

## Polyzystisches Ovar Syndrom (PCOS)

Bernd Hinney

Von Stein und Leventhal wurde im Jahre 1935 ein Syndrom mit folgenden Merkmalen beschrieben: Amenorrhoe, Hirsutismus, Adipositas und polyzystischen Ovarien. Das Krankheitsbild wurde daher unter dem Namen „Stein-Leventhal-Syndrom“ bekannt. Inzwischen wurde die Bezeichnung durch den Begriff „Polyzystisches Ovar Syndrom“ (PCOS) ersetzt.

Das Syndrom ist recht häufig, genaue Daten zur Prävalenz fehlen jedoch, da es bis heute keine allgemein akzeptierte Definition gibt. Derzeitige Angaben zur Prävalenz des PCOS schwanken zwischen 5 und 10 %.

Zur Vereinheitlichung der Diagnose wurden 2003 auf einem internationalen Konsensusmeeting in Rotterdam folgende Kriterien für das PCOS festgelegt:

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group
<b>Table 1. Revised diagnostic criteria of PCOS</b>
1999 criteria (both 1 and 2)
1. Chronic anovulation
2. Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and exclusion of other aetiologies
Revised 2003 criteria (2 out of 3)
1. Oligo- and/or anovulation
2. Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism
3. Polycystic ovaries
and exclusion of other aetiologies (congenital adrenal hyperplasias, androgen-secreting tumours, Cushing's syndrome)
Thorough documentation of applied diagnostic criteria should be done (and described in research papers) for future evaluation.

- Oligo- oder Anovulation (gewöhnlich erkennbar durch Oligo- oder Amenorrhoe)
- Hyperandrogenämie und/oder klinische Zeichen einer Androgenerrhöhung (Androgenisierung)
- sonographisch diagnostizierte polyzystische Ovarien (PCO)

Abb. 1: Rotterdam-Kriterien (Hum Reprod 19, 2004)

Wenn zwei dieser drei Kriterien erfüllt sind, wird die Diagnose PCOS gestellt, allerdings müssen zuvor andere Ursachen von irregulären Blutungen und Androgenerrhöhungen ausgeschlossen werden. Dazu gehören:

- M. Cushing
- Adrenogenitales Syndrom (AGS)
- androgenproduzierende Tumoren
- Medikamente (z. B. Anabolika)

Die Diagnose polyzystische Ovarien (PCO) wird sonographisch gestellt (Abb. 2). Nach der aktuellen Definition (Rotterdam-Kriterien) werden 12 oder mehr Follikel von 2 - 9 mm pro Ovar und/oder eine Größe des Ovars von > 10 ml als polyzystisch bezeichnet. Zur Diagnosestellung reicht es, wenn ein Ovar die Kriterien erfüllt. Unter Ovulationshemmereinnahme können die Ovarien diesbezüglich nicht beurteilt werden.



Abb. 2: Polyzystisches Ovar

Typische Hormonbefunde beim PCOS:

- Grenzwertig hohe oder erhöhte Androgene (Testosteron, Androstendion, DHEAS)
- Erhöhter LH/FSH-Quotient, d. h. FSH im Normbereich, LH 2 – 3 x höher
- Erniedrigtes SHBG (sexualhormonbindendes Globulin)

Typische Symptome der Androgenisierung:

- Hirsutismus, Akne, Haarausfall vom androgenen Typ

*Zum Verständnis der Definition ist zu beachten, dass sich der Begriff polyzystische Ovarien (PCO) nur auf den sonographischen Befund bezieht. Unter PCOS versteht man die oben genannte Kombination von Befunden.*

Bei etwa der Hälfte der PCOS-Patientinnen findet sich eine Adipositas und etwa 30 bis 40 % der PCOS-Patientinnen haben eine gestörte Glucosetoleranz. Etwa 10 % entwickeln in ihrer vierten Lebensdekade einen Typ-2-Diabetes.

PCOS-Patientinnen haben weiterhin ein erhöhtes Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Veränderungen bis hin zum metabolischen Syndrom. Diese Befunde sind nicht überraschend, da die Insulinresistenz sowohl für das PCOS als auch für das metabolische Syndrom als zentrales pathologisches Merkmal gilt. Auf Grund dessen wird das PCOS auch als geschlechtsspezifische Form des metabolischen Syndroms eingeordnet.

Manche Frauen mit PCOS entwickeln während ihrer reproduktiven Jahre einen persistierenden Hypertonus. Häufig finden sich weiterhin Endothelschäden und eine verminderte Gefäßelastizität sowie eine Disposition zu Thrombosen und zu Koronararterienverkalkung. Möglicherweise sind daran erhöhte PAI-1 Spiegel beteiligt. Eine weitere Prädisposition zu vaskulären Erkrankungen beim PCOS erklärt sich durch Hypertriglyceridämie, erhöhte Spiegel von VLDL und LDL und erniedrigte HDL-Spiegel. Zu diesem atherogenen Lipidprofil tragen sowohl die Insulinresistenz als auch die Hyperandrogenämie bei.

Auf Grund der chronischen Anovulation kommt es zu einer dauerhaften Östrogenstimulation des Endometriums bei fehlendem Progesteroneinfluss. Die ungehemmte Proliferation des Endometriums ohne sekretorische Umwandlung führt zu einer erhöhten Prävalenz für Endometriumhyperplasien und Endometriumkarzinome. Ob bei PCOS zusätzlich ein erhöhtes Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko besteht, ist bisher nicht gesichert.

## Ursachen

Die Ursachen des PCOS sind bisher nur unzureichend geklärt. Genetische Ursachen gelten als erwiesen. Allerdings handelt es sich offenbar um ein komplexes, multigenetisches Krankheitsbild, da signifikante Assoziationen mit einzelnen Genen bisher nicht nachgewiesen werden konnten. Zusätzlich spielen zumindest bei den adipösen Patientinnen die Fehlernährung und mangelnde körperliche Betätigung eine wesentliche Rolle.

Die Hyperandrogenämie mit Hirsutismus, Akne und Haarausfall vom androgenen Typ beim PCOS wird heute in erster Linie auf die vielfach nachweisbare Insulinresistenz zurückgeführt. Die bei Insulinresistenz erhöhten Insulinspiegel führen zur vermehrten Androgensynthese in den Ovarien und in der Nebennierenrinde, des Weiteren bewirken sie in der Hypophyse eine vermehrte LH-Ausschüttung. In der Leber wird die SHBG-Synthese gesenkt.

Der erhöhte LH-/FSH-Quotient bewirkt eine gesteigerte Androgensynthese der ovariellen Thekazellen, des Weiteren führt das verminderte Serum-SHBG zu einem Anstieg des ungebundenen, biologisch verfügbaren Testosterons (Abb. 3).

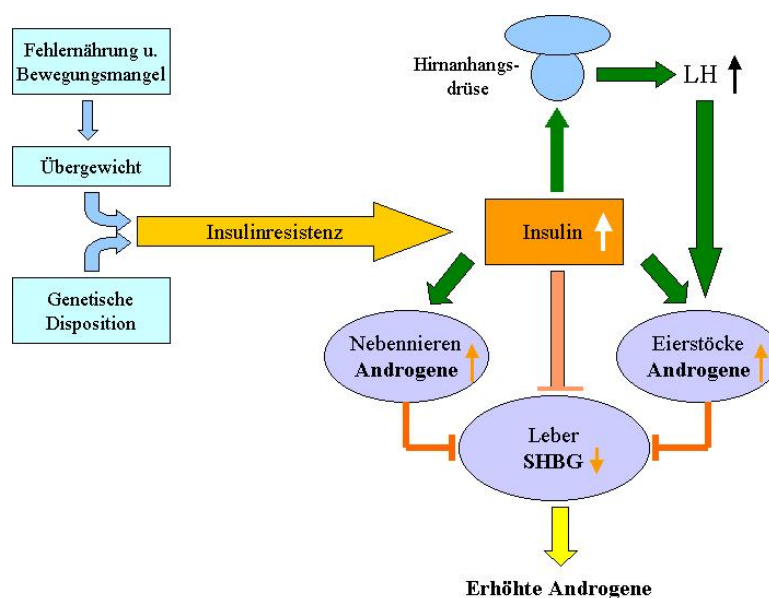


Abb. 3: Schema zu den Auswirkungen der Insulinresistenz beim PCOS

## Therapie des PCOS

Die Therapie des PCOS richtet sich nach den im Vordergrund stehenden Problemen (Abb. 4). Diese Probleme ändern sich Laufe des Lebens. Zunächst steht häufig die Androgenisierung im Vordergrund, später ist vielfach der unerfüllte Kinderwunsch ein Grund für die Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe.

## Unregelmäßige Blutungen

Beim PCOS bilden die zahlreichen kleinen Follikel ausreichende Mengen Östradiol, Östrogenmangel ist somit kein typisches Problem des PCOS. Da sich jedoch auf Grund der chronischen Anovulation kein Corpus luteum bildet, fehlen die regelmäßigen Progesteroneinwirkungen auf das Endometrium. Die ungehemmte Proliferation des Endometriums ohne sekretorische Umwandlung führt auf lange Sicht zu einer erhöhten Prävalenz für Endometriumhyperplasien und Endometriumkarzinome.

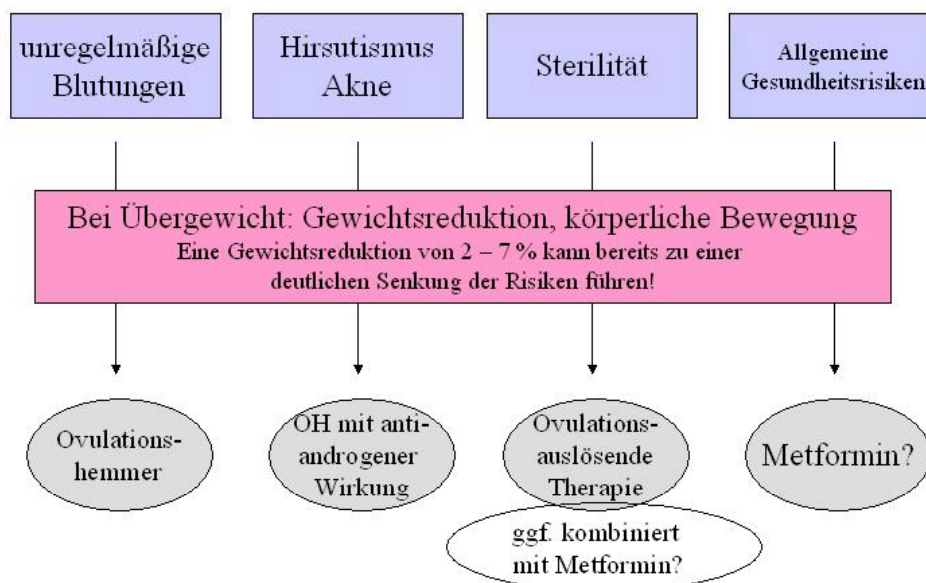


Abb. 4: Schema zur Therapie des PCOS

Zum Schutz des Endometriums müssen daher vor allem Progesteron oder progesteronähnliche Substanzen (Gestagene) gegeben werden. Falls gleichzeitig eine Kontrazeption erwünscht ist, sollten orale Kontrazeptiva (Kombination aus Ethinylöstradiol und Gestagen) verordnet werden. Zur Senkung der erhöhten Androgenspiegel sind Gestagene mit antiandrogenen Wirkung (Cyproteronacetat, Dienogest, Drospirenon, Chlormadinonacetat) zu bevorzugen.

### Hirsutismus, Akne

Die medikamentöse Therapie des Hirsutismus und der Akne beim PCOS hat das Ziel, die Androgenspiegel durch verminderte Androgenproduktion und vermehrte Bindung an SHBG zu senken sowie die Wirkung an den Zielorganen durch Blockierung der Rezeptoren zu reduzieren. Im Vordergrund stehen auch bei dieser Indikation Östrogen-Gestagenkombinationen in Form oraler Kontrazeptiva mit antiandrogen wirkendem Gestagen (s. o.). Die Östrogenkomponente supprimiert LH und damit die ovarielle Androgenproduktion, weiterhin wird die hepatische SHBG-Produktion durch Östrogene erhöht. Vermehrtes SHBG bindet Testosteron und führt somit zu einer Reduktion der freien, nicht gebundenen Testosteronfraktion.

Falls Ethinylöstradiol kontraindiziert ist (z. B. Thrombophilie, Hypertonus, fortgeschrittenes Alter) können Präparate zur Hormonsubstitution in den Wechseljahren mit natürlichem Östradiol verabreicht werden. Die Kontrazeption muss dann anderweitig sicher gestellt werden.

*Die Therapie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva wird bei PCOS-Patientinnen kontrovers diskutiert. Die Präparate verbessern zwar Hirsutismus und Akne und schützen vor der ungehemmten Stimulation des Endometriums, bei PCOS-Patientinnen sind jedoch ihre potentiell ungünstigen Effekte auf die Insulinresistenz, die Glucosetoleranz, die Gefäßelastizität und die Gerinnung von Nachteil. Es sollten daher auch alternative Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden. So kann die Proliferation des Endometriums – wie erwähnt - auch allein durch zyklische Gestagengaben unterdrückt werden.*

## Ungewollte Kinderlosigkeit

Charakteristisch für das PCO-Syndrom ist die chronische Anovulation, daher sind viele PCOS-Patientinnen steril. Im Vordergrund der Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch steht somit die Förderung der Follikelreifung.

Medikament der ersten Wahl ist Clomifen. Das Antiöstrogen Clomifen veranlasst die Hypophyse zu einer vermehrten FSH-Ausschüttung, dies fördert das Heranreifen der Follikel. Da möglicherweise mehrere der zahlreichen kleinen Follikel heranreifen, besteht allerdings das Risiko von Polyovulationen und damit von Mehrlingsschwangerschaften. Die Hormontherapie beim PCOS muss daher sorgfältig überwacht werden.

Falls die Clomifentherapie nicht erfolgreich ist, kann FSH auch direkt gegeben werden. Die FSH-Therapie ist jedoch bezüglich der Entstehung von Mehrlingsschwangerschaften noch risikoreicher und vor allem auch wesentlich kostspieliger.

Adipöse Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bereits eine mäßige Reduktion des Körpergewichts zu einer deutlichen Verbesserung der Ovarialfunktion führen kann, eine Umstellung der Ernährung und vermehrte körperliche Betätigung sollten daher stets im Vordergrund stehen.

In neuerer Zeit gibt es zahlreiche Untersuchungen zur Therapie der ungewollten Kinderlosigkeit bei PCOS mit dem Insulinsensitizer Metformin. Metformin hemmt die hepatische Glucoseproduktion, senkt dadurch den Insulinspiegel und damit auch die Androgenproduktion der Thekazellen. Die Schwangerschaftsrate wird durch Metformin bzw. eine Kombination von Metformin mit Clomifen deutlich gesteigert. Zusätzlich erleichtert Metformin die Gewichtsabnahme.

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 13 Studien, in denen Metformin insgesamt an 543 Probandinnen verabreicht wurde, ergab hinsichtlich der beobachteten Ovulationen eine Odds-Ratio von 3,88 (95 % CI 2,25 – 6,69) zugunsten von Metformin im Vergleich zu Placebo und von 4,41 (95 % CI 2,37 – 8,29) zugunsten von Metformin plus Clomifen im Vergleich zu Clomifen allein.

## Allgemeine Gesundheitsrisiken

Wie erwähnt, kommt es bei Frauen mit PCOS gehäuft zu Diabetes mellitus Typ II, zu persistierendem Hypertonus, zu Endothelschäden, verminderter Gefäßelastizität und zu Thrombosen sowie zur Koronararterienverkalkung.

Vermutlich können diese Risiken durch die rechtzeitige Reduktion des Körpergewichts und damit des Insulinspiegels gesenkt werden. Ob auch Metformin zur Senkung dieser Risiken beitragen kann, ist bisher nicht hinreichend untersucht. In der erwähnten Metaanalyse von 13 Studien verbesserte Metformin zusätzlich die Nüchternglucosespiegel, den Blutdruck und die LDL-Cholesterinspiegel.

## Zusammenfassung

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) gehört zu den häufigsten endokrinologischen Störungen der Frau. Die zur Zeit gültige Definition (Rotterdam-Kriterien) umfasst zwei der drei folgenden Symptome: Polyzystische Ovarien - chronische Anovulation - Hyperandrogenämie oder/und klinische Zeichen der Hyperandrogenämie.

Etwa 50 % der betroffenen Frauen sind adipös. Insbesondere bei diesen Frauen lässt sich meist eine Insulinresistenz nachweisen, der Übergang zum metabolischen Syndrom ist fließend. Bei schlanken PCOS-Patientinnen steht meist die Anovulation im Vordergrund.

Die Therapie des PCOS richtet sich nach den im Vordergrund stehenden Symptomen.