

PCOS: Nicht allein auf Sonografie verlassen

Oligo- beziehungsweise Amenorrhö und Androgenisierung sind die charakteristischen Zeichen eines Syndroms polyzystischer Ovarien (PCOS). Klären lässt sich die Diagnose per Sonografie und anhand hormoneller Parameter.

■ In vielen Variationen stellt das PCOS eine der häufigsten Endokrinopathien der Frau im fertilen Alter dar. Allerdings werden unter diesem Begriff unterschiedliche Erscheinungsformen der hyperandrogenämischen Ovarfunktionsstörung zusammengefasst – obwohl ihnen vermutlich verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen. Die Heterogenität der betroffenen Patientinnen kann unter anderem auch durch unterschiedliche genetische Ursachen erklärt werden, etwa durch Mutationen

produktion in den Thekazellen vermehrt angeregt wird. Die Androgene werden im Fettgewebe der oft übergewichtigen Patientinnen durch periphere Aromatisierung in Östrogene umgewandelt, und diese azyklisch erhöhten Östrogenspiegel wiederum erhöhen die hypophysäre LH-Ausschüttung. Auch niedrige Spiegel an Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und vermehrte Produktion von adrenalen Androgenen sind bei länger bestehendem PCOS häufig nachweisbar. Zudem scheint bei Frauen mit PCOS das Risiko für Autoimmunthyreopathien ums bis zu Dreifache erhöht zu sein.

Wichtiger Faktor in der Pathogenese: Hyperinsulinämie und Insulinresistenz

In den letzten Jahren ist die pathogenetische Rolle von Hyperinsulinämie und Insulinresistenz als wichtige Ko-Faktoren für die Entstehung eines PCOS stark in den Vordergrund gerückt: Hyperinsulinämie ist häufig mit Adipositas assoziiert, die Mehrzahl der PCOS-Patientinnen ist übergewichtig. Die „androide“ Form der Adipositas stellt hierbei ein wichtiges klinisches Erkennungsmerkmal dar, wobei die viszerale Fettmasse direkt mit der basalen und Glukose-stimulierten Hyperinsulinämie korreliert.

Insulin stimuliert – zusammen mit IGF-1 und LH – die ovarielle Androgensynthese und -sekretion. Darüber hinaus wird auch die Synthese von adrenalem Testosteron, Androstendion sowie 17-Hydroxy-Progesteron stimuliert. Andererseits wird durch die Hyperinsulinämie die hepatische SHBG-Synthese gehemmt. Ein niedriger SHBG-Spiegel ist somit häufig ein erster Hinweis auf eine klinisch relevante Hyperinsulinämie. Folge ist vermehrte Verfügbarkeit von freiem, biologisch aktivem Testosteron.

Die Tatsache, dass das PCOS familiär gehäuft und in verschiedenen ethnischen Gruppen in unterschiedlichen Ausprägungen auftritt, legt zudem den Schluss nahe, dass die endokrine Störung auch genetische Ursachen hat. Die klinischen Ausprägungen des androgenbedingten Hirsutismus sind vermutlich durch unterschiedliche Beschaffenheit der Androgenrezeptoren („CAG-Polymorphismus“) bedingt.

Leitsymptom ist Oligomenorrhö oder Amenorrhö

Praktisch immer geht die Erkrankung mit Anovulation und konsekutiver Oligo-/Amenorrhö einher, die daher auch die Leitsymptome des PCOS darstellen. Androgenisierungserscheinungen sind nicht zwingend vorhanden, jedoch typisch. Das Ausmaß der klinischen Zeichen einer kutanen Androgenisierung – Hirsutismus und/oder Akne – korreliert jedoch nicht unbedingt mit den ►



Typischer PCO-Befund: Kranzartig angeordnete Follikel mit einem Durchmesser von einem Zentimeter. Die Tunica albuginea erscheint verdickt.

des Insulinrezeptor-Gens, CAG-Polymorphismus (CAG: Cytosin, Adenin, Guanin) im Androgenrezeptor-Gen, enzymatische Störung der Androgenbiosynthese oder auch des Kortisolmetabolismus.

Das klassische Bild polyzystischer Ovarien, wie es von Stein-Leventhal erstmalig 1934 beschrieben wurde, ist durch vergrößerte Ovarien mit verdickter, glatter Ovarkapsel (Tunica albuginea) und deutlicher Stromahyperplasie charakterisiert. Basierend auf dieser Erstbeschreibung wurde das PCOS lange Zeit als eine organisch bedingte Erkrankung angesehen. In den letzten Jahrzehnten wurde jedoch deutlich, dass es sich hierbei lediglich um organische Folgen einer endokrinologischen Pathologie handelt, deren Ursachen bislang nicht abschließend geklärt sind. Auf alle Fälle zeigt sich bei PCOS-Patientinnen ein sich selbst verstärkender Circulus vitiosus. Typisch sind erhöhte LH-Spiegel (ein erhöhter LH/FSH-Quotient) als Folge einer erhöhten LH-Puls-Frequenz und -Amplitude, wodurch die ovarielle Androgen-



Dr. med.
Elmar
Breitbach,
Bad Münders



► Blutspiegeln der Androgene, sondern ist Ausdruck der individuell unterschiedlich ausgeprägten Androgenrezeptor-Empfindlichkeit.

Übergewicht ist oft mitursächlich für das Auftreten eines PCOS, das nicht selten mit einer Insulinresistenz einhergeht; wobei sich oft nicht klar trennen lässt, ob die Insulinresistenz Folge oder Ursache des Übergewichts ist.

Neben dem Hirsutismus und dem Übergewicht, dessen Entwicklung anamnestisch eruiert werden sollte, finden sich bei der körperlichen Untersuchung bei einem Drittel aller Betroffenen Hinweise für ein Metabolisches Syndrom. Äußerlich erkennbar ist dabei die Zunahme des viszeralen Fetts mit einer Erhöhung der „Waist-to-Hip-Ratio“

auf Werte $> 0,85$. Weitere Hinweise können erhöhte Werte von Nüchtern-Blutzucker, HDL und Triglyzeriden sowie Hypertonie sein.

Sonografisch finden sich an den Ovarien typischerweise multiple kleine Follikel, die sich teilweise in einer frühen Entwicklungsphase befinden, oft jedoch atretisch sind und einen Durchmesser von zehn Millimetern selten überschreiten. Sehr häufig ist der Eierstock vergrößert. Innerhalb des Eierstocks findet sich typischerweise viele Follikel, oftmals lässt sich randständig das klassische „Perlschnurphänomen“ darstellen.

Testosteron, SHBG, DHEAS, Prolaktin & Co. sichern die Diagnose

Ziele der Hormondiagnostik sind:

- die Diagnose PCOS zu bestätigen und dessen Schweregrad einschätzen zu können,
- andere Ursachen für die Oligo- oder Amenorrhö (beispielsweise hypophysäre Insuffizienz oder vorzeitige Menopause) auszuschließen,
- andere Ursachen der Hyperandrogenämie (Late Onset eines Adrenogenitalen Syndroms [AGS], Tumor) auszuschließen,
- weitere endokrine Störungen, die häufig mit PCOS vergesellschaftet sind (vor allem Schilddrüsenunterfunktion, Hyperprolaktinämie), zu erfassen,
- Insulinresistenz auszuschließen und ein Metabolisches Syndrom (bei klinischen Hinweisen) zu erkennen.

Zur hormonellen Basisdiagnostik zählen die Bestimmung von Testosteron, SHBG, DHEAS, Prolaktin, darüber hinaus LH und FSH, Östradiol und TSH.

• Testosteron ist ein wichtiger Marker der ovariellen Androgensynthese, es wird zu 50 Prozent im Ovar gebildet. Ein präovulatorischer Anstieg des ovariellen Testosterons ist physiologisch. Gegebenenfalls ist eine Kontrolle des Parameters am Zyklusanfang zu empfehlen. Bei Werten $> 2,0$ ng/ml sollte ein androgenproduzierender Tumor ausgeschlossen werden.

• Die hepatische Synthese von SHBG wird durch Insulin gehemmt und durch Östrogene gefördert (besonders ausgeprägt durch Ethinylestradiol/Pille). Niedrige

SHBG-Spiegel führen zu verminderter Bindung des Testosterons und erhöhen die Verfügbarkeit des biologisch aktiven, freien Testosterons.

Der Androgen-Index lässt sich nach folgender Formel berechnen: $\text{Androgen-Index} = \text{Testosteron} : \text{SHBG}$.

• DHEAS gilt als Marker der adrenalen Androgensekretion. Eine moderate Erhöhung kann mitunter Ausdruck einer chronischen Stress-Situation sein. Differenzialdiagnostisch ist ein Late-Onset-AGS auszuschließen.

• Der Prolaktinspiegel liegt als Folge der azyklischen Östrogenaktivität oft im oberen Normbereich oder ist lediglich geringfügig erhöht. Besteht jedoch eine deutliche Hyperprolaktinämie, kann hinter diesem Befund die primäre Ursache der Follikelreifungsstörung und Anovulation stecken. Die Hyperandrogenämie ist in solchen Fällen nur gering ausgeprägt und als Folge der hyperprolaktinämiebedingten Anovulation zu interpretieren.

• LH und FSH dienen dem Ausschluss hypophysärer Störungen und primärer Ovarialinsuffizienz. Chronisch erhöhte LH-Spiegel als Folge azyklischer Östrogenaktivität, gegebenenfalls auch ein erhöhter Insulinspiegel, sind typische Befunde beim PCOS.

• Ein sehr niedriger Östradiolspiegel kann auf eine hypophysäre Insuffizienz hinweisen. Üblicherweise besteht – trotz Anovulation und fehlender zyklischer Östrogenproduktion – kein Östrogenmangel, da die multiplen kleinen Follikel insgesamt ausreichend Östradiol bilden, um Mangelsymptome zu vermeiden.

• Eine immunologisch bedingte Unterfunktion der Schilddrüse tritt bei Patientinnen mit PCOS deutlich häufiger auf als in der Durchschnittsbevölkerung. Werden TSH-Werte von $2,5$ mU/l überschritten, ist zumindest bei Frauen mit Kinderwunsch eine zusätzliche Bestimmung der Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO) zu erwägen.

Ist der Ursprung der endokrinologischen Störungen durch die Basisdiagnostik nicht eindeutig klar, kann erweiterte hormonelle Diagnostik notwendig werden.

Der Spiegel an **Androstendion** dient als Marker für die periphere Aromatisierung (Synthese: ovarial 25 Prozent, adrenal 25 Prozent und peripher 50 Prozent) als Ergänzung zu Testosteron und DHEAS.

Bei klinischem Verdacht auf AGS ist eine Genanalyse zu empfehlen

17-OH-Progesteron ist ein Parameter für einen 21-Hydroxylase-Mangel im Sinne eines AGS. Eine leichte Erhöhung kann mitunter Folge einer Luteinisierung zum Zeitpunkt der Blutentnahme oder auch Ausdruck polyzystischer Ovarveränderungen sein. Jedoch schließt auch ein normaler 17-OH-Progesteron-Wert ein heterozygoter Late-Onset-AGS nicht sicher aus. Besteht der klinische Verdacht auf AGS, ist eine Mutationsanalyse am Genort der 21-Hydroxylase zu empfehlen.

Das **Anti-Müller-Hormon (AMH)** korreliert zyklusunabhängig und sehr eng mit der ovariellen Aktivität. Endokrinologisch unauffällige Frauen weisen für ►



► dieses Hormon einen Mittelwert von etwas mehr als 2 ng/ml auf. Da die Ovarien der PCOS-Patientinnen nicht inaktiv, sondern

unkoordiniert hyperaktiv sind, findet man bei den Betroffenen oft deutlich erhöhte Werte, die häufig sogar im zweistelligen Bereich liegen. Der Parameter ist insbesondere bei der Planung einer hormonellen Stimulation der Ovarien sinnvoll, um das Risiko einer polyfollikulären Reaktion abschätzen zu können.

Liegt eine Adipositas mit androidelem Fettverteilungsmuster vor, sollte eine Hyperinsulinämie ausgeschlossen werden, wobei jedoch auch normalgewichtige Frauen mit einem PCOS eine Störung des Insulinstoffwechsels aufweisen können. Der HOMA-IR („Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance“) ist als Screening-Test zur Erkennung einer Insulinresistenz geeignet und wird aus den Nüchternwerten einer Glukose- und Insulinbestimmung errechnet nach der Formel:

$HOMA-IR = \text{Insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukose (mmol/l)} / 22,4$
oder:

$HOMA-IR = \text{Insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukose (mg/dl)} / 405$

Bei auffälligem Index ($> 2,0$) gilt es, Typ-2-Diabetes durch oGTT, eventuell auch durch Bestimmung von Proinsulin und des HbA_{1c} -Werts auszuschließen.

Zyklusstörung, Überschuss an männlichen Hormonen und Nachweis von mindestens zwölf Zysten

Gemäß der Definition der „European Society of Human Reproduction“ (ESHRE) und der „American Society for Reproductive Medicine“ (ASRM) (Konsensus-Workshop, Rotterdam, 2003) liegt ein PCOS vor, wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Zyklusstörung,
2. Erhöhung der Blutspiegel an männlichen Hormonen und/oder äußere Zeichen der erhöhten männlichen Hormonbildung,
3. polyzystische Ovarien im Ultraschall.

In diesem Konsens wurde auch erstmals festgelegt, wie die Eierstöcke aussehen müssen, um im Ultraschall als „polyzystisch“ befundet werden zu können: Mindestens ein Eierstock sollte ein Volumen von mindestens zehn Millilitern und/oder mindestens zwölf „Zysten“ mit Durchmessern von jeweils zwei bis neun Millimetern aufweisen. Diese Definition ist auch heute noch höchst umstritten. Jedoch ist sie als Grundlage für klinische Studien zum PCOS von großer Bedeutung, da erst eine einheitliche Definition der PCOS-Patientinnen eine studienbasierte Beurteilung der unterschiedlichen Therapien ermöglicht.

Dr. med. Elmar Breitbach, Arzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Deutsche Klinik Bad Münster, Zentrum für IVF und Reproduktionsmedizin, Hannoversche Str. 24, 31848 Bad Münster

(Teil 2 dieses Beitrags zur „Therapie des PCOS“ finden Sie in Heft 6.)