

# 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



Abb. 1.1 Transvaginales Ultraschallbild eines polyzystischen Ovars (PCO) mit charakteristisch randständigen, perlstrangartig aufgereihten, wachstumsgestörten Follikeln < 10 mm.

nach Ausschluss anderer Ursachen wie Hyperprolaktinämie, androgenproduzierendem Tumor oder Nebennierenrindenhyperplasie [3].

Die AES definierte im Jahre 2006 das PCOS in ähnlicher Weise als Vorliegen einer

- biochemisch oder klinisch nachweisbaren Hyperandrogenämie und
- ovariellen Dysfunktion (Oligo-/Anovulation und/oder PCO)

nach Ausschluss anderer Ursachen für Hyperandrogenämie und ovarielle Dysfunktion [4].

**Praxistipp:** Entscheiden Sie sich für eine der möglichen Definitionen des PCOS und wenden Sie diese dann konsequent in der täglichen Praxis an.

Die NIH-Kriterien verzichten bewusst auf bildgebende Verfahren und werden daher von Internisten gerne angewandt, während die Rotterdam- und AES-Kriterien eher von Fachspezialisten mit Ultraschallerfahrung, wie z.B. Gynäkologen, bevorzugt werden. Wichtig bei der Anwendung des Ultraschalls zur Beurteilung der ovariellen Morphologie ist allerdings die exakte Beachtung der Definition der PCO mit mindestens 12 Follikel mit max. 10 mm Durchmesser in mind. einem Ovar (s. Abschnitt 3.2.1). In der klinischen Praxis wird diese strenge Definition nicht immer beachtet, was die Gefahr von Fehldiagnosen und Übertherapien erhöht.

**! Cave:** Eine genaue Beachtung der Definition des PCOS ist wichtig und verringert das Risiko für Fehldiagnosen und Übertherapien.

Beachtenswert ist, dass in keiner der oben angeführten Definitionen des PCOS die häufig gebrauchte LH-/FSH-Ratio (LH = luteinisierendes Hormon; FSH = follikelstimulierendes Hormon) als relevantes Diagnostikum berücksichtigt wird. Der Grund liegt darin, dass nach allgemeinem Konsens trotz der großen pathophysiologischen Bedeutung der Gonadotropine für die Ätiologie des PCOS eine singuläre Messung von LH und FSH aufgrund der Variabilität während des Menstruationszyklus und des pulsatilen Sekretionsmechanismus dieser Hormone eine zu geringe Sensitivität aufweist, um sinnvoll in der klinischen Routinediagnostik eingesetzt zu werden.

Die Existenz unterschiedlicher Definitionen des PCOS ist verwirrend und hat auch messbare Auswirkungen auf die Häufigkeit der Diagnosestellung und therapeutischer Interventionen. So wurde etwa in einer Studie an 827 Frauen mit Oligoovulation bei 456 (55 %) oder 764 (91 %) Frauen die Diagnose PCOS gestellt, je nachdem ob die NIH-Kriterien oder die Rotterdam-Kriterien angewandt wurden [5]. Dieses Beispiel zeigt, dass die Anwendung der NIH-Kriterien eher zu einer restriktiven Diagnostik des PCOS führt, während die Rotterdam-Kriterien von einem breiteren Patientinnenspektrum erfüllt werden.

## 1.1.2 Epidemiologie

Das PCOS gilt als eine der häufigsten Endokrinopathien von Frauen im reproduktiven Lebensalter. Die genaue Prävalenz ist schwer anzugeben, da das heterogene Erscheinungsbild und die Anwendung unterschiedlicher Definitionen eine einheitliche Erfassung erschweren. Unter Verwendung der eher restriktiven NIH-Kriterien wird die Prävalenz des PCOS in europäischen und US-amerikanischen Populationen im reproduktionsfähigen Alter mit 6–8 % angegeben [6, 7]. In bestimmten Gruppen von Frauen finden sich allerdings weit höhere Raten an PCOS, darunter adipöse Frauen, Frauen mit Typ-I- oder Typ-II-Diabetes, Frauen mit einer positiven Anamnese hinsichtlich Gestationsdiabetes, einer positiven Familienanamnese für PCOS sowie Frauen, die Valproinsäure oder Lithiumpräparate einnehmen.

LH-Hypersekretion und polyzystische Ovarien im Ultraschall werden dem PCOS zugeordnet, doch auch bei Frauen mit NC-CAH werden eines oder beide dieser Symptome gefunden. In der Regel reicht die klinische Beurteilung nicht aus, um zwischen PCOS und NC-CAH zu unterscheiden, vor allem, da beide Krankheiten mit einer Insulinresistenz einhergehen können.

Da die CAH autosomal-rezessiv vererbt wird, fällt die Familienanamnese meist negativ aus. Dies steht im Gegensatz zur familiären Anamnese bei PCOS, wo etwa 35% der Mütter und 40% der Geschwister ebenfalls betroffen sind. Zusammenfassend wird ein Screening für die häufigste Form von NC-CAH, nämlich dem 21-Hydroxylase-Mangel, mit einem Basalwert von 17-Hydroxyprogesteron empfohlen, insbesondere bei Hochrisikopopulationen (z.B. Ashkenazi-Juden). Die anderen Formen der kongenitalen adrenalen Hyperplasie, der 3- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel und der 11- $\beta$ -Hydroxylase-Mangel, sind sehr selten und werden bei Verdacht auf PCOS nicht routinemäßig ausgeschlossen.

## 2.2.4 Cushing-Syndrom

Bei hyperandrogenen Frauen kommt das Cushing-Syndrom selten vor (Prävalenz unter 1%). Ohne klinischen Verdacht ist daher eine Diagnostik nicht notwendig. Studien haben gezeigt, dass prämenopausale Frauen mit Cushing-Syndrom entweder ein normales morphologisches Erscheinungsbild der Ovarien haben oder beidseitig polyzystische Ovarien aufweisen. In einer Studie wurde gezeigt, dass 6 von 13 Frauen mit Cushing-Syndrom, von denen eines ein ektopes ACTH-Syndrom und zwei Nebennierenadenome aufwiesen, im Ultraschall polyzystische Ovarien mit einem kleineren Volumen hatten als Frauen mit PCOS.

Alle 13 Frauen mit Cushing-Syndrom wiesen Merkmale des Hyperandrogenismus auf, während 70% Zyklusunregelmäßigkeiten hatten. Anders als Frauen mit PCOS haben Patientinnen mit Cushing-Syndrom eine hypothalamisch-hypophysäre Suppression der Gonadotropinsekretion, die oft zu einer Abnahme der Werte von Serumöstradiol, follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH) führt. Ein erhöhter Testosteronspiegel im Blut wurde bei ca. 50% der Patientinnen mit Cushing-Syndrom gefunden.

Insgesamt kann aufgrund der niedrigen Prävalenz von Cushing-Syndromen in der Bevölkerung

und insbesondere bei Patientinnen mit Verdacht auf PCOS auf ein Routinescreening auf Cushing-Syndrom bei Patientinnen mit PCOS verzichtet werden. Allerdings sollten Patientinnen mit typischen Symptomen auf ein Cushing-Syndrom getestet werden, beispielsweise anhand der Bestimmung des 24-Stunden-Urins auf freies Cortisol.

## 2.2.5 Androgensezernierende Tumoren

Obwohl sie selten auftreten, können androgensezernierende Tumoren der Nebennieren oder Eierstöcke einen Hyperandrogenismus und Menstruationsstörungen wie bei PCOS nachahmen. Alle Patientinnen mit hyperandrogenen Symptomatik sollten, zumindest klinisch, auf diese Tumoren untersucht werden. Wenn die Anamnese und körperliche Untersuchung einen raschen Beginn der Virilisierung (z.B. Klitorishypertrophie) vermuten lässt oder die Androgene dauerhaft und deutlich über der Norm liegen, sollte eine weitere bildmorphologische Diagnostik eingeleitet werden.

## 2.3 Pathophysiologie des PCOS

Bisher gelang es nicht, einen einzelnen ätiologischen Faktor für die Bandbreite der verschiedenen Symptome bei PCOS zu identifizieren. Obwohl die pathophysiologischen Eigenschaften des PCOS bisher nicht vollständig verstanden sind, ist bekannt, dass komplexe Wechselwirkungen zwischen Gonadotropinen, den Ovarien, Androgenen und Insulin bestehen (Abb.2.1). Die primäre Störung in der Pathogenese des PCOS ist noch unbekannt, und bisher existieren verschiedene Theorien zu Defekten der ovariellen oder adrenalen Steroidbiosynthese, einer gestörten hypothalamisch-hypophysären Funktion und einer gestörten Lipolyse oder Insulinresistenz.

Ein mögliches **pathogenetisches Szenario** sieht folgendermaßen aus: nach Stimulation mit LH produzieren ovarielle Thekazellen vermehrt Androgene. Die Androgen-Biosynthese wird durch das Cytochrom-P-450c17 gesteuert, ein Enzym mit 17- $\alpha$ -Hydroxylase und 17,20-Lyase-Aktivität, welche beide für die Produktion von Androstendion erforderlich sind. Dieses Androgen wird dann entweder durch die 17- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17- $\beta$ -HSD) zu Testosteron oder durch das

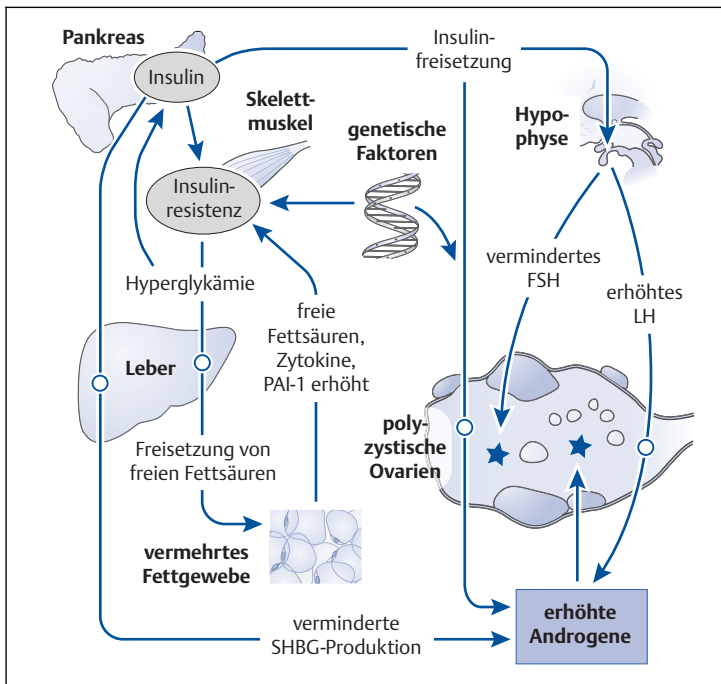


Abb. 2.1 Pathophysiologie des PCOS. Insulinresistenz führt zur kompensatorischen Hyperinsulinämie, welche die ovarielle Androgenproduktion in einem genetisch für PCOS prädisponierten Ovar stimuliert. Stillstand der follikulären Entwicklung (Stern) und Anovulation können durch abnorme Sekretion der Gonadotropine wie FSH oder LH (möglicherweise durch die Hyperinsulinämie induziert), intraovariellen Androgenüberschuss, direkte Effekte des Insulins oder eine Kombination dieser Faktoren bedingt sein. Insulinresistenz in Zusammenspiel mit genetischen Faktoren kann auch zur Hyperglykämie und einem nachteiligen Profil von kardiovaskulären Risikofaktoren führen.

Enzym Aromatase (Cytochrom-P-450arom) zu Östron umgewandelt. In den Granulosazellen wird Östron von der 17- $\beta$ -HSD dann zu Estradiol umgewandelt. In-vivo- und In-vitro-Studien (kultivierte Thekazellen) haben gezeigt, dass ovarielle Thekazellen bei Frauen mit PCOS Androgenvorstufen häufiger zu Testosteron umwandeln als normale Thekazellen. Während LH die Androgensynthese in den Thekazellen stimuliert, reguliert FSH die Aromatase-Aktivität in den Granulosazellen und somit den Anteil der Östrogenproduktion aus Androgenvorstufen. Wenn die Konzentration von LH relativ zu der von FSH steigt, produzieren die Ovarien bevorzugt Androgene. Die Impulsfrequenz des Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) bestimmt zum Teil den relativen Anteil von LH und FSH. Eine höhere Pulsfrequenz des hypothalamischen GnRH favorisiert die Transkription der  $\beta$ -Untereinheit des LH vor der  $\beta$ -Untereinheit des FSH. Umgekehrt fördert eine geringere Pulsfrequenz von GnRH die Transkription der beta-Untereinheit des FSH, wodurch das Verhältnis von LH zu FSH abnimmt. Da Frauen mit PCOS eine erhöhte LH-Pulsfrequenz zu haben scheinen, wurde angenommen, dass hier eine beschleunigte Pulsfrequenz des GnRH vorliegt. Es ist allerdings nicht klar, ob diese beschleunigte Pulsfrequenz durch eine angeborene Anomalie im GnRH-Pulsgenerator zustande kommt oder

durch den bei unregelmäßigem Eisprung relativ niedrigen Progesteronspiegel bedingt ist. Da Gestagene den GnRH-Pulsgenerator verlangsamen, kommt es bei Frauen mit PCOS und einem niedrigen Gestagenlevel zu einer Beschleunigung der GnRH-Pulsfrequenz und somit zu höheren LH-Werten und einer Überproduktion des ovariellen Androgens.

Einer der zentralen pathophysiologischen Mechanismen bei Frauen mit PCOS scheint allerdings die **Insulinresistenz** zu sein. Diese resultiert in einer kompensatorischen Hyperinsulinämie, welche die ovarielle Androgenproduktion in einem für PCOS sensiblen Eierstock stimuliert. Eine erhöhte Prävalenz von PCOS und Insulinresistenz bei Familienangehörigen deutet auf eine genetische Komponente der Pathophysiologie des PCOS hin (s. Kap. 1, Genetik).

Insulin spielt sowohl eine direkte als auch indirekte Rolle in der Pathogenese der Hyperandrogenämie bei PCOS. Insulin wirkt synergistisch mit LH auf die Produktion von Androgen in den Thekazellen. Insulin hemmt zudem die hepatische Synthese des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG), das Schlüsselprotein, an welches Testosteron bindet. Somit wird der Anteil des freien, biologisch aktiven Testosterons erhöht. Da Frauen mit PCOS häufig eine Hyperinsulinämie aufweisen, ist die

Konzentration des freien Testosterons oft erhöht, während das Gesamttestosteron im oberen Normbereich liegt oder nur geringfügig erhöht ist.

Der Insulinrezeptor (IR) ist ein heterotetrameres Glykoprotein, bestehend aus je zwei identischen  $\alpha$ , $\beta$ -Untereinheiten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind, und gehört zur Familie der enzymatisch aktiven Rezeptortyrosinkinasen. Die extrazelluläre  $\alpha$ -Untereinheit enthält die ligandenbindende Domäne und die transmembrane  $\beta$ -Untereinheit die intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne. Das Binden von Insulin an die  $\alpha$ -Untereinheit führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors und dadurch zur Aktivierung der intrazellulären Tyrosinkinase der  $\beta$ -Untereinheit über einen Autophosphorylierungsmechanismus und zum Insulinsignal. Die meisten Frauen mit PCOS haben eine verminderte Insulinsensitivität – unabhängig von Adipositas, Körperfettverteilung und Androgenspiegeln. Allerdings zeigt sich keine typische strukturelle Anomalie des IR, eine erniedrigte IR-Dichte oder veränderte Insulinbindungsaffinität, was auf einen Postrezeptordefekt hinweisen würde. Wenn Insulin bei einer PCOS-Patientin an den Rezeptor bindet, führt dies zu einer gesteigerten Serin-Phosphorylierung der  $\beta$ -Untereinheit, welche die intrazelluläre Übermittlung des Insulinsignals

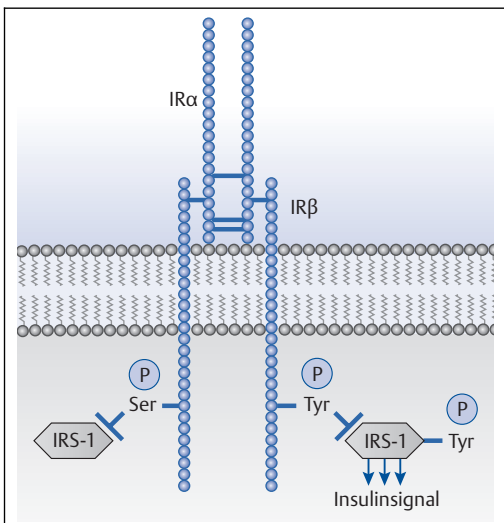


Abb. 2.2 Die unterschiedlichen Wirkungen von Tyrosin- (Tyr) vs. Serinphosphorylierung (Ser) des Insulinrezeptors (IR). Tyrosinphosphorylierung des IR- $\beta$  führt nach Bindung des Insulins an IR- $\alpha$  zur Tyrosinphosphorylierung des IRS-1 (Insulinrezeptorsubstrat) und der Aktivierung von nachfolgenden Effektormolekülen. Serinphosphorylierung des IR- $\beta$  jedoch hemmt die IRS-1-Aktivierung.

mit einer konsekutiv verminderten Tyrosinphosphorylierung hemmt (Abb. 2.2).

Dieser Defekt führt zu einer verringerten Aktivität der PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase), des Schlüsselenzyms für die Stimulation des Glukosetransports über GLUT-4 (Glukosetransporter 4). GLUT-4 ist für die insulinabhängige Glukoseaufnahme der Zellen verantwortlich, so dass eine Verringerung seiner Aktivität zu einer geringeren zellulären Glukoseaufnahme mit einem erhöhten Risiko für eine pathologische Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes führt (Abb. 2.3). Der Mechanismus zur IR- $\beta$ -Serin-Phosphorylierung bei Frauen mit PCOS bleibt ungeklärt. Eine kürzlich vorgeschlagene „Serin-Phosphorylierungs-Hypothese“ legt nahe, dass eine dominant vererbte Kinase (oder Kinasen) sowohl IR- $\beta$  als auch P450c17 (s.o.) mit Serin phosphoryliert, was zur Insulinresistenz und gesteigerter Androgenproduktion führt. Allerdings ist diese Hypothese nach wie vor nicht erwiesen.

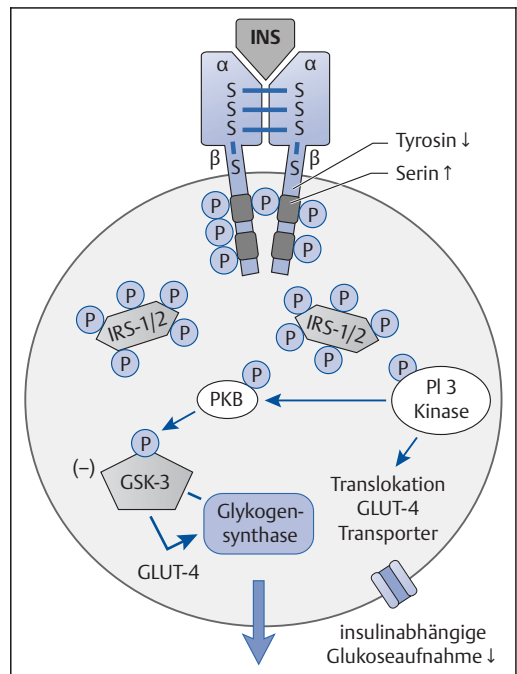


Abb. 2.3 Die Abbildung zeigt, wie Defekte der intrazellulären Signaltransduktion des Insulins eine Hyperinsulinämie und Insulinresistenz hervorrufen können. Molekulare Mechanismen der Insulinresistenz bei PCOS. INS: Insulin, GLUT-4: Glukosetransporter-4, PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase, IRS: Insulinrezeptorsubstrat, GSK-3: Glykogen-Synthase-Kinase-3, P: Phosphorylierung; PKB: Proteinkinase B.

PCO/PCOS. Auch heute noch lässt sich dieses Phänomen histologisch nachweisen, jedoch spielt es für die Ultraschalldiagnostik keine Rolle mehr, denn es konnte gezeigt werden, dass schon das erhöhte Ovarialvolumen hinreichende Aussagekraft besitzt. Für die sonografische Diagnostik gilt, dass bereits das einseitige Vorliegen des o.g. typischen Bildes ausreicht um die Verdachtsdiagnose zu stellen.

**!** Cave: Es muss sorgfältig darauf geachtet werden, polyzystische Ovarien von multizystischen Ovarien zu unterscheiden: Multizystische Ovarien findet man typischerweise in der Pubertät. Die Zysten haben dabei einen deutlich größeren Durchmesser als beim PCOS.

Es soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass sehr genau zwischen PCO und PCOS differenziert werden muss: Die Diagnose Polyzystisches Ovar (PCO) wird bei Nachweis der o.g. sonografischen Kriterien gestellt. Es handelt sich somit (lediglich) um die Beschreibung der Ovarialmorphologie. Die Diagnose Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) darf erst dann gestellt werden, wenn das Polyzystische Ovar mit Zyklusstörungen und/oder Hyperandrogenismus assoziiert ist.

Wenn durch sonografische Diagnostik ein polyzystisches Ovar nachgewiesen wurde, so wird im nächsten Schritt eine gezielte endokrine Abklärung durchgeführt. Dabei geht die Diagnose PCOS vorwiegend mit Veränderungen der Serumspiegel für LH, Östrogen, Androgene und Prolaktin einher. Etwa 40% der betroffenen Frauen weisen erhöhte LH-Spiegel auf, etwa ein Viertel zeigt ebenso erhöhte Prolaktinspiegel [9]. Die Hyperprolaktinämie ist dabei nicht auf eine primäre hypophysäre Fehlregulation zurückzuführen, sondern auf eine Stimulation der lactotrophen Zellen durch azyklische Östrogensekretion.

Insbesondere bei anovulatorischen Frauen mit PCOS kommt es zu einer Veränderung des Östradiol-Sekretionsmusters. So finden sich meist Östradiolspiegel, die der frühen Follikelphase entsprechen, es fehlt jedoch der physiologische Östradiolanstieg mit mittzyklischem Peak. Gerade bei adipösen Patientinnen lassen sich oftmals erhöhte Östronspiegel nachweisen. Die erhöhte Östronkonzentration kommt dabei nicht durch verstärkte ovarielle Sekretion zustande, sondern vielmehr

durch extraovarielle Konversion von Androstendion. Dies geschieht vornehmlich im Fettgewebe.

Viele Frauen mit PCOS zeigen eine deutlich erhöhte ovarielle Androgensekretion, jedoch ist die Ausprägung der laborchemischen Hyperandrogenämie ähnlich variabel wie das klinische Bild, so dass der Nachweis normaler Androgenspiegel das Vorliegen eines PCOS keinesfalls ausschließt.

Die Adipositas stellt einen wichtigen pathophysiologischen Faktor beim PCOS dar. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen dem BMI und der Prävalenz von Zyklusstörungen, Hirsutismus und Infertilität. Bei adipösen Frauen mit PCOS kommt es zu einer Hypersekretion von Insulin. Insulin wiederum stimuliert die Androgensekretion der Thekazellen und damit kommt es zu Zyklusstörungen und Hirsutismus. Der Anteil an Diabetikerinnen bei adipösen Frauen mit PCOS beträgt 10–15%.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die rationale Diagnostik des PCOS auf folgenden Säulen ruht:

- Ultraschall zum Nachweis der polyzystischen Ovarialmorphologie;
- endokrine Diagnostik (Tab. 3.2), insb. mit Messung der folgenden Hormonkonzentrationen: LH, FSH, Östradiol, Gesamttestosteron, freies Testosteron, SHBG, DHEAS, Prolaktin;
- klinische Untersuchung der Patientin zum Nachweis eines Hyperandrogenismus;
- oGTT zum Nachweis einer Glukoseintoleranz bzw. Insulinresistenz.

Tabelle 3.2 Typische Laborkonstellation bei PCOS. Cave: Befunde sind ebenso variabel, wie das klinische Erscheinungsbild (s. u.), so dass das Fehlen eines oder mehrerer „Marker“ für das PCOS die Diagnose keinesfalls ausschließt.

LH	Erhöht
FSH	Normal
LH-/FSH-Quotient	Erhöht
Östradiol	Normal
Progesteron	Normal
Prolaktin	(erhöht)
SHBG	Erniedrigt
Gesamttestosteron	(erhöht)
freies Testosteron	Erhöht
DHEAS	(erhöht)
Androstendion	(erhöht)

### 3.3.1 Heterogenität des PCOS

Sowohl die klinische Symptomatik, als auch die endokrinologischen und metabolischen Befunde bei Frauen mit PCOS sind sehr variabel, so dass sich in der täglichen Praxis ein sehr heterogenes Erscheinungsbild ergibt. In der größten bisher vorliegenden Studie zur klinischen Symptomatik des PCOS [9] wurden 1871 Frauen mit PCOS untersucht. 130 Patientinnen wurden konsekutiv aus der Analyse ausgeschlossen, da sie sich bereits im perimenopausalen Status befanden, oder zusätzlich zum PCOS andere Endokrinopathien vorlagen.

Die klinische Untersuchung umfasste u.a. den BMI, die Ausprägung von Akne und Hirsutismus sowie den Ausschluss/Nachweis einer Acanthosis nigricans (s.a. Kap. 4). Der Zyklus wurde als eumenorrhöisch, oligo- oder amenorrhöisch klassifiziert, wobei ein Amenorrhöintervall von mindestens 6 Monaten zugrunde gelegt wurde. Der Fertilitätsstatus wurde erfasst und es wurde nach folgenden Kriterien klassifiziert:

- nachgewiesen fertil
- Fertilität nicht geprüft (bis zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde keine Konzeption angestrebt)
- primäre oder sekundäre Infertilität seit mindestens 1 Jahr

Die Hauptergebnisse der Studie werden in Tab. 3.3 zusammengefasst.

Tabelle 3.3 Symptomatik des PCOS – heterogenes Erscheinungsbild in der täglichen Praxis (Quelle: [9]). PCOS = Syndrom der polyzystischen Ovarien, BMI = Body-Mass-Index.

Klinisches Merkmal	Anteil der betroffenen Patientinnen
BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	38,4%
erhöhte LH-Serumkonzentration (> 10IU/l)	39,8%
erhöhte T-Serumkonzentration (> 2,5nmol/l)	28,9%
Eumenorrhö	29,7%
Oligomenorrhö	47%
Amenorrhö	19,2%
Polymenorrhö	2,7%
Menorrhagie	1,4%
leichter Hirsutismus	20,6%
mittelschwerer Hirsutismus	40,7%
schwerer Hirsutismus	4,9%
Akne	34,7%
Acanthosis nigricans	2,5%

Aus den Daten lassen sich folgende direkte Korrelationen und Assoziationen ableiten:

- Der BMI korreliert signifikant mit dem Ovarialvolumen, ebenso mit einem Anstieg der Testosteron-Serumkonzentration sowie der Prävalenz des Hirsutismus.
- Es findet sich eine klare Assoziation zwischen Adipositas und dem Fertilitätsstatus der Patientinnen: Je höher der BMI, desto höher das Risiko für eine primäre oder sekundäre Sterilität.
- Frauen mit primärer oder sekundärer Infertilität weisen durchschnittlich höhere LH-Serumkonzentrationen auf, als Frauen mit nachgewiesener Fertilität. Ein erhöhter LH-Spiegel korreliert signifikant mit der Prävalenz von Zyklusstörungen.
- Das Ovarialvolumen zeigt eine positive Korrelation mit dem BMI, sowie den Serumkonzentrationen für LH und Testosteron.
- Ein erhöhter Testosteronspiegel ist mit einem erhöhten Risiko für Infertilität, dem Auftreten eines Hirsutismus und der Häufigkeit von Zyklusstörungen assoziiert.

Eine Multiregressionsanalyse zeigt, dass die o.g. Faktoren als unabhängige Risikofaktoren zu bewerten sind und dass der Nachweis der typischen ovariellen Morphologie (PCO) die höchste Sensitivität für die Diagnose eines PCOS aufweist.

**Fallbeispiel**

Bei einem kinderlosen Paar scheint nach Diagnostik durch den niedergelassenen Urologen alles klar zu sein: Der Mann ist aufgrund einer Mumpserkrankung im Kindesalter zeugungsunfähig. Bei der Vorstellung in der Kinderwunschpraxis zeigen sich die 31-jährige Patientin sowie der 35-jährige Partner sehr gut aufgeklärt im Hinblick auf die reproduktionsmedizinischen Optionen. Der Behandlungsplan wird erstellt und es kann eigentlich zügig losgehen, da bei der Patientin keine Vorerkrankungen bekannt sind.

Im Rahmen der Basisdiagnostik bei der Frau jedoch fallen stark erhöhte Testosteronwerte auf. Der behandelnde Arzt bestellt die Patientin zu weiterführenden Untersuchungen ein, um ein bisher asymptomatisches PCOS abzuklären und so ggf. zu befürchtende Komplikationen im Rahmen der ovariellen Stimulation (s.a. S. 80) zu vermeiden. Eine kurzfristig angesetzte Ultraschalluntersuchung zeigt bei der Patientin eine mäßig hohe Anzahl an gleichgroßen Follikeln in den Eierstöcken im Grenzbereich zur Diagnose eines PCO.

Zunächst wird nun ein antiandrogen wirksames Kontrazeptivum für 2 Zyklen verabreicht, um die erhöhten Testosteronwerte zu normalisieren.

Dann wird die ursprünglich geplante Dosierung der Gonadotropine zur ovariellen Stimulation reduziert.

Der Verdacht des behandelnden Arztes bestätigte sich – schon mit der niedrigen Dosierung wurden bei der Eizellpunktion 19 Eizellen gewonnen. Die Patientin zeigte leichte Überstimulationsbeschwerden – schwerwiegende Komplikationen jedoch blieben aus.

**3.3.2 Das PCOS bei der jungen Frau**

Die Diagnostik des PCOS bei der erwachsenen Frau gelingt unter Berücksichtigung der o.g. diagnostischen Kriterien und bei Kenntnis der großen interindividuellen Variabilität dieses Krankheitsbildes typischerweise problemlos. Etwas komplexer stellt sich oftmals die Situation dar, wenn es um den Nachweis/Ausschluss des PCOS bei jungen Frauen während oder kurz nach der Pubertät geht. In vielen Fällen wird die Symptomatik des PCOS durch die in der Pubertät typische Gewichtszunahme demaskiert. Auch hier gilt es zu beachten, dass es eine

Vielzahl von Einflussfaktoren gibt, die sich auf die Ausprägung der Symptomatik auswirken und dass auch bei diesen jungen Frauen das klinische Bild sehr variabel ist.

Der sonografische Nachweis der polyzystischen veränderten Ovarien stellt bei der Untersuchung der jungen Frau eine besondere Herausforderung dar, denn die Detektionsrate dieser typischen Morphologie ist naturgemäß in der Abdominalsonografie niedriger als in der Transvaginalsonografie. Es ist also denkbar, dass ein polyzystisches Ovar aufgrund methodischer Aspekte nicht als solches erkannt wird. Auf der anderen Seite scheint die polyzystische Veränderung des Ovars unmittelbar vor und während der Pubertät ein häufiges Phänomen zu sein: Bridges et al. [10] untersuchten 428 Mädchen im Alter von 3–18 Jahren und fanden eine Prävalenz polyzystischer Ovarien von 6% bei sechsjährigen, 18% bei zehnjährigen und 26% bei fünfzehnjährigen Mädchen. Die Autoren folgern daraus, dass polyzystische Ovarien durchaus schon vor der Pubertät nachweisbar sind, dass sie aber mit zunehmendem Alter und der physiologischen Vergrößerung der Ovarien besser zu detektieren sind.

Vor der Pubertät gibt es 2 Phasen, in denen ein signifikantes ovarielles Wachstum nachgewiesen werden kann: Die erste Wachstumsphase entspricht der Adrenarche und kommt durch den Anstieg der Steroidkonzentrationen zustande. Die zweite Phase findet unmittelbar vor und während der Pubertät statt und ist auf die zunehmende Sekretion von Gonadotropinen, Wachstumshormon sowie IGF-1 und Insulin zurückzuführen. Bei adipösen Mädchen kommt es im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollen zu einer signifikanten Zunahme des ovariellen, aber auch des uterinen Volumens [11]. Die Autoren konnten ferner zeigen, dass adipöse Mädchen mit PCOS nach der Pubertät ein höheres Uterusvolumen aufweisen, als altersentsprechende Kontrollen mit Adipositas ohne PCOS. Diese Befunde zeigen, dass der Adipositas bei der Manifestation des PCOS eine entscheidende Bedeutung zukommt, jedoch muss beachtet werden, dass es auch bei Normalgewicht bzw. sogar bei einem BMI < 18 sehr wohl zur Entwicklung des PCOS kommen kann.

Die physiologische Pubertätsentwicklung geht mit einer Gewichtszunahme einher. Es kommt dabei zu einer temporär erhöhten Glukoseaufnahme und diese wird durch eine Hyperinsulinämie kompensiert. Dies führt zum Absinken der SHBG- und IGF-1-BP-Serumkonzentration, sowie zum Anstieg des IGF-1-Spiegels und der Wachstumshormon-



Eine Schwangerschaft muss unter Therapie durch Verhütung sicher ausgeschlossen werden.

### Cimetidin

Der Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker besitzt antiandrogene Eigenschaften. Bei 4-mal 300 mg täglich zeigten sich geringgradige Rückbildungen des PCOS-Hirsutismus [13]. Als Nebenwirkung können Kopfschmerz, Müdigkeit, Anstieg der Transaminasen und selten Blutbildveränderungen auftreten. Bei Hirsutismus erfolgt die Verordnung „off label“. Eine Schwangerschaft muss unter Therapie durch Verhütung ausgeschlossen werden.

**! Cave:** Zahlreiche Systemtherapeutika, die zur Behandlung des Hirsutismus, der Acne vulgaris, der androgenetische Alopezie und/oder Acanthosis nigricans bei PCOS-Patientinnen eingesetzt werden, besitzen hierfür keine Zulassung („off label“).

### Ketoconazol

Geringe antiandrogene Eigenschaften dieses Antimykotikum führten dazu, es bei der Therapie des Hirsutismus außerhalb der zugelassenen Indikationen einzusetzen. In einer Dosierung von 400 mg täglich konnte eine Rückbildung des Hirsutismus bei PCOS beobachtet werden [35]. Nebenwirkungen sind Somnolenz, Polymenorrhö, gastrointestinale Beschwerden sowie Hepatotoxizität. Eine Schwangerschaft muss unter Therapie durch Verhütung sicher ausgeschlossen werden.

### Metformin

Dieses oral gegebene Biguanid wird für PCOS-Patientinnen mit Hyperinsulinämie empfohlen; eine Zulassung bezüglich „Hirsutismus“ besteht in Deutschland nicht. Durch die Reduktion des erhöhten Insulinspiegels können im Serum eine Abnahme der LH-Konzentration sowie eine Erhöhung des SHBG und damit einhergehend eine Abnahme des freien Testosterons erzielt werden. Die Verbesserung des Hirsutismus bei PCOS-Patientinnen unter einer Therapie mit Metformin alleine ist gering [26]. Lediglich Frauen mit ausgeprägtem Hirsutismus scheinen von dieser Therapieform zu profitieren [16].

Flutamid in der Dosierung 250 mg 2-mal täglich zeigte bei gleichzeitiger Gabe von Metformin gegenüber einer Flutamidmonotherapie eine über-

legene Rückbildung des PCOS-Hirsutismus [12]. Als Nebenwirkung können Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Veränderung des Geschmackempfindens sowie sehr selten eine Laktatazidose auftreten. Eine Schwangerschaft muss unter Therapie durch Verhütung ausgeschlossen werden.

### Körpergewichtsreduktion

Eine Beeinflussung des Hirsutismus ist auch durch Abnahme des Körpergewichts bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen möglich, wobei schon Gewichtsreduktionen um 2–7% (z.B. durch Reduktionsdiät und/oder Zunahme körperlicher Aktivität) Wirkung zeigten [21]. Als Grund hierfür werden eine Abnahme der Androgenkonzentration im Serum sowie eine Verbesserung der ovariellen Funktion angesehen.

**Praxistipp:** Eine Gewichtsreduktion bei fettleibigen PCOS-Patientinnen vermag einen bestehenden Hirsutismus, eine androgenetische Alopezie sowie eine Acanthosis nigricans günstig zu beeinflussen.

### ■ Topische Behandlung

Störende Haare können kurz über dem Niveau der Hautoberfläche oder im Haarfollikel selbst entfernt werden [40]. Eine komplette und damit dauerhafte Haarentfernung ist nur durch Zerstörung der Wachstumszone im Haarfollikel möglich.

### Elektroepilation

Bei der ursprünglichen Elektroepilation wurde galvanischer Strom in den Haarfollikel geleitet, was zur örtlichen Bildung von Natronlauge und damit zur Zerstörung des umgebenden Gewebes auf chemischen Weg führte. Heute wird die Hochfrequenzelektrokoagulation mit Wechselstrom verwendet, die infolge Hitzeentwicklung zu einer Schädigung der Haarwurzel führt (Thermolyse). Bei der sog. „Blend-Methode“ werden beide Therapieprinzipien kombiniert. Hierdurch kann eine dauerhafte Haarlosigkeit eintreten, wenngleich die Methode schmerzhaft und zeitintensiv ist, da jedes Haar einzeln durch Einstecken einer Nadel in den Haarfollikel behandelt werden muss. Auf das mögliche Entstehen von Narben muss die Patientin hingewiesen werden [22]. Andere Nebenwirkungen der Thermolyse sind Hautreizungen mit Rötungen,

postinflammatorische Hypo- und Hyperpigmentierungen und Aktivierung einer Herpes simplex-Virus-Infektion.

Die Durchführung der Thermolyse verlangt Erfahrung und Berücksichtigung der ethnischen Unterschiede bezüglich der Anordnung der Haarfollikel (schräger Verlauf bei Kaukasiern, gerader Verlauf bei Asiaten [40]).

### Photoepilation durch Laser- oder IPL-Technologie

Mittels Laser- und Lichttechnologieverfahren ergeben sich für die Epilationsbehandlung neue, relativ schmerzarme Therapieoptionen. Ziel dieser Behandlungsmethoden ist eine möglichst selektive Schädigung der Haarfollikel bzw. der follikulären Stammzellen unter Schonung der darüber liegenden Haut. Hierzu wird beim Laser monochromatisches Licht in den Zielstrukturen in Wärme umgesetzt. Wichtigstes Chromophor für den Laser bei der Epilation ist Melanin. Daher liegt die bevorzugte Wellenlänge der Laser zwischen 700 und 1000 nm. Diese Voraussetzungen erklären aber auch, warum wenig pigmentierte Haare nur unzureichend auf eine Laserbehandlung ansprechen [22] und eine Laserbehandlung bei stark pigmentierten Personen (z.B. im Sommer) problematisch ist.

Die Wirksamkeit der Photoepilation wird durch die Parameter Wellenlänge, Energiedichte, Impulsdauer und Impulsdurchmesser bestimmt. Als effektiv haben sich folgende Lasertypen erwiesen: langgepulste Alexandritlaser, Diodenlaser, Nd:YAG-Laser (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) und Rubinlaser. Mit den langgepulsten Laser-Systemen wurden Erfolgsraten bis ca. 75% beschrieben [14]. In direkten Vergleichsstudien wurden zwischen den verschiedenen Lasertypen keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Ein Vergleich der Laser- und Blitzlampensysteme ist methodisch anspruchsvoll [36].

Die vorliegenden Studien wurden an verschiedenen Patienten oder Probanden bei unterschiedlichen Haarfarben, Hautbeschaffenheiten, Indikationen und Lokalisationen durchgeführt. Ebenso unterschiedlich ist die Anzahl der Behandlungssitzungen und die Zeiträume der Nachbeobachtung gewesen. Bei Laserbehandlungen zur Epilation empfiehlt sich immer eine Kühlung der Haut.

Die IPL- (Intense pulsed light-) Technologie beruht auf hochenergetischem und gepulstem Licht. Die Effektivität liegt mit über 70% im Bereich der



Abb. 4.2 Postinflammatorische Hypopigmentierung nach Laserepilation einer Patientin mit Hauttyp IV.

Lasersysteme bei Beobachtungszeiträumen von z.T. mehr als einem Jahr [40]. Die Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden, dass sich eine haarreduzierende Wirkung häufig erst nach mehreren Behandlungssitzungen einstellt. In der Regel können überwiegend solche Haare entfernt werden, die sich zum Zeitpunkt der Behandlung in der Anagenphase befinden. Nur zu diesem Zeitpunkt liegt der Haarbulbus mit Melanozyten und Pigment in direkter Nachbarschaft zur dermalen Papille, die dann ebenfalls zerstört wird. Allerdings könnten auch Haare in der Telogenphase auf eine Laserepilation ansprechen, da der Haarschaft dunkler Haare pigmentiert ist.

Wenige Tage vor Beginn der Behandlung sollten die Haare rasiert werden, damit sie am Behandlungstag eine Länge von 1–2 mm aufweisen. Auf die Einnahme evtl. photosensibilisierender Medikamente (z.B. Tetrazykline, Johanniskraut, Diuretika) muss verzichtet werden. Die Haut sollte nicht gebräunt sein; nach der Photoepilation müssen Sonnenexpositionen für mindestens 4 Wochen vermieden werden [20].

Typische Nebenwirkungen einer Epilationsbehandlung mittels Laser- und Lichttechnologieverfahren sind anfängliche Rötungen und perifollikuläre Ödeme sowie Hypo- und Hyperpigmentierungen, welche mit zunehmendem Pigmentierungsgrad der Haut zunehmen (Abb.4.2). Zudem kann es wie bei der Elektroepilation zur Aktivierung einer Herpes simplex-Infektion kommen. Bei exakter Anwendung und Indikationsstellung der Epilationslaser sind atrophische Narben äußerst selten, gelegentlich werden Follikulitiden und eine irritative Dermatitis beobachtet [22].

## Rupfen, Rasur, Keratolytika

Durch physikalische Verfahren wie Rupfen oder Reißen (manuell mit Pinzetten oder elektrisch mit rotierenden Scheiben), dem Auftragen von heißem Wachs mit Abziehen nach Erkal tung, Durchtrennung des Haarschafts durch Nass- oder Trockenrasur oder die Applikation von Topika (z.B. Thioglykolate), welche die Disulfidbindungen des Haarschaftkeratins hydrolysieren, gelingt es meist nur vorübergehend, Haarfreiheit zu erzielen. Umstritten ist die These der Induktion stärkerer Terminalhaare durch wiederholte Epilationen [22]. Durch Rasur wird die Anagenphase der Haare nicht verlängert [30]. Auch die vielfach geäußerte Ansicht, dass Haare nach dem Rasieren dicker würden, ist offensichtlich nicht berechtigt [40]. Der wesentliche Nachteil der Rasur ist die schlechte Akzeptanz durch die betroffenen Frauen.

Ausreißen der Haare (z.B. mit Wachs) kann zu Reizungen, entzündlichen Veränderungen der Haarfollikel mit Follikulitiden oder bei entsprechend prädisponierten Personen zu postinflammatorischen Hyperpigmentierungen führen. Außerdem ist die Prozedur kurzfristig schmerzhaft.

## Chemische Haarentfernung

Chemische Haarentfernung beruht auf der Auflösung der Haarschaftstruktur. Nachteilig wirkt sich das hautreizende Potential der verwendeten Chemikalien aus.

## Ornithin-Decarboxylase-Hemmer

Das Enzym Ornithin-Decarboxylase ist essenziell für die sich rasch teilenden Zellen des Haarfollikels. Seine Hemmung durch die äußerliche Auftragung einer eflornithinhaltigen Creme führt zu einem Stopp der Haarschaftsynthese. Nach dem Absetzen kommt es aber in der Regel innerhalb von 8 Wochen zum erneuten Wachstum der Haare. Die Creme wird 2-mal auf die betroffenen Stellen aufgetragen. Vorher kann die störende Behaarung entfernt werden. Zugelassen ist die Eflornithin-Creme für die Anwendung im Kinn- und Oberlippenbereich.

Bei über 50% der behandelten Patientinnen wird eine Abnahme der Behaarung beobachtet. Dafür ist aber eine regelmäßige Therapie über mehrere Monate notwendig [39]. Mögliche Nebenwirkungen der Therapie sind Reizungen der Haut mit Brennen und akneiforme Hautveränderungen, wobei ähnliche Symptome auch bei den nur mit dem Vehikel

behandelten Frauen beobachtet wurden. Die Effektivität der Anwendung von Eflornithin kann noch durch Kombination mit Laser- oder Photoepilation gesteigert werden [4]. Ein vollständiger oder weitgehender Verlust der perioralen Behaarung wurde dadurch bei über 90% der Studienteilnehmerinnen beobachtet [15].

## Bleichverfahren

Wenngleich hierdurch keine Haare entfernt werden können, imponieren nach Applikation von beispielsweise Wasserstoffperoxid ehemals dunkle Haare weniger deutlich und werden dadurch weniger deutlich wahrgenommen [22].

### Fallbeispiel

Eine 15-jährige Patientin stellt sich zusammen mit ihrer Mutter zum ersten Mal in der hautärztlichen Sprechstunde vor. Nur zögerlich schildert sie, dass seit etwa 6 Monaten bei ihr an allen möglichen Körperregionen dunkle Haare sprießen – nicht nur im Achsel- und Schambereich wie bei den anderen Mädchen. Darüber hinaus quält sie eine ausgeprägte Akne an Gesicht und Rücken.

In der Tat zeigt sich bei der jungen Frau ein ausgeprägter männlicher Behaarungstyp: auf dem Bauch bis zum Bauchnabel sowie an den Beinen bis zur Mitte der Oberschenkel. Die Menarche hat sie mit 13 Jahren erlebt, seither kommt die Regelblutung in etwa alle 2–3 Monate. Sie ist darüber hinaus leicht übergewichtig. Bei einer Blutentnahme werden bei der Patientin erhöhte Androgenspiegel festgestellt. Im Rahmen einer gynäkologischen Vorstellung zeigen sich sonografisch polyzystische Ovarien sowie bei der internistischen Abklärung eine grenzwertige Glukosetoleranz.

Obwohl die Patientin die Behandlung ihres Hirsutismus absolut priorisiert, werden sie und ihre Mutter auch über das PCOS und die damit verbundenen Folgen aufgeklärt. Daher erklären sich beide einverstanden, sich zunächst beim Gynäkologen über orale Kontrazeptiva aufklären zu lassen, obwohl sie dies zunächst nicht wünschten. Darüber hinaus bemüht sich die Patientin um Anpassung ihres Lebensstils zur Gewichtsreduktion. Zur akuten Behandlung des unerwünschten Haarwuchses wird zunächst die Rasur empfohlen – die Patientin wird aber auch über andere topische und systemische Verfahren aufgeklärt, falls der Therapieversuch mit den OCP nicht oder nur unzureichend glückt.

## 4.3 Acne vulgaris

### 4.3.1 Definition

Die Akne ist eine Erkrankung von Talgdrüsen-follikeln, die sich bei Mädchen während der Pubertät etwas früher manifestiert als bei Jungen. Bei entsprechender familiärer Belastung kann diese auch lange über das 20. Lebensjahr hinaus bestehen bleiben. Mehr als 80–90% aller Jugendlichen weisen minimale oder stärker ausgeprägte Zeichen (z.B. Acne papulopustulosa; Abb. 4.3) einer Akne auf. Bei 15–20% muss von einer behandlungsbedürftigen Akne ausgegangen werden, die schließlich zur ärztlichen Konsultation führt. Bei weiteren 15% dieser behandlungsbedürftigen Fälle persistiert die Akneerkrankung auch nach dem 25. Lebensjahr. Aus Untersuchungen an Zwillingsgeschwistern und Familienmitgliedern ist bekannt, dass eine genetische Disposition für die Erkrankung vorliegen kann.

Akneläsionen finden sich weniger häufig bei Patientinnen mit PCOS als Hirsutismusveränderungen. Häufig findet sich ein PCOS bei Patientinnen mit spät beginnender, schwergradiger und/oder therapieresistenter Acne vulgaris [5]. Einige Studien konnten hierfür Prävalenzraten von 37–75% benennen [26, 37].

**Praxistipp:** Häufig findet sich ein PCOS bei Patientinnen mit spät beginnender, schwergradiger und/oder therapieresistenter Acne vulgaris. Selten präsentieren sich PCOS-Patientinnen monosymptomatisch mit einer Acne vulgaris.

### 4.3.2 Pathophysiologie

Die aknetypischen Effloreszenzen sind an Talgdrüsenfollikel gebunden, die morphologisch eine Stellung zwischen Vellushaarfollikeln (Flaumhaare) und Terminalhaarfollikeln (z.B. Kopfhaare) einnehmen. Dieser Follikeltyp kommt besonders im Gesicht und an der vorderen und hinteren Stammmitte vor. Talgdrüsen sind stimulierbar durch männliche Geschlechtshormone. Bei Frauen mit Akne sind die vorliegenden Studien über hormonelle Veränderungen z.T. widersprüchlich. Es finden sich Hinweise auf erhöhte Spiegel von freiem Testosteron bei gleichzeitig reduzierter Konzentration von SHBG. Eine größere Rolle scheinen aber die

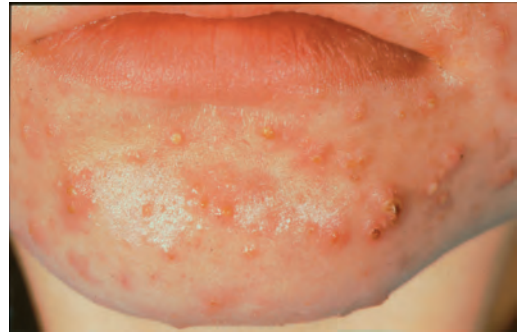


Abb. 4.3 Acne vulgaris: multiple Papeln und Pusteln auf der Regio mentalis (Acne papulopustulosa).

individuell und regional unterschiedlichen Empfindlichkeiten der Talgdrüsen gegenüber Androgenen zu spielen.

Durch Stimulation der Talgdrüsen wird vermehrt Talg gebildet und an die Hautoberfläche abgegeben. Die über die Norm hinausgehende Talgproduktion bezeichnet man als Seborrhö. Der Schweregrad der Akne kann mit der Talgproduktion assoziiert sein.

Unterschiede in der Prävalenz von Acne vulgaris und Hirsutismus können durch die unterschiedlichen Verteilungsmuster der 5-alpha-Reduktase an der Talgdrüse sowie am Haarfollikel erklärt werden: Am Haarfollikel finden sich höhere Konzentrationen von Dihydrotestosteron (DHT) als an der Talgdrüse [8]. Zu den weiteren Faktoren wie genetischer Disposition und erhöhter Talgproduktion, die für das Auftreten und die Ausprägung der Akne bestimmend sind, zählen die läsionale Besiedelung mit Mikroorganismen (*Propionibacterium acnes*), die Verhornung des Follikelausführungsgangs und bestehende Entzündungsreaktionen.

Eigene Entitäten, die im Zusammenhang mit einer Akne auftreten oder mit ihr verwechselt werden können, sind die gramnegative oder die *Pityrosporum*-Follikulitis. Eine gramnegative Follikulitis kann nach längerer oraler Therapie einer Akne mit Antibiotika entstehen. Diese Erkrankung ist in Betracht zu ziehen, wenn eine behandelte und möglicherweise über längere Zeit stabile Akne plötzlich exazerbiert und starke entzündliche Pusteln aufweist. Die *Pityrosporum*-Follikulitis hingegen ist eine eigenständige Erkrankung mit Auftreten von Papeln und Pusteln am Stamm, die wahrscheinlich durch eine übermäßige Besiedelung der Haarfollikel mit dem saprophytären Hefepilz *Pityrosporum ovale* verursacht wird.