

Das Polyzystische Ovarsyndrom



Onno E. Janßen, Susanne Hahn, Susanne Tan, Angela Hartmann, Klaus Mann

Klinik für Endokrinologie,
Zentrum für Innere Medizin

Walburga Bering van Halteren, Susanne Rösler, Markus Schmidt, Rainer Kimmig

Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe

Thomas Jansen, Stephan Grabbe

Klinik und Poliklinik für
Dermatologie

Sven Benson, Sigrid Elsenbruch

Institut für Medizinische
Psychologie

am
Universitätsklinikum Essen
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstrasse 55
45122 Essen

Einleitung

Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen, unter der in Deutschland etwa 1 Million Frauen leiden. Das PCOS wurde 1990 auf einer Konferenz des National Institutes of Health (NIH) definiert als das Vorhandensein einer chronischen Anovulation in Kombination mit einem klinischen und/oder laborchemischen Hyperandrogenismus, nach Ausschluss anderer Erkrankungen der Hypophyse, der Nebenniere und des Ovars. Nach dieser Definition finden sich nur bei 75% der Patientinnen die namensgebenden polyzystischen Ovarien. Dem von gynäkologischer Seite berechtigten Einwand, dass der ovariellen Dysfunktion als wichtigem Bestandteil des PCOS mehr Bedeutung beigemessen werden sollte, wird mit der 2003 in Rotterdam vorgestellten neuen Definition einer Konsensuskonferenz der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) Rechnung getragen. Nach dieser Definition

liegt ein PCOS vor, wenn zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind: 1. Polyzystische Ovarien, 2. Oligo- oder Anovulation und 3. klinische oder laborchemische Zeichen eines Hyperandrogenismus, nach Ausschluss anderer endokriner Erkrankungen. Beiden Definitionen ist gemeinsam, dass sie das PCOS als heterogenes Krankheitsbild darstellen. Dementsprechend variabel imponiert das PCOS auch klinisch mit unterschiedlich stark ausgeprägter Akne, Hirsutismus, androgenetischer Alopezie, Adipositas und häufig mit unerfülltem Kinderwunsch. Diese Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild haben deutliche Auswirkungen auf psychosozialer Ebene mit massiven Einschränkungen in der Lebensqualität, Lebenszufriedenheit und Sexualität. Zusätzlich leidet der Großteil der PCOS-Patientinnen unter einer Insulinresistenz, die nicht nur in der Pathogenese des PCOS eine Rolle zu spielen scheint, sondern auch als Ursache für eine erhöhte Inzidenz von Typ 2 Diabetes mellitus angesehen wird.



Definition

PCOS nach NIH-Kriterien 1990

liegt vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. chronische Anovulation (Oligo- oder Amenorrhoe) und
2. klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus

PCOS nach Rotterdam-Kriterien 2003 (ESHRE/ASRM)

liegt vor, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sind:

1. chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe)
2. klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus
3. polyzystische Ovarien

Beide Definitionen setzen den Ausschluss anderer endokriner Erkrankungen wie ovarielle oder adrenale androgenbildende Tumoren, Cushing-Syndrom, primäre Ovarialinsuffizienz, heterozygoten adrenogenitales Syndrom (AGS), Autoimmunthyreoiditis, Prolaktinom oder Anorexia nervosa voraus.

Geschichte

Polyzystische Ovarien wurden erstmals im Jahre 1721 von dem italienischen Arzt Antonio Vallisneri bei einer übergewichtigen Frau mit unerfülltem Kinderwunsch beschrieben.

1921 stellten die französischen Internisten Emile Charles Achard und Joseph Thiers bei einigen Frauen die Existenz eines Hyperandrogenismus in Kombination mit einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels fest und nannten dies den „diabète des femmes à barbe“ (franz. „Diabetes bärtiger Frauen“).

Im Jahre 1935 beschrieben Irvin Stein und Michael Leventhal von der Northwestern University in Chicago erstmals im „American Journal of Obstetrics and Gynecology“ ausführlich das Krankheitsbild des PCOS. Dreizehn Jahre später entwickelte Stein eine Behandlungsmethode des PCOS mittels einer Keilresektion der Ovarien. Dies führte bei 90% der Patientinnen zur Normalisierung des Menstruationszyklus und zu einer verbesserten Fertilität. Das PCOS ist daher auch unter dem Namen „Stein-

Leventhal-Syndrom“ bekannt. Der vormals zur Diagnosestellung der Polyzystischen Ovarien notwendige operative Eingriff mit Untersuchung eines Ovar-Resektats wurde schließlich durch die der Ultraschalldiagnostik ersetzt. Die neuen technischen Entwicklungen der Hormonbestimmung

in den 70er Jahren haben die Diagnosestellung der PCOS zusätzlich deutlich erleichtert. Die Entdeckung von Clomifen, das in Deutschland seit 1967 eingesetzt wird, ersetzte zum großen Teil als Ovulationsauslöser die Ovarial-Chirurgie.

Genetik

Obwohl die Erkrankung schon seit dem 18. Jahrhundert bekannt ist, sind die Ursachen des PCOS weiterhin ungeklärt. Es gibt Hinweise auf eine genetische Komponente, da familiäre Häufungen beobachtet werden. So haben Töchter gehäuft Mütter oder Schwestern mit PCOS oder Väter und Brüder mit frühzeitig einsetzender androgenetischer Alopezie. Ethnische Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild geben ebenfalls Hinweise auf einen genetischen Hintergrund des PCOS.

Die Heterogenität des Krankheitsbildes mit verschiedenen klinischen Ausprägungen, die unterschiedlichen Definitionen, das Fehlen eines klar definierten männlichen Phänotyps und der offensichtlich komplexe Vererbungsmechanismus erschweren die Identifizierung der an der Entstehung des PCOS be-

teiligten Gene. Zudem stehen keine geeigneten Tiermodelle zur Verfügung, die zur Untersuchung genetischer Aspekte dieser Erkrankung herangezogen werden können. Wenngleich das PCOS eine familiäre Häufung zeigt, mangelt es aufgrund der dargestellten Probleme bislang an Kopplungsanalysen. Auf der Suche nach möglichen Kandidatengenen werden zur Zeit folgende Systeme untersucht: Die Signalkaskade des Insulins (Insulin-Rezeptor-Substrat-1 und -2, Insulin-Rezeptor, Insulin-Promotor), Einflussfaktoren der Insulinresistenz (PPAR γ , PON1), der Fettstoffwechsel/ Ernährung (Leptin, Ghrelin, Adiponectin, GNAS1), Nebennierenenzyme (CYP 11a, 3 β -HSD Typ 1 und 2, 17 β -HSD), das Ovar beeinflussende Faktoren (Inhibin, Follicularin, IGF1, IGF2) und andere (Calpain 10, IL6, TNF α).



Pathogenese

Beim PCOS sezerniert die Hypophyse eine erhöhte Menge an luteinisierendem Hormon (LH) und im Verhältnis dazu wenig follikelstimulierendes Hormon (FSH). Dies führt am Ovar zu einer vermehrten Bildung von Östrogen und Testosteron. In der Nebenniere wird die Synthese von Testosteron, Androstendion und Dehydroepiandrosteron (DHEAS) angeregt. Die Androgene werden teilweise im Fettgewebe azyklisch in Östrogene umgewandelt. Diese stimulieren in der Hypophyse die LH-Sekretion, so dass der bestehende Mechanismus verstärkt wird. Ein weiterer Mechanismus in der Entstehung des Hyperandrogenismus ist die

verminderte Bildung von Sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) in der Leber. Die erniedrigte SHBG-Konzentration führt zu einer erhöhten Menge an biologisch aktiven Androgenen. Bei Vorliegen einer Insulinresistenz führt die Hyperinsulinämie zu einer Stimulation der LH-Sekretion, einer Reduktion der SHBG-Produktion und einer Stimulation der adrenalen und ovariellen Androgensynthese und verstärkt somit den Circulus vitiosus des PCOS. Zudem führt der Hyperandrogenismus zur Entwicklung einer Kapsel- und Kapselwandfibrose des Ovars, die zum einen die Ovulation erschwert und zum anderen die zum Follikelwachstum notwendige Wirkung des FSH blockiert.

Spätfolgen

Bei Vorliegen einer Amenorrhoe wird ein erhöhtes Risiko eines Endometrium-Karzinoms befürchtet. Die häufig mit dem PCOS assoziierte Adipositas und die Insulinresistenz führen zu einer erhöhten Prävalenz von Typ 2 Diabetes mellitus. Zudem wird bei PCOS-Patientinnen bereits in

jungem Alter signifikant häufiger die Diagnose eines Metabolischen Syndroms gestellt. Unklar ist bislang jedoch, ob die erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren auch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen einhergeht.

Diagnostik

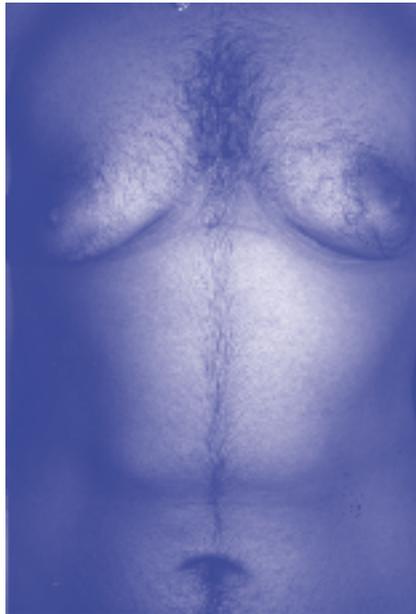
Die Anamnese liefert wichtige diagnostische (Menstruationszyklus) und differentialdiagnostische (Menarche, Pubertätsentwicklung, Virilisierung, Galaktorrhoe etc.) Hinweise. Bei der körperlichen Untersuchung liegt das Hauptaugenmerk auf den Parametern des Hyperandrogenismus (Hirsutismus-Score nach Ferriman und

Gallwey, Akne, androgenetische Alopezie mittels Ludwig-Score) und des Metabolischen Syndroms (Adipositas, Acanthosis nigricans, Hypertonie). Nach der klassischen Definition über die polyzystischen Ovarien und nach den Rotterdam-Kriterien ist die Durchführung einer Sonographie der Ovarien zur Diagnosestellung notwendig.

Hirsutismus

Unter Hirsutismus versteht man eine pathologisch vermehrte Körperbehaarung vom männlichen Verteilungstyp bei Frauen, insbesondere eine vermehrte Haaransammlung im Bereich von Oberlippe, Kinn, Brust und Linea alba. Abzugrenzen hiervon ist die Hypertrichose, bei der es sich um eine lokalisierte oder generalisierte Vermehrung der Behaarung handelt, ohne dass androgenabhängige Regionen bevorzugt betroffen sind.

Nach Ferriman und Gallwey wird die Behaarung in neuen Hautarealen je nach Ausmaß mit einem Score von Null (keine vermehrte Behaarung) bis vier bewertet (siehe Tabelle). Wenn die Summe in diesen Arealen größer als fünf ist, besteht ein manifester Hirsutismus.



Hirsutismus-Score nach Ferriman und Gallwey

(Areale ohne Haare erhalten einen Score von Null)

- 1. Oberlippe:** 1) wenig Haare außen 2) kleiner Bart außen 3) Oberlippenbart fast bis Mittellinie 4) Bart bis zur Mittellinie
- 2. Kinn :** 1) vereinzelt Haare 2) Haaransammlung 3) komplette Haardecke 4) dichte komplette Haardecke
- 3. Brust:** 1) einzelne periareolär 2) Haare in der Mittellinie 3) $\frac{3}{4}$ bedeckt 4) komplett bedeckt
- 4. Rücken:** 1) einzelne Haare 2) mehrere Haare 3) komplette Haardecke 4) dichte komplette Haardecke
- 5. Lenden:** 1) sakrales Haarpolster 2) Polster mit lateraler Ausdehnung 3) $\frac{3}{4}$ bedeckt 4) komplette Haardecke
- 6. Oberbauch:** 1) wenig Haare an der Mittellinie 2) mehr als 1) aber noch im Bereich der Mittellinie 3) halbe Haardecke 4) komplette Haardecke
- 7. Unterbauch:** 1) einige Haare an der Mittellinie 2) Strich von Haaren an der Mittellinie 3) Band von Haaren 4) umgekehrtes V
- 8. Oberarm:** 1) diskrete Behaarung 2) mehr, noch keine geschlossene Haardecke 3) halbe Haardecke 4) komplette Haardecke
- 9. Oberschenkel:** 1) diskrete Behaarung 2) mehr, noch keine geschlossene Haardecke 3) halbe Haardecke 4) komplette Haardecke

Androgenetische Alopezie

Die Quantifizierung der androgenetischen Alopezie erfolgt mittels des Ludwig-Scores in Grad I-III.



Polyzystische Ovarien (PCO)

Polyzystische Ovarien liegen vor, wenn im gynäkologischen Ultraschall mindestens ein Ovar ein Volumen von mindestens zehn Milliliter und/ oder mindestens 12 Follikel von jeweils zwei bis neun Millimeter aufweist.



Hormonanalytik

Im Falle einer Oligomenorrhoe empfiehlt sich als Entnahmezeitpunkt der hormonellen Parameter die frühe Follikelphase (3.-5. Zyklus-Tag), wobei die Menstruationsblutung hierbei auch medikamentös ausgelöst sein kann. Bei einer Amenorrhoe kann der Zeitpunkt der Diagnostik beliebig gewählt werden. Die basale Labor-Diagnostik umfasst die Bestimmung folgender Hormone im Blut :

Freies Testosteron, LH, FSH, Östradiol, Progesteron, Androstendion, DHEAS und SHBG. (Zur Berechnung des Freien Androgen Index-FAI)

Typischerweise finden sich beim PCOS erhöhte Testosteron-, FAI-, Androstendion- und gelegentlich diskret erhöhte DHEAS-Werte. Progesteron und SHBG sind meist erniedrigt.

Differentialdiagnostisch sollten mittels einer Hormonanalytik folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden:



Differentialdiagnostik	
Diagnose	Diagnostik
Androgenbildende Ovarialtumoren	kurze Anamnese, Virilisierung Testosteron \uparrow um ~ 4-fach der oberen Norm weiterführende Diagnostik: Bildgebung
Androgenbildende Nebennierentumoren	kurze Anamnese, Virilisierung DHEAS \uparrow , DHEA \uparrow , Testosteron \uparrow um ~ 4-fach der oberen Norm weiterführende Diagnostik: Bildgebung
Hyperprolaktinämie/ Prolaktinom	Galaktorrhoe Prolaktin um ~ 3-fach der oberen Norm \uparrow
Late-onset-AGS	basales 17OH-Progesteron \uparrow ACTH-Stimulationstest (stimuliert > 10ng/ml)
M. Cushing/Cushing-Syndrom	Cortisol im Serum (basal, 24-h) + im Urin Dexamethason-Hemmtest
Gonadotrope HVL-Insuffizienz	LH \downarrow , FSH \downarrow , Östradiol \downarrow
Primäre Ovarialinsuffizienz	primäre Amenorrhoe LH \uparrow , FSH \uparrow , Östradiol \downarrow
Postmenopausaler Hirsutismus	LH \uparrow , FSH \uparrow , Östradiol \downarrow
Hypothyreose	TSH \uparrow (> 3 mU/l), FT4 \downarrow
Anorexia nervosa	BMI < 18, Amenorrhoe, Körperschemastörung
Gravidität	β -HCG \uparrow

Insbesondere zum Ausschluss eines heterozygoten AGS empfiehlt sich die Durchführung eines ACTH-Tests. Zum Nachweis des 21-OH-Defektes wird ein ACTH-Test mit Bestimmung des 17-Hydroxyprogesterons vor und eine Stunde nach i.v.-Gabe von 250 µg Synacthen® durchgeführt. Hier zeigt sich ein überschießender Anstieg des

17-OH-Progesterons auf Werte > 10 ng/ml ($\Delta > 2$), bei einem meist ebenfalls erhöhten Progesteron-Basalwert. Eine definitive Klärung kann jedoch nur eine molekularbiologische Diagnostik durch den Nachweis einer Mutation im 21-Hydroxylase-Gen (CYP21B) bringen und sollte im Falle eines pathologischen ACTH-Tests erfolgen.

Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom

Als Goldstandard zur Bestimmung der Insulinresistenz (IR) wird der „Euglykämische Hyperinsulinämische Clamp Test“ angesehen. Dieser ist jedoch für den Routineeinsatz in der Praxis zu aufwendig und kostenintensiv. Aus diesem Grund sind verschiedene Verfahren entwickelt worden, um die Insulinresistenz und Insulinsensitivität (IS) mit einfachen Methoden zu ermitteln. Die Durchführung eines 75 g oralen Glucosetoleranztests (OGTT) über zwei oder drei Stunden liefert mit Hilfe mathematischer Berechnungsmodelle zuverlässige Parameter des Insulinmetabolismus. Die Durchführung eines OGTT liefert darüber hinaus wertvolle Informationen über die Kinetik des Insulinan-

stiegs und der Blutzuckerwerte, insbesondere ob bereits eine pathologische Glucosetoleranz (IGT) oder ein manifester Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) vorliegt. Mit dem OGTT kann zudem die Gesamtausschüttung des Insulins (area-under-the-curve, AUC-Insulin) als Maß für die Hyperinsulinämie und das Integral der Blutglukosespiegel (AUC-Glukose) bestimmt werden. In der hausärztlichen, internistischen oder gynäkologischen Praxis ist auch der OGTT mit Bestimmung der Insulinpiegel relativ aufwendig und kostenintensiv, insbesondere für einen routinemäßigen Einsatz bei allen PCOS-Frauen. Als Alternative bieten sich noch einfachere Methoden an, die nur einer Nüchternblutabnahme bedürfen. Eines der am häufigsten eingesetzten Verfahren ist der Home-



ostasis-Model-Assessment Test (HOMA), der sowohl die Insulinresistenz als auch die Betazellfunktion berechnen kann. Dieser Index reflektiert die hepatische IS oder IR und die basale hepatische Glukoseproduktion und korreliert gut mit dem Clamp-Test ($r = 0,88$).

$$\text{HOMA IR} = \left[\frac{\text{Nüchterninsulin } \mu\text{U/ml} \times \text{Nüchtern-glukose mmol/L}}{22,5} \right]$$

Normwert bis 2,5

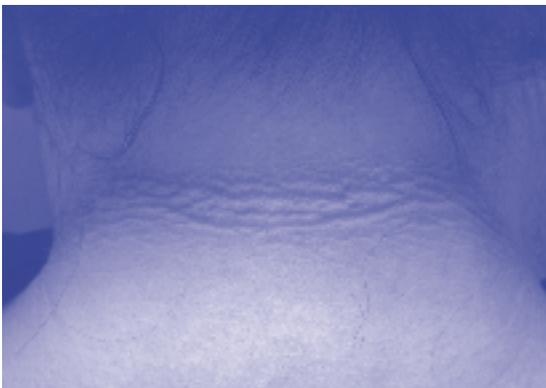
Klinisch manifestiert sich die Insulinresistenz in Form einer Acanthosis nigricans, die bei adipösen Patientinnen relativ häufig anzutreffen ist.

Das Metabolische Syndrom wird nach der International Diabetes Federation (IDF) (modifizierte ATPIII-Empfehlung des National Cholesterol Education Programs) bei Frauen definiert als das Vorliegen einer

- abdominellen Fettverteilung (central obesity) d.h.:
Taillenumfang ≥ 80 cm

in Kombination mit dem Vorliegen von 2 der folgenden 4 Kriterien:

- Nüchtern-Blutzucker ≥ 100 mg/dl
- Blutdruck systolisch ≥ 130 mmHg oder diastolisch ≥ 85 mmHg
- HDL-Cholesterin < 50 mg/dl
- Triglyzeride ≥ 150 mg/dl



Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten des PCOS sind vielfältig und sollten individuell entsprechend der Beschwerden jeder einzelnen Patientin eingesetzt werden.

Systemische Therapieverfahren

Ovulationshemmer, vorzugsweise zyklische Östrogen/Gestagenpräparate, sollten auch bei sonst weitgehend beschwerdefreien Patientinnen zur Prävention eines Endometriumkarzinoms eingesetzt werden. Präparate mit antiandrogener Komponente, z.B. Cyproteronacetat, Drospirenon, Dienogest oder Chlormadinonacetat wirken sich zudem günstig auf die klinischen Manifestationen des Hyperandrogenismus aus. Bei PCOS-Patientinnen werden die Kosten der kontrazeptiven Therapie mit antiandrogenem Anteil von den Krankenkassen getragen.

Cyproteronacetat hemmt an den zytosolischen Androgenrezeptoren kompetitiv Dihydrotestosteron, das potenteste Androgen. Zusätzlich bewirkt es eine Hemmung der Gonadotropinbildung und -freisetzung. Cyproteronacetat kann in Form eines Kombinationspräparates oder zusätzlich zu anderen Ovu-

lationshemmern, ggf. auch mit anderen kontrazeptiven Maßnahmen, eingenommen werden.

Dosierung: z. B. 10 mg täglich

Glukokortikoide (z. B. Dexamethason) können zur Senkung der adrenalen Androgene eingesetzt werden und können sich günstig auf Hirsutismus und Akne auswirken. Die positiven Effekte werden häufig jedoch mit einer Gewichtszunahme oder anderen unerwünschten Nebenwirkungen erkauft. In der Kinderwunschtherapie ist ihr Nutzen nicht gesichert.

Dosierung: z. B. 0,25 mg täglich abends

Spironolacton besetzt als steroidaler Aldosteronantagonist kompetitiv die Androgen-Rezeptoren. Ein weiterer Mechanismus ist die Hemmung der adrenalen Androgenproduktion. Es darf nur zusammen mit einer sicheren Kontrazeption eingenommen werden.

Dosierung: 50 bis 100 mg täglich

Flutamid hemmt als nicht-steroidales Antiandrogen die Androgenaufnahme, die Bindung der Androgene an ihren Zielorganen und verringert die ovariel-





le Androgenbiosynthese durch eine Hemmung des Cytochroms P450.

Die Therapie darf nur unter sicherer Kontrazeption erfolgen.

Dosierung: 62,5 bis 250 mg täglich

Finasterid ist ein 4-Azasteroid, welches das Enzym Typ II 5 α -Reduktase hemmt und so die Umwandlung von Testosteron in das an Haut und Haaren aktivere Dihydrotestosteron verhindert.

Die Therapie darf nur unter sicherer Kontrazeption erfolgen.

Dosierung: 2,5 bis 5 mg täglich

An dieser Stelle soll nochmals betont werden, dass eine Therapie mit Spironolacton, Flutamid oder Finasterid aufgrund der möglichen Feminisierung männlicher Embryonen oder Föten nur unter sicherer Kontrazeption gegeben werden darf. Alle drei Präparate sind in Deutschland für die Indikationen PCOS und Hyperandrogenismus nicht zugelassen.

Metformin – In Ergänzung zu den bewährten gynäkologischen Therapieoptionen eröffnet die Berücksichtigung der Insulinresistenz des PCOS neue therapeutische Möglichkeiten. Auch wenn die Insulinresistenz nicht

die alleinige Ursache für die Entstehung eines PCOS darstellt, so verstärkt die begleitende Hyperinsulinämie durch eine Steigerung der ovariellen und adrenalen Androgenproduktion den Circulus vitiosus des PCOS. Die Erfolge der Metforminbehandlung in zahlreichen internationalen Studien wurden zuletzt in einer Metaanalyse der Cochrane-Bibliothek (<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB003053.htm>) zusammengefasst. Metformin verbessert die Hyperandrogenämie, die Ovulations- und Schwangerschaftsrate und senkt das LDL-Cholesterin und den Blutdruck. Positive Effekte der Metformintherapie fanden sich auch in Kombination mit anderen Therapieoptionen. So verbesserte die Metformingabe in einigen Studien die Schwangerschaftsrate bei Clomifen-Induktion und im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation, gleichzeitig fand sich unter Metformin ein vermindertes Risiko für ein Überstimulationssyndrom und von Mehrlingsschwangerschaften. Erste Studien belegen die Überlegenheit der Metformintherapie versus einer Clomifeninduktion in der Kinderwunschbehandlung. Unter Metformin zeigten sich im Vergleich zu Clomifen signifikant

erhöhte Schwangerschaftsraten und verminderte Frühabortraten. Auch eine Kombination von Metformin mit oralen Kontrazeptiva und Antiandrogenen wurden erfolgreich zur Behandlung von Zyklusstörungen, Hirsutismus und Akne eingesetzt.

Die positiven Effekte der Metformintherapie werden zum größten Teil auf die Senkung der Hyperinsulinämie zurückgeführt. Darüber hinaus konnte ein direkter Effekt des Metformins auf die ovarielle und adrenale Androgenbildung gezeigt werden. Erste Daten verschiedener Arbeitsgruppen zeigen, dass diese ovarielle und adrenale Komponente möglicherweise entscheidend ist, da auch nicht-insulinresistente PCOS-Patientinnen von einer Metformingabe profitieren. Trotz der fehlenden Zulassung ist Metformin international als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des PCOS anerkannt. Orale Antidiabetika und somit auch Metformin werden allgemein als potentiell teratogen und in der Schwangerschaft als kontraindiziert angesehen. Eine Fortführung der Metformingabe in der Schwangerschaft ist derzeit Gegenstand kontroverser Diskussionen. Erste Studien zum Einsatz von Metformin bei schwangeren

PCOS-Frauen ergaben keine erhöhten Raten an Entwicklungsverzögerungen oder Missbildungen der Embryonen oder Föten. Es zeigte sich sogar eine Reduzierung der Fälle von Gestationsdiabetes und Frühaborte. Da die aktuelle Datenlage noch nicht ausreichend ist, wird die Fortführung der Metformingabe in der Schwangerschaft nicht generell empfohlen. Sie sollte derzeit nur bei Frauen mit bereits stattgehabten Frühaborten in Erwägung gezogen werden.

Metformin sollte zur Minimierung gastrointestinaler Nebenwirkungen in der ersten Woche nur in halber Dosierung eingenommen werden. Die Gabe sollte jeweils zu oder nach einer Mahlzeit erfolgen. Auch bei normalgewichtigen Frauen treten unter Metformingabe keine Hypoglykämien auf.

Dosierung:

bei Körpergewicht

< 60 kg: 2 x 500 mg täglich

bei Körpergewicht

> 60 kg: 2 x 850 mg täglich

bei Adipositas Grad 2 bis 3

oder > 100kg:

2 x 1000 mg täglich

Glitazone gehören ebenfalls zu den Insulinsensitizern und verrin-



gern über eine Stimulation des PPAR γ die Insulinresistenz im Fett-, Muskel- und Lebergewebe. Aufgrund der möglichen Gewichtszunahme unter Glitazonen und der deutlich höheren Kosten stellen sie derzeit trotz der sonst ebenfalls vielversprechenden Datenlage in der Behandlung des PCOS nur bei Metforminunverträglichkeit eine Alternative dar.

Dosierung: Rosiglitazon 2-8 mg täglich, Pioglitazon 30 mg täglich

Aufgrund der in Deutschland fehlenden Zulassung für die Indikation PCOS können Insulinsensitizer (Metformin, Glitazone) nur im Rahmen klinischer Studien oder „off-label“ im Sinne eines Heilversuches eingesetzt werden. Die Kosten der Therapie muss die Patientin selber tragen, da eine Erstattung durch die Krankenkassen nicht erfolgt.

Clomifen findet bei anovulatorischen Zyklen zur künstlichen Ovulationsauslösung Anwendung. Clomifen wird seit 1967 in Deutschland zur Ovulationsinduktion eingesetzt und bewirkt eine Ovulation bei ca. 70-85% der Patientinnen, wobei die Konzeptionsrate hiernach bei 40-50% liegt. Bei PCOS-Frau-

en geht die Clomifen-Therapie mit einem erhöhten Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft einher (ca. 10%). Clomifen wird insgesamt für maximal sechs Zyklen gegeben, da sonst das Risiko eines Ovarialkarzinoms steigt. Eine Kombinationstherapie mit Gonadotropinen ist möglich. Alternativ wird als Anti-Östrogen auch Tamoxifen eingesetzt.

Dosierung: z. B. 50 mg täglich (ggf. Steigerung bis 200 mg täglich) vom 5. bis 9. Zyklustag

Gonadotropine kommen ebenfalls bei Infertilität zum Einsatz. Im Falle einer Clomifen-Resistenz kann eine Gonadotropingabe entsprechend eines „low-dose“- und „long-term“-Protokolls erfolgen, da dieses Verfahren bei PCOS Patientinnen gut evaluiert ist und das Risiko eines Überstimulationssyndroms reduzieren kann. Neue Studie bei PCOS-Patientinnen belegen eine Überlegenheit des rekombinanten FSH im Vergleich zum humanen Menopausengonadotropin (HMG) hinsichtlich der Schwangerschaftsraten.

Dosierung: Initial 25-75 I.E. FSH

Minocyclin und **Doxycyclin** stellen Therapieoptionen bei der

Akne dar. Die Tetrazyklinderivate wirken bakterizid auf die Propionibakterien und haben antientzündliche Eigenschaften.

Dosierung: Initial 50 mg zweimal täglich

Isotretinoin (13-cis-Retinoidsäure) ist das wirksamste Medikament zur Behandlung der Akne, da es an allen wesentlichen Faktoren der Pathogenese ansetzt. Es handelt sich um ein Retinoid (Vitamin A-Derivat), daher ist es teratogen und muß im gebärfähigen Alter mit einer sicheren Kontrazeption kombiniert werden.

Dosierung: 0,5 – 1,0 mg/kg Körpergewicht täglich

Operative Verfahren

Die Keilresektion der Ovarien, erstmals von Stein und Leventhal 1935 beschrieben, war die erste invasive Methode zur Behandlung der Anovulation. Diese Methode wird aufgrund der nicht seltenen Adhäsionsbildung nur noch bei speziellen Indikationen angewandt. Die laparoskopische Stichelung der Ovarien als schonenderes Verfahren bei PCOS-Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen führte Gjonness 1984 ein. In den letzten Jahren wurde diese Technik unter Einsatz der Laserverfahren op-

timiert. Diese Laser-Stichelung der Ovarien ist vor allem von therapeutischem Nutzen, wenn medikamentöse Maßnahmen erfolglos bleiben. Die positiven Effekte auf Androgene und Zyklusregulierung können postinterventionell bis zu neun Jahre anhalten.

Topische/ mechanische Therapieverfahren

Eflornithin kommt als topische Substanz bei Hirsutismus, insbesondere im Gesichtsbereich, zum Einsatz und ist seit Oktober 2004 in Deutschland zugelassen. Die Wirkung erfolgt durch eine Hemmung des Haarwachstums durch Hemmung der Ornithin-decarboxylase. Nach einer mittleren Therapiedauer von acht Wochen bei einer zweimal täglichen Applikation beschreiben etwa 60% der Patientinnen eine sichtbare Verbesserung. Aufgrund der fehlenden Studienlage bei Anwendung dieser Therapie in der Schwangerschaft sollte bei Kinderwunsch auf Eflornithin verzichtet werden.

Mittels chemischer Auflösung mit Thioglycolate oder mit mechanisch physikalischen Therapien wie **Wachsepilation, Rasur oder Laser- und Licht-**



therapie kann eine vermehrte Körperbehaarung entfernt werden.

Die Intense-Pulsed-Light-Therapy (IPL) zielt auf das Melanin im Haarschaft und zerstört die Haarfollikel. Dies führt zu einer langanhaltenden, evtl. sogar permanenten Haarentfernung.

Antibiotika wie Erythromycin, Clindamycin, Tetracyclin oder Nadifloxacin können bei der Akne wegen ihrer antimikrobiellen und antientzündlichen Effekte eingesetzt werden.

Azelainsäure wirkt antimikrobiell und komedolytisch, hat darüber hinaus aber auch antientzündliche Eigenschaften.

Benzoylperoxid wirkt antimikrobiell und schwach komedolytisch, so dass bei Akne der Verhornungsstörung in den Ausführungsgängen der Talgdrüsen entgegengewirkt wird.

Retinoide wie Tretinoin (Vitamin A-Säure), Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) oder Adapalen

wirken komedolytisch und antientzündlich, haben jedoch keinen Effekt auf die Propionibakterien. Ergänzend können **UV-Licht-, Laser- oder Kryotherapie** den Therapieerfolg verbessern. Blaues und UV-Licht wirken antimikrobiell und regen die Bildung von Sauerstoffradikalen an, rotes Licht wirkt antientzündlich. Mittels Lasertherapie werden Hautschichten abgetragen. Dies führt zu einer Öffnung der Poren, Verfeinerung des Hautbildes und zu einer Abmilderung von Narben. Die Behandlung wird unter lokaler oder allgemeiner Narkose durchgeführt. Bei einer Kryotherapie wird im Sprüh- oder Kontaktverfahren das Narbengewebe eingefroren, so dass es zu einer entzündlichen Reaktion mit Blasenbildung kommt, die zu einer Ablachung des Gewebes führt.

Minoxidil stimuliert bei androgenetischer Alopezie als zweimal täglich angewandte Lösung den Haarwuchs. Der genaue Wirkmechanismus des systemisch als Vasodilatator bei arterieller Hypertonie verwandten Substanz ist bisher noch unklar.

Übersicht über die Therapieoptionen beim PCOS

Zyklusregulierung	Ovulationshemmer Metformin Operative Maßnahmen
Hyperandrogenämie	Ovulationshemmer Cyproteronacetat Metformin (Glitazone) Flutamid Finasterid Spironolacton Dexamethason
Hirsutismus	Ovulationshemmer Cyproteronacetat Metformin (Glitazone) Flutamid Spironolacton Finasterid Dexamethason Topisch, z. B. Eflornithin oder mechanisch-physikalischen Maßnahmen
Akne	Ovulationshemmer Cyproteronacetat Metformin (Glitazone) Doxycyclin, Minocyclin Isoretinoin Flutamid Finasterid Spironolacton Dexamethason Topisch, z. B. Benzoylperoxid, Azelainsäure oder Retinoide UV-Licht-/ Laser-/ Kryotherapie



Übersicht über die Therapieoptionen beim PCOS

Alopezie	Cyproteronacetat Flutamid Finasterid Spironolacton Metformin (Glitazone) Dexamethason Minoxidil
Kinderwunsch	Metformin Clomifen Gonadotropine IVF, ICSI Operative Eingriffe
Insulinresistenz/ Metabolisches Syndrom	Ernährungsumstellung/Gewichtsreduktion Körperliche Aktivität Metformin (Glitazone)



Kinderwunsch und Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch ist bereits perikonzep-tionell auf eine ausreichende Folsäurezufuhr zu achten. Der Einsatz nach Eintritt der Schwangerschaft ist für eine effektive Prävention der Neuralrohrdefekte meistens zu spät. Die Substituti-on sollte in einer Dosierung von 0,4 mg täglich mindestens vier Wochen vor der Kontrazeption begonnen und im ersten Drittel der Schwangerschaft fortgeführt werden.

Eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenwerte ist vor und während der Schwanger-schaft zwingend erforderlich, da PCOS-Patientinnen ein vier-fach erhöhtes Risiko haben, eine Autoimmunthyreoiditis mit hypo-thyreoter Stoffwechsellage zu entwickeln.

Im Rahmen der Schwanger-schaft sollte bei PCOS-Patien-tinnen aufgrund des erhöhten Risikos von Gestationsdiabetes bereits im ersten Trimenon ein Screening-OGTT erfolgen.

PCOS und Lebensqualität

Die mit der Androgenerhöhung und Zyklusunregelmäßigkeit ein-hergehenden charakteristischen Veränderungen im Erschei-nungsbild sowie die Infertilität lassen psychologische Belastun-gen und Auswirkungen auf die Lebensqualität und Sexualität vermuten. Tatsächlich fand sich bei verschiedenen systemati-schen Untersuchungen psycho-logischer und psychosozialer Aspekte bei PCOS-Patientinnen mittels normierten Fragebögen für die allgemeine Lebensqualität (SF 36), der Befindlichkeit (SCL) sowie der Lebenszufriedenheit (FLZ) deutliche Einschränkungen in der Vitalität, emotionalen Rol-lenfunktion und im psychischen Wohlbefinden sowie erhöhte Werte der PCOS-Patientinnen für Somatisierung, Unsicherheit im Sozialkontakt sowie Depressi-on. Der Fragebogen zur Lebens-zufriedenheit zeigte beim PCOS signifikante Einschränkungen in den Bereichen Eigene Person und Sexualität. PCOS-Frauen waren außerdem weniger zufried-en mit der Qualität ihres Sexu-allebens und fanden sich signi-fikant weniger sexuell attraktiv.



PCOS und Selbsthilfe

Mindestens genauso wichtig wie eine umfassende medizinische Betreuung ist eine psychologische Unterstützung der PCOS-Patientinnen. Selbsthilfe ist zu einer Bewegung geworden, die sich zunehmend ausweitet und in gesellschaftlicher Hinsicht an Bedeutung gewinnt. In Selbsthilfegruppen besteht die Möglichkeit, Erfahrungen auszutauschen und sich gegenseitig zu helfen. Die Bedürfnisse nach Unterstützung, Solidarität und Vertrauen können hier erfüllt werden. Einen wichtigen Aspekt

bildet auch der Informationsaustausch. Je besser sich die betroffenen Frauen informiert fühlen, umso größer ist das Verständnis und das Gefühl von Sicherheit. Die Erfahrung, nicht mehr allein zu sein, kann entscheidend zur Verbesserung der persönlichen Lebenssituation und des Wohlbefindens beitragen. Für PCOS-Patientinnen wurde dazu ein bundesweites Selbsthilfeprojekt ins Leben gerufen. Informationen hierzu finden Sie im Internet unter: www.pcos-selbsthilfe.org



▲ Literatur

Aktuelle Literatur zum Thema PCOS finden Sie unter www.pco-syndrom.de

▲ Informationen

Weiter Informationen zum PCOS finden Sie im Internet unter:
www.pco-syndrom.de
www.pcos-selbsthilfe.org
www.ae-society.org

▲ Kontakt

PD. Dr. med. Onno E. Janßen
Dr. med Susanne Hahn
Susanne Tan





Klinik für Endokrinologie
Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstrasse 55
45122 Essen
Telefon: 0201-723-2854
oder 3503
Telefax: 0201-723-2874

