

Die Pathogenese des polyzystischen Ovarsyndroms

Aktuelle Erkenntnisse zu Entstehungsfaktoren der multisystemischen Erkrankung

Das PCOS betrifft 5 bis 10% der Frauen im gebärfähigen Alter und manifestiert sich klinisch meist mit Adipositas, Hirsutismus und Amenorrhö sowie Sterilität. Trotz insgesamt noch ungeklärter Pathogenese sind verschiedene Erkrankungsformen bekannt. Die Hälfte der Betroffenen leidet zudem unter metabolischen Störungen mit Risiken für Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen. Im Folgenden werden wichtige Erkenntnisse für die Praxis zusammengefasst.

CHRISTA E. FLÜCK

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS; OMIM 184700) wurde 1935 durch Stein und Leventhal als ein Syndrom beschrieben, das einhergeht mit vergrößerten, polyzystischen Ovarien und sich klinisch mit Adipositas, Hirsutismus und Amenorrhö manifestiert (1). Obwohl das PCOS die häufigste endokrinologische Erkrankung der Frau darstellt und 5 bis 10% der Frauen im gebärfähigen Alter betrifft sowie die häufigste Ursache der Infertilität bei der Frau ist, ist die genaue Pathophysiologie bisher unbekannt. Klar scheint, dass es verschiedene Formen des PCOS gibt, die sich phänotypisch unterscheiden und wahrscheinlich auch pathogenetisch verschieden sind (2). Über 50% der Frauen mit PCOS haben auch metabolische Störungen mit erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und kardiovaskuläre Erkrankungen. Ausserdem gibt es definierte endokrine Erkrankungen, die sich klinisch wie ein PCOS manifestieren können, davon aber abzugrenzen sind; hierzu zählen das Adrenogenitale Syndrom (AGS), das Cushingssyndrom, hormonaktive Tumoren, die Hyperprolaktinämie und die Hyperthyreose.

Definitionskriterien

Die Definition des PCOS ist immer wieder Diskussionen unterworfen. Ein Konsens diesbezüglich ist aber notwendig, um Patientendaten wissenschaftlich vergleichen zu können. Aktuell empfiehlt die «Androgen-Excess-PCOS-Society» folgende Kriterien zur Diagnose des PCOS anzuwenden (*Abbildung 1*):

- klinischer und/oder laborchemischer Nachweis eines Hyperandrogenismus und
- Zeichen einer ovariellen Dysfunktion (Oligo-/Anovulation und/oder polyzystische Ovarien).

Dabei müssen PCOS-verbundene Erkrankungen, wie erwähnt, ausgeschlossen sein (2).

Androgenexzess beim PCOS

Androgene sind Steroidhormone, welche den Androgenrezeptor stimulieren und klinisch zur Virilisierung führen. Die Androgene Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion ($\Delta 4A$) werden in den Theca-Zellen der Ovarien und in der Zona reticularis der Nebennierenrinden (NNR) aus Cholesterin synthetisiert. Die potenteren Androgene Testosteron (T) und Dihydrotestosteron (DHT) hingegen werden vorwiegend in der Körperperipherie aus Steroidvorläufern gebildet.

Beim PCOS findet man eine erhöhte Androgenproduktion im Ovar und in der NNR, was nicht weiter erstaunt, da die Enzyme und Kofaktoren zur Produktion dieser Hormone in beiden Organen identisch sind. Unterschiede in der Regulation gibt es zwar (z.B. ist ACTH der hypophysäre Stimulator der NNR, während LH/FSH das Ovar regulieren), bezüglich PCOS scheint jedoch die zugrunde liegende Fehlregulation in beiden Organen hyperandrogen zu wirken (3).

Klinische Studien zeigen, dass 80 bis 85% der Frauen mit klinischen Zeichen eines Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Akne, Alopezie, Klitorisvergrößerung) definitionsgemäss ein PCOS haben (4). Umgekehrt findet man bei 50 bis 75% der Frauen mit Diagnose PCOS erhöhte Androgene (T, DHEA-S) im Serum (4). Laborchemisch findet man neben erhöhten Androgenen auch andere, inkonstante Veränderungen beim PCOS. Dazu gehören Veränderungen in der GnRH-Pulsatilität, in der LH-Reaktivität auf GnRH- und in der LH/FSH-Ratio, ausserdem erhöhte Werte

für AMH (Anti-Müller-Hormon) und Insulin sowie tiefe Werte für SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) (3). Diese hormonellen Veränderungen stehen in komplexer Relation zueinander, die wir bisher (noch) nicht bis ins letzte Detail verstehen. So bewirkt zum Beispiel ein erniedrigtes SHBG eine Erhöhung des freien, bioaktiven T, welches seinerseits via Feedback die neuroendokrinen Faktoren GnRH und LH/FSH beeinflusst.

Gestörter Menstruationszyklus und Infertilität

Die polyzystische Morphologie des Ovars war namensgebend für das PCOS. Dabei handelt es sich allerdings nicht um Zysten, sondern vielmehr um Follikel. Die Kriterien zur sonografischen Diagnostik eines polyzystischen Ovars sind immer wieder Diskussionen unterworfen und hängen auch davon ab, ob die Untersuchung transvaginal oder transabdominell vorgenommen wird. Dabei berücksichtigt werden

- Ovargrösse und/oder Volumen
- Stromavolumen und
- Follikelzahl und Grösse (2).

Gemäss Literatur findet man bei über 80% der Frauen mit klinischem Verdacht auf PCOS polyzystische Ovarien (2). Typisch für das PCOS scheint, dass im Ovar das geregelte Heranreifen der Follikel aus dem intrauterin angelegten Primordialfollikelpool gestört ist (5). Man beobachtet eine Akkumulation von kleineren Antralfollikeln, welche den Übergang ins Vorstadium zum präovulatorischen Follikel nicht schaffen (sog. Follikel-Arrest). Entsprechend fehlt eine vollständige Follikelausreifung mit Ovulation, und die Fertilität ist deshalb gestört. Die genaue Pathogenese der ovariellen Dysfunktion beim PCOS ist unklar; niedrige FSH-Spiegel und erhöhte AMH- sowie Androgenwerte scheinen aber dabei eine bedeutende Rolle zu spielen (5).

Insulinresistenz und metabolische Dysbalance

Ein Grossteil der Frauen mit PCOS haben auch ein metabolisches Syndrom (2–4). Das PCOS sollte also durchaus als multisystemische Erkrankung verstanden werden (Abbildung 2). 50 bis 70% der Frauen zeigen eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie, die klinisch oft als Acanthosis nigricans sichtbar ist. Die Insulinresistenz bei PCOS kann durch die ebenfalls häufig vorliegende Adipositas alleine nicht erklärt werden und wird auch bei schlanken Frauen mit PCOS beobachtet (3–4). Sie führt im Verlauf oft zu pathologischer Glukosetoleranz und kann (vor allem bei positiver Familienanamnese) einen manifesten T2DM mit Betazell-dysfunktion verursachen.

Neben der Insulinresistenz scheinen beim PCOS auch andere Faktoren (Adipokine wie z.B. Adiponektin) im Fettgewebe gestört zu sein (4). Diese ha-

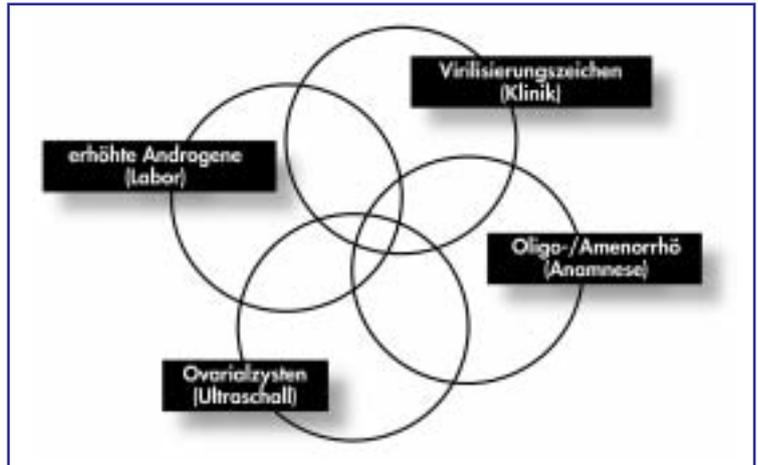


Abbildung 1: Diagnostische Kriterien für das PCOS gemäss Androgen-Exzess-Society 2006 (2). Zu beachten bleibt, dass definierte Erkrankungen mit Androgenexzess (z.B. 21-Hydroxylase-Mangel AGS) ausgeschlossen sein müssen.

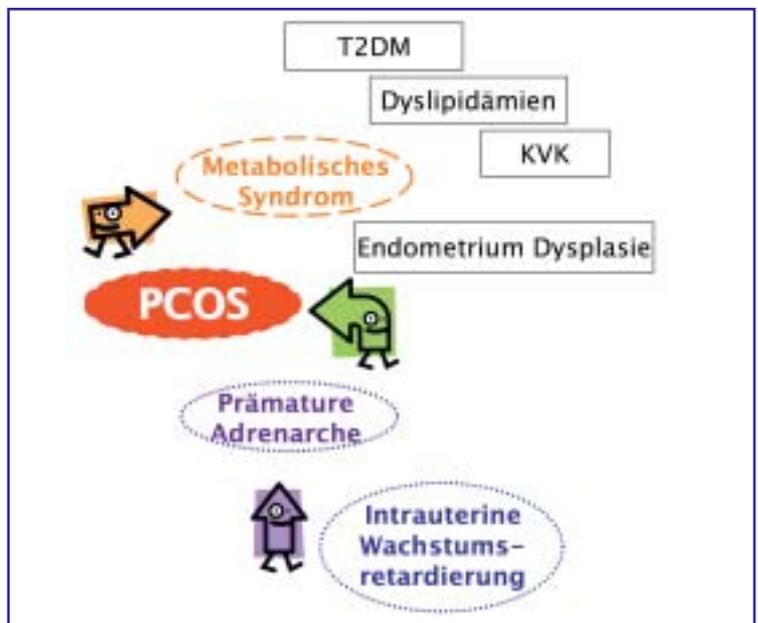


Abbildung 2: Das PCOS ist eine multisystemische Erkrankung, die teilweise auch als metabolisches Syndrom XX bezeichnet wird und mit assoziierten Störungen auftreten kann (Diabetes mellitus Typ 2 [T2DM], kardiovaskuläre Krankheiten [KVK], Dyslipidämien, Endometrium-Dysplasie). Das PCOS tritt familiär gehäuft auf und hat daher eine genetische Komponente. Kinder mit intrauteriner Wachstumsretardierung und prämaturer Adrenarche (vorzeitige Bioaktivierung der adrenalen Androgenproduktion) scheinen ein erhöhtes Risiko für ein PCOS zu haben.

ben teilweise parakrine und endokrine Funktionen und sind in der Regulation von metabolischen und neuroendokrinen Achsen involviert. Ausserdem findet man verschiedene Formen von Dyslipidämien, die mit dem PCOS assoziiert sind, wobei deren Prävalenz von Studie zu Studie stark variiert und die Erklärungsgrundlagen hierfür bisher fehlen. Insgesamt scheint das PCOS den Gesamtorganismus mit vermehrtem oxidativem Stress und chronischer Entzündung zu belasten (6).

Tabelle:

Störungen, welche beim PCOS identifiziert wurden

Organ (Zelle)	Störung	Mögliche Auswirkung/en
Ovar (Theca-Zelle)	↑ Androgenproduktion ($\Delta 4A$) gestörte Follikelreifung Oligo-/Anovulation	■ allgemeine Virilisierung ■ verändertes Feedback zum neuroendokrinen System ■ Infertilität
Uterus	Progesteronmangel	■ Dysplasie → Endometriumkarzinom
NNR (Zellen der Zona reticularis)	↑ Androgenproduktion (DHEA/-S und $\Delta 4A$)	■ allgemeine Virilisierung ■ verändertes Feedback zum neuroendokrinen System
Hypothalamus/Hypophyse	veränderte GnRH-Pulsatilität ↑ LH ↓ FSH veränderter Set-Point von CRH und ACTH	■ veränderte Stimulation der Gonaden ■ chronische Überstimulation der NNR
Leber/Pankreas	Insulinresistenz ↑ Insulin	■ ↓ SHBG → ↑ T ■ ↓ IGFBP-1 → ↑ IGFs ■ T2DM
Fettgewebe (Adipozyten, Makrophagen)	Insulinresistenz ↑ ↓ von Adipokinen (z.B. ↓ Adiponektin) chronische Entzündung	■ Adipositas ■ Dyslipidämien ■ kardiovaskuläre Erkrankungen
Immunsystem	↓ ↑ von Zytokinen	■ systemische Entzündungsreaktion
periphere, androgenproduzierende Gewebe (z.B. Genitalhaut, Haaranhangsdrüsen)	↑ Androgenproduktion (T, DHT)	■ allgemeine Virilisierung ■ verändertes Feedback zum neuroendokrinen System

PCOS im Zeitalter der molekularen Medizin

Genetische Aspekte

Das PCOS kommt familiär gehäuft vor, was eine genetische Grundlage vermuten lässt. So findet man betroffene Schwestern bei 20 bis 40% der Frauen mit PCOS (4) und betroffene Mütter bei zirka 20%. Ausserdem kommen metabolische Veränderungen bei Kindern (Mädchen und Knaben) von Frauen mit PCOS gehäuft vor. Genetisch handelt es sich aber beim PCOS wie beim T2DM um eine komplexe Erkrankung, welche wahrscheinlich durch zahlreiche Varianten in verschiedenen Genen gleichzeitig zustande kommt und zusätzlich durch Umweltfaktoren und Lifestyle beeinflusst wird (4). Entsprechend konnten bisherige Studien keine einzelnen «Kandidatengene» für das PCOS verantwortlich machen. Erst kürzlich wurden mit einer Genom-weiten Assoziationsstudie an chinesischen Patientinnen mit PCOS drei umschriebene Loci auf den Chromosomen 2p16.3, 2p21 und 9q33.3 identifiziert und bestätigt (7). Weitere Untersuchungen werden sich nun auf die darin lokalisierten Gene konzentrieren.

Umweltmedizinische Aspekte

Studien an Rhesusaffen, Schafen und Menschen zeigen, dass eine pränatale Exposition des Feten gegenüber erhöhtem T postnatal zu einem PCOS-Phänotyp und zu Insulinresistenz führt (fetal program-

ming) (4). Frühembryonal mit T behandelte Rhesusaffen und -schafe zeigten adult eine LH-Übersekretion bei vermindertem hypothalamischen Feedback durch die Sexualsteroiden. Ausserdem fand man Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, polyzystische Ovarien und Insulinresistenz bei viszeraler Adipositas. Bei den Schafen beobachtete man zusätzlich eine intrauterine Wachstumsretardierung, welche postnatal kompensiert wurde. Epidemiologische Studien beim Menschen zeigen, dass intrauterine Wachstumsretardierung (small for gestational age, SGA) mit prämaturner Adrenarche (= vorzeitiger Bioaktivierung der adrenalen Androgenproduktion) assoziiert ist und beide Phänomene gehäuft zu PCOS führen (8). Wie die Prägung des Feten genau geschieht, ist unklar. Man vermutet jedoch, dass epigenetische Pathomechanismen verantwortlich sind. Postnatal wird das PCOS durch einen sedentären Lebensstil, Übergewicht und verschiedene Umwelttoxine begünstigt (4). Bei der Ernährung scheint nicht nur der Kalorienüberfluss eine Rolle zu spielen, sondern auch die Qualität der Nährstoffe (9). Sogenannte «advanced glycosylated endproducts» (AGE), welche beim Kochen mit hohen Temperaturen aus Interaktionen zwischen Glukose und Proteinen entstehen, werden angeklagt, oxidativen Stress und Insulinresistenz zu verursachen. Bei Frauen mit PCOS wurden erhöhte Serum-AGE-Werte gefunden, welche auch mit erhöhten Androgenwerten korrelierten.

Bei den Umwelttoxinen sei hier vor allem Bisphenol A (BPA) erwähnt, wobei das Feld weit offen ist.

Beobachtete Störungen auf Zellebene

Das PCOS auf Zellebene zu beschreiben ist sehr schwierig; unter anderem weil

1. die Störung verschiedene (spezialisierte) Organe betrifft
2. beobachtete Störungen inkonstant auftreten und
3. meist unklar ist, was Ursache und Folge von Veränderungen ist.

Ausserdem ist die Forschung auf dem Gebiet des PCOS schwierig, weil kein gutes PCOS-Labor-(tier-)modell zur Verfügung steht.

Pathogenetisch kann man aktuell folgende Tatsachen zum PCOS festhalten (Tabelle):

- Steroidproduzierende Zellen (in Ovar und NNR) produzieren und sezernieren vermehrt Androgene und zeigen entsprechende Veränderungen in der «Biosynthese-Maschinerie».
- Die Insulinresistenz beim PCOS scheint nicht nur den Glukosemetabolismus negativ zu beeinflussen, sondern auch den Androgenexzess zu begünstigen (u.a. via erhöhtem Insulin, tiefem SHBG).
- Neuroendokrine Zellen im Hypothalamus zeigen eine abnormale GnRH-Sekretion, was hypophysär zu einer erhöhten LH- und in Relation zu einer niedrigen FSH-Produktion führt.

Wie alle diese Veränderungen zusammenhängen und wo der Primärdefekt liegt, bleibt ungeklärt. Es scheint aber unbestritten, dass ein gemeinsamer Nenner besteht. Viel Forschungsanstrengungen wurden unternommen, um im «Insulin-Signaling» und/oder in der Androgenbiosynthese einen Defekt zu entdecken (10), bisher jedoch ohne grossen Erfolg. Eine detailliertere Zusammenstellung der vermuteten zellulären und subzellulären Mechanismen zur Pathogenese des PCOS findet man unter Quelle (10).

Warum wir das PCOS besser begreifen wollen

Aktuell stehen uns beschränkte, symptomatische Massnahmen und Therapien zur Verfügung, um die metabolischen und endokrinen Auswirkungen des PCOS zu behandeln. Solange wir aber die Pathogenese des PCOS nicht im Detail begreifen, werden wir kaum neue Therapieoptionen entwickeln können. Entsprechend lohnt sich also jeder Aufwand, das PCOS weiter zu erforschen, um der grossen Anzahl von PCOS-Patientinnen in Zukunft besser helfen zu können. ■



Prof. Dr. med. Christa E. Flück
Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie
Medizinische Universitätskinderklinik Bern
3010 Bern
E-Mail: christa.flueck@dkf.unibe.ch

Deklaration: Die Forschung von CEF auf dem Gebiet der Androgen-Biosynthese wird vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt (SNF Grant 31003A-130710).

Quellen:

1. Stein IF, Leventhal ML.: Amenorrhoe associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al.: The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-88.
3. Bulun SE.: Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds). *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed: 2011.
4. Goodarzi MO, Dumesic DA, et al.: Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 219-31.
5. Broekmans FJ, Visser JA, et al.: Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 340-47.
6. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO.: Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril* 2011; 95: 1544-48.
7. Chen ZJ, Zhao H, He L, et al.: Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet* 2011; 43: 55-59.
8. Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, et al.: Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 189-207.
9. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, et al.: PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 424-33.
10. Baptiste CG, Battista MC, et al.: Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122: 42-52.

Merkmale

Das PCOS

- **ist die häufigste endokrine** Erkrankung der Frau
- **beinhaltet Androgen-**exzessive und ovarielle Dysfunktion
- **ist häufig assoziiert mit** Insulinresistenz, Adipositas und Dyslipidämien (metabolisches Syndrom)
- **scheint eine komplexe genetische** Erkrankung zu sein, welche durch Umweltfaktoren und Lebensstil beeinflusst wird.
- **Die genaue Pathogenese** des PCOS bleibt weiterhin unbekannt.