

Das polyzystische Ovarsyndrom

Vorgehen in der jugendgynäkologischen Sprechstunde

Die klinische Manifestation des polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS), der häufigsten Endokrinopathie der erwachsenen Frau, setzt oft schon im Jugendalter ein. Häufig werden aber die charakteristischen Symptome wie Zyklusstörungen, Adipositas, Akne, Seborrhö und Hirsutismus nicht spontan von dem Mädchen in der Sprechstunde angesprochen. Das Syndrom wird oft sehr spät diagnostiziert, beispielsweise bei einer Sterilitätsabklärung im Er-

wachsenenalter. Im Langzeitverlauf ist es in jedem Fall mit ernstesten kardiovaskulären und metabolischen Krankheiten verbunden. Der Praxisarzt sollte die ersten klinischen Zeichen des PCOS im Jugendalter frühzeitig erkennen und adäquate Behandlungsschritte einleiten, sowohl die Lebensqualität und das Selbstbewusstsein der Jugendlichen zu verbessern als auch präventiv gegen die Krankheit vorzugehen.

Mit einer Prävalenz von 10 Prozent ist das PCOS durch verschiedene klinische Zeichen unterschiedlicher Häufigkeit charakterisiert (Tabelle 1). Die frühzeitige Diagnose und Behandlung sind wesentlich, da das unbehandelte PCOS auf Dauer mit kardiovaskulären Erkrankungen, Typ-II-Diabetes, Neoplasien (Brust und Endometrium) und Sterilität assoziiert ist (Tabelle 2 [1, 2]). Erste PCOS-Symptome können schon in der Adoleszenz auftreten und fälschlicherweise als banale physiologische Pubertätsstörungen wie Zyklusunregelmässigkeiten mit typischen Hautproblemen im Jugendalter interpretiert werden. In diesem Bericht soll der Praxisarzt mit dem Problem PCOS, insbesondere im Adoleszentenalter, vertraut gemacht werden.

Klinisches Bild

Das PCOS, in klassischer Weise durch das gemeinsame Auftreten verschiedener Symptome wie Hyperandrogenismus, Zyklusstörungen und Adipositas vom androgenen Typ definiert, ist im Allgemeinen mit ersten Zeichen schon in der Perimenarchphase erkennbar. Die Menarche tritt generell zum normalen Zeitpunkt auf, wobei zeitliche Verzögerungen gelegentlich vorkommen. Folgende Charakteristika bezüglich Klinik und Pathogenese sind zu beachten:

- Die Manifestation des PCOS ist individuell sehr variabel, die Diagnostik daher erschwert. Ein Hauptelement ist die chronische Anovulation (mit Oligomenorrhö oder Amenorrhö). Der Hyperandrogenismus manifestiert sich ebenfalls auf unterschiedliche Weise, meist assoziiert mit mehr oder weniger ausgeprägtem Hirsutismus und verschiedengradig ausgeprägter Akne.
- Die typischen hormonellen und metabolischen Veränderungen beruhen auf einem Androstendion-Überschuss, einer erhöhten Relation von luteinisierendem Hormon (LH) zu follikelstimulierendem Hormon (FSH), einem subnormalen Sexualhormon-bindenden Globulin-Wert (SHBG) mit Erhöhung

Tabelle 1: Häufigkeit klinischer Symptome bei PCOS (11)

● Oligo/-Amenorrhö	51%
● Virilisierung	31%
● Hirsutismus/Akne	69%
● Adipositas	41%
● dysfunktionelle Blutung	29%
● Sterilität	74%

Tabelle 2: Mögliche Langzeitfolgen der PCOS im Erwachsenenalter

Kardiovaskuläre Risiken

- Hyperlipidämie (Erhöhung der TG, des LDL- und VLDL-Cholesterols, Senkung des HDL)
- HTA
- Erhöhung des Risikos für KHK und/oder Myokardinfarkt
- Glukoseintoleranz/Typ-II-Diabetes
- Adipositas

Krebs

- Endometrium
- Brust

Sterilität

- Störungen der Follikelreifung
- Anovulation

des freien Testosterons, aber normalem Gesamttestosteronwert, Insulinresistenz mit Glukoseintoleranz und Hyperinsulinämie.

- Das charakteristische echografische Bild hat zum Namen des polyzystischen Ovarsyndroms geführt. Die Ovarien können normal oder vergrössert sein, zeigen multiple Zysten (> 10 Follikel mit einem Durchmesser von 2 bis 8 mm) in Form eines «Perlencolliers» um den Ovarkortex, mit einer

Das polyzystische Ovarsyndrom

Verdichtung der Ovarikapsel. Die vermehrte Verdichtung des Ovarialstromas ist charakteristisch. Zur Bestätigung der PCOS-Diagnose reicht die charakteristische Klinik, das gleichzeitige Auftreten von Zyklusstörungen und Hyperandrogenismus-Zeichen, auch wenn die sonografische Aufnahme nicht vorliegt.

Hyperandrogenismus

Hyperandrogenismus spielt eine Hauptrolle in der Pathophysiologie des PCOS. Die von den Nebennieren und Ovarien produzierten Androgene, welche auch aus der peripheren Konversion der Vorläufersteroiden stammen, sind für die Entwicklung bestimmter sekundärer Geschlechtsmerkmale unabdingbar. In der Pubertät findet bei den Mädchen eine leichte Androgenspiegel-erhöhung (besonders des Androstendions) mit altersentsprechenden physiologischen Werten statt, welche durch die LH-Erhö- hung hervorgerufen wird und die Produktion im Ovar stimuliert. Androstendion wird zu Östrogenen (Östron) aromati- siert (5). Während der Pubertät kann es zu einer relativen Hy- perinsulinämie kommen. Der Insulinanstieg bewirkt eine Sen- kung der SHBG-Konzentration, was weiterhin zur Erhöhung des Androgeneffektes beiträgt.

Klinisch manifestiert sich der Hyperandrogenismus durch:

- ▶ **Hirsutismus:** Erhöhung einer Körperbehaarung vom masku- linen Typ (Tabelle 3). In der Differenzialdiagnostik darf Hirsu- tismus nicht mit Hypertrichose verwechselt werden, einer vermehrten Behaarung an nichtgeschlechtlichen Körpertei- len.
- ▶ **Akne:** mit leichten, schweren und persistierenden (und the- rapieresistenten) Schweregraden
- ▶ In extremen Fällen durch *Virilisierung* (mit Alopezie vom maskulinen Typ).

Adipositas

Bei der adipösen Jugendlichen mit PCOS besteht oft eine Adi- positas vom androgenen Typ, das heisst einer erhöhten Bauch- fettmasse. Da Androgenkonversion und Körpergewicht assozi- ert sind, trägt die Adipositas im Pubertätsalter möglicherweise zur Entwicklung des Hyperandrogenismus bei.

Zu beachten ist, dass eine nicht mit PCOS assoziierte Adipositas PCOS-ähnliche Symptome hervorrufen kann, wie man sie bei Androgenüberschuss anderer Ursachen beobachtet («PCO-like Ovaries»).

Differenzialdiagnostik

Da sich das Krankheitsbild in der Pubertätsphase schnell ent- wickelt, müssen die im Folgenden beschriebenen Erkrankun- gen ausgeschlossen werden. Zudem sind einige häufige Ursa- chen einer Oligomenorrhö oder Amenorrhö auszuschliessen, wie beispielsweise Essstörungen, Hyperprolaktinämie und Schwangerschaft, bevor die Diagnose PCOS gestellt wird.

Spät einsetzende adrenogenitale Hyperplasie

Diese betrifft 1 bis 10 Prozent der weiblichen Bevölkerung mit Hirsutismus. Die Symptome können leicht bis ausgeprägt sein mit vorzeitiger Pubarche, Hirsutismus, Akne, eventuell Ame- norrhö oder Oligomenorrhö, manchmal Virilisierungssympto- men (Klitorishypertrophie, tiefer werdender Stimme, Alopezie, erhöhter Muskelmasse).

Virilisierende Tumoren

Bei Virilisierungszeichen, schnell progredierendem Hirsutismus und hoher Androgenkonzentration im Blut sollte der Praxisarzt auch im Jugendalter seltene Tumoren als Ursache in Betracht ziehen.

Cushing-Syndrom

Stammfettsucht mit Hirsutismus und Zeichen des Kortisolüber- schusses wie blaurote Striae können für ein Cushing-Syndrom sprechen.

Erweiterte Differenzialdiagnostik

Hyperprolaktinämie kann von einer Androgenerhöhung, vor al- lem DHEAS, begleitet sein. Nach diesem Befund muss gezielt gesucht werden, wenn die Oligo-/Amenorrhö respektive die

Tabelle 3: Ursachen des Hirsutismus

Erhöhung der Androgensekretion/-zufuhr

- der Ovarien
- der Nebennieren
- peripher
- exogen (Anabolika, Androgene, Kortikosteroide, Valproat, Phentoin)

Senkung der SHBG-Konzentration

- Androgene, Kortisol, Insulin, GH

Ethnische oder familiäre Prädisposition

(Ausschlussdiagnose)

- Präsenz einer grossen Haarfollikelmenge
- Erhöhung der Haarfollikelsensibilität für Androgene (Anstieg der 5-alpha-Reduktase)

Amenorrhö klinisch auffallen. Eine externe Androgen- oder Kortikosteroidzufuhr kann ferner PCOS-ähnlichen Symptomen zugrunde liegen. Idiopathischer Hirsutismus wird als Ausschlussdiagnose betrachtet.

Diagnostisches Vorgehen

Bei einer Konsultation wegen persistierenden Zyklusstörungen mit den klinischen Zeichen des Hirsutismus und oder ohne Adi- positas ist eine Abklärung angezeigt. Dabei stützt sich das Vor- gehen zuerst auf Anamnese und klinisches Bild.

Das polyzystische Ovarsyndrom

Anamnese

Ein wesentlicher Teil der Anamnese im Jugendalter betrifft den Menstruationsverlauf, einschliesslich Menarchealter und Zyklusregelmässigkeit. Dabei werden wichtige Informationen zur physiologischen Entwicklung gegeben, und gleichzeitig wird aufgezeigt, wie das Mädchen seine Pubertät erlebt und welche Kenntnisse es besitzt. Da Zyklusunregelmässigkeiten in der Postmenarche häufig sind, fokussiert sich die Aufmerksamkeit auf die persistierende oder sekundäre Oligo- beziehungsweise Amenorrhö.

Die Anamnese bezüglich Hyperandrogenismus (Hirsutismus und Akne) muss mit Feingefühl geführt werden, da das Selbstwertgefühl des Mädchens betroffen ist und es die Symptome oft nicht spontan selbst anspricht. Wichtig ist es auch, den Zeitpunkt des ersten Auftretens der Symptome und deren Progressionsgeschwindigkeit sowie die vorangegangenen Therapieversuche zu erfragen. Durch die Familienanamnese werden entsprechende Erscheinungen bei Familienmitgliedern aufgedeckt, sofern das PCOS in der Verwandtschaft vorgekommen ist.

Körperliche Untersuchung

Ein wichtiger diagnostischer Schritt ist die sehr genaue körperliche Untersuchung, bei der vor allem auf Virilisierungszeichen geachtet wird. Das Verteilungsmuster der Behaarung wird dabei beschrieben, der Hirsutismus quantifiziert, der BMI errechnet. Ferner wird nach Zeichen von Morbus Cushing gesucht. Die Brustuntersuchung zeigt an, ob eine Galaktorrhö besteht. Die abdominale Palpation und die bimanuelle Palpation bei sexuell aktiven Mädchen ermöglichen Rückschlüsse auf die Fettverteilung.

Laboruntersuchungen

Durch die Laboruntersuchungen werden der Grad des Androgenüberschusses und dessen Ursache bestimmt unter Ausschluss eines virilisierenden Tumors. Ferner dienen sie dazu, die adäquate Therapie bestimmen und überwachen zu können. Die Blutentnahme muss dazu am Morgen zwischen dem ersten und fünften Zyklustag erfolgen.

Die zu bestimmenden Hormonwerte betreffen LH, FSH, Gestagen (bei Amenorrhö), freies und Gesamttestosteron, DHEA, DHEAS, AD, 17-Hydroxyprogesteron (erhöht bei spät beginnender adrenogener Hyperplasie), eventuell SHBG. Bei Vorliegen einer Oligomenorrhö oder Amenorrhö kommen die Hormonwerte Prolaktin, TSH, eventuell T3, freies T4 (auch bei Adipositas) hinzu. Bei Adipositas oder positiver Hormonbilanz für PCOS sind ferner Glukose-, Insulin-, Gesamtcholesterol- und HDL-Cholesterolwerte zu bestimmen.

Bildgebende Verfahren

Auf die Sonografie kann in der Diagnostik des PCOS verzichtet werden, zumal eine Jugendliche mit klinischen und paraklinischen Zeichen eines PCOS ein normales Ovarbild haben kann.

Oft wird aber die Unterschalluntersuchung gefordert, da das typische Bild polyzystischer Ovarien die Diagnose bestätigt. Sie gestattet es auch, suspekter Bauch- und Beckenfettmasse abzuklären. Bei sehr hohem Testosteronplasmaspiegel können eine CT- und eine MRI-Aufnahme ausserordentlich hilfreich sein beim Ausschluss eines hormonproduktiven Tumors.

Behandlung des PCOS

Die Behandlungsziele sind:

- Verringerung der Androgenwerte
- Blockierung ihrer Werte in den Zielgeweben
- Stabilisierung des Endometriums
- Verbesserung der Zyklusregelmässigkeit
- Verminderung der Insulinresistenz.

Nicht zu unterschätzen sind psychologische Probleme, die durch Symptome wie Hirsutismus und Akne im Adoleszentenalter entstehen können: Vermindertes Selbstbewusstsein, traurige Grundstimmung, sozialer Rückzug können Folgen sein, was in die Therapiewahl einzubeziehen ist (7).

Die Therapie der Wahl beim PCOS (und die am schwierigsten zu realisierende Behandlungsmassnahme) ist die Gewichtsreduktion bei adipösen Patientinnen (8). Diese führt nachweislich zu einer Senkung der ovariellen Androgenausschüttung, einer Senkung der Östrogenproduktion, einer Verringerung der Insulinresistenz und der kardiovaskulären Risiken als Folgen des PCOS. Frühzeitige Massnahmen, die auf eine Änderung der Lebensgewohnheiten (v.a. vermehrte körperliche Aktivität) zielen, haben einen dauerhafteren Erfolg als solche, die im späteren Lebensalter der betroffenen Frau beginnen.

Die andere Therapie der Wahl ist die Ovulationshemmung durch die Kontrazeptionspille mit Östrogen- und Gestagenkombination, nicht nur bei sexuell aktiven, sondern auch bei sehr jungen Mädchen beziehungsweise solchen ohne Kontrazeptionsbedarf. Die Pille erhöht die SHGB-Konzentration, was die Senkung des freien Testosterons und der Androgensekretion aus Ovarien und Nebennieren zur Folge hat, die Akne bessert, den Haarwuchs beendet und vor Endometriumhyperplasie schützt. Wenn diese Behandlung unzureichend ist, können Antiandrogene wie Cyproteronacetat, Spironolaktin, Finasterid oder Flutamid zugegeben werden (9). GnRH-Analoga sind dagegen bei Jugendlichen nicht indiziert, da sie eine Suppression der Ovarfunktion nach sich ziehen und eine Osteoporose zur Folge haben können.

Eine noch untersuchte Therapiemodalität bezieht sich auf die Gabe von Antiinsulinen wie Metformin und Troglitazon (10), welche die LH-Sekretion und damit die Produktion von Androgenen verringern, indem sie die Insulinresistenz reduzieren. Die Substanzen verringern die Probleme der Glukoseintoleranz und induzieren die Ovulation, womit es zu regelmässigeren Zyklen kommt. Die empfohlene kombinierte Verordnung von Flutamid und Metformin wurde kürzlich gezeigt.

Das polyzystische Ovarsyndrom

Schliesslich sollte die Behandlung des Hirsutismus nicht vergessen werden, die sowohl mechanisch (Epilation, Dekoloration, Elektrolyse) als auch medikamentös durch die lokale Anwendung einer Creme auf Eflornithinhydrochlorid-Basis vor allem im Gesichtsbereich erfolgen kann. Weiterhin ist auf die klassische Aknetherapie hinzuweisen, die von topischen Substanzen bis zur systemischen Antibiotika- oder Isotretinoin-Gabe reicht.

Folgerung

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien ist eine Einheit mit sehr variablem klinischem und endokrinologischem Bild. Es handelt sich um die häufigste Ursache von Hirsutismus bei jungen Mädchen. Ein negatives Selbstbild und der Rückgang der sozialen Kontakte beeinträchtigen die Lebensqualität der jungen Mädchen beträchtlich. Erforderlich ist es daher, die PCOS-Symptome von einfachen Zyklusanomalien oder physiologischen Hautmanifestationen in der Peri- und Postmenarchphase abzugrenzen, welche auf einer noch unvollständigen Reifung der Ovarfunktion beruhen.

Die Hälfte der Jugendlichen mit PCOS ist adipös und läuft Gefahr, im Lauf der Zeit ein metabolisches Syndrom mit Glukose-

intoleranz, Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonie und endothelialer Dysfunktion zu entwickeln. Ein metabolisches Syndrom kann sich auch bei nicht adipösen Mädchen mit PCOS entwickeln. Das ärztliche Vorgehen darf sich daher nicht nur auf Diagnostik und Therapie beschränken, sondern muss mit detaillierter Aufklärung sowie Ernährungs- und Verhaltensempfehlungen einhergehen. ▀

Dr. med. Saira-Christine Renteria

Unité multidisciplinaire de santé des adolescents

CHUV

Beaumont 48

1011 Lausanne

E-Mail: UMSA@CHUV.hospvd.ch

Literatur bei der Verfasserin

Übersetzung aus dem Französischen: Bärbel Hirrlé

Französische Originalversion: GYNÄKOLOGIE 2/2004, Seite 25 bis 28.

Fortbildungstermine/Formation continue *Kinder- und Jugendgynäkologie/Gynécologie de l'enfant et de l'adolescente*

09.–12.09. 2004: Berlin

100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.

mit Symposium der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie**: Sonntag, 12.09., 8.15–10.00 Uhr

- Fehlbildungen der Brustanlage und deren Korrekturmöglichkeiten – Vorgehen in der Adoleszenz
- Ovarialzysten – diagnostische Kriterien und therapeutische Strategien bei Kindern und Jugendlichen
- Sexual- und Kontrazeptionsberatung – Erfahrungen aus Österreich

Info: DER-Congress Organisation, Bundesallee 56, D-10715 Berlin

Tel. 0049-30-857 90 30

E-Mail: der@der-congress.de

Internet: www.kinderaerztekongress-berlin-2004.de

14.–17.09. 2004: Hamburg

55. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

mit öffentlicher Arbeitssitzung der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie**: Freitag, 17.09., 8.00–9.00 Uhr

Lunch-Symposium AG Kinder-/Jugendgynäkologie: 17.09., 13.30–14.30 Uhr

(Vorsitz: Marlene Heinz, Berlin, und Gernoth H.G. Sinnecker, Wolfsburg)

- Fehlbildungen der Brustanlage und deren Korrekturmöglichkeiten – Vorgehen in der Adoleszenz
- Aspekte des Small-for-Date-Babies
- Hormonsubstitution in der Kinder- und Jugendgynäkologie

Info: CCH-Congress Centrum Hamburg, Am Dammtor/Marseiller Strasse

D-20355 Hamburg

Tel. 0049-451-500-2134

E-Mail: Sekretariat@dggg2004.de

Internet: www.aakongress.de

23. - 26.09.2004: Budapest-Debrecen (Ungarn)

Adolescent Sexual Health – European Network of the International Association for Adolescent Health – IAAH Annual Meeting

Organisationskomitee: Helena Fonseca (Portugal), Russel Viner (Grossbritannien), Suzanne Stronski und Francoise Narring (Schweiz)

Info: IAAH Departement of Obstetrics and Gynecology

Fax: 0036-52-414-577

E-Mail: iaah@dote.hu