

# Syndrom der polyzystischen Ovarien

Christian De Geyter<sup>a</sup>, Sabine Strub<sup>b</sup>, Sabine Steimann<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Universitätsspital, Basel,

<sup>b</sup> Fachärztin FMH für Gynäkologie und Geburtshilfe, Basel, <sup>c</sup> Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Universitätsspital Basel



## Quintessenz

- PCO-S ist eine häufige endokrine Störung der Frau in der reproduktiven Lebensphase. Sie ist durch Hyperandrogenämie und/oder androgene Erscheinungen, kombiniert mit Störungen im Menstruationszyklus, gekennzeichnet und von typischen, jedoch nicht pathognomonischen Veränderungen im Erscheinungsbild der Ovarien, dargestellt anhand einer vaginalen Ultraschalluntersuchung, vergesellschaftet.
- Bei sehr vielen Frauen mit PCO-S besteht zusätzlich eine Insulinresistenz, welche für die Diagnostik des PCO-S selbst keine unmittelbare Bedeutung hat, aber für die Spätfolgen und Komplikationen des Krankheitsbildes wichtig ist.
- Für die Behandlung der hyperandrogenämischen Stigmata des PCO-S sind am ehesten antiandrogen wirksame Gestagene kombiniert mit Östrogenen hilfreich.
- Bei Kinderwunsch ist die Behandlung der chronischen Anovulation mit Clomifenzitrat unter sonographischer Überwachung primär indiziert. Die zusätzliche Gabe von Metformin ist dann indiziert, wenn eine Behandlung mit Clomifenzitrat wirkungslos bleibt.

## Summary

### Polycystic ovary syndrome

*Despite its frequency in women of child-bearing age, polycystic ovary syndrome (PCO-S) remains an ill-defined entity characterised by disturbances of menstrual cyclicity, high androgen levels and associated symptoms of androgen action. The typical morphological sign of polycystic ovaries, as visualised in ultrasound, is seen in the majority of women with PCO-S. Although many women with PCO-S have clear signs of insulin resistance, measurement of insulin levels is not considered an inherent part of the diagnostic protocol. Treatment of the androgenic symptoms of PCO-S should still be based primarily on antiandrogens and oestrogens, whereas clomiphene citrate is the first-line drug for treatment of chronic anovulation in infertile women with PCO-S.*

## Einleitung und Definition des Krankheitsbildes

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-S) betrifft rund 5% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter und ist somit die häufigste endokrine Erkrankung der Frau. Es handelt sich beim PCO-S um ein sehr heterogenes Krankheitsbild, welches durch die sogenannten Rotterdam-Kriterien [1, 2] einheitlich definiert wurde (Tab. 1 ). Typischerweise geht das PCO-S mit Tempstörungen im Menstruationszyklus einher und ist vorwiegend durch hyperandrogenämische Stigmata gekennzeichnet, wie Hirsutismus, Akne und Seborrhoe. Das Krankheitsbild ist im Ovar durch das teilweise

oder gänzliche Ausbleiben von Ovulationen charakterisiert (Anovulation), so dass die Ovarien nicht nur insgesamt deutlich vergrössert sind, sondern auch eine weisse, glatte und nicht von Ovulationsnarben verformte Oberfläche aufweisen. Die Bezeichnung «polyzystisch» ist irreführend, da die Ovarien keine Zysten in herkömmlichem Sinn enthalten, sondern eher eine Vielzahl kleiner Follikel, die sich typischerweise unter der Oberfläche ansammeln (Abb. 1 ) und die nicht – wie früher angenommen – degenerativ sind, sondern eher potentiell hyperreaktiv auf die exogene Gabe von FSH ansprechen können. Im Zentrum der Ovarien befindet sich eine hyperplastische Bindegewebsschicht, die mit der Theka korreliert und in der sich die Quelle der für die Symptomatik des PCO-S verantwortlichen übermässigen Androgenproduktion befindet. Heute spielt neben der Symptomatik und der Labordiagnostik die Darstellung des typischen, jedoch nicht pathognomonischen Bildes des PCO-S mittels der vaginalen Ultraschall-diagnostik eine wesentliche Rolle (Abb. 1).

Die Diagnostik dieses Syndroms wird von manchem Praktiker leider allzu häufig ausschliesslich auf das sonographische Erscheinungsbild der Ovarien abgestützt, so dass es immer wieder zu Fehldiagnosen kommt. Eine anamnestiche Erfassung des Menstruationszyklus sollte ein integraler Bestandteil der Diagnostik sein, da ein normaler ovulatorischer Menstruationszyklus als Ausschlusskriterium gilt. Ebenso ist ein genuines PCO-S ohne jegliche Zeichen einer Hyperandrogenämie – sowohl klinisch als auch laborchemisch – undenkbar. Zur laborchemischen Diagnostik wird die Bestimmung der totalen Testosteronkonzentration im Serum benötigt, die sowohl die in der Blutzirkulation befindliche freie Testosteronfraktion beinhaltet, sowie die nicht für die Bindung am Androgenrezeptor verfügbare Fraktion. Etwa 98% des in der Blutbahn vorhandenen Testosterons ist an Proteine gebunden, besonders an das spezifische Transportprotein «Sex Hormone Binding Globulin» (SHBG). Da die Testosteronspiegel in der Blutbahn der Frau vergleichsweise niedrig sind, ist die Bestimmung der freien Testosteronfraktion sehr ungenau. Eine Bestimmung der totalen Testosteronkonzentration wird empfohlen, da diese aufgrund der höheren Konzentrationen besser im Messbereich der Methode liegt und somit reproduzierbarer ist.

Tabelle 1.

Die diagnostischen Kriterien für PCO-S wurden 2003 in einem Konsensusmeeting in Rotterdam von der Europäischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Embryologie (ESHRE) und der Amerikanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) festgelegt:

Oligo- oder Anovulation, erkennbar durch Tempostörungen des Menstruationszyklus, wie Oligo- oder Amenorrhoe.

Hyperandrogenämie und/oder klinische Zeichen einer Androgenenerhöhung (Androgenisierung).

Sonographisch diagnostizierte polyzystische Ovarien (PCO): zwölf oder mehr Follikel mit einem Durchmesser von 2 bis 9 mm pro Ovar und/oder ein Ovar grösser als 10 ml.

Ausgeschlossene Differentialdiagnose: M. Cushing, androgenitales Syndrom (AGS), androgenproduzierender Tumor des Ovars oder der Nebenniere, Medikamente oder Anabolika.



Abbildung 1

Das Erscheinungsbild eines polyzystischen Ovars, wie es bei der vaginalen Ultraschalluntersuchung visualisiert werden kann.

Darüber hinaus gibt die zusätzliche Bestimmung der SHBG-Konzentration Auskunft über das Ausmass der Insulinresistenz, welche eng mit der Ausprägung des PCO-S verbunden ist: Je ausgeprägter die Insulinresistenz, desto weniger SHBG wird in der Leber ausgeschieden. Die früher häufig angewandte Bestimmung der LH-Konzentration, die bei schlanken Frauen mit PCO-S meistens höher ist als die FSH-Konzentration, wurde in den Rotterdamkriterien nicht mehr als diagnostisches Kriterium für PCO-S aufgeführt.

### Insulinresistenz in der Pathogenese des PCO-S

Bei sehr vielen Frauen mit PCO-S besteht eine Insulinresistenz [3]. Insulinresistenz ist ein Zustand, in dem eine physiologische Insulinkonzentration im Blut nicht ausreicht, um im Fettgewebe, in der Muskulatur und in der Leber eine normale metabolische Reaktion auszulösen. Da die Ovarien ebenfalls über Insulinrezeptoren verfügen, bewirkt eine mit der Insulinresistenz ein-

hergehende Hyperinsulinämie dort eine Hyperplasie der Granulosa und mehr noch der Thekazellen. Die Hyperplasie der Theka bewirkt eine lokale Erhöhung der Androgenspiegel, welche das Wachstum der Ovarialfollikel verhindern, so dass sich eine grosse Anzahl Follikel unter der Ovarialkapsel ansammeln und dort in ihrer Entwicklung verharren. So entsteht das morphologische Bild des PCO-S. Obwohl die Insulinresistenz heute ein anerkannter Mechanismus in unserem Verständnis für die Pathogenese des PCO-S darstellt, ist die Bestimmung der Insulinspiegel kein integraler Bestandteil der diagnostischen Kriterien. Der endokrinologisch korrekte Nachweis einer Insulinresistenz ist aufwendig, und in der klinischen Routine nicht durchführbar.

Die Konsequenzen der Assoziation PCO-S und Insulinresistenz sind für die Praxis allerdings von grosser Bedeutung. Die Mehrzahl der Frauen mit PCO-S ist übergewichtig. In dieser Situation ist die Insulinresistenz ausgeprägter und somit steigt auch das Risiko eines metabolischen Syndroms mit Diabetes mellitus Typ 2. Es wird daher empfohlen, im Anschluss an die Diagnose des PCO-S einen oralen Glukose-Toleranztest (OGTT) mit 75 g Glukose durchzuführen [4]. Rund 7,5% der Patientinnen mit PCO-S haben einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2, 31,1% eine gestörte Glukose-Toleranz, gemessen am zweiten erhöhten Glukosespiegel (120 Min. nach Einnahme des Glukosepräparates). Die Durchführung eines OGTT ist besonders wichtig bei Frauen, die sich wegen eines Kinderwunsches vorstellen, da diese sehr häufig in der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes entwickeln. Die Schwangerschaft führt als hormoneller Umstand ebenfalls zur Insulinresistenz, welche sich bei Frauen mit PCO-S zur bereits bestehenden Insulinresistenz addiert.

Möglicherweise sind die hormonellen Veränderungen einer durch ein präexistentes PCO-S der Mutter und durch die in der Schwangerschaft verstärkte Insulinresistenz verantwortlich für die Entwicklung eines PCO-S bei der Tochter. Ein Genotyp konnte für die phenotypische Erscheinung PCO-S trotz jahrelanger Suche in vielen Forschungseinrichtungen nicht identifiziert werden [5]. Trotz der wiederholten Beobachtung einer familiären Häufung gilt heute das Bestehen einer genetischen Veranlagung für PCO-S als unwahrscheinlich. Stattdessen wird heute eine androgenbedingte Prägung des Insulinrezeptorkomplexes und/oder des Hypothalamus während der fötalen Entwicklung diskutiert [6].

Im Tierversuch konnte bei trächtigen Rhesusaffen die Instillation von Testosteron in die Amnionhöhle beim weiblichen Nachwuchs gleichzeitig eine lebenslängliche Umpolung des LH-Pulsmusters und eine Insulinresistenz bewirken [6]. In dieses Bild passt auch die kürzlich veröffentlichte Beobachtung, dass Mütter von Töchtern mit PCO-S häufig eine Hyperandrogenämie und Insulinresistenz aufweisen [7].

## Die Bedeutung der Hyperandrogenämie und Insulinresistenz im weiteren Lebenslauf der Betroffenen

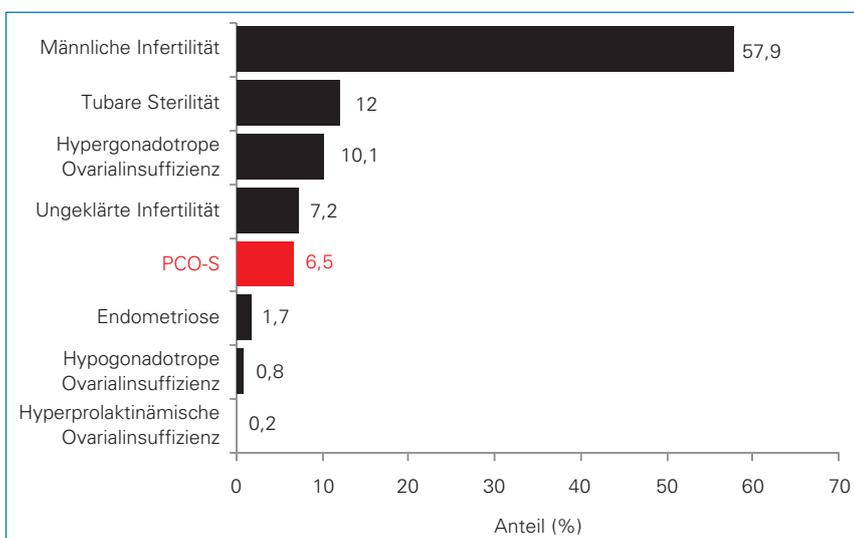
Obwohl der Beweis für einen direkten Zusammenhang zwischen einer erhöhten Androgenexposition weiblicher Feten und der späteren Entwicklung eines PCO-S noch fehlt, haben diese und andere Beobachtungen die althergebrachte Vorstellung widerlegt, dass sich die Problematik des PCO-S ausschliesslich auf die Frau im reproduktionsfähigen Alter beschränkt. So wurde ein Zusammenhang zwischen dem niedrigen Gewicht neugeborener Mädchen, einer übermässigen Adrenarche mit ausgeprägter Hyperandrogenämie und dem späteren Auftreten eines PCO-S hergestellt [8]. Die Spätfolgen des PCO-S sind beschrieben worden und umfassen mit Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus [1, 2] im wesentlichen alle Merkmale des metabolischen Syndroms. Somit muss PCO-S nur als Übergangssyndrom bei der Frau im reproduktionsfähigen Alter betrachtet werden, welches in diesem besonderen Lebensabschnitt zusätzlich die alterstypischen Beschwerden wie Infertilität und Hirsutismus verursacht. Verfolgt man jedoch die gesamte Entwicklung von der Geburt bis zur Menopause, kann man von dem Syndrom «Hyperandrogenämie und Insulinresistenz» sprechen, das in jedem Lebensabschnitt andere, jedoch langfristige, gesundheitlich relevante Symptome verursacht. In diesem Zusammenhang gewinnt die Problematik des PCO-S über die Gynäkologie hinaus Bedeutung für die gesamte Medizin.

## Therapie der hyperandrogenämischen Symptome

Die Dualität der «Hyperandrogenämie und Insulinresistenz» des PCO-S spiegelt sich auch in der Therapie des Symptomkomplexes wieder. Die vielfältigen Symptome der Hyperandrogenämie, wie zum Beispiel Hirsutismus, Akne und andere Symptome, werden bereits seit langem effektiv mit antiandrogenen Medikamenten behandelt. Neben den Antagonisten des Androgenrezeptors, wie Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat und Drosperinon, sind hier auch peroral aufgenommene Östrogene wirksam, wie Ethinylöstradiol oder Östradiolvalerat, da sie die SHBG-Produktion in der Leber stimulieren und dabei die freie Verfügbarkeit der Androgene in der Blutbahn vermindert wird. Eine insulin senkende Medikation, wie Metformin, Rosiglitazon oder Pioglitazon [9], ist trotz nachweisbarer Absenkung der Androgenspiegel für die Behandlung der hyperandrogenämischen Stigmata klinisch wenig wirksam. Ein weiterer Nachteil einer Behandlung des Hirsutismus mit einer insulin senkenden Medikation ist das Fehlen des Verhütungseffektes, welcher durch die Einnahme eines Ovulationshemmers auf der Basis eines antiandrogen wirksamen Gestagens gewährleistet ist. Alle prospektiv durchgeführten Studien mit insulin senkenden Medikamenten, wie Metformin, Rosiglitazon oder Pioglitazon, berichten über ungewollte Schwangerschaften [9].

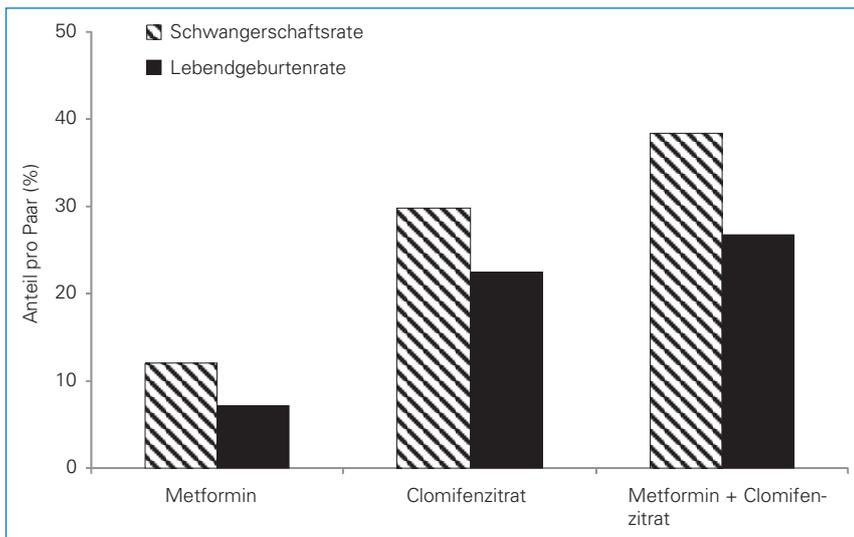
## Therapie des PCO-S bei Kinderwunsch

Aufgrund der Assoziation der chronischen Anovulation mit PCO-S wird die Diagnose PCO-S im Rahmen einer Sterilitätsabklärung häufig gestellt (Abb. 2 ). Seit Jahrzehnten wird in grossem Umfang für diese Indikation das antiöstrogene Präparat Clomifenzitrat eingesetzt, das die endogene Gonadotropinsekretion in der Hypophyse anregt und somit eine Follikelreifung induziert. Eine Behandlung mit Clomifenzitrat ist vergleichsweise kostengünstig, nebenwirkungsarm und verursacht – bei adäquater sonographischer Überwachung – nur selten Mehrlingsschwangerschaften. Allerdings bleibt bei einem signifikanten Anteil (rund 20%) der mit Clomifenzitrat behandelten Frauen mit PCO-S die Follikelreifung aus, so dass diese auf eine wesentlich aufwendigere und komplikationsträchtigere Gonadotropinbehandlung umsteigen müssen. Metformin, das ansonsten für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angewendet wird, senkt bei Frauen mit PCO-S den Anteil der clomifenrefraktären Patientinnen [10]. So wurde der Einsatz des Metformin zur Vorbereitung einer geplanten Behandlung mit Clomifenzitrat begeistert aufgenommen und fand rasch grosse Verbreitung, auch für die Primärbehandlung von PCO-S bei Infertilität. Da diese Praxis auf Studien mit jeweils geringer Fall-



**Abbildung 2**

Häufigkeit der wichtigsten Ursachen von Infertilität. Daten von 475 Frauen, die sich wegen einer ungewollten Kinderlosigkeit in der Kinderwunschsprechstunde der Frauenklinik am Universitätsspital Basel vorstellten.



**Abbildung 3**

Im Vergleich zur Einnahme von Metformin alleine (500 mg täglich) waren sowohl die Schwangerschaftsrate pro Paar als auch die Lebendgeburtenrate pro Paar statistisch signifikant höher bei Einnahme von Clomifenzitrat alleine oder in der Kombination mit Metformin ( $p < 0,01$ ) [12].

zahl beruhte [11], wurde eine grosse multizentrische Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit des Einsatzes von Metformin alleine (208 Patientinnen), Clomifenzitrat alleine (209 Patientinnen) und die Kombination Metformin und Clomifenzitrat (208 Patientinnen) bei PCO-S prospektiv zu evaluieren [12]. Die Lebendgeburtenrate nach Einnahme von Metformin (500 mg pro die) war signifikant niedriger als nach Clomifenzitrat alleine oder nach der Kombinationsbehandlung. Die Kombinationsbehandlung mit Clomifenzitrat und Metformin führt zwar zur höheren Lebendgeburtenrate als nach alleiniger Clomifenzitratgabe (+4,3%), jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Interessant ist, dass die Schwangerschaftsrate nach der Kombinationsbehandlung um fast 10% höher liegt als

nach Clomifenzitratgabe alleine (Abb. 3 [12]). Dieses deutet auf eine höhere Rate an Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft hin. In der genannten Studie wurde die Metformingabe sofort ab dem positiven Schwangerschaftstest abgesetzt. Die Studienergebnisse deuten daraufhin, dass die alleinige Metformingabe kaum wirksam ist und dass derzeit Metformin in der Kombinationsbehandlung «Clomifenzitrat und Metformin» nur bei fehlender Reaktion auf Clomifenzitrat zur Anwendung kommen sollte. Es muss auch darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung von Metformin bei PCO-S hierzulande ein sogenannter «off label use» ist, da es für diese Indikation nicht registriert ist. Obwohl für Metformin in der üblichen Dosierung bislang keinerlei Teratogenizität nachgewiesen wurde, ist es derzeit in der Schwangerschaft kontraindiziert.

## Fazit

Obwohl das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-S) die häufigste endokrine Erkrankung der Frau im reproduktionsfähigen Alter ist, ist das Krankheitsbild heterogen und schlecht definierbar. Tempostörungen im Menstruationszyklus, hyperandrogenämische Stigmata und erhöhte Testosteronspiegel sind zwingende Merkmale des Krankheitsbildes. Bei der Mehrzahl der Betroffenen findet man im Ultraschallbild die typische Anordnung der Ovarialfollikel am Rand der Ovarien. Obwohl eine Insulinresistenz bei sehr vielen Frauen mit PCO-S vorhanden ist, ist die Bestimmung der Insulinkonzentration kein Bestandteil der Diagnostik. Zur symptomatischen Therapie sind antiandrogene und östrogene Substanzen geeignet. Bei Kinderwunsch ist weiterhin Clomifenzitrat für die Umkehrung der chronischen Anovulation zuerst geeignet.

## Literatur

- 1 The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41–7.
- 2 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19–25.
- 3 Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774–800.
- 4 Legro R, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165–9.
- 5 Nam Menke M, Strauss JF third. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:188–204.
- 6 Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update.* 2005;11:357–74.
- 7 Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2006;103:7030–5.
- 8 Ibañez L, Jaramillo A, Enriquez G, Miro E, Loez-Bermejo A, Dunger D, de Zegher F. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Hum Reprod.* 2007;22:395–400.
- 9 Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3835–40.
- 10 Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1876–80.
- 11 Lord JM, Flight IH, Normal RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:951–3.
- 12 Legro RS, Barnhart HX, Schlaff et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551–66.