntnisse bringen, um in Zukunft sowohl Diagnose als auch Therapie des PCOS zu vereinfachen. Das PCOS bringt ein hohes metabolisches Risiko mit sich, ca. die Hälfte aller betroffenen Frauen ist adipös, viele leiden an Insulinresistenz, Glukosetoleranzstörungen und Diabetes mellitus Typ 2. Weiters sind viele Frauen mit PCOS von unerfülltem Kinderwunsch, Hirsutismus, Akne und androgenetischer Alopezie betroffen. Vor allem Adipositas und Hirsutismus führen zu einer starken psychischen Belastung betroffener Frauen, das Suizidrisiko ist deutlich erhöht. Zur exakten Diagnose des PCOS bedarf es einer genauen Anamnese und körperlichen Untersuchung mit anthropometri-

schen Messungen und Hirsutismus-Score. Ein Hormonstatus mit Bestimmung von Androgenen ist unerlässlich, ein LHRH-Test kann weitere diagnostische Hinweise liefern. Weiters sollten zur metabolischen Abklärung ein oraler Glukosetoleranztest, eine Messung der Körperfettverteilung und die Bestimmung eines Lipidstatus erfolgen. Therapeutisch ist vor allem bei adipösen Frauen eine Lebensstilintervention am wichtigsten, zusätzlich kommen Insulinsensitizer und orale Kontrazeptiva zum Einsatz. Zusammenfassend ist das PCOS eine extrem häufige Erkrankung mit komplexen Folgen und bedarf einer konsequenten, interdisziplinären individuellen Therapie bei betroffenen Frauen.

Abstract: Polycystic Ovary Syndrome – Caught Between Hormones and Metabolism. The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrine disorder affecting 5–10 % of women. It is characterized by hyperandrogenism (clinical and/or biochemical), oligo- and/or anovulation, and polycystic ovaries. Hyperandrogenemia, altered gonadotropin secretion as well as insulin resistance are involved in the pathogenesis of PCOS. There is accumulating evidence for a strong genetic back-

ground of PCOS, which might be elucidated via the candidate gene approach and genome-wide association studies. Women affected by PCOS are at an increased risk for metabolic disorders including obesity, insulin resistance, impaired glucose tolerance as well as type-2 diabetes. Moreover, PCOS women frequently suffer from infertility, hirsutism, acne, and alopecia. Obesity and hirsutism are a considerable psychological burden for PCOS women resulting in increased suicide rates. Clinical examination including anthropometric measurements and hirsutism score are required for diagnosis of PCOS. Moreover, determination of endocrinological parameters including androgens is mandatory for diagnosis. To evaluate the metabolic risk of PCOS women, an oral glucose tolerance test and determination of serum lipids and body fat are important. Lifestyle intervention, insulin sensitizers, and oral contraceptives are the most common therapeutic approaches for the management of PCOS. In summary, PCOS is a highly frequent disorder with complex (metabolic) disturbances requiring a consequent interdisciplinary and individualized therapy. **J Klin Endokrinol Stoffw 2010; 3 (1): 7–16.**

■ Einleitung

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist die häufigste endokrine Erkrankung von Frauen im gebärfähigen Alter und betrifft mindestens 5–10 % aller Frauen mit deutlichen ethnischen Unterschieden [1, 2].

Erstmals findet eine Erkrankung, die man heute als PCOS bezeichnen würde, im Jahre 1721 durch den italienischen Arzt Antonio Vallisneri Erwähnung. Dieser berichtete in kasuistischer Form über das Vorhandensein zystischer Ovarien bei übergewichtigen Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch. Im Jahre 1921 wiesen die französischen Ärzte Achard und Thiers auf den Zusammenhang zwischen Diabetes und Hyperandrogenismus hin – „femmes à barbe diabétiques“ („Diabetikerinnen mit Bart“) [3]. Die erste systematische Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgte 1935. Stein und Leventhal publizierten eine Arbeit über 7 Frauen mit Amenorrhö, Hirsutismus, Adipositas und polyzystischen Ovarien. Das PCOS war deshalb lange Zeit auch nach den Erstbeschreibern als Stein-Leventhal-Syndrom bekannt [4].

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Barbara Obermayer-Pietsch, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: barbara.obermayer@medunigraz.at

■ Definition und Differenzialdiagnose

Das PCOS ist eine ausgesprochen komplexe Erkrankung, die Diagnose richtig zu stellen ist keinesfalls einfach und wird dadurch erschwert, dass die Symptome sehr heterogen sein und auch über die Zeit variieren können. Eine präzise und einheitliche Definition des PCOS fehlte daher lange Zeit [4], was deutlich zur Unkenntnis und Tabuisierung der Erkrankung beigetragen haben dürfte. Nach der NIH-Definition (National Institutes of Health, Konsensuskonferenz 1990) liegt ein PCOS bei gleichzeitigem Auftreten von chronischer Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhö) und Hyperandrogenismus vor, wenn alle anderen hierfür ursächlich infrage kommenden Erkrankungen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen sind [3]. Eine Erweiterung der Definition wurde mit Festlegung der Rotterdam-Kriterien 2003 vorgenommen, in denen auch das Auftreten sonomorphologisch nachweisbarer polyzystischer Ovarien berücksichtigt wird [5]. Es müssen zumindest 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen:

- Oligo- oder Anovulation
- Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus
- Polyzystische Ovarien

Zusätzlich werden auch bei dieser Definition andere Erkrankungen ausgeschlossen, die Zyklusunregelmäßigkeiten oder einen Androgenexzess verursachen können. Differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen sind dabei die Hyperprolaktinämie, das „late-onset“-AGS (Adrenogenitales Syn-

drom, 21-Hydroxylase-Mangel), das Cushing-Syndrom, Androgen-seziernde Neoplasmen, die Akromegalie, die primäre Hypothyreose, das Klimakterium praecox („premature ovarian failure“) und auch ein medikamentenassoziierter Hirsutismus oder Zyklusprobleme [5].

Diese Kriterien berücksichtigen, dass das PCOS funktioneller Natur ist: Morphologisch polyzystische Ovarien müssen nicht vorhanden sein, um die Diagnose PCOS zu stellen. Umgekehrt reicht das Vorhandensein polyzystischer Ovarien allein nicht aus, um das Syndrom zu diagnostizieren.

Die aktuellste Definition stammt von der AE-PCOS Society („Androgen Excess and PCOS Society“) aus dem Jahr 2006. Die neuen Diagnosekriterien erfordern das Vorhandensein von Hyperandrogenismus (biochemisch und/oder klinisch) und von ovarieller Dysfunktion (Oligo- oder Anovulation und/oder polyzystische Ovarien). Andere Erkrankungen, die eine ähnliche Symptomatik verursachen können, müssen wiederum ausgeschlossen werden [6].

■ Pathogenese

Es sind nicht einzelne ätiologische Faktoren, die für das ganze Spektrum der Veränderungen des PCOS verantwortlich sind, sondern vielmehr ein multifaktorielles Geschehen, das zum Vollbild des PCOS führt.

Gonadotropine

Abbildung 1 zeigt die Steroidhormonbiosynthese im Ovar. Die Theka-Zellen des Ovars synthetisieren Androgene in Antwort auf die Stimulation aus der Hypophyse (luteotropes Hormon [LH]). Die Androgenbiosynthese wird durch Cytochrom P-450c17, ein Enzym mit 17 α -Hydroxylase- und 17,20-Lyase-Aktivität, vermittelt: Androstendion entsteht. Dieses wird dann entweder durch die 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase in Testosteron umgewandelt oder durch das Enzym Aromatase

tase zu Östron umgewandelt. Studien, die sowohl in vitro als auch in vivo durchgeführt wurden, kamen einheitlich zu dem Ergebnis, dass die Umwandlung von Androstendion zu Testosteron in Theka-Zellen der PCOS-Patientinnen effizienter ist als in normalen Theka-Zellen.

Das follikelstimulierende Hormon (FSH) reguliert die Aromatase-Aktivität der Granulosa-Zellen und somit das Ausmaß der Östrogen-Produktion aus den Androgenvorstufen. Wenn die LH-Konzentration gegenüber der FSH-Konzentration ansteigt, resultiert daraus eine gesteigerte Androgenproduktion im Ovar.

Die GnRH-Sekretion (GnRH-Puls) bestimmt teilweise das Ausmaß der FSH- bzw. LH-Ausschüttung durch die Hypophyse. Eine gesteigerte Pulsfrequenz fördert die LH-Produktion, eine erniedrigte Pulsfrequenz steigert die FSH-Syntheserate. Da PCOS-Patientinnen eine erhöhte LH/FSH-Ratio zeigen, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die GnRH-Pulsfrequenz bei diesen Frauen erhöht ist. Es ist unklar, ob dem eine intrinsische Störung im GnRH-Puls-Generator zugrunde liegt oder ob die relativ niedrige Progesteron-Konzentration dafür verantwortlich ist. Progesteron senkt die Pulsfrequenz und PCOS-Patientinnen haben aufgrund der häufig anovulatorischen Zyklen einen niedrigen Progesteronspiegel im Plasma, was die GnRH-Pulsfrequenz und somit auch LH-Sekretion und Androgen-Produktion steigern kann [4]. Die gesteigerte GnRH-Pulsfrequenz könnte aber auch durch eine reduzierte hypothalamische Progesteron-Sensitivität verursacht werden, welche durch die vermehrt zirkulierenden Androgene bedingt ist. Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass die Progesteron-Sensitivität durch Gabe des Androgenrezeptorantagonisten Flutamid wieder hergestellt werden kann [3].

Insulin

Insulin hat sowohl einen direkten als auch einen indirekten Einfluss auf die Hyperandrogenämie beim PCOS. Neben den klassischen Zielgeweben (Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Leber) wirkt Insulin auch direkt auf das Ovar. Insulin stimuliert die Steroidhormonsynthese in Granulosa- und Theka-Zellen. Die durch die Insulinresistenz bedingte Hyperinsulinämie führt bei Frauen mit PCOS zu einer vermehrten Androgenbildung in den Ovarien [4]. Darüber hinaus wirkt Insulin synergistisch mit LH auf die Theka-Zellen und verursacht eine weitere Steigerung der Androgenproduktion.

Überdies hemmt Insulin die Produktion von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) in der Leber, welches für die Bindung von Testosteron verantwortlich ist. Eine Verminderung von SHBG in der Zirkulation erhöht den Anteil von freiem, biologisch aktivem Testosteron. Da Frauen mit PCOS typischerweise eine Hyperinsulinämie haben, ist oft der Anteil von freiem Testosteron erhöht, während das Gesamttestosteron im oberen Normbereich oder nur leicht erhöht sein kann [4].

Genetik

Obwohl die genaue Ätiologie nicht geklärt ist, lässt die familiäre Häufung von PCOS-Fällen auf einen genetischen Hintergrund dieser Erkrankung schließen. Familienuntersuchungen zeigen eine deutliche hereditäre Komponente für die Entwick-

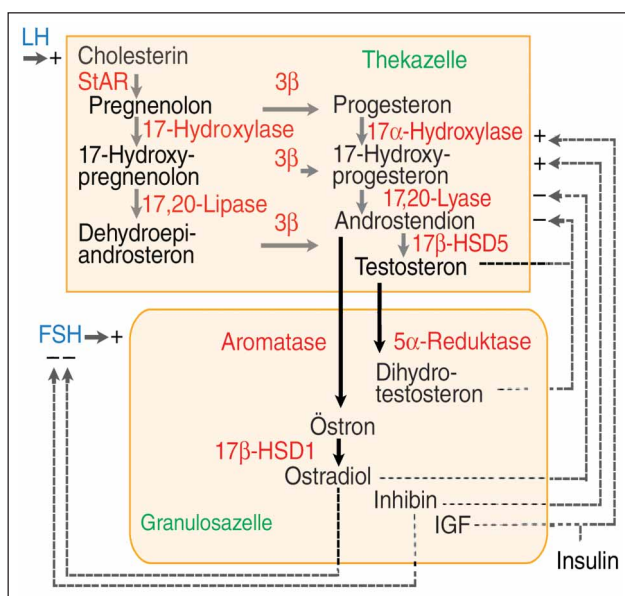


Abbildung 1: Steroidbiosynthese im Ovar. LH stimuliert (+) die Androgenbildung in den Theka-Zellen, FSH reguliert die Östradiolbiosynthese in den Granulosa-Zellen. Androgene und Östradiol hemmen (–) die Androgensynthese (durch 17 α -Hydroxylase und 17,20-Lyase), Insulin, IGF und Inhibin stimulieren sie. Erstellt nach Daten aus [7].

lung des Syndroms [8]. Viele Studien konnten diese auffallende familiäre Disposition feststellen, auch männliche Verwandte scheinen betroffen. Vermutet wird, dass ein vorzeitiger androgenetischer Haarausfall („Geheimratsecken“, Glatze) und eine starke Körperbehaarung den männlichen Phänotyp des PCOS darstellt, was ebenso wie ein erhöhter DHEAS-Spiegel und metabolische Probleme bei Brüdern und Vätern von PCOS-Patientinnen festgestellt werden konnte [9]. Jüngste Untersuchungen weisen auch auf hypophysäre und testikuläre Veränderungen bei Söhnen von Frauen mit PCOS hin [3].

Umwelteinflüsse und Ethnizität

Bis heute ist wenig über den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Entwicklung des PCOS bekannt, nur die Rolle der Adipositas als Triggerfaktor für das Syndrom scheint gesichert. Die Ethnizität nimmt ebenfalls einen gewissen Einfluss auf die klinische Manifestation des PCOS. Japanerinnen, die vom PCOS betroffen sind, sind z. B. weniger hirsut als PCOS-Frauen anderer Abstammung. Ein anderes Beispiel ist die verstärkte Insulinresistenz bei hispanisch-karibischen PCOS-Patientinnen verglichen mit kaukasischen Patientinnen. Diese ethnischen Unterschiede könnten auch durch Umweltfaktoren wie Ernährung, Bewegung und Lebensstil bedingt sein.

Da die Umwelteinflüsse, welche die Entwicklung des PCOS triggern, sehr unterschiedlich sind, könnten auch die Gene, die in das Syndrom involviert sind, von der Population abhängen, die untersucht wird. Das wäre auch als Erklärung für die teils sehr widersprüchlichen Studienergebnisse bezüglich des genetischen Hintergrundes des PCOS denkbar [9].

Kandidatengene

Die schon erworbenen Erkenntnisse über die biochemischen Veränderungen, die beim PCOS vorliegen, liefern eine gute Basis für den Kandidatengen-Ansatz, um Suszeptibilitätsloci zu finden [4]. Zahlreiche Genorte wurden schon als Kandidatengene für das PCOS in Erwägung gezogen, die meisten davon sind in die Biosynthese, Wirkung oder Regulation von Androgenen, die Insulinresistenz, chronische Entzündung oder auch Arteriosklerose involviert.

In vielen Fällen konnte allerdings ein zunächst gefundener Zusammenhang zwischen einem Kandidatengen und dem PCOS in nachfolgenden Studien nicht mehr festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die oft relativ geringe Anzahl an untersuchten Probanden. Die schon erläuterte Schwierigkeit einer exakten Definition des PCOS-Phänotyps, der sogar innerhalb einer Familie schwanken kann, erleichtert die Untersuchungen nicht. Unterschiedliche Genvarianten könnten dabei für unterschiedliche klinische Manifestationen des PCOS verantwortlich sein. Daraus sind umgekehrt jedoch auch zahlreiche Interventionsmöglichkeiten in Diagnostik und Therapie zu erwarten.

Die Interaktion zwischen genetischen und Umweltfaktoren ist bei einer so komplexen Erkrankung wie dem PCOS mit entscheidend für die Pathogenese. Diese Umweltfaktoren unterscheiden sich von Population zu Population – Ernährung, Bewegung und Lebensstil sind nicht einheitlich. Aus diesem Grund ist es auch gut vorstellbar, dass die genetischen Varien-

ten, die dem PCOS zugrunde liegen, von den Umweltfaktoren abhängen. Die Gene, die zum PCOS bei eher adipösen Frauen aus dem westlichen Teil der Welt beitragen können, dürften sich von jenen unterscheiden, die das Syndrom bei schlanken Frauen in Ostasien oder dem Mittelmeerraum beeinflussen.

Die Tatsache, dass sich der Phänotyp betroffener Frauen im Laufe ihres Lebens ändert, stellt eine zusätzliche Herausforderung bei molekulargenetischen Studien dar.

Genomweite Analysen

In den vergangenen Jahren konnten für Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) neue Gene identifiziert werden. Eines der vielversprechendsten Gene, das in die Pathogenese dieser Erkrankungen involviert zu sein scheint, ist das FTO-Gen („fat mass and obesity-associated gene“). Eigene Daten zeigen, dass das FTO-Gen auch in die Pathogenese des PCOS involviert ist [5]. Für die Zukunft ergeben sich aus diesen neuen Technologien und weiteren Erkenntnissen aus laufenden GWAS ein detaillierterer genetischer Hintergrund des PCOS und eventuell neue Therapieoptionen. Eine individualisierte Therapie basierend auf dem biochemischen und genetischen Profil einzelner PCOS-Betroffener wird damit möglich.

PCOS und Evolution

Die steigende Prävalenz komplexer metabolischer Störungen in den westlichen Industrienationen wirft die Frage auf, ob diese Veränderungen, von einer evolutionären Perspektive aus gesehen, gewisse Überlebensvorteile geboten haben. Vormalig günstige Bedingungen könnten heute bei gesteigerter Lebenserwartung und westlichem Lebensstil zur Manifestation von Erkrankungen führen. Der Hyperandrogenismus dürfte einst Überlebensvorteile für Frauen und deren Kinder geboten haben. Die rasche Reifung der reproduktiven Achse gemeinsam mit einer vermehrten Durchsetzungskraft, die auf die gesteigerte Androgensekretion zurückzuführen ist, sind in Zeiten von unwirtlichen Umweltbedingungen als vorteilhaft denkbar. Die relative Infertilität von PCOS-Frauen könnte die Intervalle zwischen den Schwangerschaften erhöht haben, was die Geburtenrate gesenkt und das Überleben von Mutter und Kind gefördert [9] haben könnte.

Ein Überlebensvorteil dürfte auch in der Assoziation von Hyperandrogenismus mit Insulinresistenz gelegen sein. Der menschliche Stoffwechsel ist genetisch an lange vorherrschende Bedingungen adaptiert – die über Jahrtausende von ständiger Bewegung, kohlenhydrat- und proteinreicher, aber fettarmer Ernährung und langen Hungerperioden dominiert waren. Das Überleben wurde deshalb durch möglichst genügsame Geno- und Phänotypen sichergestellt, bei denen die Insulinresistenz eine zentrale Rolle spielt.

Die Insulinresistenz sorgt dafür, dass dem Gehirn ausreichend Glukose zur Verfügung steht. Sie steigert auch die Salz- und Wasserretention und den Sympathikotonus und induziert eine endotheliale Dysfunktion, was einen hohen Blutdruck fördert, bei Verletzungen ein offensichtlicher Überlebensvorteil. Ähnlich verhält es sich mit der Hyperkoagulabilität und der verminderten Fibrinolyse, die oft mit der Insulinresistenz einhergehen. Diese Bedingungen schützen vor starkem Blutverlust

im Falle einer Verletzung. Ein wichtiger Punkt ist, dass Insulinresistenz Adipositas fördert und somit vor dem Verhungern schützt. Die Adipositas trägt zusätzlich durch die Sekretion einiger Zytokine zu einem proinflammatorischen Status und somit zur Bekämpfung von Infektionen bei.

Da die Insulinresistenz ein zentraler pathogenetischer Faktor des PCOS ist und in der Evolution Vorteile geboten haben dürfte, ist die heute noch hohe Prävalenz des PCOS nicht weiter erstaunlich.

Im Gegenzug sind die ursprünglichen Überlebensvorteile heute allerdings Anlass für Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen [9].

■ Klinik

Metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen

Frauen mit PCOS haben ein erhebliches Risiko, metabolische und kardiovaskuläre Störungen zu entwickeln, wobei die Insulinresistenz als zentraler pathogenetischer Faktor im Mittelpunkt steht. Das PCOS wird oft als geschlechtsspezifische Form des metabolischen Syndroms gesehen [4].

Das metabolische Syndrom bei PCOS umfasst folgende Komponenten:

- Abdominelle Adipositas (> 88 cm Bauchumfang)
- Erhöhte Triglyzeride (> 150 mg/dl)
- Erniedrigtes HDL-C (< 50 mg/dl)
- Hypertonie ($\geq 130/\geq 85$ mmHg)
- Gestörte Glukosetoleranz im OGTT (Nüchternblutzucker: $110\text{--}126$ mg/dl und/oder 2-h-Wert $140\text{--}199$ mg/dl)

Wenn 3 der 5 Kriterien erfüllt sind, liegt bereits ein metabolisches Syndrom vor [5].

Adipositas

Die Ursache der Adipositas bei Frauen mit PCOS ist nicht vollständig geklärt, eine Kombination aus genetischen und Umweltfaktoren ist wahrscheinlich. Die Prävalenz der Adipositas beim PCOS liegt zwischen 30 % und 75 %, wobei der Anteil der adipösen PCOS-Patientinnen in den USA bedeutend höher ist als z. B. in Asien; die Anzahl adipöser PCOS-Patientinnen in Mitteleuropa ist stark im Ansteigen. Die Häufigkeit des PCOS unter adipösen Frauen liegt bei ca. 28 %. Die Adipositas, vor allem ihre viszerale Form, ist gekennzeichnet durch gesteigerten Bauchumfang oder erhöhte Waist-Hip-Ratio (WHR) und mit Hyperandrogenämie, Insulinresistenz, gestörter Glukosetoleranz und Dyslipidämie assoziiert [6]. Eine Verbesserung der Insulinresistenz, welche sich sowohl durch Gewichtsreduktion als auch auf medikamentösem Weg erreichen lässt, kann viele metabolische Störungen bei PCOS-Patientinnen abschwächen [4].

Diabetes mellitus

30–40 % der Frauen, die an einem PCOS leiden, haben eine Glukosetoleranzstörung und etwa 10 % bereits initial einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2. Viele Studien haben gezeigt, dass bei Frauen mit PCOS eine deutlich höhere Insulinresistenz zu finden ist als bei vergleichbaren Frauen ihrer Altersgruppe. Ein Defekt im Insulin-Signaltransduktionsweg

in Adipozyten und Skelettmuskelzellen des primären Insulinzielgewebes scheint vorhanden zu sein.

Insulinresistenz allein erklärt jedoch noch nicht die Prädisposition und Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 bei PCOS-Patientinnen. Bei Patientinnen mit normaler Glukosetoleranz ist die Insulinsekretion *per definitionem* noch ausreichend für das Ausmaß der Insulinwirkung. Wenn die Beta-Zellen des Pankreas nicht mehr in der Lage sind, die Insulinresistenz durch vermehrte Insulinproduktion zu kompensieren, verschlechtert sich die Insulinresistenz. Die meisten Frauen mit PCOS können die Insulinresistenz vollständig kompensieren. Ein Teil der Frauen, vor allem jene mit einer positiven Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2, haben allerdings eine gestörte und unzureichende Beta-Zellantwort auf Mahlzeiten oder eine Glukosebelastung. Bevor sich eine manifeste Glukosetoleranzstörung entwickelt, können Defekte in der Insulinsekretion daher bereits latent vorhanden sein. Diese zeigen sich besonders in Situationen, die eine Insulinresistenz verstärken, wie z. B. in der Schwangerschaft (Entwicklung eines Gestationsdiabetes) oder bei Verabreichung von Glukokortikoiden [4]. Aus diesem Grund ist eine frühzeitige Diagnose mittels oralen Glukosetoleranztests mit Glukose und Insulinbestimmung besonders wichtig, um rechtzeitig intervenieren zu können.

Endotheliale Dysfunktion und Hypertonie

Frauen mit PCOS zeigen funktionelle und strukturelle Gefäßveränderungen im Sinne einer frühzeitigen Arteriosklerose. Dabei stellt die endotheliale Dysfunktion eine frühe Veränderung im Prozess der Arteriosklerose dar. Bereits junge schlanke Frauen mit einem PCOS, die keine klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, zeigten in Studien eine endotheliale Dysfunktion [4]. Weiters wurde eine erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT) als Zeichen einer bereits bestehenden strukturellen Veränderung der Gefäßwand bei diesen Frauen nachgewiesen.

Das Ausmaß der endothelialen Dysfunktion und der verminderten Gefäßreagibilität konnte in vielen Arbeiten durch die Adipositas alleine nicht erklärt werden. Bei manchen Frauen mit PCOS entwickelt sich eine Hypertonie noch prämenopausal, sie kann aber auch noch später im Leben entstehen. Insulin-Sensitizer scheinen die endotheliale Dysfunktion bei PCOS-Patientinnen zu verbessern [4].

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Bei Frauen mit PCOS liegt eine Prädisposition für Makroangiopathien und Thrombose vor, die Prävalenz von Koronarverkalkungen scheint ebenfalls größer zu sein. Die oft auftretende Hypertriglyzeridämie, das hohe LDL und das niedrige HDL sind ebenfalls Risikofaktoren für die Entwicklung von Gefäßkrankheiten. Sowohl die Insulinresistenz als auch die Hyperandrogenämie tragen zu diesem atherogenen Lipidprofil bei. Testosteron senkt die Lipoproteinlipase-Aktivität in den abdominalen Fettzellen und die Insulinresistenz beeinträchtigt die antilipolytischen Effekte des Insulins. Obwohl die Vermutung nahe liegt, dass diese Veränderungen die Morbidität und Mortalität aufgrund von KHK und anderen Gefäßerkrankungen steigern, konnte das noch nicht endgültig bewiesen werden [8, 10].

Vitamin D

Neben der klassischen Rolle des Vitamin D in Kalziumhomöostase und Knochenstoffwechsel scheint es auch in der Pathogenese des metabolischen Syndroms wichtig zu sein [9, 11]. Das Vitamin-D-Rezeptor-Gen reguliert etwa 3 % des menschlichen Genoms, darunter sind Gene, die den Glukose- und Lipidstoffwechsel sowie den Blutdruck regulieren [12, 13]. Klinische Studien zeigen eine Assoziation von Vitamin-D-Mangel mit Insulinresistenz und Diabetes mellitus sowie Dyslipidämie [14, 15]. Beim PCOS konnten wir eine Verbindung zwischen Vitamin-D-Mangel und Adipositas, aber auch der Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom nachweisen [9, 11]. Ein hoher Anteil aller Frauen mit PCOS – 73 % – zeigten einen Vitamin-D-Mangel [11]. Ob es eine unabhängige Rolle des Vitamin D in der Pathogenese des PCOS gibt, ist noch unklar, ebenso, ob eine Vitamin-D-Supplementierung beim PCOS therapeutisch wirksam ist.

Hautmanifestationen

Hirsutismus

Hirsutismus wird als primärer klinischer Indikator für den Androgenexzess angesehen. Nach der Oligomenorrhö ist der Hirsutismus das häufigste Symptom des PCOS, umgekehrt ist er die häufigste Ursache für Hirsutismus, auch unter Frauen mit normalem Zyklus. Aus diesem Grund sollte man bei jeder hirsuten Frau die Diagnose PCOS in Erwägung ziehen. Die Prävalenz des Hirsutismus unter PCOS-Patientinnen wird mit 40–92 % unter europäischen und amerikanischen Frauen angegeben. Häufiger ist der übermäßige Haarwuchs bei Dunkelhäutigen, seltener in der Adoleszenz und bei japanischen Frauen.

Zirka 9 % der jungen kaukasischen Bevölkerung sind hirsut, wobei sich hinter vielen Fällen von „idiopathischem“ Hirsutismus tatsächlich ein PCOS verbergen dürfte [16].

Dem Hirsutismus liegt die Umwandlung von kurzen Vellushaaren in dicke, markhaltige und längere Terminalhaare in androgensensiblen Körperregionen zugrunde. Klinisch präsentiert sich der Hirsutismus mit übermäßigem Haarwuchs im Gesicht, am Stamm und an den Extremitäten. Davon abzugrenzen ist die Hypertrichose, bei der der Haarwuchs nicht androgenabhängig ist und die Haare nicht in einem männlichen Muster verteilt sind.

In die Entwicklung des Hirsutismus ist primär das Dihydrotestosteron (DHT) involviert, das in der Haut durch die 5 α -Reduktase Typ 2 aus Testosteron entsteht. Hirsute Frauen haben eine erhöhte 5 α -Reduktase-Aktivität in den Haarfollikeln, die durch Hyperandrogenämie, Insulin und den „Insulin-like growth factor“ (IGF) stimuliert wird [16].

Das Ausmaß des Hirsutismus wird in den meisten Studien durch den modifizierten „Ferriman-Gallwey-Score“ quantifiziert, der erstmals 1961 eingeführt wurde. Neun Regionen werden beurteilt und ein Wert von 0 (kein Terminalhaar) bis 4 (massive Terminalbehaarung) vergeben. Hirsutismus wird nach der Summierung meist mit ≥ 8 , manchmal auch mit ≥ 6 definiert [16, 17].

Akne

Akne ist ebenfalls ein Marker für Hyperandrogenismus, auch wenn sie beim PCOS nicht so häufig wie der Hirsutismus auftritt. 12 % der Normalbevölkerung leiden an Akne, bei PCOS-Patientinnen ist die Prävalenz mit 23–35 % deutlich höher. Studien haben weiters eine hohe Prävalenz des PCOS unter Aknepatientinnen gezeigt, wobei ein Großteil der Frauen, die an schwerer Akne leiden, zugleich PCOS-Patientinnen sein dürften. Speziell an das PCOS denken sollte man auch bei Frauen mit spät manifestierender, persistierender und therapieresistenter Akne.

In die Pathogenese der Akne sind Androgene aus dem Ovar und der Nebenniere involviert. Diese steigern die Sebumproduktion und verursachen eine Störung im Stoffwechsel des Follikel-epithels, was zur Bildung von Komedonen führt.

Aufgrund der hohen Akneprävalenz beim PCOS sollte man bei Frauen mit Akne stets auch eine Zyklusanamnese durchführen und auf andere Zeichen des Androgenexzesses achten.

Die hohe Prävalenz fettiger Haut bei PCOS-Patientinnen kann durch die androgenabhängige Talgdrüsenüberfunktion erklärt werden [16].

Androgenetische Alopezie (AGA)

Die AGA ist beim PCOS nicht so häufig wie die zuvor genannten Veränderungen und auch nicht so gut untersucht. Unter AGA versteht man den progressiven, nicht vernarbenden Verlust von Terminalhaar der Kopfhaut. Typischerweise ist die Scheitelregion involviert, der Hinterkopf und der Haaransatz sind ausgespart. Androgene aus Ovar und Nebenniere, vor allem aber DHT, sind für die AGA verantwortlich [16].

Reproduktive Störungen

Zyklusstörungen

Die Zyklusunregelmäßigkeiten beginnen typischerweise schon früh in der Pubertät, meist stellt sich nach der Menarche kein regelmäßiger Zyklus ein. Häufig liegt eine Oligomenorrhö vor, charakterisiert durch das Auftreten von < 9 Zyklen pro Jahr. Auch eine Amenorrhö, d. h. keine Menstruation während 3 oder mehr aufeinanderfolgender Monate, kommt vor. Zusätzlich zu diesen Zyklusunregelmäßigkeiten sind die Zyklen oft anovulatorisch, was starke Blutungen und ein erhöhtes Endometriumkarzinom-Risiko mit sich bringen kann [4].

Infertilität und Abort

Aufgrund der genannten anovulatorischen Zyklen leiden viele Frauen mit PCOS an Infertilität. Bis zu 75 % der Frauen, die von anovulatorischer Infertilität betroffen sind, dürften ein PCOS haben [18]. Die Prävalenz der Infertilität liegt um die 70 % bei Frauen mit PCOS, gegenüber 11 % in der Kontrollpopulation. Von dauerhafter Kinderlosigkeit sind 24 % der PCOS-Patientinnen betroffen, in der Normalbevölkerung 16 % [19]. Auch wenn eine Schwangerschaft eintritt, gestaltet sich diese oft schwierig bzw. ist die Abortneigung erhöht. Die Prävalenz von spontanen Aborten bei PCOS-Patientinnen ist groß [20], Studienergebnisse reichen von 25 % [21] über 44 % [22] bis hin zu 73 % [23].

Malignome

Die Prävalenz von Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei Frauen mit PCOS erhöht. Die Ursache dafür kann in einer kontinuierlichen Stimulation des Endometriums durch Östrogen gesehen werden. Die progesteroninduzierte Inhibition der Proliferation und die sekretorische Umwandlung des Endometriums nach erfolgter Ovulation fehlen. Zusätzlich ist das Endometriumkarzinom mit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert, beide Störungen treten beim PCOS gehäuft auf.

Manche Studien haben auch eine Assoziation mit Mamma- und Ovarialkarzinom nahegelegt. Allerdings sind Adipositas, Anovulation, Infertilität und eine eventuelle Hormontherapie der Infertilität beim PCOS so häufig, dass es schwierig ist festzustellen, ob das Syndrom wirklich einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung dieser Malignome darstellt [4].

Psychische Aspekte

Nahezu alle angeführten klinischen Aspekte des PCOS können die Psyche von betroffenen Frauen nachhaltig beeinflussen. Verändertes Aussehen durch Hirsutismus und Akne, Zyklusstörungen und unerfüllter Kinderwunsch können die weibliche Identität beeinträchtigen und psychische Probleme verursachen. Auch das Wissen um die Langzeitfolgen des PCOS, wie Diabetes mellitus, Karzinome etc., kann das psychosoziale Wohlbefinden der betroffenen Frauen stören [24]. Schon die Diagnose PCOS ist mit Gefühlen von Angst und Frustration assoziiert. PCOS-Patientinnen scheinen verglichen mit gesunden Kontrollpersonen eine reduzierte Lebensqualität zu haben und vermehrt an psychischen Störungen zu leiden. Auch das Sexualleben von betroffenen Frauen wird durch das Syndrom beeinflusst, sie finden sich selbst weniger attraktiv [25]. Insgesamt scheint vor allem die Beeinträchtigung des äußeren Erscheinungsbildes der entscheidende Faktor für das mangelnde psychosoziale Wohlbefinden zu sein. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigt ein 7-fach erhöhtes Suizidrisiko bei Frauen mit PCOS, was vor allem auf die Adipositas zurückzuführen war [26].

■ Diagnose

Anamnese

Bei Erstvorstellung einer Frau mit Verdacht auf PCOS sollte die genaue Anamnese an erster Stelle stehen. Die Erstmanifestation des Hirsutismus (Kindheit, peripubertal oder Erwachsenenalter) muss ebenso erfragt werden wie eine eventuelle Progression des Hirsutismus. Eine exakte Zyklus- und gynäkologische Anamnese kann Hinweise auf das Vorliegen eines PCOS geben. Fragen nach (unerfülltem) Kinderwunsch, (komplizierten) Schwangerschaften, Gestationsdiabetes und Aborten können weitere wichtige Hinweise liefern. Eine

Familienanamnese sollte besonders hinsichtlich Diabetes mellitus erhoben werden, da durch eine positive Familienanamnese das durch das PCOS ohnehin erhöhte Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln, noch weiter gesteigert ist. In diesem Fall sollte besonders auf die exakte Abklärung des metabolischen Risikos geachtet werden. Die Familienanamnese sollte auch Fragen nach einer ähnlichen Symptomatik (Hirsutismus, Zyklusstörungen, unerfüllter Kinderwunsch) bei Schwester, Mutter oder Großmutter beinhalten, um die familiäre Komponente des Problems zu erfassen.

Klinische Untersuchung

Das Ausmaß des Hirsutismus lässt sich rasch und quantitativ mittels modifiziertem Ferriman-Gallwey-Score dokumentieren. Die 9 Körperregionen sollten sowohl vom Untersucher als auch von der Patientin selbst beurteilt werden, da aufgrund kosmetischer Verfahren (Epilation, Rasur etc.) eine exakte ärztliche Beurteilung allein oft nicht sicher möglich ist. Ein Wert zwischen 0 (keine übermäßige Behaarung) und 4 (extrem starke Behaarung) kann zugeordnet werden, wobei ein Wert ≥ 8 (in Mitteleuropa) Hirsutismus bedeutet. Das Ausmaß der „normalen“ Körperbehaarung ist sehr stark von ethnischen Faktoren abhängig.

Probleme wie Akne und androgenetische Alopezie sollten anamnestisch und durch Inspektion exploriert werden.

Um ein bestehendes metabolisches Syndrom diagnostizieren zu können, werden neben Größe und Gewicht auch Blutdruck, Bauch- und Hüftumfang gemessen. Vor allem Bauch- und Hüftumfang und die daraus resultierende Waist-to-Hip-Ratio sind ein gutes Maß, um das kardiovaskuläre Risiko einschätzen zu können. Eine WHR von $> 0,85$ und/oder ein Bauchumfang von > 88 cm weisen auf eine androide Fettverteilung hin, die mit einem ungünstigen Risikoprofil assoziiert ist.

Labor

An endokrinologischen Laborparametern stehen Androgene (Testosteron, freies Testosteron, DHEAS, Androstendion), SHBG, Östradiol, LH, FSH, Prolaktin, TSH, 17-OH-Progesteron, Kortisol, ACTH und 25(OH)D im Vordergrund. Die Bestimmung von Insulin, C-Peptid, Glukose, HbA_{1c} , Triglyceriden, Cholesterin, HDL und LDL ist notwendig, um eine Aussage über Insulinresistenz und metabolisches Risiko treffen zu können.

Oraler Glukosetoleranztest

Nach Empfehlung der „Androgen Excess Society“ (AES) sollte bei jeder Patientin mit PCOS auch ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit Glukosebestimmung nach 60 und 120 min. durchgeführt werden [27]. Der Nüchternblutzucker alleine ist als Screeningmaßnahme unzureichend (Tab. 1).

Als Goldstandard wird die euglykämisch-hyperinsulinämische „Glucose-Clamp“-Untersuchung angesehen, die jedoch relativ aufwendig und teuer ist und aus diesem Grund bisher eher selten durchgeführt wird.

Aus Nüchternblutzucker und basalem Insulin lässt sich der HOMA-Index errechnen, um die Insulinresistenz abschätzen

Tabelle 1: OGTT-Normwerte [7]

	Normal	IGT	Diabetes mellitus
Nüchtern	< 110 mg/dl	110–125 mg/dl	≥ 126 mg/dl
1 Stunde	< 160 mg/dl		
2 Stunden	< 140 mg/dl	140–199 mg/dl	≥ 200 mg/dl

zu können (Tab. 2). Der HOMA-Index lässt sich nach folgenden Formeln berechnen:

$$\text{HOMA-Index} = \frac{\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)}}{405}$$

$$\text{HOMA-Index} = \frac{\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)}}{22,5}$$

Eine genaue Aussage über Insulinresistenz und Glukosetoleranz lässt sich aber nur durch den oGTT treffen.

LHRH-Test

Da die Hypophyse eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des PCOS spielt, kann ein LHRH-Test mit 25 µg Buserelin i. v. in der Diagnose hilfreich sein. Nach 30 und nach 60 min. werden LH und FSH analysiert. Eine überschießende Stimulierbarkeit des LH gegenüber dem FSH spricht für ein PCOS [4].

Bildgebung

Polyzystische Ovarien lassen sich entweder durch Ultraschall (Abb. 2) oder mittels MR feststellen. Die Definition polyzystischer Ovarien fordert das Vorhandensein von ≥ 8 kleinen (2–8 mm) Zysten [5]. 80–100 % der Frauen mit PCOS haben im Ultraschall polyzystische Ovarien, das Vorhandensein polyzystischer Ovarien allein ist aber nicht spezifisch für das PCOS.

Fettverteilung

Um die genaue Fettverteilung, die bei Frauen mit PCOS meist stammbetont ist, messen zu können, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Am einfachsten sind die Caliper-Messung am Trizeps und Bioimpedanz-Messungen, die aber wenig zuverlässige Informationen liefern. Eine genauere Messung kann u. a. mittels Lipometer durchgeführt werden (Abb. 3; EU-Patent 0516251, R. Möller), das speziell die exakte individuelle Fettverteilung am menschlichen Körper, die so genannte „Subcutaneous Adipose Tissue-Topography“ (SAT-Top) ermittelt.

Weitere Methoden zur Bestimmung der Fettverteilung sind DXA, MR oder CT, die aber teils den Nachteil einer Strahlenexposition haben und zudem relativ zeitaufwendig und teuer sind und daher meist Studienzwecken vorbehalten bleiben.

Therapie

Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörung

Die Insulinresistenz ist neben der Hyperandrogenämie der zentrale pathogenetische Faktor des PCOS. Aus diesem Grund ist die Senkung der Insulinresistenz heute ein Grundpfeiler in der PCOS-Therapie. Die Steigerung der Insulinsensitivität kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden: durch Lebensstilintervention wie Gewichtsreduktion und Sport (vor allem bei übergewichtigen oder adipösen Frauen), durch Insulin-Sensitizer oder durch Antiandrogene.

Die Gewichtsreduktion durch Lebensstilinterventionen sollte der pharmakologischen Therapie vor allem bei entsprechen-

Tabelle 2: HOMA-Index und Interpretation [7]

Bewertung	HOMA-Index
Normal	≤ 1
Hinweis auf Insulinresistenz	> 2
Insulinresistenz sehr wahrscheinlich	$> 2,5$
Durchschnittswert beim Diabetes mellitus Typ 2	> 5



Abbildung 2: Polyzystische Ovarien im Ultraschall (Beispiel Patientin E. R., 23 a)

der Klinik vorausgehen. Die Verminderung des Körpergewichts durch Diät und Sport verbessert sowohl die endokrinen als auch die metabolischen Störungen, die beim PCOS vorliegen.

Insulin-Sensitizer steigern die Insulinsensitivität und senken so die Hyperinsulinämie. Da nahezu alle adipösen und ein großer Teil der normalgewichtigen PCOS-Patientinnen von der Hyperinsulinämie betroffen sind, können diese Präparate bei den meisten Patientinnen als Therapie der Wahl gesehen werden.

Neben Thiazolidindionen, die bei Kinderwunsch nicht eingesetzt werden können, wird vor allem Metformin als Insulin-Sensitizer beim PCOS verwendet, da es die Glukosespiegel senkt, ohne die Insulinsekretion zu steigern [28]. Dem liegen folgende Wirkmechanismen zugrunde:

- Verzögerte Glukoseresorption aus dem Darm
- Hemmung der hepatischen Glukoneogenese
- Verstärkte Glukoseaufnahme in die Muskulatur
- Appetitsenkender Effekt, eventuell Gewichtsabnahme

Studien zeigten, dass die Verabreichung von Metformin bei PCOS-Patientinnen die Spiegel von Insulin, Testosteron und LH senkt und, vor allem anfangs, einen Gewichtsverlust fördert. Auch das Ausmaß von Hirsutismus und Akne scheint günstig beeinflusst zu werden. Weiters normalisiert Metformin den Zyklus und steigert die Ovulationsrate [28]. Die Neigung zu Spontanaborten und das Auftreten von Gestationsdiabetes sind bei Frauen reduziert, bei denen die Konzeption unter Metformin-Therapie stattgefunden hat [4]. Die Gabe von Metformin in der Schwangerschaft reduziert die Rate von frühen Aborten [29], kontrolliert den Glukosestoffwechsel in der Schwangerschaft und kann so einen Gestationsdiabetes verhindern. Auch die Rate fetaler Komplikatio-

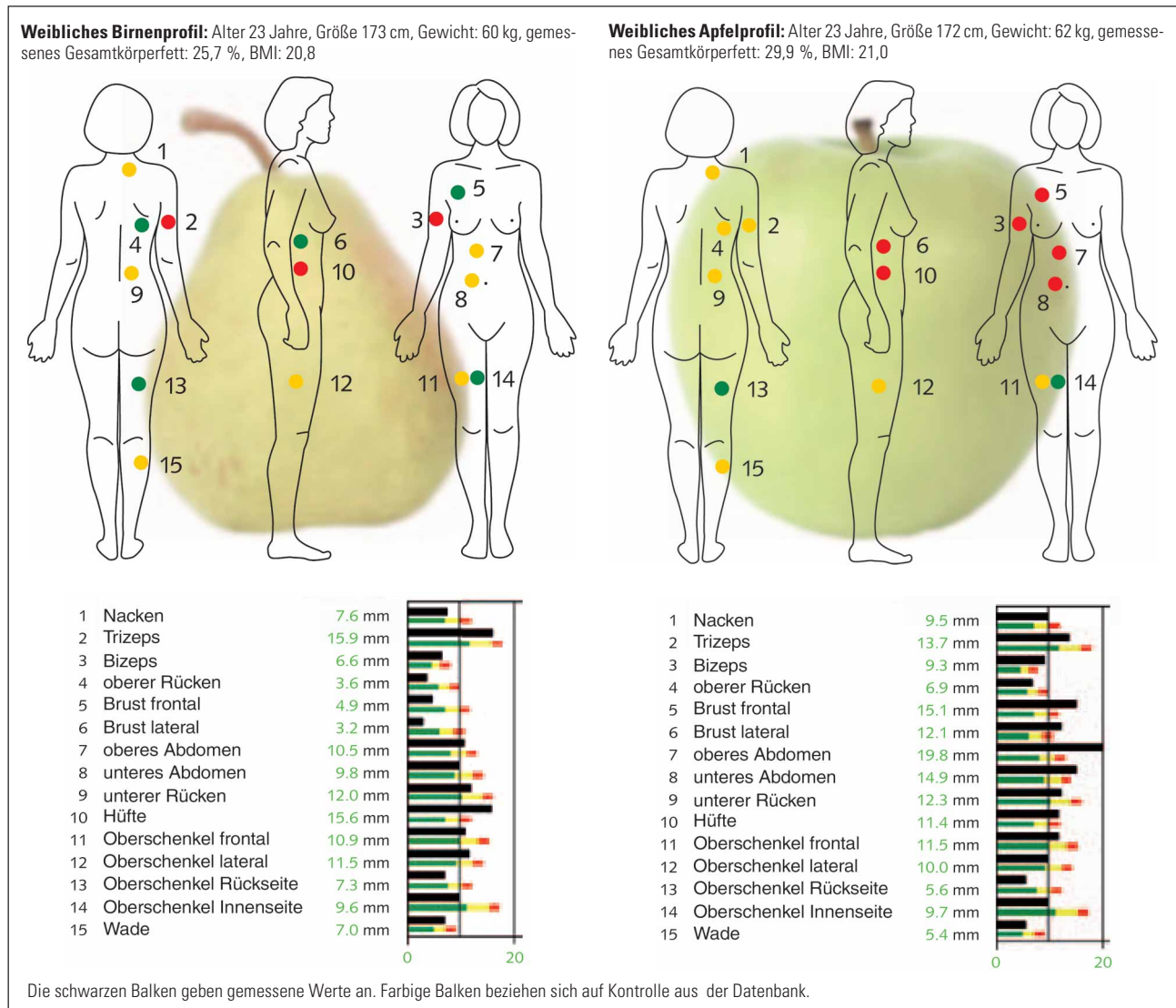


Abbildung 3: Gynöide (birnenförmige) Fettverteilung bei gesunden Frauen und androide (apfelförmige) Fettverteilung bei Frauen mit PCOS oder Diabetes mellitus Typ 2. Quelle: http://www.meduni-graz.at/images/content/file/presse/folder/lipo_folder_engl.pdf

nen ist bei schwangeren PCOS-Patientinnen unter Metformin-Therapie geringer als bei untherapierten Vergleichsgruppen beschrieben [28].

Die Parameter des metabolischen Syndroms werden durch Metformin ebenfalls günstig beeinflusst. Glukosetoleranz, Insulinsensitivität und HDL-Cholesterinspiegel steigen, Triglyzeridwerte sinken [28]. Auch der Blutdruck und das LDL-Cholesterin werden günstig beeinflusst [4].

Als Nebenwirkung treten bei Beachtung der Kontraindikationen (wie etwa einer Niereninsuffizienz) im Wesentlichen gastrointestinale Beschwerden, meist zu Beginn der Therapie auf, denen mit einer abendlichen einschleichenden Dosierung begegnet werden kann. In einer Vielzahl von Studien kam es zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Trotz all dieser günstigen Effekte auf das PCOS kann Metformin kein Ersatz für grundlegende Lebensstilinterventionen sein. Neben Diät und Sport sollte Metformin unterstützend verabreicht werden [28].

Hirsutismus und Akne

Die Grundprinzipien der medikamentösen Behandlung der kutanen Manifestationen des PCOS sind die Senkung der Androgenproduktion und somit des Androgenspiegels, die Verstärkung der Bindung der Androgene an spezifische Plasmaproteine und die Blockade der Androgenwirkung auf Ebene der Zielgewebe.

Orale Kontrazeptiva

Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate in Antikonzeptiva sind in der Therapie von Hirsutismus und Akne beim PCOS vorherrschend. Die Östrogen-Komponente der Pille supprimiert das LH und damit die Androgenproduktion. Östrogen fördert außerdem die hepatische Produktion des SHBG und reduziert so das freie Testosteron. Die richtige Wahl der Pille ist entscheidend, da viele Gestagene auch androgene Effekte haben. In der Therapie des PCOS ist bei fehlendem Kinderwunsch aus diesem Grund orale Kontrazeptiva mit antiandrogener Gestagenkomponente der Vorzug zu geben.

Umstritten ist, ob orale Kontrazeptiva in der Behandlung des PCOS Therapeutika der ersten Wahl sind. Die Pille verbessert

eindeutig sowohl Hirsutismus als auch Akne und schützt gleichzeitig das Endometrium, vor dem alleinigen Östrogen-Einfluss. Allerdings haben diese Präparate einen potenziell nachteiligen Einfluss auf Insulinresistenz, Glukosetoleranz, Gefäßreagibilität und Thromboserisiko, was insbesondere deshalb zu beachten ist, da heute auch Insulin-Sensitizer in der Therapie von Akne und Hirsutismus zur Verfügung stehen (siehe unten) [4].

Antandrogene

Das Antiandrogen Cyproteronacetat verhindert über kompetitive Hemmung die Bindung von Testosteron und 5 α -Dihydrotestosteron an den Androgenrezeptor und verbessert so Akne und Hirsutismus. Bei Frauen mit Kinderwunsch ist es aber keine gangbare Therapie.

Spironolacton, normalerweise als Antimineralokortikoid in Verwendung, besitzt mäßige antiandrogene Effekte, wenn es in großen Dosen verabreicht wird und könnte auch beim PCOS eingesetzt werden.

Flutamid ist ein potentes nichtsteroidales Antiandrogen, das in der Hirsutismus-Behandlung bei fehlendem Kinderwunsch unter antikonzeptiven Maßnahmen sehr effizient ist. Als Nebenwirkung kann aber eine Beeinträchtigung der Leberfunktion auftreten [4].

Glukokortikoide

Manche Frauen mit PCOS haben einen erhöhten Spiegel an NNR-Androgenen. In diesem Fall könnten auch Glukokortikoide als Therapieform angedacht werden, um die NNR-Androgene zu senken [4].

Oligo- und Amenorrhö

Chronische Anovulation geht, wie schon erwähnt, mit einem erhöhten Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom einher. Aus diesem Grund sollte bei Frauen, die seit einem Jahr oder länger amenorrhöisch sind, mittels Ultraschall die Dicke des Endometriums bestimmt und eventuelle weitere Maßnahmen (Endometrium-Biopsie) in Erwägung gezogen werden. Die Proliferation des Endometriums kann durch orale Kontrazeptiva oder die zyklische Verabreichung von Gestagenen gehemmt werden.

Die Induktion der Ovulation bei anovulatorischen Frauen kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden. Oft genügt eine Gewichtsreduktion, um die Ovarialfunktion zu verbessern. Weitere Möglichkeiten sind Antiöstrogene, z. B. Clomiphen, um die Fertilität wiederherzustellen. Auch Insulin-Sensitizer, u. a. Metformin, können die Fertilität günstig beeinflussen [4].

Eine therapeutische Alternative zur Ovulationsinduktion stellt das „laparoscopic ovarian drilling“ (LOD) dar. Bei Clomiphen-resistenten Frauen konnte die Rate spontaner Ovulationen von 30 % auf 90 % gesteigert werden, die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft von 13 % auf 88 %. Der genaue Wirkmechanismus dieser Methode bleibt unbekannt, mechanische Veränderungen, die Reduktion der Androgenspiegel, des LH-Spiegels und der Insulinresistenz scheinen wichtig zu sein [30].

■ Relevanz für die Praxis

Das PCOS ist eine multifaktorielle, lange verkannte Erkrankung, die durch ihre große Häufigkeit, die hormonellen und metabolischen Auswirkungen und den Leidensdruck der Betroffenen eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und ein konsequentes Vorgehen erfordert. Für die Diagnose sind neben einer gynäkologischen Abklärung eine genaue Erhebung des physikalischen Status, ein Hormonstatus und ein oraler Glukosetoleranztest zur frühzeitigen Erkennung metabolischer Störungen unerlässlich. Therapeutisch stehen neben einer Lebensstilintervention der Einsatz von Insulinsensitizern und oralen Kontrazeptiva im Vordergrund.

Literatur:

- Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434–8.
- Diamanti-Kandaraki E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zappanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006–11.
- Recabarren SE, Smith R, Rios R, Maliqueo M, Echiburú B, Codner E, Cassorla F, Rojas P, Sir-Petermann T. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3318–24.
- Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5: 69–76.
- Wehr E, Schweighofer N, Möller R, Giuliani A, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of FTO gene with hyperandrogenemia and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2009 [Epub ahead of print].
- Wehr E, Möller R, Horejsi R, Giuliani A, Kopera D, Schweighofer N, Groselj-Strele A, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 262–9.
- Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 265–93.
- Heutling D, Schulz H, Randevara H, Dödt C, Lehnert H. Polycystic ovary syndrome: Prototype of a cardiometabolic syndrome. *Internist (Berl)* 2007; 48: 144–53.
- Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 577–83.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223–36.
- Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber T, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 575–82.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y, Bravo Y, Weisinger JR, Li YC, Rodriguez-Iturbe B. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008; 74: 1394–402.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–5.
- Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001; 24: 1496.
- Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006; 19: 210–23.
- Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815–30.
- Homborg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 14: 109.
- Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505–13.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17: 2858–64.
- Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001; 16: 2606–9.
- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 1589–95.
- Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75: 46–52.

24. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Offner AH, Schedlowski M, Mann K, Janssen OE. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5801–7.

25. Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M, Kimmig R, Benson S, Balamitsa E, Elsenbruch S. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 853–60.

26. Bishop SC, Basch S, Futterweit W. Polycystic ovary syndrome, associated depression and affective disorders. *Endocr Pract* 2009; 6: 1–31.

27. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4546–56.

28. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 763–75.

29. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 680–4.

30. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho L. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 101–10.

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch

Studium der Humanmedizin und Philosophie an der Universität Graz, stv. Abteilungsleiterin der Klinischen Abteilung für Endokrinologie/Nuklearmedizin, Leiterin des Labors für Endokrinologie und Stoffwechsel und des EndoGenLab § 68 GTG, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz. Vizedekanin für Doktoratsstudien, Leiterin der Forschungsförderungskommission, Gutachterin. Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie und Stoffwechsel sowie Nuklearmedizin. Leiterin der Sektion Molekulare Endokrinologie der ÖGES.

Forschungsthemen: Funktionelle Endokrinologie, Biomarker, Molekulargenetik endokriner Erkrankungen.



Dr. med. univ. Elisabeth Wehr

2002–2008 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz mit Auszeichnung, seit 2008 Doktoratsstudium der Medizinischen Wissenschaften, wissenschaftliche Mitarbeiterin und Ausbildung zum FA für Allgemeinmedizin an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie/Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung