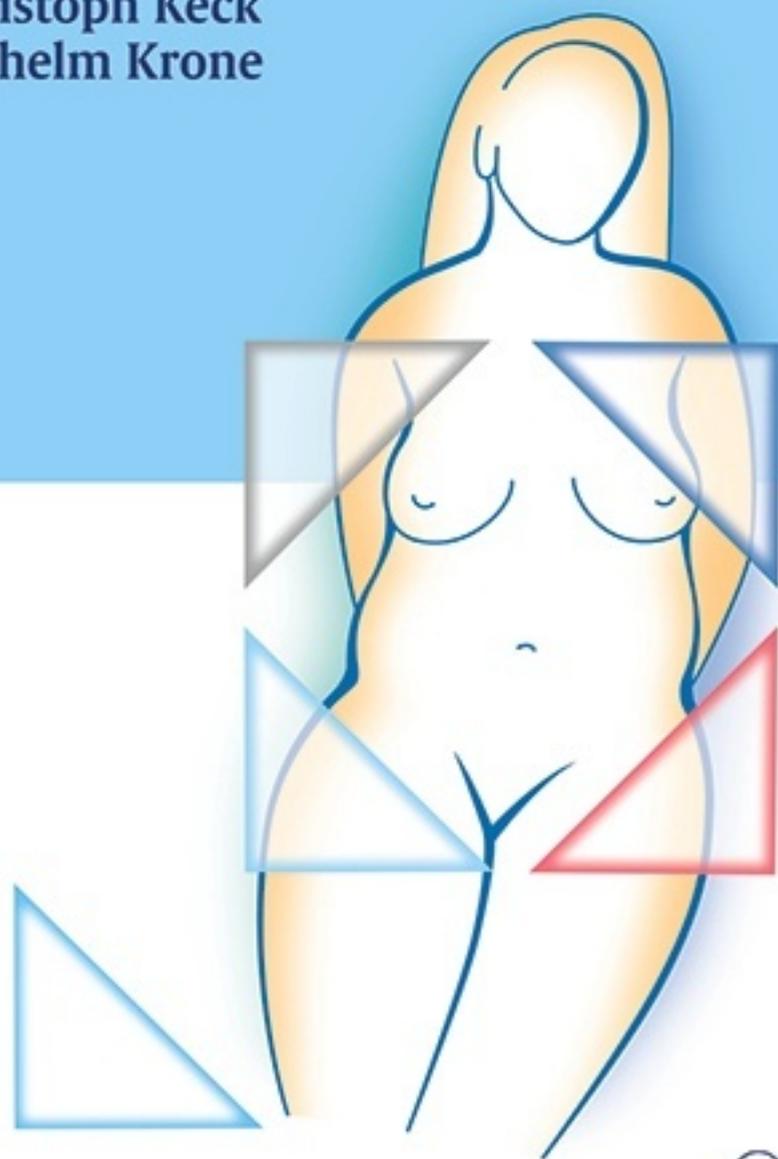


Das Syndrom der polyzystischen Ovarien

Interdisziplinäre Konzepte zu Diagnostik und Therapie des PCOS

Herausgegeben von
Christoph Keck
Wilhelm Krone



Thieme

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien

Interdisziplinäre Konzepte zu Diagnostik
und Therapie des PCOS

Herausgegeben von

Christoph Keck
Wilhelm Krone

Mit Beiträgen von

S. Benson	M. Möhrenschrager
S. Elsenbruch	A. Schinner
I. Gouni-Berthold	C. Tempfer
C. Keck	S. Wiedenmann
F.-M. Köhn	A. Wirth
W. Krone	

33 Abbildungen
19 Tabellen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

*Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 1. Aufl., 2011 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Deutschland
Telefon: +49/(0)711/8931-0
Unsere Homepage: www.thieme.de

Printed in Germany

Redaktion: Claudia Franke, RossaMedia GmbH, Erding
Zeichnungen: Gay & Sender, Bremen
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlaggrafik: Martina Berge, Bad König
Satz: Mitterweger & Partner GmbH,
Plankstadt, gesetzt auf 3B2
Druck: AZ-Druck und Datentechnik GmbH,
Kempten

ISBN 978-3-13-145611-3 1 2 3 4 5 6
Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-166971-1

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Das Syndrom der Polyzystischen Ovarien (PCOS) gehört zu den häufigsten Endokrinopathien der Frau. Nach realistischen Schätzungen sind in Mitteleuropa 5-10% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter betroffen. Trotz intensiver Forschung ist es bis heute nicht gelungen, die Pathophysiologie der Erkrankung aufzuklären. So scheinen zwar genetische Faktoren vorzuliegen, die zu einer Prädisposition für das PCOS führen, jedoch fehlt der Nachweis des „Primum movens“.

Äußere Faktoren tragen sicher zur Ausprägung des Krankheitsbildes bei, so lässt sich durch die weltweite Zunahme der Adipositas auch eine höhere Prävalenz des PCOS nachweisen.

Die Behandlung des PCOS kann per definitionem nicht kausal erfolgen, sondern allenfalls symptomatisch. Das heutige Verständnis des Krankheitsbildes legt einen interdisziplinären Therapieansatz nahe. Die Behandlungsstrategie richtet sich dabei nach der Ausprägung der Symptomatik und nach dem Therapieziel: So muss zur Erfüllung des Kinderwunsches bei Anovulation ein anderes Vorgehen gewählt werden als zur Behandlung eines ausgeprägten Hirsutismus etc.

In dem vorliegenden Buch haben wir das Krankheitsbild der Polyzystischen Ovarien aus verschiedenen Blickrichtungen betrachtet. So werden zunächst in separaten Kapiteln die internistischen, gynäkologischen sowie dermatologischen und psychologischen Aspekte besprochen. Das Anliegen ist jedoch, diese unterschiedlichen Blickrichtungen zusammenzuführen und Ihnen damit einen Leitfaden für die Diagnostik und Therapie dieses häufigen Krankheitsbildes in Ihrer täglichen Praxis zur Verfügung zu stellen. Durch die Schilderung aus der Sicht betroffener Frauen (s. Kapitel 7) wird einmal mehr deutlich, dass großer Handlungsbedarf besteht, um Frauen, die am PCO-Syndrom leiden, eine adäquate medizinische Behandlung zukommen zu lassen. Dies dient sowohl zur Besserung akuter Symptome als auch zur Vermeidung der potenziellen langfristigen Folgen der Erkrankung.

Juni 2011

Prof. Dr. med. C. Keck
Prof. Dr. med. W. Krone

Anschriften

Dr. rer. medic. Sven Benson
Institut für Medizinische Psychologie
und Verhaltensimmunbiologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Prof. Dr. phil. Sigrid Elsenbruch
Institut für Medizinische Psychologie
und Verhaltensimmunbiologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Prof. Dr. Ioanna Gouni-Berthold
Zentrum für Endokrinologie,
Diabetologie und Präventivmedizin (ZEDP)
Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Prof. Dr. med. Christoph Keck
Endokrinologikum Hamburg
Lornsenstr. 4-6
22767 Hamburg

Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn
Andrologikum München
Burgstr. 7
80331 München

Prof. Dr. med. Wilhelm Krone
Zentrum für Endokrinologie,
Diabetologie und Präventivmedizin (ZEDP)
Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Dr. med. Matthias Möhrensclager
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Hochgebirgsklinik Davos
Herman Burchard Strasse 1
7265 Davos Wolfgang
Schweiz

Anja Schinner
PCOS Selbsthilfe Deutschland e.V.
Postfach 120221
45312 Essen

Prof. Dr. med. Clemens Tempfer
Frauenklinik
Marienhospital Herne
Universitätsklinikum der Ruhr-Universität
Bochum
Hölkeskampring 40
44625 Herne

Dr. med. Sabine Wiedenmann
Zentrum für Endokrinologie,
Diabetologie und Präventivmedizin (ZEDP)
Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Prof. Dr. med. Alfred Wirth
Sonnenhang 1a
49214 Bad Rothenfelde

Inhaltsverzeichnis

1	Das Syndrom der polyzystischen Ovarien	1
	<i>C. Tempfer</i>	
1.1	Epidemiologie und Klassifikation ...	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Pathophysiologie	3
1.2	Genetik	6
2	Metabolische Aspekte des PCOS	11
	<i>I. Gouni-Berthold, S. Wiedenmann, W. Krone</i>	
2.1	Einleitung	11
2.2	Gründe für Hyperandrogenämie und/oder Zyklusstörungen außer PCOS	12
2.2.1	Schilddrüsenerkrankungen	12
2.2.2	Hyperprolaktinämie	12
2.2.3	Kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH)	12
2.2.4	Cushing-Syndrom	13
2.2.5	Androgensezernierende Tumoren ...	13
2.3	Pathophysiologie des PCOS	13
2.4	Metabolische Folgen des PCOS ...	16
2.4.1	Insulinresistenz, pathologische Glukosetoleranz und Diabetes mellitus Typ 2	16
2.4.2	Dyslipidämie	17
2.4.3	Arterielle Hypertonie	22
2.4.4	Übergewicht und Körperfettverteilung	23
2.4.5	Kardiovaskuläre Erkrankungen	24
2.5	Therapie der metabolischen Aspekte des PCOS	26
2.5.1	Insulinsensitizer	26
2.5.2	Auswirkungen der verschiedenen Therapieformen bei PCOS auf den Fettstoffwechsel	30
2.5.3	Empfehlungen für Kliniker	39
2.6	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	39
2.7	Behandlung des PCOS mittels Lifestyle-Veränderung, Antiadiposita und Adipositaschirurgie	40
	<i>A. Wirth</i>	
2.7.1	Auswirkungen einer Ernährungsumstellung (Reduktionskost)	40
2.7.2	Bedeutung von körperlicher Aktivität	42
2.7.3	Kombinationstherapie aus Reduktionskost und Bewegungstherapie	43
2.7.4	Antiadiposita bei PCOS	43
2.7.5	Bariatrische Operation als therapeutische Option	44
2.7.6	Schlussbetrachtung	46

3 Ovarielle Aspekte	49		
<i>C. Keck</i>			
3.1 Einleitung	49	3.4.3 Insulinsensitizer zur Behandlung des PCOS	67
3.2 Klinische Leitsymptome und Pathophysiologie	49	3.4.4 Ovarielle Stimulation	76
3.2.1 Sonografische Befunde	49	3.4.5 Operative Maßnahmen zur Verbesserung der Fertilität bei Frauen mit PCOS	83
3.2.2 Blutungsstörungen	50	3.4.6 In-vitro-Maturation beim PCOS	85
3.2.3 Hyperandrogenämie/ Hyperandrogenismus	51	3.5 Schwangerschaft und PCOS	87
3.2.4 Hypothalamus-Hypophysen- Ovar-Achse	52	3.5.1 Abortrisiko	87
3.2.5 Bedeutung des endogenen Opioidsystems in der Pathogenese des PCOS	53	3.5.2 PCOS und Gestationsdiabetes	88
3.2.6 Anti-Müller-Hormon (AMH)	53	3.5.3 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	89
3.2.7 Hyperinsulinämie	56	3.5.4 Zusammenfassung	89
3.3 Rationelle Diagnostik des PCOS ...	57	3.6 Besonderheiten bei Frauen mit PCOS in der Postmenopause	90
3.3.1 Heterogenität des PCOS	59	3.6.1 Der Androgenstoffwechsel in der Perimenopause	90
3.3.2 Das PCOS bei der jungen Frau	60	3.6.2 Zyklusstörungen	91
3.3.3 Leptin	61	3.7 Langzeitriskien des PCOS	91
3.4 Therapie des PCOS aus gynäkologischer Sicht	61	3.7.1 PCOS und Karzinomrisiko	91
3.4.1 Einführung	61		
3.4.2 Gewichtsregulation/ Lifestyle-Modifikation	64		
4 Dermatologische Aspekte bei PCOS	98		
<i>M. Möhrenschrager, F.-M. Köhn</i>			
4.1 Einleitung	98	4.3.3 Klinik	105
4.2 Hirsutismus	98	4.3.4 Therapie	105
4.2.1 Definition	98	4.4 Androgenetische Alopezie	107
4.2.2 Klinik	98	4.4.1 Definition und Klinik	107
4.2.3 Pathogenese	99	4.4.2 Pathogenese	107
4.2.4 Therapie	99	4.4.3 Therapie	108
4.3 Acne vulgaris	104	4.5 Acanthosis nigricans	109
4.3.1 Definition	104	4.5.1 Definition und Klinik	109
4.3.2 Pathophysiologie	104	4.5.2 Therapie	109

5	Psychische Aspekte des PCOS	112		
	<i>S. Elsenbruch, S. Benson</i>			
5.1	Allgemeine Einführung	112	5.4	Sexualität
				119
5.2	Lebensqualität	112	5.5	Infertilität und unerfüllter Kinderwunsch
				119
5.2.1	Konzept der Lebensqualität	112	5.6	Arzt-Patienten-Interaktion und therapeutische Implikationen
5.2.2	Lebensqualität beim PCOS	113		119
5.2.3	Determinanten der gesundheits- bezogenen Lebensqualität beim PCOS	114	5.6.1	Hinweise zur Diagnostik
				120
5.3	Befindlichkeitsstörungen und psychiatrische Komorbidität	114	5.6.2	Therapeutische Implikationen
				120
5.3.1	Depressivität	115		
5.3.2	Angst	116		
5.3.3	Essstörungen	118		
5.3.4	Schlussfolgerungen	118		
6	Aspekte von Betroffenen	123		
	<i>A. Schinner</i>			
6.1	Wege bis zur Diagnose	123	6.2.3	PCOS und Kinderwunsch
				129
6.2	Alltag	125	6.2.4	PCOS in der Selbsthilfe
				130
6.2.1	Tag der Diagnose	127	6.3	Frustrationen und Hoffnung
6.2.2	Nach der Diagnose	128		131
7	Anhang: Interessante Weblinks	132		
7.1	Selbsthilfe	132	7.3	Gesellschaften und Organisationen
				132
7.2	Medizinische PCOS-Informationen	132		
Sachverzeichnis		133		

Abkürzungen

17-OHP	17-Hydroxyprogesteron	GPRC	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A	GSK	Glykogensynthasekinase
ACTH	Kortikotropin	GTP	Guanosintriphospat
AES	Androgen Excess Society	HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
AFC	Antral Follicle Count	hCG	Humanes Choriogonadotropin
AGS	Adrenogenitales Syndrom	HDL	High density lipoprotein
AI	Aromatase-Inhibitoren	HL	Hepatische Lipase
AMH	Anti-Müller-Hormon	hMG	humanes Menopausengonadotropin
AMPK	5'-AMP-aktivierte Proteinkinase	HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
AN	Acanthosis nigricans	HOMA	homeostasis model assessment
AND	Androstendion	HSL	hormonsensitive Lipase
Apo	Apolipoprotein	ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
AR	Adrenozeptor	IDL	intermediate density lipoprotein
AUC	area under curve (statistischer Wert)	IGF	Insulin-like growth factor
BDI	Beck-Depressions-Inventar	IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	IGT	Impaired glucose tolerance (pathologische Glukosetoleranz)
BMI	Body-Mass-Index	IPL	Intense pulsed light
CAC	coronary artery calcification	IR	Insulinrezeptor
CAH	kongenitale adrenale Hyperplasie	IRS	Insulinrezeptorsubstrat
CE	Cholesterinester	IU	International units
CETP	Cholesterinester-Transferprotein	IUP	Intrauterinpeessar
CI	Konfidenzintervall	IVF	In-vitro-Fertilisation
CRP	C-reaktives Protein	ivGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
CT	Computertomografie	IVM	In-vitro-Maturation
DCI	D-Chiro-Inositol	KHK	koronare Herzkrankheit
DHEA	Dehydroepiandrosteron	LDL	Low density lipoprotein
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat	LEPR	Leptinrezeptor
DHT	Dihydrotestosteron	LEROS	Laparoscopic electro resection of ovarian surface
DR	Dopaminrezeptor	LH	luteinisierendes Hormon
EE	Ethinylestradiol	LOD	Laparoscopic ovarian diathermy
FAI	Freier Androgenindex	LPL	Lipoproteinlipase
FDA	Food and Drug Administration	MAPK	mitogen aktivierte Proteinkinase
FFA	freie Fettsäuren	MTP	mikrosomales Triglyzeridprotein
FMD	flow mediated vasodilation	NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat-H
FPP	Farnesylpyrophosphat	NCEP	National Cholesterol Education Program
FSH	follikelstimulierendes Hormon		
FSHR	FSH-Rezeptor		
FST	Follistatin		
GGPP	Geranylgeranylpyrophosphat		
GLUT	Glukosetransporter		
GNAS	G α_s -kodierendes Gen		
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon		

Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser	RFLP	Restriction fragment length polymorphism
NNR	Nebennierenrinde	ROS	reaktive Sauerstoffspezies
OCP	oral contraceptive pill = orales Kontrazeptivum	SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
oGTT	oraler Glukosetoleranztest	SNRI	Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
OHSS	ovarielles Überstimulationssyndrom	STAR	Steroidogenic acute regulatory protein
OMI	Oocyte maturation inhibitor	TES	Testosteron
OSA	obstruktives Schlafapnoesyndrom	TG	Triglyzerid
PCO	polyzystische Ovarien	TNFα	Tumornekrosefaktor α
PCOS	Syndrom der polyzystischen Ovarien	TZD	Thiazolidindione
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase	VEGF	Vascular endothelial growth factor
PKA	Proteinkinase A	VLDL	Very low density lipoprotein
POF	prämatüre Menopause	VZO	Verkehr zum Optimum
PPAR	Peroxisom Proliferator Aktivierter Rezeptor	WHO	Weltgesundheitsorganisation
RCT	randomisierte kontrollierte Studien	WHR	Waist-to-hip-ratio

1 Das Syndrom der polyzystischen Ovarien

C. Tempfer

Das Wichtigste in Kürze

- Die Ursache des Syndroms der polyzystischen Ovarien (PCOS) ist unbekannt.
- Das PCOS gilt als multifaktorielle Erkrankung mit polygenetischer Prädisposition.
- Biochemische und klinische Charakteristika des PCOS sind Oligomenorrhö, Hyperandrogenämie, Hirsutismus, Insulinresistenz, eine erhöhte Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH), Übergewicht und Infertilität.
- Das PCOS ist eine der häufigsten endokrin-metabolischen Erkrankungen der Frau und betrifft 6–8% aller Frauen im reproduktiven Lebensalter.
- Das PCOS ist eine chronische Erkrankung und hat metabolische Langzeitfolgen, die sich als erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus, Atherosklerose und das Endometriumkarzinom manifestieren.

1.1 Epidemiologie und Klassifikation

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) ist eine der häufigsten endokrin-metabolischen Erkrankungen der Frau. Das PCOS wird heute als eine chronische Erkrankung mit Langzeitfolgen für Reproduktion, Metabolismus und die kardiovaskuläre Gesundheit angesehen. Die Ursache des PCOS ist unbekannt. Die klinischen, ultrasonografischen und biochemischen Charakteristika dieses Syndroms treten in unterschiedlichen Kombinationen auf. Am wichtigsten sind Oligomenorrhö, Hyperandrogenämie, polyzystische Ovarien, Hirsutismus, Infertilität, Insulinresistenz und Adipositas. Das PCOS wurde von Stein und Leventhal im Jahre 1935 im American Journal of Obstetrics and Gynecology anhand einer Serie von sieben Frauen mit Amenorrhö, Hirsutismus, Adipositas und polyzystisch erscheinenden Ovarien erstmals beschrieben [1]. Das PCOS wird daher auch nach diesen Autoren als Stein-Leventhal-Syndrom bezeichnet.

1.1.1 Definition

! Cave: Es existieren divergierende Definitionen des PCOS, die wichtigsten sind die Rotterdam-Klassifikation, sowie die Klassifikationen des National Institute of Health (NIH) und der Androgen Excess Society (AES).

Alle PCOS-Definitionen nehmen Bezug auf die Kardinalsymptome Oligomenorrhö, Hyperandrogenämie und polyzystische Ovarien. In Europa werden die im Jahr 2003 publizierten Rotterdam-Kriterien am häufigsten zur Definition des PCOS herangezogen [2]. Laut dieser Definition kann die Diagnose PCOS dann gestellt werden, wenn zumindest zwei der folgenden Symptome vorliegen:

- Oligo- und/oder Anovulation
- Klinische und/oder biochemische Zeichen der Hyperandrogenämie
- sonografisches Bild der polyzystischen Ovarien (PCO), definiert als mindestens 12 Follikel mit max. 10 mm Durchmesser in mind. einem Ovar (Abb. 1.1)

Ausdrücklich folgt aus dieser Definition, dass Frauen mit polyzystischen Ovarien ohne gleichzeitige Hyperandrogenämie oder Oligo-/Anovulation kein PCOS aufweisen und umgekehrt bei Frauen mit klinischen und/oder biochemischen Zeichen der Hyperandrogenämie sowie Oligo-/Anovulation auch ohne nachweisbare polyzystische Ovarien die Diagnose PCOS zu stellen ist. In der klinischen Praxis kommt es oftmals zu einer Verwässerung der Diagnostik, da das ultrasonografische Bild der polyzystischen Ovarien auch als PCO bezeichnet wird und PCO und PCOS als Synonyma gebraucht werden.

Neben den Rotterdam-Kriterien sind in der klinischen Praxis außerdem die NIH- und die AES-Kriterien von Bedeutung. Erstere stammen aus dem Jahr 1990 und definieren das PCOS als Vorliegen einer

- Tempoanomalie aufgrund von Oligo- oder Anovulation und einer
- biochemisch oder klinisch nachweisbaren Hyperandrogenämie