

Polyzystisches Ovarsyndrom

Gibt es ein PCOS in der Adoleszenz?

Das PCOS ist eine der häufigsten Ursachen für weibliche Infertilität, und bei mehr als 50 Prozent der betroffenen Frauen besteht ein erhöhtes Risiko für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen. Es ist jedoch umstritten, ob und wann die Diagnose PCOS in der Adoleszenz sinnvoll ist und gestellt werden darf, da viele Kriterien für das Vorliegen eines PCOS zum normalen Verlauf der Pubertät gehören.

Von Gabriele S. Merki-Feld

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist die häufigste endokrinologische Erkrankung der Frau und betrifft 5 bis 10 Prozent der Frauen im gebärfähigen Alter beziehungsweise 15 Prozent, wenn man die diagnostischen Kriterien des Rotterdam-Konsensus anwendet. Es ist eine der häufigsten Ursachen für eine weibliche Infertilität. Bei mehr als 50 Prozent der betroffenen Frauen bestehen metabolische Veränderungen, die längerfristig mit dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind (1). Daraus ergibt sich der hohe Stellenwert einer frühen Diagnose und Therapie. Zum anderen ist umstritten, ob und wann die Dia-

gnose PCOS in der Adoleszenz sinnvoll ist und gestellt werden darf, da irreguläre Zyklen, eine vermehrte Insulinresistenz und klinische Androgenisierungszeichen wie Akne zum normalen Verlauf der Pubertät gehören. Insgesamt sind sowohl die genaue Ätiologie als auch die Bedeutung der unterschiedlichen Erscheinungsbilder dieses Syndroms bis heute nicht vollständig geklärt.

Pathophysiologie

Sowohl genetische Faktoren als auch Einflüsse der Umgebung, teilweise bereits pränatal, sind in die Entwicklung des PCOS involviert (4). Es ist nicht ganz klar, in welcher Reihenfolge die hormonalen und metabolischen Störungen auftreten. Angenommen wird, dass die mit dem PCOS assoziierte Insulinresistenz über eine Hyperinsulinämie die ovarielle und adrenale Hormonproduktion stört, was zu einer erhöhten Androgenproduktion und anovulatorischen Zyklen führen kann. Die Hyperinsulinämie senkt daneben die SHBG-Produktion (Sexualhormon-bindendes Globulin), was wiederum zu ansteigenden Spiegeln an freiem Testosteron führt. Eine gleichzeitig bestehende Stammfettsucht kann diese Abläufe verstärken, und sie ist eng mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos assoziiert.

Symptome und ihre Relevanz

Hyperandrogenämie/Hirsutismus: Hirsutismus, Seborrhö, Akne und androgenetische Alopezie sind klinische Hinweise auf eine Hyperandrogenämie oder eine vermehrte Ansprechbarkeit der Androgenrezeptoren. Eine Virilisierung ist nicht typisch. Die Ausprägung des Hirsutismus wird nach Ferriman und Galway klassifiziert (5). Nur etwa 50 Prozent der Frauen mit Hirsutismus, 20 Prozent der Frauen mit Akne und 10 Prozent derjenigen mit Alopezie haben tatsächlich ein PCOS (3).

Kasten 1:

Kriterien für PCOS

An einer Konsensuskonferenz des National Institute of Health (NIH) 1990 wurde das PCOS als eine Kombination von Hyperandrogenämie und Oligo-Anovulation definiert, wobei andere Ursachen für diese Symptome, wie beispielsweise ein androgenproduzierender Tumor, ausgeschlossen sein müssen (1).

Diese Definition wurde im Rahmen des Rotterdam-Konsensus-Workshops 1993 erweitert. Danach müssen das Vorhandensein von mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sein: Oligomenorrhö und/oder Anovulation, klinische oder biochemische Zeichen einer Hyperandrogenämie und polyzystische Ovarien im Ultraschall (2).

Im Jahr 2006 erfolgte eine weitere Definition des PCOS durch die Androgen Excess Society (AES), welche im Gegensatz zu den Rotterdam-Kriterien Frauen ohne Hyperandrogenämie/Hirsutismus von der Diagnose PCOS ausschließt. Die AES-Kriterien umfassen erhöhte Androgene und ovarielle Dysfunktion (als Oligo-Anovulation und/oder morphologisch polyzystische Ovarien im Ultraschall) (3).

Grundsätzlich allen Definitionen gemeinsam ist, dass andere zugrunde liegende Hormonstörungen, wie beispielsweise androgenproduzierende Tumoren, eine Hyperprolaktinämie, eine Nebennierenhyperplasie, das Cushing-Syndrom, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder ein androgenitales Syndrom ausgeschlossen werden müssen, bevor die Diagnose PCOS gestellt werden darf.

Oligo-Anovulation und Oligo-/Amenorrhö: In verschiedenen Studien wurde eine Prävalenz für das PCOS bei Frauen mit Menstruationsstörungen von 17 bis 40 Prozent gefunden (3). Das bedeutet, dass etwa ein Viertel bis ein Drittel der Frauen mit Oligo-/Amenorrhö ein PCOS haben. In der Adoleszenz sind in den ersten vier Jahren unregelmässige Zyklen jedoch physiologisch.

Polyzystische Ovarien: Von polyzystischen Ovarien spricht man dann, wenn sonografisch 12 oder mehr Follikel mit einem Durchmesser von 2 bis 9 mm und/oder ein Ovarvolumen von mehr als 10 ml in mindestens einem Ovar dargestellt werden. In der Adoleszenz finden sich solche Ovarien mit einer Häufigkeit von 30 bis 35 Prozent bei gesunden jungen Mädchen mit regulärem Menstruationszyklus und fehlender Hyperandrogenämie. Deshalb hat die Ovarmorphologie in dieser Entwicklungsphase für die Diagnose PCOS nur limitierte Bedeutung.

Metabolische Veränderungen und Adipositas

Häufig ist das PCOS mit Insulinresistenz und Dyslipidämie assoziiert. Die metabolischen Veränderungen sind bei schlanken Frauen weniger ausgeprägt (6). Etwa 7 Prozent der Betroffenen entwickeln in den folgenden Jahren einen Diabetes mellitus Typ 2 (vs. 0% der Nichtbetroffenen) (7). Bereits bei jungen Frauen findet sich oft das typische ungünstige Lipidmuster aus erhöhten Triglyzeriden, erniedrigtem HDL- und erhöhtem LDL-Cholesterin. Eine Insulinresistenz findet sich besonders häufig beim NIH-PCOS-Phänotyp A und B (Tabelle). Diese Gruppe trägt auch ein besonders hohes Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln (Kasten 2) (7). LDL-Cholesterin und Messung des Bauchumfangs sind die besten klinischen Indikatoren für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Übergewicht ist im Rahmen eines PCOS je nach Herkunftsland unterschiedlich oft festzustellen. PCOS-Frauen haben eher eine stammbetonte Körperfettverteilung. Stärkere Fettverteilung im Bereich des Abdomens ist mit einer vermehrten Insulinresistenz assoziiert, welche wiederum die hormonellen und metabolischen Veränderungen beim PCOS verstärken kann. Hickey zeigte, dass Mädchen mit einem überdurchschnittlichen BMI später in der Adoleszenz ein 10-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PCOS aufweisen (8).

Spezielle Aspekte in der Adoleszenz

Es gibt bis heute keine klaren Kriterien für die Diagnose des PCOS in der Adoleszenz (9). Am Konsensstreffen der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in Amsterdam 2010 wurde Folgendes formuliert (1):

- Spezifische Diagnosekriterien für das PCOS in der Adoleszenz fehlen.
- Der langfristige Nutzen einer Behandlung in der Adoleszenz ist unbestimmt.
- Es ist auch unklar, ob die Ernsthaftigkeit der Symptome in der Adoleszenz etwas über den zukünftigen Verlauf dieser Erkrankung im späteren Leben aussagt.

Tabelle:

Phänotypen des PCOS und Kategorisierung (3)

klinische Zeichen	Mögliche Phänotypen									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Hyperandrogenämie	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-
Hirsutismus	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-
Oligo-Anovulation	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
polyzystische Ovarien	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
NIH-Kriterien 1990	ja	ja	ja	ja	ja	ja				
Rotterdam-Kriterien 2003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Kriterien der Androgen Excess Society 2006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

Folgende Symptome und Befunde, die mit einem PCOS assoziiert sind, sprechen in der Adoleszenz nicht zwingend für das tatsächliche Vorliegen eines PCOS, da diese Phänomene im entsprechenden Alter als physiologisch normal gelten:

- Irreguläre Zyklen und Akne sind in den Jahren nach der Menarche häufig und kein typisches diagnostisches Zeichen. Im dritten Jahr nach der Menarche sind noch 59 Prozent der Zyklen anovulatorisch.
 - Auch deutet eine länger bestehende Oligomenorrhö in der Adoleszenz eher nicht, dagegen ein erhöhter BMI eher schon darauf hin, dass auch später anovulatorische Zyklen persistieren werden (1, 10).
 - Eine gewisse Insulinresistenz ist in der Pubertät physiologisch.
 - Das Volumen des Ovars wächst noch zwei bis drei Jahre nach der Menarche, und multiple kleine Follikel sind physiologisch. Die abdominalsonografische Beurteilung der Ovarien ist für die Abklärung eines PCOS häufig nur unzureichend möglich.
- Mir erscheint es deshalb sinnvoll, den Vorschlag von Carmina für die Diagnose des PCOS in der Adoleszenz zu übernehmen (11), wonach alle drei Rotterdam-Kriterien erfüllt sein müssen:
- Oligo- oder Amenorrhö sollten mindestens für zwei Jahre nach der Menarche persistieren (oder primäre Amenorrhö mit 16 Jahren).

Einige PCOS-Kriterien gehören zu normalen, physiologischen Phänomenen der Adoleszenz.

Kasten 2:

Definition des metabolischen Syndroms

Definition gemäss modifiziertem Schema der International Diabetes Federation (IDF): Es besteht eine Stammfettsucht (definiert durch den Taillenumfang), und zusätzlich sind zwei der folgenden Kriterien erfüllt:

- Triglyzeride > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) oder medikamentöse Therapie
- reduziertes HDL-Cholesterin: < 1,29 mmol/l (50 mg/dl)
- erhöhter Blutdruck: systolisch > 130 oder diastolisch > 85 mmHg
- erhöhter Nüchtern-glukosespiegel (FPG): > 5,6 mmol/l (100 mg/dl) oder diagnostizierter Typ-2-Diabetes.

Bei einem FPG > 5,6 mmol/l (oder 100 mg/dl) wird dringend ein oraler Glukosetoleranztest empfohlen.

Wenn der BMI > 30 kg/m² ist, kann von einer Stammfettsucht ausgegangen und der Taillenumfang muss nicht gemessen werden.

- Die Beurteilung der Ovarien sollte die Grösse des Ovars und nicht die Anzahl der Follikel im Vaginalultraschall (Volumen > 10 cm³) berücksichtigen.
- Eine Hyperandrogenämie sollte bestehen, klinische Zeichen für einen Androgenüberschuss reichen in der Adoleszenz für die Diagnose nicht aus.

Falls diese Kriterien nur teilweise erfüllt sind, ist eine Nachbeobachtung etwa ein Jahr später sinnvoll.

Dieses Vorgehen verhindert eine vorzeitige und falsche Stigmatisierung junger Mädchen durch eine eventuell nicht korrekte Diagnose für eine Erkrankung mit langfristig ungünstiger Prognose, insbesondere auch im Hinblick auf die spätere Fertilität. Was das langfristige kardiovaskuläre Risiko betroffener Adolescentinnen angeht, ist es unwahrscheinlich, dass man durch dieses Vorgehen etwas versäumt, denn eine Adipositas oder ein metabolisches Syndrom können und sollten auch unabhängig von der Diagnose PCOS behandelt werden.

Diagnostik in der Adoleszenz

Im ersten diagnostischen Schritt geht es um die Frage, ob es sich um ein PCOS handelt. Daher stehen die hormonellen Abklärungen in der Adoleszenz im Vordergrund. Erst nach der Diagnose PCOS ist es sinnvoll, das kardiovaskuläre Risiko der Patientin weiter abzuklären. Für die Beurteilung der hormonellen Parameter ist es wichtig, dass die Blutentnahme am 1. bis 5. Zyklustag erfolgt (Ausnahme: Amenorrhö):

- Hormone:
FSH, LH, Östradiol, Testosteron, SHBG, Androstendion, Dehydroepiandrosteronsulfat, Hydroxyprogesteron, Prolaktin, freies Thyroxin, TSH

- Ultraschall der Ovarien
- Hirsutismusscore

Besteht aufgrund der vorausgehenden Untersuchungen ein PCOS, sind folgende weitere Abklärungen in der Adoleszenz zu empfehlen:

- Blutdruck
- BMI
- Bauchumfang (Verwendung altersgerechter Normkurven)
- Nüchternlipide
- Glukosetoleranztest und Glukose/Insulin-Quotient (Grenzwert < 4,5).

Therapie in der Adoleszenz

Viele Fragen, die die adäquate Therapie und Weiterbetreuung von jungen Frauen mit PCOS betreffen, sind auch heute noch ungeklärt.

An erster Stelle der Therapie stehen diätetische Massnahmen und eine Veränderung des Lebensstils. Bereits durch eine Gewichtsreduktion um 5 bis 10 Prozent kann die Rate an Ovulationen erhöht werden, und sowohl Hormonwerte als auch metabolische Parameter verbessern sich. Vermehrte Bewegung und Sport haben einen positiven Einfluss auf die Insulinresistenz (12).

Eine Zyklusregulation ist längerfristig zu empfehlen, um das Risiko für ein Endometriumkarzinom zu senken. Ovulationshemmer sind zur Zyklusregulation und Therapie der Hyperandrogenämie denkbar, falls keine Kontraindikationen bestehen. Dabei zeigt sich für die

Verschreibung eines Präparats mit einem antiandrogenen Gestagen kein zusätzlicher Nutzen (1). Antandrogene Präparate allein sollten wegen ihrer Fetotoxizität nur in Kombination mit einer gesicherten Antikonzeption verschrieben werden. Auch physikalische Massnahmen zur Haarentfernung, wie Laser, können in Betracht gezogen werden. Die Langzeitanwendung kombinierter Pillen verbessert die kardiovaskulären Risikoparameter bei PCOS-Frauen nicht (Insulinresistenz, Lipidprofil, Fettverteilungsmuster) (1). Bei jungen Frauen, die längerfristig kein Gewicht abnehmen, ist eine Therapie mit Metformin zu erwägen (13).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Gabriele S. Merki-Feld
Leiterin Kontrazeption und Adoleszenz
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
E-Mail: gabriele.merki@usz.ch

Literatur:

1. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2012; 27 (1): 14–24.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 41–47.
3. Azziz R et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91 (2): 456–488.
4. Leibel NI et al. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (4): 1275–1283.
5. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440–1447.
6. Daskalopoulos GN et al. Is the risk for cardiovascular disease increased in all phenotypes of the polycystic ovary syndrome? *Angiology* 2011; 62 (4): 285–290.
7. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(2): 141–154.
8. Hickey M et al. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in adolescence: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (10): 3714–3720.
9. Connor EL. Adolescent polycystic ovary syndrome. *Adolesc Med State Art Rev* 2012; 23 (1): 164–177, xii.
10. van Hooff MH et al. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod* 2004; 19 (2): 383–392.
11. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(3): 201, e1–5.
12. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids* 2012; 77 (4): 295–299.
13. Allen HF et al. Randomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18 (8): 761–768.