

## Dem PCOS auf der Spur

## Bekannte Erkrankung – unbekannter Auslöser

CLEMENS TEMPFER, CHRISTOPH KECK

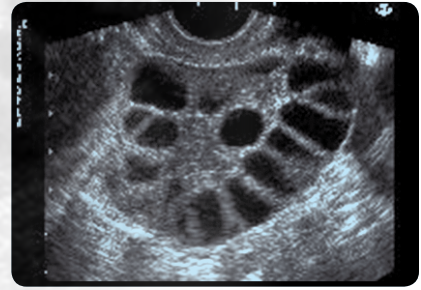


Foto: Keck

Obwohl das Polyzystische Ovarsyndrom zu den häufigsten und am längsten bekannten endokrinologischen Syndromen im reproduktionsfähigen Alter gehört, ist letztlich die genaue Ursache unbekannt. Trotzdem bleibt die Suche nach den Pathomechanismen dieser Erkrankung spannend.

Bereits im Jahr 1935 wurde die Kombination der Symptome Amenorrhö, Hirsutismus, Adipositas und polyzystische Ovarien in einer Serie von sieben Frauen beschrieben [5]. Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) wird daher auch nach den Erstbeschreibern als Stein-Leventhal-Syndrom bezeichnet. Die Symptomkombination des PCOS wird bei 5 bis 10% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter diagnostiziert, wobei in unterschiedlichen Populationen die Prävalenz des PCOS starken Schwankungen unterliegt. Es wird daher angenommen, dass genetische Faktoren, Umwelteinflüsse aber auch unterschiedliche diagnostische Standards als Ursache für diese Variabilität anzusehen sind.

Die Häufigkeit der Adipositas in einer Population scheint die Inzidenz des PCOS ebenfalls zu beeinflussen. So liegt etwa der Anteil an adipösen Frauen in unterschiedlichen Serien von PCOS-Patientinnen zwischen 30 und 75% [1]. In den USA weisen Frauen mit PCOS durchschnittlich einen höheren Body Mass Index (BMI) auf als in Europa. Die Prävalenz des PCOS steigt parallel zur Prävalenz der Adipositas an [3]. Die Kurzzeit- und Langzeitauswirkungen des PCOS betreffen nicht nur die Reproduktionsfähigkeit der betroffenen Frau, sondern auch kardiovaskuläre sowie onkologische Erkrankungen.

**Diagnosekriterien**

Die genaue Ursache des PCOS ist unbekannt. Es handelt sich daher um ein Syndrom im Sinne einer charakteristischen Kombination von Symptomen. Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund der Präsenz einer Reihe von definierten Symptomen nach Ausschluss anderer möglicher Erkrankungen. Die heute gebräuchlichsten diagnostischen Kriterien gehen auf eine im Jahr 2003 von einer internationalen Konsensusgruppe festgelegte Symptomkombination zurück [7]. Nach diesen sogenannten Rotterdam-Kriterien wird die Diagnose eines PCOS gestellt, wenn zumindest zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

- chronische Anovulation oder Oligo-/Amenorrhö,
- klinische oder biochemische Zeichen der Hyperandrogenämie,
- polyzystische Ovarien.

Besonders zu betonen ist, dass das sonografische Erscheinungsbild der polyzystischen Ovarien im Rahmen der Rotterdam-Kriterien nicht zwingend für die Diagnose des PCOS ist. Umgekehrt sind polyzystische Ovarien alleine nicht ausreichend für die Diagnose PCOS. Diese Tatsachen sind in der klinischen Praxis von großer Bedeutung, da nicht immer zwischen polyzystischen Ovarien (PCO) und PCOS unterschieden wird. Die Diagnosestellung eines PCOS aufgrund des

sonografischen Erscheinungsbildes der Ovarien allein birgt die Gefahr der zu häufigen Diagnose eines PCOS und einer Therapie von Frauen, die gar nicht an einem PCOS leiden.

Ebenfalls von klinisch-praktischer Bedeutung ist die korrekte sonografische Diagnose des PCO, die ebenfalls im Rahmen der Rotterdam-Kriterien festgelegt wurde. Notwendig für die Diagnose PCO ist die zumindest einseitige Präsenz von mindestens zwölf Zysten mit einem maximalen Durchmesser von 10 mm. Auch diese morphologischen Kriterien sollten strikt eingehalten werden, um eine inflationäre Diagnose des PCO und in weiterer Folge des PCOS zu vermeiden, da die Gefahr einer unnötigen Stigmatisierung und Übertherapie von Frauen besteht.

Die Diagnose PCOS kann anhand der Rotterdam-Kriterien nur dann gestellt werden, wenn andere endokrinologische Störungen wie Hyperprolaktinämie, „late-onset“ Adrenogenitales Syndrom (AGS), Hypothyreose, Cushing-Syndrom, Akromegalie und androgenproduzierende Tumore ausgeschlossen wurden. In der Praxis sind dazu – je nach klinischem Eindruck und Anamnese – die Bestimmungen von Prolaktin, 17-Hydroxyprogesteron und TSH im Serum sowie ein Dexamethason-Hemmtest erforderlich. Bei massiv erhöhten Androgenen sollte an die Möglichkeit eines androgenproduzierenden Tumors des Ovars oder der Nebenniere gedacht werden.

**Bedeutsamer Faktor: Insulinresistenz**

In den Rotterdam-Kriterien wird die Insulinresistenz nicht erfasst, sie spielt aber in der Pathophysiologie des PCOS eine wichtige Rolle. Zur Kompensation der verminderten metabolischen Insulinwir-

kung produziert die Bauchspeicheldrüse vermehrt Insulin. Die daraus resultierende erhöhte Insulinkonzentration fördert die Androgenproduktion in den Ovarien und hemmt die Bildung des Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG). Dadurch erhöht sich das Verhältnis des aktiven, freien Testosterons zum nur leicht erhöhten Gesamttestosteron. Insulin wirkt auch direkt am Ovar über die dort befindlichen Insulinrezeptoren, es erhöht die Androgenproduktion und senkt die Aromataseaktivität.

Da die verminderte Insulinwirkung bei intakter Betazellfunktion durch eine Steigerung der Insulinsekretion initial voll kompensiert wird, ist die Quantifizierung einer Insulinresistenz allein durch Bestimmung des Blutzuckerverlaufs im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) nicht möglich. Der „Goldstandard“ zur Messung der Insulinwirkung ist ein aufwendiger Test („hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp“), der in der Praxis kaum durchführbar ist.

Als Alternative zur Abschätzung der Insulinresistenz kann die simultane Bestimmung von Plasmaglukose, Insulin oder C-Peptid während eines oGTTs herangezogen werden. Dies ist von Relevanz, weil sich eine verminderte Insulinwirkung auch bei normalgewichtigen Frauen nachweisen lässt. Klinische Kriterien zur Abschätzung der Insulinresistenz (z. B. zentrale Adipositas: Bauchumfang > 88 cm, gestörter Glukosestoffwechsel: Nüchternblutzucker > 100 mg/dl) sind daher sicher sinnvoll, aber nicht immer ausreichend. Die Insulinresistenz stellt nicht nur einen wichtigen pathophysiologischen Faktor des PCOS dar, sondern ist auch therapeutisch nutzbar.

### LH im Fokus

Der exakte Auslöser des PCOS ist bis heute unbekannt. Als zentraler Faktor wird eine aberrante Gonadotropinsekretion angenommen: Eine verstärkte Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) oder ein erhöhtes Verhältnis der Sekretion von LH und follikelstimulierendem Hormon (FSH) sind charakteristisch. Die früher oftmals angewandte einmalige Messung des LH/FSH-Quotienten ist allerdings aufgrund der häufigen Gonadotropinschwankungen zu wenig sensitiv und spezifisch, sie wurde

daher auch in den Rotterdam-Kriterien nicht mehr berücksichtigt.

LH und FSH beeinflussen die Steroidproduktion des Ovars, wobei LH die Synthese von Androgenen in den Thekazellen induziert und FSH die Synthese von Östradiol in den Granulosazellen fördert. Frauen mit PCOS weisen eine erhöhte hypophysäre Pulsfrequenz von LH auf, man nimmt an, dass dies auf eine erhöhte hypothalamische Pulsfrequenz von Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) zurückgeht [6]. Die Pulsfrequenz von GnRH ihrerseits beeinflusst wesentlich die Intensität der LH-Sekretion über eine Veränderung der Transkription der  $\beta$ -Untereinheit von LH gegenüber der  $\beta$ -Untereinheit von FSH. Warum die Pulsfrequenz von GnRH und LH beim PCOS erhöht ist, darüber kann nur spekuliert werden. Man weiß allerdings, dass Progesteron seinerseits den Pulsgenerator beeinflusst und daher die geringe Progesteronkonzentration aufgrund der fehlenden Ovulationen zumindest einen positiven Feedback-Mechanismus darstellt, der den Prozess der aberranten Gonadotropinsekretion fixiert bzw. verstärkt.

Auch Insulin spielt eine direkte und indirekte Rolle in der Pathogenese der Hyperandrogenämie beim PCOS. Insulin wirkt als LH-Agonist und verstärkt die Konversion von Androstendion zu Testosteron in den Thekazellen. Darüber hinaus inhibiert es die hepatische Produktion des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) und erhöht daher indirekt die Serumkonzentration des biologisch aktiven, ungebundenen Testosterons.

Aufgrund einer verstärkten Stimulation der Thekazellen durch LH oder einer verminderten Östrogenproduktion in den Granulosazellen durch FSH kommt es bei Frauen mit PCOS zur charakteristischen Hyperandrogenämie sowie zur Entstehung der pathognomonischen Ovarialzysten mit Thekazellhyperplasie. Es scheint allerdings so zu sein, dass bei Frauen mit PCOS eine ganze Reihe von Faktoren die veränderte ovarielle Steroidsynthese beeinflussen: Neben der verstärkten LH-Stimulation der Thekazellen und der verminderten FSH-Stimulation der Granulosazellen sind in diesem Sinne etwa die erhöhte Effizienz von Thekazellen in der Konversion von Androgenpräkursoren zu Androgenen zu nennen [4].

### Genetische Faktoren

Die variierende Inzidenz des PCOS in verschiedenen ethnischen Populationen sowie die familiäre Häufung des PCOS legen nahe, dass genetische Faktoren in der Ätiologie des PCOS eine Rolle spielen. In seltenen Fällen ist durch eine einzelne Mutation der Phänotyp des PCOS induzierbar [2]. In einer Reihe von Assoziationsstudien wurde ein Zusammenhang zwischen polymorphen genetischen Veränderungen in Kandidatengen und dem Auftreten des PCOS beschrieben, darunter die Gene für den Insulinrezeptor, Calpain 10, PPAR-gamma, Follistatin, Androgenrezeptor, CYP17 und 11- $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase. Heute nimmt man allerdings an, dass eine komplexe multigenetische Ätiologie des PCOS vorliegt, wobei Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle spielen.

### Literatur

1. Azziz R et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626–32
2. Draper N et al. Mutations in the genes encoding 1 beta-hydroxy-steroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nat Genet* 2003; 34: 434–9
3. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 87–120
4. Nelson et al. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 946–57
5. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–91
6. Waldstreicher J et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovary disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 165–72
7. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7

### Prof. Dr. med. Clemens Tempfer

Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Währinger Gürtel 18–20  
1090 Wien  
Österreich