

Diagnostik des Polycystischen Ovarsyndroms

Diagnostic Procedures in Polycystic Ovary Syndrome

Susanne Hahn¹, Walburga Bering van Halteren², R. Kimmig², K. Mann¹, R. Gärtner³, O. E. Janssen¹

Zusammenfassung: Das Polycystische Ovarsyndrom (PCOS) ist mit einer Inzidenz von über 5 % eine der häufigsten endokrinologisch-/gynäkologischen Erkrankungen. Nach der Konsensus-Konferenz des National Institutes of Health (1990) ist das PCOS definiert als das Vorhandensein einer Oligo- oder Amenorrhoe in Kombination mit einer klinischen und/oder laborchemischen Hyperandrogenämie und dem Ausschluss anderer Erkrankungen der Hypophyse, der Nebenniere und des Ovars. Die ursprünglich namengebenden polycystischen Ovarien (PCO) finden sich nach dieser Definition nur bei 70 % der betroffenen Frauen. Die häufigsten Beschwerden beim PCOS sind Hirsutismus, unerfüllter Kinderwunsch und Adipositas. Bei einem Großteil der Patientinnen besteht eine Störung der Insulinwirkung (Insulinresistenz), die das PCOS mit dem Metabolischen Syndrom (Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, Arteriosklerose) verbindet. Dementsprechend haben Frauen mit PCOS im Laufe ihres Lebens ein erhöhtes Risiko für dessen Folgeerkrankungen: Koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Apoplex und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die komplexe Diagnostik und Differentialdiagnose des PCOS machen eine enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit von Endokrinologen und Gynäkologen erforderlich.

Schlüsselwörter: PCOS; Hyperandrogenämie; Metabolisches Syndrom; Insulinresistenz; β -Zellfunktion; Hirsutismus; Kinderwunsch; Adipositas.

Summary: With an incidence of 5 % of fertile women, polycystic ovary syndrome (PCOS) is among the most common endocrine/gynecological disorders. The National Institutes of Health consensus conference in 1990 de-

fined PCOS as the presence of oligo- or amenorrhea in combination with clinical or biochemical hyperandrogenemia and the exclusion of pituitary, adrenal, or ovarian disease. By this definition, the originally eponymous polycystic ovaries (PCO) are found only in 70 % of affected women. The chief complaints in PCOS are hirsutism, infertility, and obesity. Most patients suffer from defective insulin secretion and insulin resistance: PCOS thus resembles the metabolic syndrome (type 2 diabetes mellitus, hypertension, lipid disorders, atherosclerosis). Accordingly, PCOS patients suffer from sequelae of the latter later in life: coronary artery disease, myocardial infarction, stroke, and peripheral arterial occlusion. The complex diagnostic procedures and differential diagnosis of PCOS require a close interdisciplinary cooperation of endocrinologists and gynecologists.

Keywords: PCOS; hyperandrogenemia; metabolic syndrome; insulin resistance; β -cell function; hirsutism; infertility; obesity.

Pathophysiologie

In der Entwicklung des Polycystischen Ovarsyndroms (PCOS) verstärken sich mehrere endokrine Störungen in einem *circulus vitiosus* [1, 2]. Eine vermehrte LH-Sekretion mit erhöhtem LH/FSH Quotienten führt zu einer vermehrten ovariellen Androgenproduktion. Diese Androgene werden zum Teil im Fettgewebe durch Aromatisierung in Östrogene umgewandelt, die wiederum durch ihre azyklische Bildung und Ausschüttung zu einer gesteigerten hypophysären LH Sekretion führen und so den bestehenden Mechanismus verstärken. Zudem führt die Hyperandrogenämie zur Entwicklung einer Kapselfibrose des Ovars, die zum einen die Ovulation erschwert und zum anderen die zum Follikelwachstum notwendige Wirkung des FSH blockiert. Als weiterer Mechanismus in der Entstehung der Hyperandrogenämie beim PCOS ist die verminderte Bildung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) in der Leber zu nennen, die zu einer Erhöhung biologisch aktiver Androgene führt. Häufig besteht beim PCOS zusätzlich eine sehr ausgeprägte Insulinresistenz [3]. Die Hyperinsulinämie verstärkt die vorbestehende Hyperandrogenämie durch eine Steigerung der ovariellen Androgenproduktion, die durch eine direkte Erhöhung der Cytochrom P 450c17 α -Aktivität hervorgerufen

¹ Klinik für Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen.

² Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen.

³ Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München.

Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. med. Onno E. Janssen, Ltd. Oberarzt der Medizinischen Poliklinik und Klinik für Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, Deutschland.

Tel.: +49 20 17 23 28 54

Fax: +49 20 17 23 59 76

E-mail: onno.janssen@uni-essen.de

homepage: www.endokrinologie.de und www.pco-syndrom.de

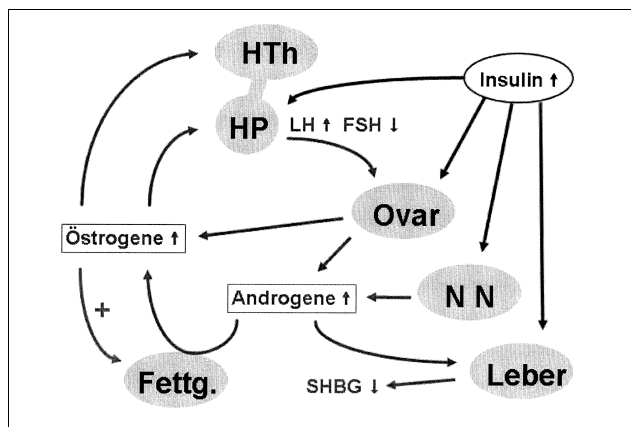


Abbildung 1 Circulus vitiosus des PCOS. Hth = Hypothalamus, HP = Hypophyse, NN = Nebenniere, Fettg. = Fettgewebe, SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin. Erläuterung im Text.

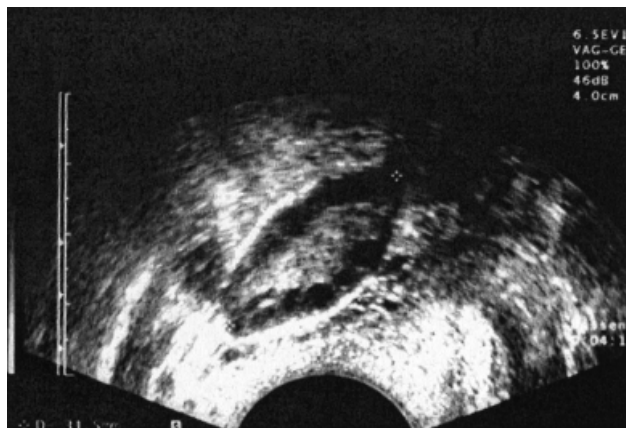


Abbildung 2 Sonographischer Befund bei polycystischen Ovarien.

wird [4]. Die erhöhten Insulinspiegel wiederum steigern die hypophysäre LH-Freisetzung, die ebenfalls am Ovar die Cytochrom P 450c17 α -Aktivität erhöht. In der Leber bewirkt Insulin eine Inhibierung der SHBG-Produktion mit der Folge eines weiteren Anstiegs der freien Androgene (Abb. 1).

Klinische Symptomatik

Patientinnen mit PCOS suchen aufgrund ihres Hirsutismus, der Zyklusstörung und der Adipositas, nicht selten jedoch auch erst aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches ärztlichen Rat. Eine ausführliche Anamnese (Tab. 1) und körperliche Untersuchung (Tab. 2) gehen jeder weiterführenden Labordiagnostik voraus. Zur Quantifizierung des Hirsutismus eignet sich der von Ferriman und Gallwey [5] entwickelte Score (Tab. 3).

Das Polycystische Ovar (PCO) beim PCOS

Bei den ursprünglich namensgebenden polycystischen Ovarien (PCO; Stein und Leventhal, 1935) handelt es sich um nicht-ausgereifte Follikel, die im Rahmen der nicht stattfindenden Ovulation entstehen. PCO lassen sich im Ultraschall am besten mit der Endovaginalsonde nachweisen. Typischerweise findet sich eine Vergrößerung der Ovarien (Longitudinalmaß > 3,5 cm), das Stroma imponiert homogen echoarm und darin finden sich subkapsulär zahlreiche kleine Follikel perlschnurartig angeordnet (Abb. 2). Bei günstigen Untersuchungsbedingungen zeigt sich häufig auch eine verdickte Tunica albuginea als hyperechogener Begrenzungsreflex des Ovars. Aufgrund der Follikelreifungsstörung findet sich im vaginalen Ultraschall auch bei noch bestehender Oligomenorrhoe mitzyklisch selten

Tabelle 1 Anamnese zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des PCOS

Zyklusstörung	Beginn und Verlauf von A- oder Oligomenorrhoe, Einnahme von Kontrazeptiva, Schwangerschafts- und Geburtenanamnese, Kinderwunsch, aktuelle Schwangerschaft, Galaktorrhoe
Pubertätsentwicklung	Größenwachstum, Menarche, Anorexie, Bulimie
Hyperandrogenämie	Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, Haarausfall, sonstige Veränderungen an Haut (trocken?) und Haaren (stumpf?)
Virilisierung (spricht gegen PCOS)	Vergrößerung der Schamlippen, Klitorishypertrophie, Veränderung der Stimmlage
Metabolisches Syndrom	bekannter Diabetes mellitus, Heißhunger, Beginn und Verlauf einer Adipositas, Atherosklerose (koronare Herzkrankheit, Nephrosklerose, Retinopathie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Apoplex), art. Hypertonus, Fettstoffwechselstörung
Allgemeines/Differentialdiagnosen	Leistungsfähigkeit, Muskelkraft, körperliche Bewegung, Leistungssport, schwere körperliche oder seelische Belastung, Sehstörungen (Gesichtsfeldausfälle), Libido
Medikamenten-anamnese	Kontrazeptiva, Antidiabetika, Antihypertonika u. a.
Familienanamnese	PCOS, Metabolisches Syndrom (siehe oben)

Tabelle 2 Klinik des PCOS

Beginn: 15. bis 25. Lebensjahr
 Langsamer Progress
 Zyklusstörung (Oligo- bzw. Amenorrhoe), meist primär
 Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, Alopezie
 Keine Virilisierung
 Adipositas
 Acanthosis nigricans
 Infertilität
 ggf. Schlafapnoe-Syndrom

Tabelle 3 Der Hirsutismus-Score wird nach Ferriman und Gallwey [5] anhand von neun androgensensitiven Hautarealen bestimmt. Eine fehlende Behaarung in den einzelnen Arealen wird jeweils mit 0 bewertet

1. Oberlippe:

- 1) wenig Haare außen
- 2) kleiner Bart außen
- 3) Oberlippenbart fast bis zur Mittellinie
- 4) Bart bis zur Mittellinie

2. Kinn:

- 1) vereinzelt Haare
- 2) Haaransammlung
- 3) fast +
- 4) komplette Haardecke

3. Brust:

- 1) einzelne periareolär
- 2) Haare in der Mittellinie
- 3) 3/4 bedeckt
- 4) komplett bedeckt

4. Rücken:

- 1) einzelne Haare
- 2) mehrere Haare
- 3) fast +
- 4) komplette Haardecke

5. Lenden:

- 1) sakrales Haarpolster
- 2) Polster mit lateraler Ausdehnung
- 3) 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 +
- 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) fast +
- 4) komplette Haardecke

9. Oberschenkel: wie 8.

Die Gesamtpunktzahl beträgt 36,
 Hirsutismus wird bei einem Score > 7 angenommen

Tabelle 4 Referenzbereiche der Hormondiagnostik

LH IU/l	Follikelphase	3–15
	periovulatorisch	20–200
	Lutealphase	5–10
	Postmenopause	> 20
FSH IU/l	Follikelphase	2–10
	periovulatorisch	8–20
	Lutealphase	2–8
	Postmenopause	> 20
E2 ng/l (pmol/l)	Follikelphase	30–300 (110–1100)
	ovulatorisch	100–600 (360–2200)
	Lutealphase	100–300 (360–1100)
	Postmenopause	< 10 (< 37)
		(ng/l × 3,67 = pmol/l)
Testosteron µg/l (nmol/l)	Geschlechtsreife	≤ 0,6 (2,1)
	Postmenopause	≤ 0,8 (2,8)
		(µg/l × 3,47 = nmol/l)
Andro- stendion µg/l (nmol/l)		(µg/l × 3,49 = nmol/l) < 3,0 (10,5)
DHEAS µg/l (nmol/l) [µmol/l]	Geschlechtsreife	≤ 3000 (7700) [7,5]
	Postmenopause	≤ 1200 (3000)
		(µg/l × 2,57 = nmol/l)
17-α-OH- Progesteron µg/l (nmol/l)	Follikelphase	≤ 1,0 (3,5)
	Lutealphase	≤ 13,5 (10,6)
		(µg/l × 3,03 = nmol/l)
SHBG nmol/l		25–120

Tabelle 5 Übersicht der Differentialdiagnostik des PCOS

Diagnose	Diagnostik
Adrenogenitales Syndrom	17-OH Progesteron
Hyperprolaktinämie/Prolaktinom	Prolaktin
Morbus Cushing/Cushing Syndrom	Cortisol Serum + Urin, Dexamethason-Hemmtest
Gonadotrope Hypophysenfunktionsstörung	LH, FSH, Östradiol
Androgenbildende Nebennierentumoren	DHEAS, DHEA, Testosteron
Androgenbildende Ovarialtumore	Testosteron
Primäre Ovarialinsuffizienz	LH, FSH, Östradiol
Postmenopausaler Hirsutismus	LH, FSH, Östradiol
Hypothyreose	TSH, ggf. (f) T ₄ , T ₃

der zur Ovulation herangereifte Follikel. In der Lutealphase ist häufig eine persistierende Follikelzyste (echoleere Struktur mit regelmäßiger Randbegrenzung) oder eine eingeblutete Corpus-luteum-Zyste (teils echoleere, teils echogene Struktur) darstellbar. Die Diagnose PCO erfordert den Nachweis der Stromavermehrung und von mindestens 10 Follikeln mit je etwa 0,8 cm Durchmesser [6]. Nach dieser strengen Definition und der rein biochemischen Definition des PCOS nach den NIH-

Tabelle 6 Bestimmung der Insulinresistenz, Sensitivität und β -Zell-funktion nach HOMA

HOMA IR	=	$[(\text{Nüchterninsulin } \mu\text{U/ml} \times \text{Nüchternglucose mmol/L}) / 22,5]$
HOMA IS	=	$1 / \text{HOMA-IR}$
HOMA β	=	$(20 \times \text{Nüchterninsulin } \mu\text{U/ml}) / (\text{Nüchternglucose mmol/L} - 3,5)$

Kriterien finden sich nur bei 70 % aller PCOS-Patientinnen PCO, umgekehrt sind aber circa 40 % der Frauen mit – z. B. im Rahmen von Screening-Untersuchungen – nachgewiesenen PCO gesund.

Labordiagnostik

Bei Oligomenorrhoe empfiehlt sich als Entnahmezeitpunkt der hormonellen Parameter die frühe Follikelphase (Tag 3.–5.). Die basale Diagnostik umfasst die Bestimmung des LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Androstendion, DHEAS, 17-OH-Progesteron und SHBG im Serum. Die Normwerte sind in Tabelle 4 dargestellt. Beim PCOS findet sich üblicherweise ein erhöhtes LH bei normwertigem FSH, dementsprechend ist der LH/FSH Quotient häufig größer als 2. Das Östradiol ist üblicherweise hochnormal. Die Androgene (Testosteron, Androstendion, DHEAS) sind mäßig erhöht, sehr hohe Werte lassen differentialdiagnostisch an einen androgenbildenden Ovar- oder Nebennierentumor denken.

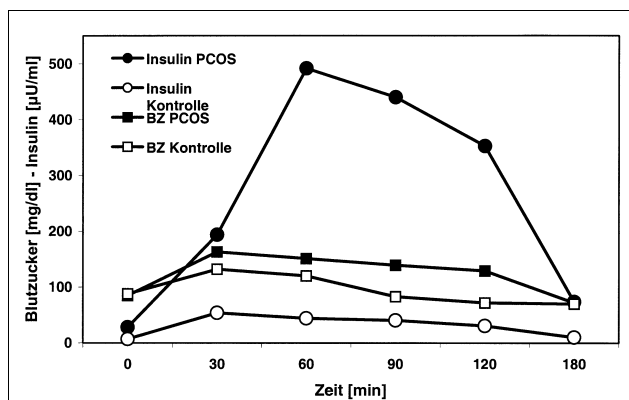


Abbildung 3 Blutzucker und Insulinverlauf nach oralem Glukosetoleranztest bei einer Patientin mit PCOS und einer Kontrollperson. Als Ausdruck der Insulin-Sekretionsstörung findet sich bei der untersuchten PCOS-Patientin (gefüllte Symbole) im Vergleich zur Kontrolle (offene Symbole) ein verspäteter Insulin-Peak (Kreise). Die (kompensierte) Insulinresistenz zeigt sich in der überschießenden und insgesamt massiv erhöhten Insulinausschüttung, dem basal bereits erhöhten Insulinspiegel und der fehlenden Normalisierung nach 180 Minuten. Die Blutzuckerwerte (Quadrate) der PCOS-Patientin liegen etwas höher als bei der Kontrollperson, aufgrund der normalen Basal- und 120-Minuten-Werte besteht aber definitionsgemäß noch eine normale Glukosetoleranz.

Tabelle 7 Parameter des OGTT

Insulinsensitivität	
Parameter	Berechnung
Matsuda-Index = WBIS (Whole Body Insulin Sensitivity)	10 000/ Wurzel aus [Nüchterninsulin $\mu\text{U/ml} \times$ Nüchternglucose mmol/L \times Insulinmittelwert $\mu\text{U/ml} \times$ Glucosemittelwert mmol/L]
QUICKI Quantitative Insulin-sensitivity Check Index	$1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$, I in $\mu\text{U/ml}$ und G in mg/dl
AUC gluc/ AUC ins Area under the curve	AUC gluc/ AUC ins
Nüchtern BZ zu Insulin-Quotient	Blutzucker 0 min/ Insulin 0 min
Belfiore index = $ISI_{(gly)}$	$2 / [(\text{Nüchterninsulin} \times \text{Nüchternglucose}) + 1]$
Bennett index	$1 / \ln(\text{Nüchternglucose}) \times \ln(\text{Nüchterninsulin})$
Mffm/I	$\exp [2,63 - 0,28 \ln(\text{Insulin}) - 0,31 \ln(\text{Triglyceride})]$
Betazellfunktion	
$\Delta I_{30} / \Delta G_{30}$	(Insulin 30 min – Insulin 0 min) pmol/ (Glucose 30 min – Glucose 0 min) mmol
Insulinogenic Index	$\Delta \text{AUC ins} / \Delta \text{AUC gluc}$ (AUC nur bis 120 min)

Das SHBG ist üblicherweise niedrig, so dass das freie Testosteron und der Androgenindex häufig deutlich erhöht sind. Besonders bei Patientinnen mit Kinderwunsch empfiehlt sich auch die Bestimmung des post-ovulatorischen Progesterons: Aufgrund der fehlenden Follikelreifung sind die Progesteronwerte beim PCOS typischerweise niedrig, der Nachweis normaler Progesteronspiegel in der Lutealphase macht das Vorliegen eines PCOS unwahrscheinlich. Beim 17-OH-Progesteron findet sich im Nachweis erhöhter Werte eine Überlappung mit dem heterozygoten adrenogenitalen Syndrom (hAGS, siehe unten). Da das PCOS definitionsgemäß eine Ausschlussdiagnose ist, sind entsprechende weiterführende Laborbestimmungen unerlässlich (Tab. 5). Zusätzlich zur Hormondiagnostik sollte, insbesondere hinsichtlich des oftmals begleitenden Metabolischen Syndroms, eine Bestimmung der Blutfettwerte erfolgen.

Diagnostik der Insulinresistenz beim PCOS

Nachdem verschiedene internationale Pilotstudien einen günstigen Effekt des Metformins und anderer Insulinsensitizer (Glitazone) auf die Hyperandrogenämie und

Zyklusregulierung beim PCOS gezeigt haben, gewinnt diese neue Therapieoption zunehmend an Bedeutung (Reviews in [7, 8]; siehe auch: www.pco-syndrom.de). Zur Indikationsstellung und zur Abschätzung des zu erwartenden Therapieerfolges sollte das Ausmaß der Insulinresistenz bei Diagnosestellung und im Verlauf bestimmt werden. Dazu eignet sich der Homeostasis Model Assessment-Test (HOMA) [9, 10], der mit der Bestimmung der Nüchternwerte für Blutzucker und Insulin auskommt (Tab. 6) und Anhaltswerte zur Beurteilung der Insulinresistenz (HOMA-IR), der Insulinsensitivität (HOMA-IS = Kehrwert des HOMA-IR) und der β -Zellfunktion (HOMA- β) liefert.

Die zusätzliche Durchführung eines oralen Glucosetoleranztestes liefert wertvolle zusätzliche Informationen über die Kinetik des Insulinanstieges und über das Vorliegen einer pathologischen Glucosetoleranz oder eines bereits manifesten Diabetes mellitus. Nach Gabe einer definierten Testlösung mit 75 g Glucose erfolgt zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten die Bestimmung der Blutzucker, Insulin und C-Peptidwerte. Eine pathologische Glucosetoleranz liegt bei einem 2-h OGTT Blutzucker zwischen 140 und 200 mg/dl vor. Ein Diabetes mellitus liegt ab Werten von 200 mg/dl vor. Das Risiko bei PCOS bis zum 65. Lebensjahr eine pathologische Glucosetoleranz zu entwickeln liegt bei 35 %, einen Diabetes zu entwickeln bei 10 % [11]. Typische Beispiele eines OGTT bei gesunden Frauen und PCOS-Patientinnen zeigt Abbildung 3.

Die Kriterien für eine Insulinresistenz im OGTT mit dem Vorliegen erhöhter basaler und maximaler Insulinspiegel sowie eines verzögerten Insulin-Anstiegs und Abfalls finden sich in sehr unterschiedlicher Ausprägung. Aufgrund der großen intra- und interindividuellen Schwankungsbreite der Insulin- und Blutzuckerwerte wurden verschiedene Umrechnungsverfahren entwickelt, die im Vergleich mit Kontrollkollektiven eine standardisierte Auswertung ermöglichen. Als Auswahl sind in Tabelle 7 die Berechnungen für den Matsuda-Index (auch WBIS: whole body insulin sensitivity) [12], den QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) [13], die Bestimmung des Insulin- und Blutzucker-Flächenintegrals (area under the curve = AUC) sowie des Nüchternblutzucker zu Nüchterninsulin-Quotienten, der Belfiore-Index [14], der Bennett-Index [15] und der MffM/I-Index [16] zur Abschätzung der Insulinsensitivität und zwei Formeln zur Abschätzung der β -Zellfunktion (dI/dG = Quotient des Insulinanstiegs durch Glucoseanstieg in den ersten 30 Minuten des OGTT und der Insulinogenic Index) dargestellt. Bei der Anwendung dieser Berechnungen muss ggf. auf die entsprechenden Umrechnungsfaktoren geachtet werden (Insulin von $\mu\text{U/ml}$ in $\text{pmol/L} \times 7,18$; Triglyceride von mg/dl in $\text{mmol/L} \times 0,0113$).

Bei normalgewichtigen gesunden Menschen wird im Mittel ein QUICKI von 0,38, ein HOMA-IR von 1 und ein HOMA- β von 100 % erwartet [9]. Bei Adipösen (kaukasische Weiße) wurde im Mittel ein HOMA-IR von 2,1, eine β -Zellfunktion von 229 % und

eine dI/dG von 219 beschrieben [17]. In einem Patientenkollektiv mit pathologischer Glucosetoleranz zeigt sich ein HOMA-IR von 4,3, eine β -Zellfunktion von 240 % und eine dI/dG von 156. In der Gruppe der Typ 2-Diabetiker lagen die Mittelwerte bei HOMA-IR 8,3, β -Zellfunktion 203 % und dI/dG 90 [17].

Die Insulinresistenz kann auch mit kontinuierlichen Untersuchungsverfahren, so z. B. mit dem allgemein als Goldstandard angesehenem, in verschiedenen Modifikationen durchgeführten **Glucose-Clamp-Test** ([18] Insulin i.v. $120 \text{ mU/m}^2 \times \text{min}$ für 4 Stunden, gleichzeitig Kaliumsubstitution, alle 5–10 min Glucosemessung, 20 % Glucoseinfusion um die Blutzuckerwerte auf dem Ausgangsniveau zu halten, alle 20–30 min Insulinmessung), dem **IVGTT** ([10] Glucose-Bolusgabe über 5 min, Insulininfusion nach 20 min, Blutabnahme zu verschiedenen Zeitpunkten, insgesamt 30 Mal jeweils für Glucose und Insulin) und dem **CIGMA-Test** ([10] Glucoseinfusion $180 \text{ mg}/(\text{min} \times \text{m}^2)$ über 120 min (5 mg/kg/min), Blutabnahme zu den Zeitpunkten 0', 50', 55', 60', 110', 115' und 120' für Glucose, Insulin und C-Peptid) erfolgen, deren Durchführung für die Praxis zu aufwendig und nur für wissenschaftliche Fragestellungen interessant ist. Die Ergebnisse aus den Berechnungen des OGTT sind genauso aussagekräftig wie die des Glucose-Clamp [13]. HOMA und CIGMA sind besser zur Beurteilung der β -Zellaktivität als der IVGTT [10].

Genetische Untersuchungen

Das PCOS zeigt eine familiäre Häufung, so dass eine genetische Komponente in der Ätiologie dieser Erkrankung anzunehmen ist. Bei den bisher untersuchten Kandidatengenomen fanden sich nur relativ schwache Assoziationen, so dass sich derzeit noch keine allgemein gültigen prognostischen oder therapeutischen Konsequenzen ergeben [19–21].

Differentialdiagnose

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

In etwa 5 % aller hirsuten Frauen findet sich ein nicht klassischer 21-Hydroxylasemangel (late onset AGS). Die 11 β -Hydroxylase und 3 β -Hydroxylasedefekte sind sehr selten und bedürfen einer aufwendigen Diagnostik, so dass ein Routine-Screening in der Regel nicht erfolgt. Zum Nachweis des 21-OH Defektes wird (möglichst in der Follikelphase) ein ACTH-Test mit Bestimmung des 17-OH-Progesterons vor und 1 Stunde nach Gabe von 250 μg synthetischem ACTH durchgeführt. Bei einem heterozygoten AGS zeigt sich ein überschießender Anstieg des 17-OH-Progesterons auf Werte $>4 \text{ ng/ml}$ ($\Delta > 2,5$), bei einem meist ebenfalls erhöhten Progesteron-Basalwert. Nach neuen Untersuchungen [22] können sich auch beim PCOS pathologische basale und stimulierte 17-OH Progesteronwerte

zeigen, so dass gegebenenfalls eine definitive Klärung nur durch eine molekularbiologische Diagnostik mit dem Nachweis einer Mutation im 21-Hydroxylase-Gen (CYP21B) erbracht werden kann.

Hyperprolaktinämie

Bei ca. 20 % der Frauen mit einer Amenorrhoe ist eine Hyperprolaktinämie die Ursache. Ein erhöhter Prolaktinspiegel kann bei Mikro- oder Makroprolaktinomen, Begleithyperprolaktinämie bei Hypophysenadenomen oder in seltenen Fällen bei einer primären Hypothyreose dokumentiert werden. Medikamentös induzierte Hyperprolaktinämien unter der Einnahme von Neuroleptika (z. B. Haloperidol), Antihypertensiva (z. B. Reserpin), Motilitätsmittel (z. B. Metoclopramid) oder Östrogenpräparaten sind anamnestisch auszuschließen. Eine Manipulation im Bereich der Brust sollte vor Abnahme der Blutprobe vermieden werden. Prolaktinwerte bis 25 ng/ml sind als normal anzusehen. Serumwerte > 300 ng/ml entsprechen einer echten Hyperprolaktinämie bei Prolaktinom. Dank der Weiterentwicklung bildgebender Verfahren lassen sich heute kernspintomographisch auch kleine Adenome detektieren. Der TRH-Test und der Metoclopramidtest haben an Bedeutung verloren, können jedoch bei grenzwertigen Prolaktinspiegeln differentialdiagnostisch von Bedeutung sein. Ein Prolaktinanstieg um das 2- bis 5-fache 30 Minuten nach Injektion von 200 µg TRH i. v. ist ein Hinweis für eine sekundäre Hyperprolaktinämie, ein fehlender Prolaktinanstieg lässt auf eine autonome Prolaktinsekretion schließen.

Hypocortisolismus

(Morbus Cushing oder Cushing Syndrom)

Die häufigste Ursache des endogenen Hypocortisolismus ist der hypothalamisch-hypophysäre Morbus Cushing (ca. 70 %), das Cortisol-produzierende Nebennierenadenom sowie die ektope ACTH-Produktion ist mit ca. 20 % bzw. 10 % selten. Zum Ausschluss aller dieser Formen wird zunächst ein niedrigdosierter Dexamethasonhemmtest (Dexa-Kurztest) durchgeführt. Die Patientin nimmt dazu gegen 23:00 Uhr 2 mg Dexamethason ein. Am darauffolgenden Morgen wird um 8:00 Uhr ein basaler Cortisolwert im Serum bestimmt. Ein Cortisolwert von < 1,8 µg/dl schließt ein Cushing Syndrom/M. Cushing aus. Alternativ kann das nächtliche (24:00 Uhr) Cortisol im Blut oder Speichel bestimmt werden. Bei einem Wert unterhalb 5,2 µg/dl, entsprechend 140 nmol/L, ist ein Hypocortisolismus mit 98 % Spezifität und > 99 % Sensitivität ausgeschlossen. Die Bestimmung des 24-h-Urincortisols ist zur Ausschlussdiagnostik nicht geeignet, da auch bei Patienten mit dem sogenannten „Pseudo-Cushing“, z. B. PCOS, Essstörungen, endogener Depression, C2-Abusus etc. erhöhte Spiegel gefunden werden.

Gonadotrope Hypophysenfunktionsstörung

Zur Diagnosestellung einer gonadotropen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, z. B. im Rahmen eines Hypophysenadenoms oder Sheehan-Syndroms, gehört der

LHRH-Test, falls sich in der basalen Hormondiagnostik im Verhältnis zum Östradiol zu niedrige LH- und FSH-Werte zeigen. Zum Zeitpunkt 0 min erfolgt die Bestimmung der basalen Gonadotropine. Dann folgt die i. v. Injektion von 100 µg LHRH als Bolus und eine weitere Blutabnahme nach 30 Minuten. Lässt sich ein LH-Anstieg auf das 3-fache des Basalwertes und ein FSH-Anstieg auf das 2-fache des Basalwertes nachweisen, so kann eine gonadotrope HVL-Insuffizienz ausgeschlossen werden. Ein unzureichender FSH-Anstieg bei normalem LH-Anstieg ist nicht unbedingt als pathologisch zu werten. Andererseits spricht ein überschießender LH Anstieg mit einem LH/FSH Quotienten von > 3 für das Vorliegen eines PCOS.

Androgenbildende Nebennierentumore

Bei stark erhöhten adrenalen Androgenen und ausgeprägter Klinik im Sinne von Virilisierungserscheinungen (z. B. Klitorishypertrophie, vermehrte Libido, Tieferwerden der Stimmlage etc.) muss an einen androgenbildenden Tumor gedacht werden. Androgen-sezierende Adenome sind extrem selten. Betroffene Patientinnen haben erhöhte Androgenkonzentrationen, die sich durch Dexamethason nicht supprimieren lassen. Dieses Phänomen kann ebenfalls bei den androgenbildenden Nebennierenkarzinomen beobachtet werden, die fast immer deutlich erhöhte DHEA und DHEAS-Werte aufweisen. Eine DHEAS Konzentration von > 5000 µg/dl macht das Vorliegen eines androgenbildenden Nebennierentumors wahrscheinlich. Das 17-Ketosteroid und das Cortisol im Urin zeigen sich bei malignen Nebennieren-Prozessen häufig erhöht. Im Dexamethason-Kurztest mit 2 mg zeigt sich bei einer autonomen adrenalen DHEAS Produktion keine adäquate Suppression auf Werte < 50 % des Ausgangswertes. Verschiedentlich wird zur Diagnosestellung ein Langzeit-Suppressionstest empfohlen, da DHEAS und Testosteron unter Dexa-Gabe nur sehr langsam abfallen. Diskrete DHEAS-Erhöhungen finden sich nebenbefundlich beim PCOS. Zur weiteren Abklärung wird eine Bildgebung (Ultraschall, CT, MR) und ggf. eine selektive Venenkatheterisierung durchgeführt.

Androgenbildende Ovarialtumore

Pathognomonisch für diese Form der Hyperandrogenämie ist eine rasch progrediente, sprunghafte klinische Symptomatik mit ausgeprägtem Hirsutismus. Laborchemisch lassen sich massiv erhöhte Testosteron und Androstendionwerte dokumentieren. Tumorverdacht besteht bei Testosteronwerten > 2,0 µg/l. Ursächlich können Sertolizell-, Leydigzell- oder gemischtzellige Tumore vorliegen. 90 % dieser Ovarialtumore sind gutartig. Zur weiteren Abklärung ist eine bildgebende Diagnostik (Ultraschall, CT, MR) bzw. eine explorative Laparoskopie, ggf. auch eine selektive Venenkatheterisierung indiziert.

Primäre Ovarialinsuffizienz

Bei einer primär ovariell bedingten Amenorrhoe zeigt sich die typische Labor-Konstellation eines hyper-

gonadotropen Hypogonadismus mit erhöhten Gonadotropinen bei gleichzeitig erniedrigtem Östradiol. Eine Manifestation im Rahmen einer Polyglandulären Autoimmun-Endokrinopathie (PGA) muss in Betracht gezogen werden.

Postmenopausaler Hirsutismus

Dem postmenopausalen Hirsutismus liegt ein relatives Übergewicht der C 19-Steroide (Testosteron, DHEAS) gegenüber den C 18-Steroiden (Östron) zugrunde. Zudem zeigt sich typischerweise die Hormonkonstellation eines hypergonadotropen Hypogonadismus.

Hypothyreose

Eine Hypothyreose ist nicht selten Ursache einer Oligo- oder Amenorrhoe und zudem mit einer Inzidenz von ca. 2 % eine häufige Erkrankung erwachsener Frauen. Zum Ausschluss einer Hypothyreose ist die Bestimmung des basalen TSH-Wertes im Normalfall ausreichend. Es empfiehlt sich jedoch die zusätzliche Bestimmung des freien Thyroxins (fT4) um gegebenenfalls die seltene thyreotrope Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nicht zu übersehen. Patientinnen mit PCOS zeigen eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Autoimmunthyreoiditiden. Diesbezüglich kann bei PCOS-Patientinnen neben der Überprüfung der Schilddrüsenfunktion ggf. auch die Bestimmung der Schilddrüsenantikörper (TPO-AK und Tg-AK) und die Durchführung einer Sonographie erforderlich sein.

Andere Differentialdiagnosen

Im Falle einer Amenorrhoe muss differentialdiagnostisch bei entsprechender Anamnese eine Postpill-Amenorrhoe oder eine Essstörung (Anorexia nervosa) in Betracht gezogen werden.

Ausblick

Die bis dato in der Behandlung des PCOS zur Verfügung stehenden pharmakologischen Therapiemöglichkeiten sind, insbesondere in Hinblick auf einen unerfüllten Kinderwunsch, oftmals unzureichend und bedeuten für die betroffenen Patientinnen nicht selten eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Metformin und andere Insulinsensitizer bieten aufgrund ihres möglicherweise kausalen Wirkansatzes einen neuen effektiven Therapieansatz in der Behandlung des PCOS. Nach der klinischen und laborchemischen Diagnosesicherung des PCOS durch einen Gynäkologen sollte in Kooperation mit einem Endokrinologen die Prüfung der Insulinresistenz und des Glucosestoffwechsels erfolgen, um der Patientin diese alternative oder zusätzliche Therapieoption in Aussicht zu stellen. Desweiteren sollte bereits frühzeitig eine Therapie des metabolischen Syndroms eingeleitet werden, um kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen.

Literatur

1. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401–19.
2. Kovacs G, Wood C. The current status of polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:65–8.
3. Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2027–31.
4. Sozen I, Arici A. Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:321–8.
5. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440–47.
6. Fox R, Hull M. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Ann N Y Acad Sci* 1993;687:217–23.
7. Awartani K, Cheung A. Metformin and polycystic ovary syndrome: a literature review. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:393–401.
8. Legro R. Polycystic ovary syndrome. Long term sequelae and management. *Minerva Ginecol* 2002;54:97–114.
9. Hermans M, Levy J, Morris R, Turner R. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999;42:678–87.
10. Hermans M, Levy J, Morris R, Turner R. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999;48:1779–86.
11. Legro R. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:99–109.
12. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462–70.
13. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–10.
14. Belfiore F, Iannello S, Camuto M, Fagone S, Cavaleri A. Insulin sensitivity of blood glucose versus insulin sensitivity of blood free fatty acids in normal, obese, and obese-diabetic subjects. *Metabolism* 2001;50:573–82.
15. Anderson R, Hamman R, Savage P, Saad M, Laws A, Kades W, Sands R, Cefalu W. Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from frequently sampled intravenous glucose tolerance (FSIGT) tests. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:724–32.
16. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care* 2001;24:460–64.
17. Haffner S, Miettinen H, Stern M. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20:1087–92.
18. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214–23.
19. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF, 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8573–8.
20. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7:3–7.
21. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001;7:405–10.
22. Witchel S, Aston C. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1315–17.