

Diplomarbeit

**Polycystisches Ovar-Syndrom – klinische
Bedeutung einer genetischen Prädisposition am
Beispiel des HSD11B1-Gens**

eingereicht von

Elisabeth Wehr

Mat.Nr.: 0211444

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.05.2008

Danksagung

Als erster Stelle möchte ich meiner Betreuerin Frau Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch danken. Sie stand mir, wann immer ich Anleitung bedurfte, mit Rat und Tat zur Seite.

Weiters möchte ich meinen Eltern und Großeltern danken, die mir durch ihre Unterstützung mein Studium und somit diese Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gebührt auch meinem Freund David, der mich nicht nur bei dieser Arbeit sondern während meines gesamten Studiums in vielerlei Hinsicht unterstützt hat.

Zusammenfassung

Einleitung

Das Polycystische Ovar-Syndrom (PCOS) ist mit 10% der weiblichen Bevölkerung sehr häufig und wird charakterisiert durch Hyperandrogenismus, Ovulationsstörungen und polyzystische Ovarien. Zusätzlich liegt häufig eine Insulinresistenz vor, weshalb Frauen mit PCOS ein erhebliches Risiko haben, metabolische und kardiovaskuläre Störungen zu entwickeln. Die genaue Ätiologie des PCOS ist nicht bekannt, ein genetischer Hintergrund wird vermutet.

Methoden

70 Probandinnen mit dem Verdacht auf PCOS wurden mittels Hormonstatus, metabolischer Parameter, oGTT, dynamischer Insulinbestimmung, Hirsutismus-Score und Fragebögen phänotypisiert.

Eine Assoziation von Polymorphismen im HSD11B1-Gen (11β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Gen) und dem Auftreten, der klinischen Symptomatik bzw. dem Ausprägungsgrad des PCOS wurde untersucht.

Ergebnisse

Bei 59 Frauen im Alter von 18 bis 41 Jahren wurde das PCOS diagnostiziert. Der T→G Polymorphismus im HSD11B1 Gen (rs12086634) zeigte keinen Zusammenhang mit dem Auftreten des PCOS, aber das Ausmaß des Hirsutismus ist möglicherweise mit dem HSD11B1-Genotyp assoziiert. Ein pathologischer oGTT wurde bei 14% aller Probandinnen gefunden, aber nur die Hälfte davon war adipös. Auffällig war ein normaler Nüchternblutzucker bei 88% dieser Probandinnen. Eine hormonelle Vortherapie senkte die Androgenspiegel und den HOMA-Index und erhöhte den SHBG-Level.

Schlussfolgerung

Selbst normalgewichtige PCOS-Patientinnen entwickeln einen pathologischen oGTT bzw. einer Insulinresistenz. Ein oGTT als Screeningmethode ist daher unbedingt erforderlich, der Nüchternblutzucker allein ist hierfür ungeeignet. Genetische Varianten im HSD11B1-Gen sind möglicherweise mit dem Ausmaß des Hirsutismus assoziiert. Weitere genetische Untersuchungen sind im Laufen, um in Zukunft die Diagnosestellung zu erleichtern und zielgerichtete Therapien zu ermöglichen.

Abstract

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder affecting about 10% of women of reproductive age. PCOS is characterized by hyperandrogenism, oligo- or anovulation, and polycystic ovaries. The disorder is frequently associated with insulin resistance, creating an increased risk for the development of metabolic and cardiovascular abnormalities. The etiology of PCOS is still obscure, but there is evidence for a strong genetic basis

Methods

We evaluated 70 women for PCOS phenotype and performed endocrine functional and metabolic tests (oral glucose tolerance tests, dynamic insulin determination), hirsutism scores, and questionnaires. The Association of a T→G polymorphism in the 3rd intron (rs12086634) of the HSD11B1 gene with PCOS and its phenotypic expression was investigated.

Results

59 women, aged 18 to 41 years, were affected by PCOS. The T→G polymorphism in the HSD11B1 gene (rs12086634) was not related to PCOS status. There might be an association of the HSD11B1 genotype with the degree of hirsutism.

Overt pathological glucose tolerance tests were found in 14% of PCOS patients, but only 50% of these patients were obese. 88% of PCOS women with pathological glucose tolerance test showed normal fasting glucose levels. PCOS women without any hormonal pretreatment had higher levels of androgens (free testosterone, total testosterone, androstendione) and HOMA-Index, and lower levels of SHBG.

Conclusion

Insulin resistance and impaired glucose tolerance are common findings in PCOS patients despite normal body weight. Screening for glucose intolerance should be performed in all patients by an oral glucose tolerance test. There might be an association of the HSD11B1 genotype with the degree of hirsutism. Further studies will be performed to help to establish a diagnostic profile for PCOS patients and to permit targeted therapies depending on the patient's needs.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Ovar	1
1.1.1	Anatomie des Ovars	1
1.1.1.1	Feinbau.....	1
1.1.1.1.1	Cortex ovarii	2
1.1.2	Physiologie des Ovars	2
1.1.2.1	Zusammenspiel zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Ovar	3
1.1.2.2	Der Ovarialzyklus.....	4
1.1.2.2.1	Follikelphase	4
1.1.2.2.2	Ovulation	4
1.1.2.2.3	Lutealphase.....	5
1.1.2.3	Biosynthese der Ovarialsteroiden	6
1.1.2.3.1	Östrogene	6
1.1.2.3.2	Progesteron.....	7
1.1.2.3.3	Androgene.....	7
1.2	Nebenniere	8
1.2.1	Anatomie der Nebenniere	8
1.2.1.1	Feinbau.....	8
1.2.2	Physiologie der Nebennierenrinde (NNR).....	8
1.2.2.1	Zusammenspiel zwischen Hypothalamus, Hypophyse und NNR	9
1.2.2.2	Biosynthese der NNR-Steroide.....	10
1.2.2.3	Steroidstoffwechsel und –ausscheidung.....	12
1.2.2.3.1	Glukokortikoide	12
1.2.2.4	NNR-Androgene	12
1.3	11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase	13
1.3.1	11 β -HSD2.....	13
1.3.2	11 β -HSD1	14
1.3.2.1	Das HSD11B1 Gen.....	15
1.3.2.2	Rekombinante Modelle von 11 β -HSD1.....	15
1.3.2.3	CRD.....	16

1.3.2.4	11 β -HSD1 assoziierte Erkrankungen.....	17
1.3.2.5	11 β -HSD1 und PCOS.....	17
1.4	PCOS	19
1.4.1	Definition und Differentialdiagnose	19
1.4.2	Pathogenese.....	21
1.4.2.1	Gonadotropine	21
1.4.2.2	Insulin.....	22
1.4.2.3	Genetik	23
1.4.2.3.1	Genetik oder Umwelteinflüsse.....	24
1.4.2.3.2	Umwelteinflüsse und Ethnizität	24
1.4.2.3.3	Kandidatengene	25
1.4.2.3.3.1	Androgen assoziierte Kandidatengene	25
1.4.2.3.3.2	Insulinsekretion und –wirkung	26
1.4.2.3.3.3	Follikulogenese -assoziierte Gene.....	26
1.4.2.3.3.4	Chronische Entzündung und Arteriosklerose assoziierte Gene ...	27
1.4.2.3.4	Einschränkungen	27
1.4.3	PCOS und die Evolution	28
1.4.3.1	Hyperandrogenismus.....	28
1.4.3.2	Insulinresistenz	29
1.4.4	Klinik	31
1.4.4.1	Kutane Manifestationen	31
1.4.4.1.1	Hirsutismus	31
1.4.4.1.2	Akne und fettige Haut.....	32
1.4.4.1.3	Androgenetische Alopezie (AGA).....	33
1.4.4.1.4	Acanthosis nigricans (AN) und HAIR-AN	33
1.4.4.2	Reproduktive Störungen	35
1.4.4.2.1	Zyklusstörungen.....	35
1.4.4.2.2	Infertilität und Abort	35
1.4.4.3	Metabolische und kardiovaskuläre Komponenten	36
1.4.4.3.1	Adipositas.....	36
1.4.4.3.2	Glukosetoleranzstörung und Diabetes mellitus Typ 2	37
1.4.4.3.3	Endotheliale Dysfunktion und Hypertonie	37
1.4.4.3.4	KHK und andere Gefäßerkrankungen.....	38

1.4.4.4	Assoziation mit Malignomen	38
1.4.4.5	Psychische Alterationen	39
1.4.5	Therapie	41
1.4.5.1	Hirsutismus und Akne	41
1.4.5.1.1	Orale Kontrazeptiva	41
1.4.5.1.2	Antiandrogene	42
1.4.5.1.3	Glukokortikoide	42
1.4.5.2	Oligo- und Amenorrhoe	42
1.4.5.3	Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörung	43
2	METHODEN	45
2.1	Studiendesign	45
2.2	Untersuchungskollektiv	45
2.2.1	Einschlusskriterien	45
2.2.2	Ausschlusskriterien	46
2.3	Molekulargenetische Methoden	46
2.3.1	DNA-Isolierung	46
2.3.2	Polymerase-Kettenreaktion (PCR).....	48
2.3.2.1	Real-Time-quantitative-PCR.....	50
2.3.2.2	Real-Time-quantitative-PCR für SNPs im HSD11B1-Gen	51
2.3.2.2.1	Durchführung	52
2.4	Laboruntersuchungen	54
2.4.1	Hormonstatus	54
2.4.1.1	ENM-Labor	54
2.4.1.2	Labor der Univ.Klinik f. Gynäkologie.....	56
2.4.2	Weitere Laborparameter	58
2.5	Klinische Untersuchung und Anamnese	59
2.6	Psychologische Fragebögen.....	60
2.7	Sonographie	61
3	ERGEBNISSE	62
3.1	Anthropometrische Daten	62
3.2	Fragebogen-Auswertung	63
3.3	Biochemische Charakteristika.....	64
3.3.1	Hormonstatus	64

3.3.2	Metabolische Parameter	68
3.4	OGTT	68
3.5	BMI	70
3.6	Psychologische Fragebögen.....	75
3.6.1	BMI.....	76
3.6.2	Hirsutismus	77
3.7	Genotypisierung.....	78
3.7.1	Einteilung nach FG-Score.....	79
3.7.2	Analyse nach BMI.....	83
4	Diskussion.....	84
4.1	Anthropometrische Daten	84
4.2	Hyperandrogenismus.....	85
4.3	Zyklusstörungen und Fertilität.....	86
4.4	Biochemische Charakteristika.....	86
4.5	OGTT	87
4.6	BMI	88
4.7	Genotypisierung.....	88
4.8	Limitationen	91
4.9	Schlussfolgerung	91
5	Literaturverzeichnis.....	93

Abkürzungsverzeichnis

11 β -HSD	11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AES	Androgen Excess Society
AGA	Androgenetische Alopezie
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AN	Acanthosis nigricans
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
bp	Basenpaar
BMI	body mass index
CI	Konfidenzintervall
CRD	cortisone reductase deficiency
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CVD	cardiovascular disease
CYP	Cytochrom P-450
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
E ₂	Östradiol
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
ENM	endokrinologisch-nuklearmedizinisches Labor
ESHRE	European Society of Human Reproduction
FG	Ferriman-Gallwey
FSH	follikelstimulierendes Hormon
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin

f Test	freies Testosteron
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
H6PDH	Hexose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HAIR-AN	Hyperandrogenismus Insulinresistenz Acanthosis Nigricans
HDL	high density lipoprotein
HGH	human growth hormone
HOMA	homeostatic model assessment
HSD11B1-Gen	11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Gen
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF	insulin-like growth factor
IGT	impaired glucose tolerance
IL	Interleukin
IMT	Intima-Media-Dicke
INS-VNTR	insulin gene variable number tandem repeat
IRS	insulin receptor substrate
kb	Kilobasenpaare
KHK	Koronare Herzkrankheit
KW	Kinderwunsch
LDL	low density lipoprotein
LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LIA	luminiscence immunoassay
LOD	laparoscopic ovarian drilling
Mb	Morbus
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NBZ	Nüchternblutzucker
NIH	National Institute of Health
NNR	Nebennierenrinde
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
OR	Odds Ratio
P	Progesteron
PCOS	Polycystisches Ovar-Syndrom

PCR	Polymerase Kettenreaktion
POMC	Proopiomelanocortin
PPAR γ	peroxisome proliferator-activated receptor γ
QChol/HDL	Quotient Cholesterin/HDL
RIA	Radioimmunassay
RTQ-PCR	Real-Time-quantitative-PCR
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
SNP	single nucleotide polymorphism
TG	Triglyceride
TGAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TPOAK	thyreoidale Peroxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
VAS	visual analog scale
WHR	Waist/Hip-Ratio
ZMF	Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehung Hypothalamus-Hypophyse-Ovar [3] [modifiziert].....	3
Abbildung 2: Der weibliche Zyklus [4].....	5
Abbildung 3: Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse [4] [modifiziert]	10
Abbildung 4: Biosynthese der NNR-Steroide [4].....	11
Abbildung 5: 11 β -HSDs [5]	13
Abbildung 6: 11 β -HSD2 [6]	13
Abbildung 7: 11 β -HSD1 [6]	14
Abbildung 8: HSD11B1Gen [8][modifiziert].....	15
Abbildung 9: Pathogenese des PCOS [18].....	23
Abbildung 10: Insulinresistenz und Evolution [20]	30
Abbildung 11: Ferriman-Gallwey-Score [28]	32
Abbildung 12: Akanthosis nigricans [29].....	34
Abbildung 13: Ablauf einer PCR [45]	49
Abbildung 14: TaqMan-Methode [45]	51
Abbildung 15: Genotypenverteilung.....	52
Abbildung 16: Freies Testosteron mit und ohne Vortherapie.....	65
Abbildung 17: SHBG mit und ohne Vortherapie	66
Abbildung 18: GesamtTestosteron mit und ohne Vortherapie	66
Abbildung 19: Androstendion mit und ohne Vortherapie	67
Abbildung 20: Verteilung des BMI bei pathologischem oGTT.....	69
Abbildung 21: Glucose-Werte abhängig vom BMI	72
Abbildung 22: Insulinspiegel abhängig vom BMI	72
Abbildung 23: C-Peptid-Werte abhängig vom BMI	73
Abbildung 24: BMI in Abhängigkeit vom HOMA-Index	74
Abbildung 25: Glucosewerte in Abhängigkeit vom Genotyp	81
Abbildung 26: Insulinspiegel in Abhängigkeit vom Genotyp	82
Abbildung 27: C-Peptidspiegel in Abhängigkeit vom Genotyp.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Reaktionskomponenten für die PCR.....	52
Tabelle 2: PCR-Programm	53
Tabelle 3: Sequenzen der Primer und Sonden.....	53
Tabelle 4: Laborwerte mit Einheit, Normwert, Methode und Firma.....	56
Tabelle 5: Laborparameter, Normwert abhängig von Zyklusphase, Einheit	57
Tabelle 6: OGTT Normwerte	58
Tabelle 7: HOMA-Index und Interpretation	59
Tabelle 8: Anthropometrische Daten	62
Tabelle 9: Ergebnisse der Fragebogenauswertung	64
Tabelle 10: Hormonstatus mit und ohne Vortherapie	65
Tabelle 11: Metabolische Parameter mit und ohne Vortherapie	68
Tabelle 12: Anthropometrische Daten der Probandinnen mit normalem und pathologischem oGTT.....	69
Tabelle 13: Metabolische Charakteristika der Probandinnen mit normalem und pathologischem oGTT.....	70
Tabelle 14: Charakteristika der normalgewichtigen und übergewichtig/adipösen Probandinnen	71
Tabelle 15: Laborparameter der normalgewichtigen und übergewichtig/adipösen Probandinnen	75
Tabelle 16: Auswertung der psychologischen Fragebögen	76
Tabelle 17: Auswertung der psychologischen Fragebögen nach Gruppen	77
Tabelle 18: Auswertung der psychologischen Fragebögen nach Gruppen	78
Tabelle 19: Genotypverteilung in der PCOS-Gruppe und der Kontrollpopulation	78
Tabelle 20: Laborparameter in Abhängigkeit vom Genotyp.....	79
Tabelle 21: Genotypverteilung in Abhängigkeit vom Hirsutismusgrad.....	79
Tabelle 22: Metabolische Parameter in Abhängigkeit vom Genotyp	80
Tabelle 23: Genotypverteilung von PCOS und Kontrollen abhängig vom BMI	83
Tabelle 24: Genotypverteilung bei PCOS abhängig vom BMI	83
Tabelle 25: Empfehlungen der AES [54]	88
Tabelle 26: Mögliche Kandidatengene für PCOS	90

1 EINLEITUNG

1.1 Ovar

1.1.1 Anatomie des Ovars

Das Ovar ist die weibliche Keimdrüse, welche die Follikel mit Eizellen enthält. Der Eierstock ist ein abgeplattetes, länglich ovales Organ, das intraperitoneal an der seitlichen Beckenwand gelegen ist, seine Längsachse verläuft in kranio-kaudaler Richtung.

Die Größe und die Form des Organs hängen von Funktionszustand und Alter ab. Das Ovar ist vor der Pubertät klein und hat eine glatte Oberfläche. Bei der geschlechtsreifen Frau ist das Ovar 3-4 cm lang, 1,5-2 cm breit, 1-1,5 cm dick und 7-14 g schwer. Die Oberfläche ist nicht mehr glatt, sondern zeigt buckelartige Vorwölbungen (durch große Tertiärfollikel und Corpora lutea) und narbige Einziehungen (als Folgezustände der Rückbildung der Corpora lutea). In der Zeit nach dem Klimakterium, in der Menopause, ist das Ovar wieder klein, die narbige Oberfläche bleibt bestehen [1].

1.1.1.1 Feinbau

Das Ovar wird von einem modifizierten Peritonealepithel (Keimepithel) und einer Bindegewebskapsel, Tunica albuginea, eingehüllt. Darunter liegt das Stroma ovarii, das bindegewebige Grundgerüst des Eierstocks. In diesem unterscheidet man den Cortex ovarii, die Rindenschicht, welche unscharf in die Medulla ovarii, das Mark, übergeht. Im Mark befinden sich Blut- und Lymphgefäße und Nerven [1].

1.1.1.1.1 Cortex ovarii

In der Rindenzone liegen die Follikel, welche die Eizellen enthalten. Follikel und Eizellen entstehen bereits vor der Geburt in Form der Primordialfollikel. In den beiden Ovarien eines neugeborenen Mädchens findet man noch 1-2 Millionen solcher Follikel, zum Zeitpunkt der Pubertät sind nur mehr 200000 – 250000 Primordialfollikel pro Ovar vorhanden. Mit der Pubertät beginnt die durch Hormone der Hypophyse gesteuerte Veränderung der Follikel (Follikelreifung, Follikulogenese, Ovulationszyklus), welche im Klimakterium allmählich wieder erlischt. Aus den Primordialfollikeln entstehen im Rahmen der Follikulogenese zuerst Primär-, dann Sekundär- und schließlich Tertiärfollikel. Ein Tertiärfollikel wird zum sprungreifen Follikel (Graaf-Follikel), welcher aufplatzt (Ovulation), wodurch die Eizelle in die Bauchhöhle gelangt und vom Eileiter aufgenommen wird. Aus dem geplatzten Follikel entsteht zunächst das Corpus rubrum, dann das Corpus luteum und schließlich das Corpus albicans. Von den pränatal angelegten Primordialfollikeln gelangen im Laufe des Lebens nur 400-500 zur Reifung und Ovulation. Die restlichen Follikel gehen zugrunde, man spricht von Follikelatresie [1, 2].

1.1.2 Physiologie des Ovars

Der weibliche Zyklus beginnt mit dem ersten Tag der Menstruation und dauert im Allgemeinen 28 Tage. Er dient der Bereitstellung einer einzelnen befruchtungsfähigen Eizelle und der Vorbereitung des Uterus auf die Implantation der befruchteten Eizelle. Der Zyklus wird in eine erste Follikelphase und eine nachfolgende Lutealphase annähernd gleicher Länge eingeteilt, der Eisprung (Ovulation) findet zwischen beiden Phasen statt. Die zyklischen Veränderungen entstehen durch das Wechselspiel zentraler (GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon), gonadotroper (FSH: follikelstimulierendes Hormon, LH: luteinisierendes Hormon) und im Ovar gebildeter Hormone (v.a. Progesteron, Östradiol), deren Konzentrationen im Plasma sich in charakteristischer Weise ändern und die Zielorgane beeinflussen [3].

1.1.2.1 Zusammenspiel zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Ovar

Die Gonadotropine FSH und LH werden von Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet und in das Blut abgegeben. Ihre Freisetzung wird vom GnRH kontrolliert, welches im Hypothalamus gebildet und über das hypophysäre Portalkreislaufsystem auf dem Blutweg zum HVL transportiert wird. Die Wirkungen von FSH und LH auf das Ovar sind vielfältig, unter anderem wird durch sie die Östrogen- bzw. Progesteronproduktion bestimmt (siehe unten).

Progesteron und Östrogene wirken im Allgemeinen hemmend auf die Abgabe von Gonadotropinen in das Plasma, was man als negative Rückkopplung bezeichnet. In der Zyklusmitte führen jedoch sehr hohe Östradiolplasmaspiegel zum plötzlichen Anstieg von LH im Plasma.

Das in den Granulosa-Luteinzellen unter dem Einfluss von LH gebildete Inhibin hemmt die Synthese und Freisetzung von FSH in der Hypophyse [3].

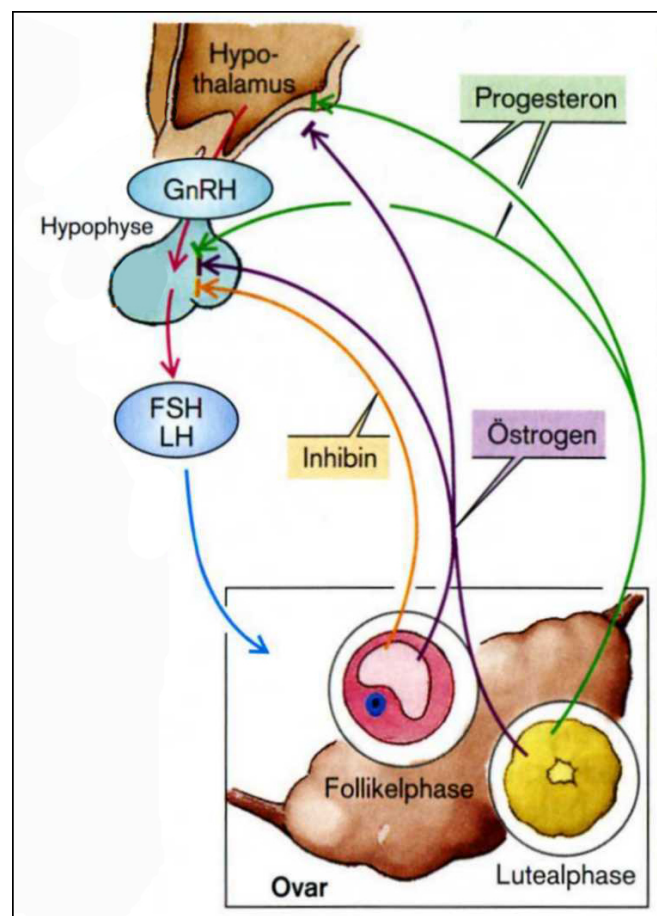


Abbildung 1: Beziehung Hypothalamus-Hypophyse-Ovar [3] [modifiziert]

1.1.2.2 Der Ovarialzyklus

1.1.2.2.1 Follikelphase

Etwa 7-10 Tage vor Beginn desjenigen Zyklus, in dem der betrachtete Follikel zur Ovulation gebracht werden soll, wird aus hunderten antralen Follikeln eine Gruppe rekrutiert, die von Sekundärfollikeln zu Tertiärfollikeln heranreifen. Später wird aus dieser Gruppe ein „dominanter“ und in weiterer Folge ovulierender Follikel selektiert. Für Rekrutierung und Selektion sind ein LH- und FSH-Anstieg verantwortlich.

Neben der Eizelle enthalten die Follikel ab dem Stadium der Sekundärfollikel Granulosazellen als innere und Thekazellen als äußere Zellschicht. Stimulation durch LH bewirkt in den Thekazellen eine Steigerung der Bildung von Androgenen, vor allem von Androstendion, die in die benachbarten Granulosazellen diffundieren. Hier werden die Androgene durch eine Aromatase, deren Bildung und Aktivität durch FSH erhöht wird, in Östrogene, überwiegend Östradiol (E_2), umgewandelt, die das Ovar mit dem venösen Blut verlassen. FSH und LH gemeinsam ermöglichen daher eine gesteigerte Östradiolbildung.

Die Östrogene induzieren das Wachstum des uterinen Schleimhautepithels (Proliferationsphase des Uterus).

1.1.2.2.2 Ovulation

Die hohen E_2 -Konzentrationen im Plasma, die etwa 24 Stunden vor der Ovulation erreicht werden, lassen die bisher wirksame negative Rückkopplung auf die Gonadotropine kurzzeitig in eine positive umschlagen. Das Ergebnis ist ein plötzlicher, starker Anstieg der Plasmakonzentration vor allem von LH (LH surge), dem die Ovulation folgt:

Die Wand des Follikels wird eröffnet und die Eizelle tritt aus.

1.1.2.2.3 Lutealphase

Aus dem gesprungenen Follikel geht zunächst das Corpus rubrum hervor, das dann zum Corpus luteum wird. Die Zellen des Corpus luteum produzieren unter LH-Stimulation neben E_2 vor allem Progesteron, was zum starken Anstieg der Progesteron-Plasmakonzentration in der Lutealphase führt.

Das Endometrium wird durch die Progesteronwirkung in das sekretorische Endometrium transformiert und somit für eine eventuelle Implantation vorbereitet (Sekretionsphase des Uterus). Beim Ausbleiben einer Gravidität sinken die Plasmakonzentrationen von Östrogen und Progesteron ab und die obere Schicht der Uterusschleimhaut, das Stratum functionale, wird abgestoßen und mit dem Menstruationsblut ausgeschieden.

Die basale Körperkerntemperatur steigt 1-2 Tage nach der Ovulation um etwa $0,5^\circ\text{C}$ an, erreicht innerhalb von 1-2 Tagen ein Plateau und fällt am Ende des Menstruationszyklus wieder ab [3].

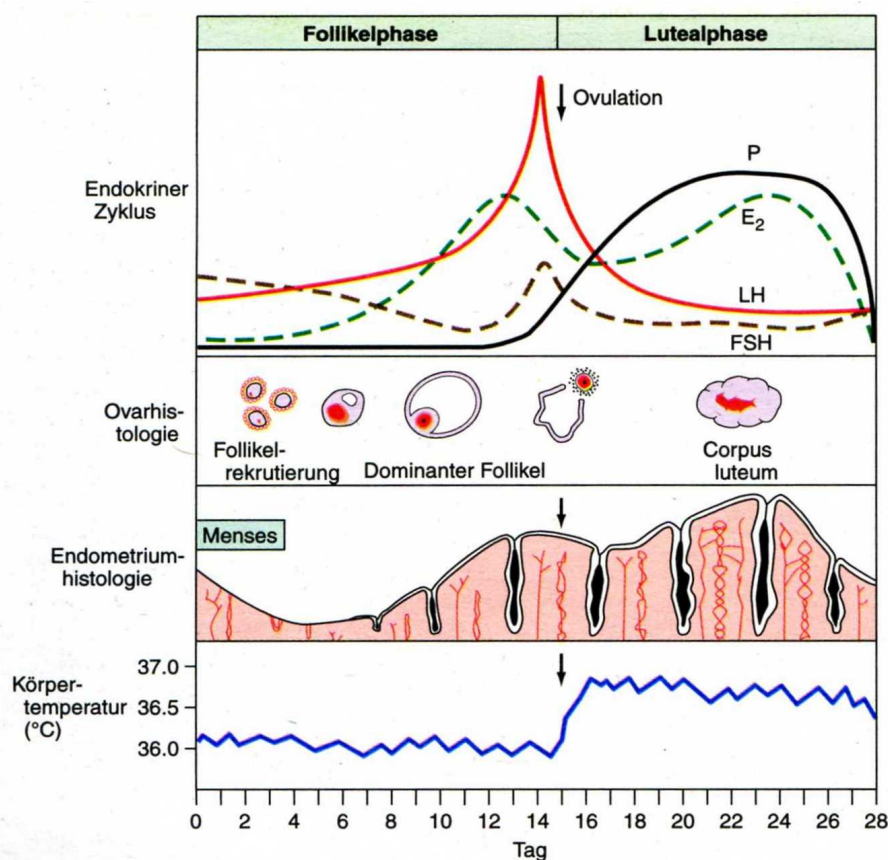


Abbildung 2: Der weibliche Zyklus [4]

1.1.2.3 Biosynthese der Ovarialsteroid

Die Sexualsteroid leiten sich, wie andere Steroidhormone auch, vom Cholesterin ab. Im Ovar kann Cholesterin de novo synthetisiert werden, es kann aber auch das Cholesterin aus zirkulierenden Lipoproteinen zur Steroidhormonbildung verwendet werden. Im Corpus luteum wird überwiegend Progesteron und 17-Hydroxyprogesteron gebildet, in den Theca- und Stromazellen wird in erster Linie Androstendion und Testosteron aus Cholesterin synthetisiert. Mithilfe des in den Granulosazellen reichlich vorhandenen Enzyms Aromatase wird aus den sowohl in den Granulosazellen, aber in erster Linie in den umgebenden Thekazellen gebildeten Androgenvorstufen E_2 synthetisiert.

LH reguliert hauptsächlich die ersten Schritte der Steroidhormonbiosynthese, das heißt den Transport von Cholesterin in die Mitochondrien durch das steroidogene akut regulatorische Protein und seine Umwandlung zu Pregnenolon. FSH steuert hauptsächlich die letzten Stoffwechselschritte, also die Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen. Daraus folgt, dass LH den Substratfluss und die Bildung von Androgenen und/oder Progesteron in Abwesenheit von FSH fördert, während die FSH-Aktivität durch einen LH-Mangel behindert werden kann, da nicht genügend Substrat zur Aromatisierung zur Verfügung steht.

1.1.2.3.1 Östrogene

Das wichtigste und potenteste vom Ovar sezernierte Östrogen ist E_2 . Estron wird zwar auch im Ovar gebildet, entsteht aber hauptsächlich in der Peripherie durch extraglanduläre Konversion aus Androstendion.

Östrogene fördern bei Frauen die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und bewirken das Gebärmutterwachstum, die Dickenzunahme des Vaginalepithels, eine Verflüssigung des zervikalen Mukus und die Entwicklung der Brustdrüsengänge.

1.1.2.3.2 Progesteron

Progesteron ist das wichtigste vom Corpus luteum gebildete Hormon. Es hat unter anderem eine schwangerschaftsfördernde bzw. –unterstützende Wirkung. Die sekretorische Umwandlung des Endometriums nach Östrogenexposition des Uterus in Vorbereitung auf die Implantation der fertilisierten Eizelle wird durch Progesteron verursacht.

1.1.2.3.3 Androgene

Hauptsächlich in den Stroma- und Thekazellen des Ovars werden mehrere männliche Sexualsteroid, wie Dehydroepiandrosteron, Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron gebildet. Das wichtigste ovarielle Androgen ist Androstendion, welches teilweise ins Plasma sezerniert wird, teilweise aber auch in den Granulosazellen zu Östrogenen beziehungsweise im Interstitium zu Androgenen umgewandelt wird. Auch in den peripheren Geweben kann Androstendion zu Testosteron oder Östradiol konvertiert werden. Nur Testosteron und Dihydrotestosteron sind echte Androgene, die mit dem Androgenrezeptor interagieren und bei Frauen zu einer Virilisierung führen können [4].

1.2 Nebenniere

1.2.1 Anatomie der Nebenniere

Die Nebennieren sind lebenswichtige Hormondrüsen, die aus jeweils 2 Organen unterschiedlicher Funktion aufgebaut sind: Adrenalorgan (Mark) und Interrenalorgan (Rinde). Die rechte Nebenniere ist von dreieckiger, die linke von halbmondförmiger Gestalt. Jede Nebenniere ist etwa 5 cm hoch, 3 cm breit, 1 cm dick und wiegt 10 g.

Die Nebenniere liegt gemeinsam mit der Niere von der Nierenfettkapsel umgeben im Nierenfasziensack im Retroperitonealraum. Die rechte Nebenniere liegt kappenförmig dem oberen Pol der rechten Niere auf, die linke Nebenniere sitzt halbmondförmig auf dem oberen Pol und der Facies medialis der linken Niere [1].

1.2.1.1 Feinbau

Die Nebenniere besteht aus Cortex (Rinde) und Medulla (Mark). Der Cortex gliedert sich in 3 Zonen: Zona glomerulosa, direkt unter der Kapsel gelegen, Zona fasciculata, die breite Mittelschicht, und Zona reticularis, die Innenschicht. Das Mark besteht aus Adrenalin produzierenden A-Zellen und Noradrenalin produzierenden N-Zellen [1].

1.2.2 Physiologie der Nebennierenrinde (NNR)

Die Nebenniere bildet 3 Hauptgruppen von Steroidhormonen: Glukokortikoide, Mineralokortikoide und Nebennierenrindenandrogene. Eine normale NNR-Funktion ist wichtig: Glukokortikoide wirken vor allem im Intermediärstoffwechsel und bei immunologischen Reaktionen; Mineralokortikoide werden für die Regulierung des

Blutdrucks, des Gefäßvolumens und der Elektrolyte benötigt; die sekundäre Geschlechtsbehaarung bei Frauen wird durch die Androgene ausgebildet [4].

1.2.2.1 Zusammenspiel zwischen Hypothalamus, Hypophyse und NNR

Das Adrenokortikotrope Hormon (ACTH) wird aus einem großen Vorstufenmolekül, dem Proopiomelanokortin (POMC) gebildet. ACTH wird in den basophilen Zellen des HVL synthetisiert und gespeichert. Die Freisetzung von ACTH aus dem HVL wird durch das Kortikotropin-Releasinghormon (CRH) gesteuert.

Zu den Hauptfaktoren, welche die ACTH-Freisetzung kontrollieren, gehören CRH, die freie Kortisolkonzentration im Plasma, Stress und der Schlaf-Wachzyklus.

Kortisol ist hauptverantwortlich für die Kontrolle der ACTH-Sekretion, indem es u.a. die CRH-Freisetzung hemmt und die Ansprechbarkeit der kortikotropen Hypophysenzellen auf CRH vermindert.

ACTH stimuliert die Steroidbildung über Aktivierung der membrangebundenen Adenylatzyklase, was in weiterer Folge zur Aktivierung von Proteinkinasen und dadurch zur Phosphorylierung von Proteinen führt. Diese phosphorylierten Proteine aktivieren dann die Steroidbiosynthese [4].

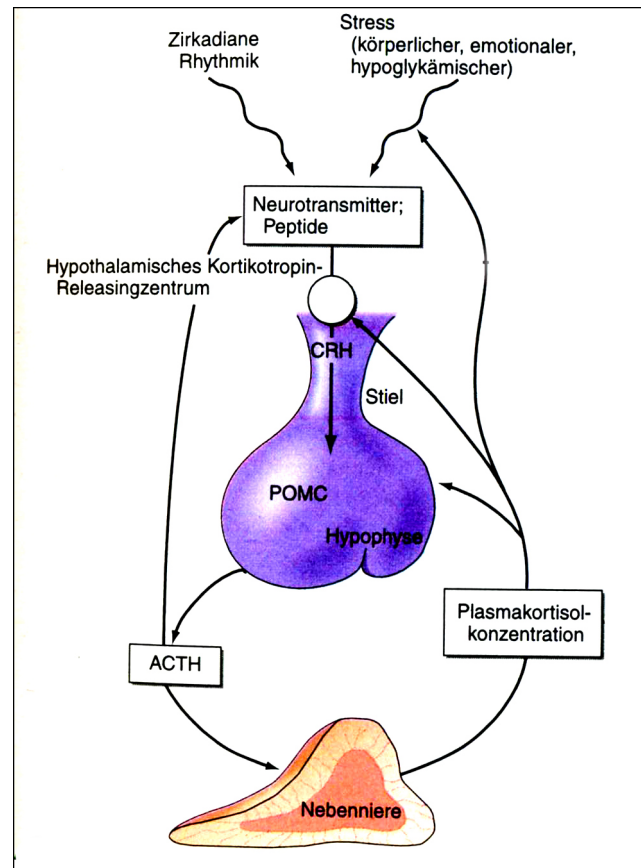


Abbildung 3: Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse [4] [modifiziert]

1.2.2.2 Biosynthese der NNR-Steroide

Cholesterin, das aus der Nahrung oder durch endogene Synthese gewonnen wird, ist die Ausgangsverbindung der Steroidhormonbildung. Die 3 Hauptsynthesewege in der NNR führen zur Bildung der Glukokortikoide (Kortisol), der Mineralokortikoide (Aldosteron) und der NNR-Androgene (Dehydroepiandrosteron). Verschiedene Zonen der NNR synthetisieren spezifische Hormone: Diese Zonen sind durch eine selektive Expression derjenigen Gene ausgezeichnet, welche für die Enzyme kodieren, die zur Produktion des jeweiligen Steroids erforderlich sind. Die Aldosteronsynthetase wird normalerweise nur in der äußeren Zellschicht, der Zona glomerulosa, exprimiert. Die 17-Hydroxylase hingegen wird nur in den inneren Zellschichten, der Zona fasciculata und Zona reticularis, welche die Biosyntheseorte des Cortisols und der Androgene darstellen, gebildet [4].

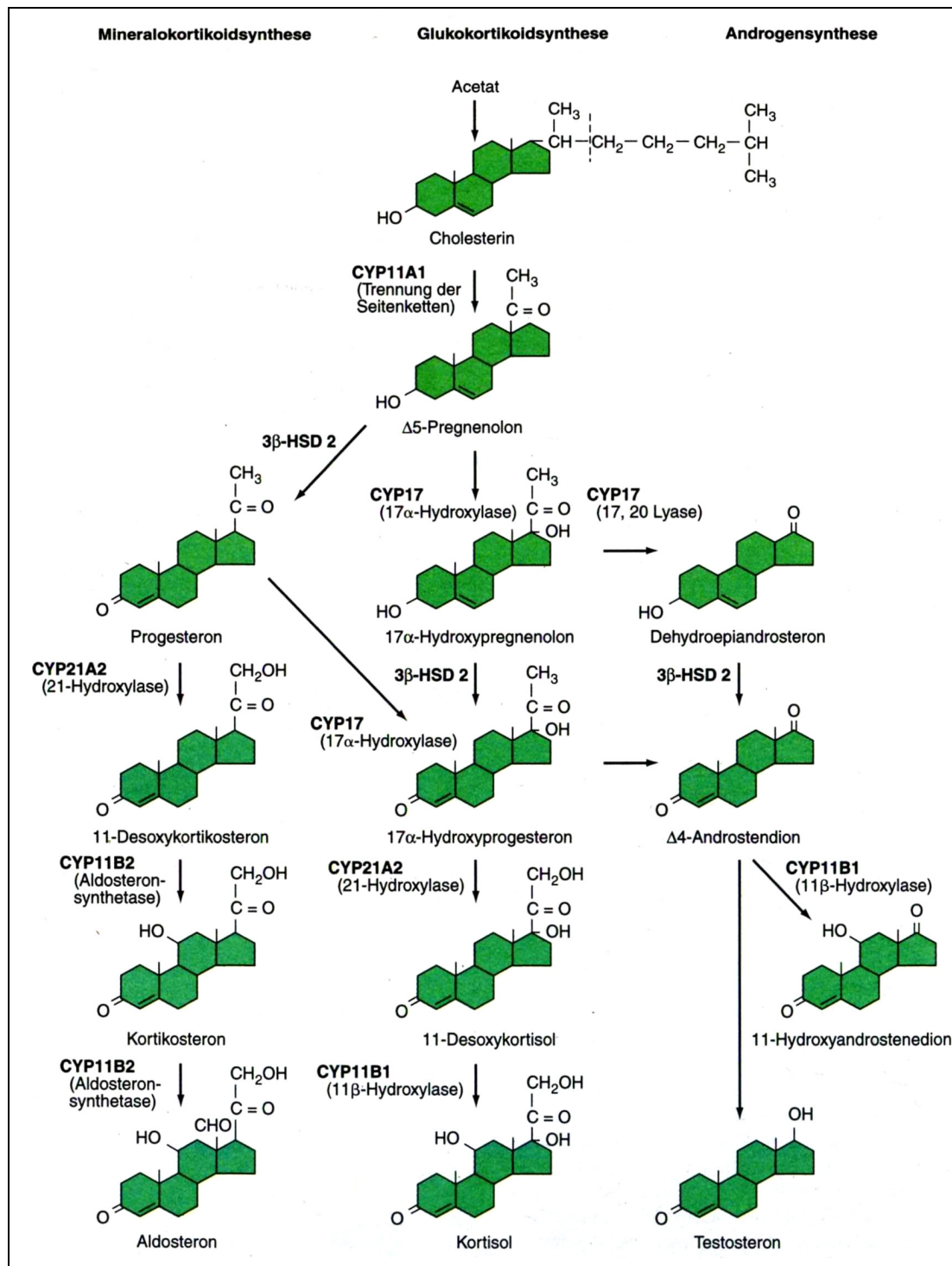


Abbildung 4: Biosynthese der NNR-Steroide [4]

1.2.2.3 Steroidstoffwechsel und –ausscheidung

1.2.2.3.1 Glukokortikoide

Die Kortisolsekretion unterliegt einem ausgeprägten zirkadianen Rhythmus. Die Plasmakonzentration von Kortisol wird durch die Sekretionsgeschwindigkeit, die Inaktivierungsgeschwindigkeit und die Geschwindigkeit der Ausscheidung des freien Kortisols bestimmt. Die Leber ist hauptsächlich verantwortlich für die Steroidinaktivierung. An der Regulation des Kortisolmetabolismus ist vorrangig das Enzym 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (11 β -HSD) beteiligt. Dabei existieren 2 Isoenzyme: Die 11 β -HSD1 wird überwiegend in der Leber synthetisiert und wirkt als Reduktase, indem sie das inaktive Kortison in das aktive Glukokortikoid Kortisol umwandelt. Die 11 β -HSD2-Isoform wird in zahlreichen Geweben gebildet und wandelt Kortisol in den inaktiven Metaboliten Kortison um [4] (siehe Kap.1.3).

1.2.2.4 NNR-Androgene

Androgene regulieren die sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale und können bei Frauen Symptome einer Virilisierung auslösen. Beim weiblichen Geschlecht werden einige androgene Effekte, wie das Schamhaar, überwiegend durch die Androgene der NNR vermittelt. Bei Männern hingegen spielen die NNR-Androgene nur eine untergeordnete Rolle, ihre sexuellen Merkmale werden hauptsächlich durch die Androgene der Gonaden (Testosteron) bestimmt.

Die Hauptandrogene der NNR sind Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Schwefelsäureester (DHEAS), Androstendion und 11-Hydroxyandrostenedion. Androstendion und DHEA sind schwache Androgene und üben ihre Wirkung über Konversion in das potente Testosteron in extraglandulären Geweben aus. Die Bildung von Androgenen in der NNR unterliegt der ACTH- Kontrolle und nicht der Kontrolle durch Gonadotropine [4].

1.3 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase

Die 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenasen (11 β HSDs) katalysieren die Umwandlung von aktiven Glukokortikoiden (Kortisol, Kortikosteron) in die inaktiven 11-Keto Formen (Kortison, 11-Dehydrokortikosteron) und umgekehrt. Es existieren 2 Isoenzyme: die 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 und der Typ 2 (11 β -HSD2) [5].

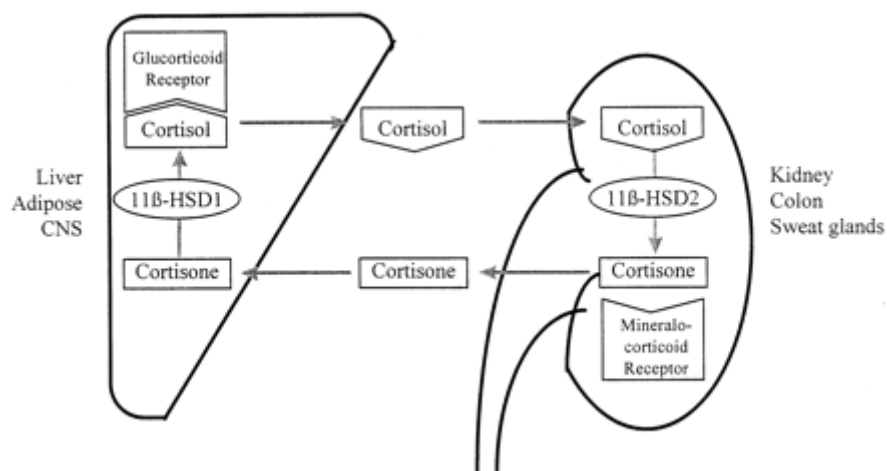


Abbildung 5: 11 β -HSDs [5]

1.3.1 11 β -HSD2

Die 11 β -HSD2 ist eine NAD-abhängige Dehydrogenase. Das Enzym konvertiert Kortisol und Kortikosteron in die inerten 11-Ketoformen, die vormals aktiven Glukokortikoide werden somit inaktiviert [5].



Abbildung 6: 11 β -HSD2 [6]

Die 11 β -HSD2 wird in klassischen Aldosteron-selektiven Geweben (Nierentubuli, Kolon, Schweißdrüsen) und in der Plazenta exprimiert [5].

Die Spezifität der Mineralokortikoidrezeptoren hängt von der Aktivität der 11 β -HSD2 in den Zielzellen ab: Das Enzym dehydriert die für die Rezeptorbindung essenzielle β -OH-Gruppe am C11-Atom zur Ketogruppe, wodurch Kortikoide wie das Kortison am Rezeptor unwirksam werden. Da Aldosteron aufgrund der Molekülstruktur von der 11 β -HSD2 nicht dehydriert wird, kann es weiterhin an den Rezeptor binden [3].

Mutationen in dem Gen, das für die 11 β -HSD2 kodiert, führen zum apparenten Mineralokortikoidexzess [5].

1.3.2 11 β -HSD1

Im Gegensatz zur 11 β -HSD2 kann die 11 β -HSD1 in beide Richtungen, sowohl als Dehydrogenase, als auch als Reduktase wirken, wobei die Dehydrogenase-Aktivität vor allem in vitro in zerstörten Zellen auftritt. In intakten Zellen und in vivo scheint das Enzym praktisch ausschließlich als Reduktase zu agieren: Zirkulierende inaktive 11-Ketosteroidoide werden vom Enzym als Substrat verwendet, um aktive Glukokortikoide zu regenerieren [5].

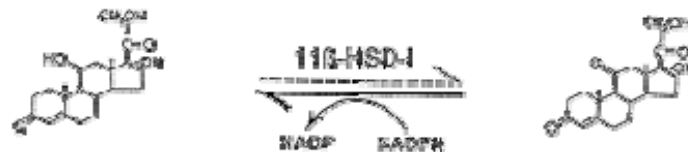


Abbildung 7: 11 β -HSD1 [6]

Diese Reduktase-Aktivität erfordert NADPH als Kofaktor, welches durch die Hexose-6-Phosphat-Dehydrogenase (H6PDH) zur Verfügung gestellt wird [7].

Die 11 β -HSD1 wird vor allem in solchen Geweben exprimiert, die traditionell als Glukokortikoidzielgewebe betrachtet werden. Am stärksten findet die Expression in der Leber, den Gonaden, dem Fettgewebe und dem Hirn statt. Mutationen im Gen, welches für die 11 β -HSD1 kodiert, können zur CRD (cortisone reductase deficiency) aber auch zu anderen Erkrankungen führen [8] (siehe unten).

1.3.2.1 Das HSD11B1 Gen

Das HSD11B1-Gen, das für die 11 β -HSD1 kodiert, wurde am Chromosom 1q32.2-41 lokalisiert. Es hat eine Größe von 30 kb und besteht aus 6 Exons (182, 130, 111, 185, 143 und 617 bp) und 5 Introns (776, 767, 120, 25300 und 1700 bp).

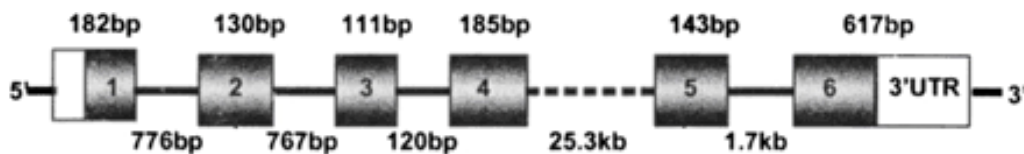


Abbildung 8: HSD11B1Gen [8][modifiziert]

Es sind eine Reihe von SNPs (single nucleotide polymorphism) um den HSD11B1 Locus bekannt. Fast alle dieser SNPs befinden sich in den nichtkodierenden Regionen, den Introns.

2 Polymorphismen wurden im Intron 3 identifiziert: eine A Insertion an Position 83557 und 40bp davon entfernt eine T→G Substitution an Position 83597. Diese SNPs reduzieren die Transkriptionsaktivität von HSD11B1 um den Faktor 2,5, was nahe legt, dass diese Region als Enhancer des Gens dient [8].

1.3.2.2 Rekombinante Modelle von 11 β -HSD1

Um die Rolle der 11 β -HSD1 in vivo zu bestimmen, wurden transgene Mäuse ohne HSD11B1-Gen gezüchtet, so genannte Knock-out-Mäuse. In homozygoten Mutantenmäusen war die 11 β -HSD1-Aktivität weniger als 5%, verglichen mit dem Wildtyp. Bei Wildtyp- und Knock-out-Mäusen wurde eine Adrenalektomie durchgeführt und es wurden ihnen 11-Dehydrokortikosteron-Pellets verabreicht. Wildtyp-Mäuse wandelten das 11-Dehydrokortikosteron rasch in Kortikosteron um, wohingegen bei den Knock-out-Mäusen die Kortikosteron Level unmessbar niedrig blieben. Das zeigt, dass, zumindest bei Mäusen, die 11 β -HSD1 das einzige Enzym ist, das inaktive 11-Ketosteroide in aktive Glukokortikoide umwandeln kann.

Knock-out-Mäuse entwickelten außerdem eine NNR-Hyperplasie, was auf den fehlenden negativen Feedback-Mechanismus durch Kortisol auf die Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse und die daraus resultierende Überstimulation der NNR durch ACTH zurückzuführen ist [8].

1.3.2.3 CRD

Die CRD ist dadurch charakterisiert, dass das inaktive Kortison nicht in das aktive Kortisol umgewandelt werden kann, was eine verstärkte metabolische Clearance von Kortisol zur Folge hat. Das zieht über die Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse eine gesteigerte ACTH-Sekretion nach sich, mit dem Ziel eine normale Kortisol-Menge in der Zirkulation aufrechtzuerhalten. Das führt aber gleichzeitig zu einem ACTH-vermittelten Androgenexzess. Bei Frauen, die an CRD leiden, resultieren daraus Zeichen von Hyperandrogenismus (Akne, Hirsutismus, Oligomenorrhoe, Infertilität), manchmal auch Adipositas. Der Phänotyp erinnert insgesamt stark an das PCOS. Bei Männern tritt eine Pubertas praecox auf. Die Serum-Androgene (DHEAS, Androstendion, Testosteron) sind bei beiden Geschlechtern erhöht, sinken aber nach Dexamethason-Gabe ab. Dexamethason wird als Therapie bei CRD eingesetzt, weil es die endogenen ACTH-Level senkt und somit den Androgenexzess verhindert.

Die Ursache der CRD ist in der verminderten 11 β -HSD1 Aktivität zu suchen, die Krankheit repräsentiert den 11 β -HSD1-Knock-out-Status beim Menschen [8].

Untersuchungen zeigten Mutationen im HSD11B1-Gen bei CRD-Patienten. Es waren das die schon erwähnten Polymorphismen im Intron 3 des Gens: die A Insertion in Position 83557 und die T→G Substitution in Position 83597, welche die Aktivität des Enzyms verringern. Zusätzlich wurden noch Mutationen im Gen, das für die H6PDH kodiert, gefunden. Diese verursachen eine verminderte Synthese von NADPH, das der 11 β -HSD1 als Kofaktor dient. Die Mutationen in diesen beiden Genen sollen für das CRD verantwortlich sein [9].

1.3.2.4 11 β -HSD1 assoziierte Erkrankungen

Die 11 β -HSD1 scheint eine wichtige Rolle beim metabolischen Syndrom zu spielen. So konnte bei Mäusen gezeigt werden, dass gesteigerte Enzymaktivität im Fettgewebe die lokalen Glukokortikoidlevel steigert und ein metabolisches Syndrom verursacht. Verminderte Enzymaktivität hingegen schützt vermutlich vor Adipositas und dem metabolischen Syndrom.

Beim Menschen ist die 11 β -HSD1-Expression im Fettgewebe bei Adipositas erhöht. Die Enzym-Inhibition steigert die Insulinsensitivität und bietet damit eine neue Möglichkeit in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.

Der schon erwähnte T→G Polymorphismus im HSD11B1 Gen (rs12086634) schützt möglicherweise vor Diabetes mellitus Typ 2 [10].

1.3.2.5 11 β -HSD1 und PCOS

Der Phänotyp von Frauen, die an CRD leiden, erinnert an das PCOS. (siehe oben) Weiters wurde bei PCOS-Patientinnen ein geringeres Kortisol/Kortison-Verhältnis im Urin beobachtet, was durch eine verringerte 11 β -HSD1-Aktivität erklärt werden könnte.

Aus diesen Gründen kommt der T→G Polymorphismus auch als mögliche Ursache für den Androgenexzess bei PCOS-Patientinnen in Frage, obwohl dieser die Patientinnen paradoxerweise gleichzeitig auch vor Adipositas und dem metabolischen Syndrom, das oft beim PCOS auftritt, schützen könnte [10].

Es wurden bereits mehrere Studien betreffend der Fragestellung, ob das PCOS mit dem rs12086634 T→G Polymorphismus assoziiert ist, durchgeführt. Die Ergebnisse sind widersprüchlich, überwiegend aber negativ. Allerdings unterscheidet sich die vorliegende Arbeit teilweise von den bisher durchgeführten Untersuchungen auf diesem Gebiet.

In 2 Studien, in denen kein Zusammenhang zwischen dem PCOS und dem SNP festgestellt werden konnte, wurden nicht die Rotterdam-Kriterien als Diagnose-

Grundlage verwendet, was sicher zu einer unterschiedlichen Studienpopulation von PCOS-Patientinnen, verglichen mit der vorliegenden Studie, führt [11, 12].

Draper et al. publizierten 2006 ihre Arbeit, die keinen Zusammenhang zwischen dem PCOS und dem rs12086634 Polymorphismus herstellen konnte. Hier wurden, wie bei der vorliegenden Arbeit, die Rotterdam-Kriterien als Diagnose-Richtlinien verwendet [13].

Diesen 3 negativen Resultaten steht die Studie von Gambineri et al. gegenüber: Diese Gruppe hat einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PCOS und dem rs12086634 Polymorphismus feststellen können [10].

Die schon erläuterten Zusammenhänge, die das HSD11B1-Gen zu einem Kandidatengen für das PCOS machen, und die widersprüchlichen Ergebnisse der bisherigen Publikationen haben zu dieser Arbeit geführt. Ziel ist es nun festzustellen, ob es diesen postulierten Zusammenhang zwischen T→G Polymorphismus im HSD11B1-Gen und dem Auftreten, der klinischen Symptomatik bzw. dem Ausprägungsgrad des PCOS gibt.

1.4 PCOS

Das PCOS ist die häufigste endokrine Erkrankung von Frauen im gebärfähigen Alter und betrifft ca. 5-10% aller Frauen [14-16]. Erstmals findet eine Erkrankung, die man heute als PCOS bezeichnen würde, im Jahre 1721 durch den italienischen Arzt Antonio Vallisneri Erwähnung. Dieser berichtete in kasuistischer Form über das Vorhandensein zystischer Ovarien bei übergewichtigen Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch. Im Jahre 1921 wiesen die französischen Ärzte Achard und Thiers auf den Zusammenhang zwischen Diabetes und Hyperandrogenismus hin [17]. Die erste systematische Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgte 1935. Stein und Leventhal publizierten eine Arbeit über 7 Frauen mit Amenorrhoe, Hirsutismus, Adipositas und polyzystischen Ovarien. Das PCOS war deshalb lange Zeit auch nach den Erstbeschreibern als Stein-Leventhal-Syndrom bekannt. Dieses Syndrom nimmt starken Einfluss auf das Leben der betroffenen Frauen. Die reproduktive, metabolische und kardiovaskuläre Gesundheit der Frau kann durch das PCOS massiv beeinträchtigt werden [18].

1.4.1 Definition und Differentialdiagnose

Die Diagnose PCOS richtig zu stellen ist keinesfalls einfach und wird dadurch erschwert, dass die Symptome und Zeichen sehr heterogen sein und auch über die Zeit variieren können. Eine präzise und einheitliche Definition des PCOS fehlte daher lange Zeit [18]. Nach der NIH-Definition (National Institute of Health, Konsensuskonferenz 1990) liegt ein PCOS bei gleichzeitigem Auftreten von chronischer Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe) und Hyperandrogenismus vor, wenn alle anderen hierfür ursächlich in Frage kommenden Erkrankungen differentialdiagnostisch ausgeschlossen sind [17]. Eine Erweiterung der Definition wurde mit Festlegung der Rotterdam-Kriterien (Konsensuskonferenz der European Society of Human Reproduction, ESHRE, und der American Society for Reproductive Medicine, ASRM) vorgenommen, in denen auch das Auftreten

sonomorphologisch nachweisbarer polyzystischer Ovarien berücksichtigt wird. Es müssen zumindest 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen:

- Oligo- oder Anovulation
- Klinisch und/oder biochemisch Hyperandrogenismus
- Polyzystische Ovarien

Zusätzlich müssen auch bei dieser Definition andere Erkrankungen, die Zyklusunregelmäßigkeiten oder einen Androgenexzess verursachen können, ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen sind die Hyperprolaktinämie, das „late onset“-AGS (Adrenogenitales Syndrom, 21-Hydroxylase-Mangel), der Morbus Cushing, Androgen-sezernierende Neoplasmen, die Akromegalie, die primäre Hypothyreose, das Klimakterium praecox (premature ovarian failure) und auch ein medikamenten-assoziiertes Hirsutismus oder Zyklusprobleme [19].

Diese Kriterien berücksichtigen, dass das PCOS funktioneller Natur ist: Morphologisch polyzystische Ovarien müssen nicht vorhanden sein, um die Diagnose PCOS zu stellen. Umgekehrt reicht das Vorhandensein polyzystischer Ovarien allein nicht aus, um das Syndrom zu diagnostizieren. Das PCOS ist ein umfassendes Syndrom und aus diesem Grund kann nicht ein einzelnes Kriterium ausreichen, um die Diagnose zu stellen.

Die chronische Anovulation manifestiert sich meist als Oligo- oder Amenorrhoe. Anovulatorische Zyklen können zu dysfunktionellen Blutungen und eingeschränkter Fertilität führen. Die Hautmanifestationen der Hyperandrogenämie reichen vom Hirsutismus über Akne bis hin zur androgenetischen Alopezie. Akanthosis nigricans, welche bei PCOS-Patientinnen ebenfalls häufiger zu beobachten ist, ist dagegen auf den Hyperinsulinismus zurückzuführen.

Ein großer Teil der Frauen, die an PCOS leiden, sind übergewichtig, viele sind adipös. Adipositas kann das PCOS zwar nicht direkt verursachen, die assoziierten reproduktiven und metabolischen Störungen jedoch verstärken.

Die Symptome beginnen häufig um den Zeitpunkt der Menarche, können aber auch später auftreten, getriggert durch Umweltfaktoren wie z.B. Gewichtszunahme.

Eine vorzeitige Pubarche, bedingt durch eine frühe Sekretion von NNR-Androgenen, kann ein Vorbote des Syndroms sein [18, 19].

1.4.2 Pathogenese

Es sind nicht einzelne ätiologische Faktoren, die für das ganze Spektrum der Veränderungen des PCOS verantwortlich sind, sondern vielmehr ein multifaktorielles Geschehen, das zum Vollbild des PCOS führt.

1.4.2.1 Gonadotropine

Die Thekazellen des Ovars synthetisieren in Antwort auf LH-Stimulation Androgene (siehe oben). Die Androgenbiosynthese wird durch Cytochrom P-450c17, ein Enzym mit 17 α -Hydroxylase und 17,20-Lyase Aktivität, vermittelt: Androstendion entsteht. Dieses wird dann entweder durch die 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase in Testosteron umgewandelt oder durch das Enzym Aromatase aromatisiert und zu Östron umgewandelt. Studien, die sowohl in vitro als auch in vivo durchgeführt wurden, kamen einheitlich zu dem Ergebnis, dass die Umwandlung von Androstendion zu Testosteron in Thekazellen der PCOS-Patientinnen effektiver ist als in normalen Thekazellen.

FSH reguliert die Aromatase-Aktivität der Granulosazellen und somit das Ausmaß der Östrogen-Produktion aus den Androgenvorstufen. Wenn die LH-Konzentration gegenüber der FSH-Konzentration ansteigt, resultiert daraus eine gesteigerte Androgenproduktion im Ovar.

Die Frequenz der GnRH-Sekretion (GnRH-Puls) bestimmt teilweise das Ausmaß der FSH- bzw. LH-Ausschüttung durch die Hypophyse. Eine gesteigerte Pulsfrequenz fördert die LH-Produktion, eine erniedrigte Pulsfrequenz steigert die FSH-Syntheserate. Da PCOS-Patientinnen eine erhöhte LH/FSH-Ratio zeigen, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die GnRH-Pulsfrequenz bei diesen Frauen erhöht ist. Es ist unklar, ob dem eine intrinsische Störung im GnRH-Puls-Generator zugrunde liegt oder ob die relativ niedrige Progesteron-Konzentration dafür verantwortlich ist. Progesteron senkt nämlich die Pulsfrequenz und PCOS-

Patientinnen haben aufgrund der häufig anovulatorischen Zyklen einen niedrigen Progesteronspiegel im Plasma, was die GnRH-Pulsfrequenz und somit auch LH-Sekretion und Androgen-Produktion steigern kann [18]. Die gesteigerte GnRH-Pulsfrequenz könnte aber auch durch eine reduzierte hypothalamische Progesteronsensitivität verursacht werden, welche durch die vermehrt zirkulierenden Androgene bedingt ist. Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass die Progesteronsensitivität durch Gabe des Androgenrezeptorantagonisten Flutamid wieder hergestellt werden kann [17].

1.4.2.2 Insulin

Insulin hat sowohl einen direkten als auch einen indirekten Einfluss auf die Hyperandrogenämie beim PCOS. Neben den klassischen Zielgeweben (Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Leber) wirkt Insulin auch direkt auf das Ovar. Insulin stimuliert die Steroidhormonsynthese in Granulosa- und Thekazellen. Die durch die Insulinresistenz bedingte Hyperinsulinämie führt bei Frauen mit einem PCOS zu einer vermehrten Androgenbildung in den Ovarien [17]. Darüber hinaus wirkt Insulin synergistisch mit LH auf die Thekazellen und verursacht eine weitere Steigerung der Androgenproduktion.

Außerdem inhibiert Insulin die hepatische Produktion von SHBG (Sexualhormon bindendes Globulin), welches für die Bindung von Testosteron verantwortlich ist. Eine Verminderung von SHBG in der Zirkulation erhöht den Anteil von freiem, biologisch aktivem Testosteron. Da Frauen mit PCOS typischerweise eine Hyperinsulinämie haben, ist oft der Anteil von freiem Testosteron erhöht, während das Gesamttestosteron im oberen Normbereich oder nur leicht erhöht sein kann [18].

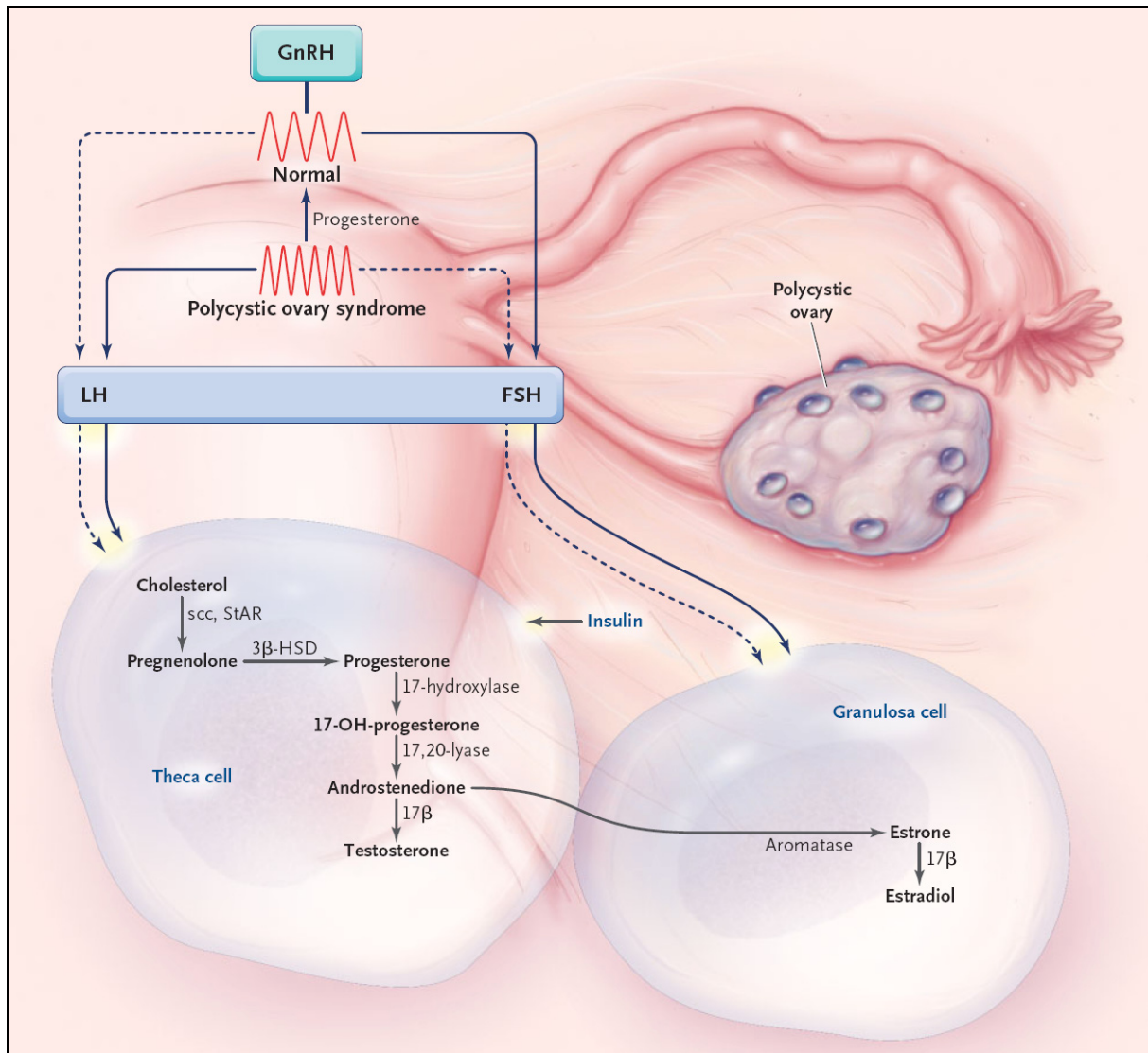


Abbildung 9: Pathogenese des PCOS [18]

1.4.2.3 Genetik

Obwohl die genaue Ätiologie nicht geklärt ist, lässt die familiäre Häufung von PCOS-Fällen auf einen genetischen Hintergrund dieser Erkrankung schließen. Familienuntersuchungen zeigen eine deutliche genetische Komponente für die Entwicklung des Syndroms, wobei in der Mehrzahl der Fälle ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster offensichtlich ist [17]. Viele Studien konnten diese auffallende familiäre Disposition feststellen, auch männliche Verwandte scheinen betroffen. Vermutet wird, dass der männliche Haarausfall den männlichen

Phänotyp des PCOS darstellt, was, ebenso wie ein erhöhter DHEAS-Spiegel, bei Brüdern und Vätern von PCOS-Patientinnen festgestellt werden konnte [20].

1.4.2.3.1 Genetik oder Umwelteinflüsse

Die familiäre Disposition spricht sehr für einen starken genetischen Einfluss, aber auch andere Ursachen sind möglich. Der auffälligen Häufung könnte auch eine Exposition der betroffenen Familien gegenüber Umweltfaktoren zugrunde liegen, die bei gesunden Familien nicht wirksam werden.

Eine Theorie besagt, dass Insulte während der Schwangerschaft eine intrauterine Wachstumsretardierung induzieren und in der Geburt eines small for gestational age (SGA) Babies resultieren können. SGA-Babies haben eine Prädisposition für Insulinresistenz, was zu Hypertonie, gestörter Glukosetoleranz, Hyperaktivität der HPA-Achse mit Cortisolexzess, funktionellem Hyperandrogenismus und PCOS im späteren Leben führen kann. Das wird vor allem dann der Fall sein, wenn diese Personen gewissen Umweltfaktoren, wie wenig Bewegung und einer Ernährung reich an gesättigten Fettsäuren ausgesetzt sind. Diese Faktoren häufen sich oftmals in Familien, da der Lebensstil, speziell Bewegung und Ernährung, sehr stark durch die Gewohnheiten der Eltern beeinflusst werden.

Die genannten metabolischen Veränderungen können zu Insulten in der Schwangerschaft von SGA Frauen führen und so kann der Defekt von Generation zu Generation weitergegeben werden, ohne dass ein genetischer Hintergrund vorhanden wäre.

Hervorzuheben ist, dass die Insulinresistenz und deren Konsequenzen bei SGA-Babies verbessert werden können, wenn diese einen gesunden Lebensstil haben. Das verhindert, zumindest theoretisch, die Weitergabe der Veränderungen, da in diesen Schwangerschaften die Föten keinen ungünstigen Einflüssen ausgesetzt sind [20].

1.4.2.3.2 Umwelteinflüsse und Ethnizität

Bis heute ist wenig über den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Entwicklung des PCOS bekannt, nur die Rolle der Adipositas als Triggerfaktor für das Syndrom

scheint gesichert. Die Prävalenz des PCOS in verschiedenen Ländern ist ähnlich und liegt bei kaukasischen prämenopausalen Frauen zwischen 4,7% (Alabama) [21] und 6,8% (griechische Insel Lesbos) [15]. Die Ethnizität nimmt jedoch einen gewissen Einfluss auf die klinische Manifestation des PCOS. Japanerinnen, die vom PCOS betroffen sind, scheinen beispielsweise weniger hirsut zu sein als PCOS-Frauen anderer Abstammung. Ein anderes Beispiel ist die verstärkte Insulinresistenz bei hispanisch-karibischen PCOS-Patientinnen, verglichen mit kaukasischen Patientinnen. Diese ethnischen Unterschiede könnten auch durch Umweltfaktoren wie Ernährung, Bewegung und Lebensstil bedingt sein.

Da die Umwelteinflüsse, welche die Entwicklung des PCOS triggern, sehr unterschiedlich sind, könnten auch die Gene, die in das Syndrom involviert sind, von der Population abhängen, die untersucht wird. Das könnte auch als Erklärung für die teils sehr widersprüchlichen Studienergebnisse bezüglich des genetischen Hintergrundes des PCOS dienen [20].

1.4.2.3.3 Kandidatengene

Die schon erworbenen Erkenntnisse über die biochemischen Veränderungen, die beim PCOS vorliegen, liefern eine gute Basis für den Kandidatengen-Ansatz, um Suszeptibilitätsloci zu finden [22]. Sehr viele verschiedene Gene wurden schon als Kandidatengene für das PCOS in Erwägung gezogen, die meisten davon sind in die Biosynthese, Wirkung oder Regulation von Androgenen, die Insulinresistenz, chronische Entzündung oder auch Arteriosklerose involviert [20].

1.4.2.3.3.1 Androgen assoziierte Kandidatengene

Gene, die an Androgenproduktion und –stoffwechsel beteiligt sind, kodieren für LH und seinen Rezeptor und für Cytochrom-P450-Enzyme, die in die Steroidbiosynthese involviert sind.

Untersucht wurde, ob aktivierende Mutationen im LH-Rezeptorgen ursächlich mit dem PCOS in Verbindung stehen, was aber nicht bestätigt werden konnte. Das CYP17-Gen kodiert für das Enzym Cytochrom P-450c17 α , das für die

Androgenbiosynthese wichtig ist (siehe oben) [22]. Eine Assoziation von Veränderungen im CYP17-Gen mit dem PCOS ist möglich [18].

Der erste Schritt der Steroidbiosynthese in Ovar und NNR ist die Umwandlung von Cholesterin in Progesteron, katalysiert durch CYP11 α (cholesterol side chain cleavage enzyme) [20]. Frühe Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Mutationen im CYP11A-Gen und dem PCOS herstellen, die Stärke dieser Assoziation wurde aber später in Frage gestellt [18].

Der Zusammenhang des HSD11B1-Gens, das für die 11 β HSD1 kodiert, mit dem PCOS wird in Kapitel 1.3.1.5 erläutert.

1.4.2.3.3.2 Insulinsekretion und -wirkung

Das INS-VNTR (insulin gene variable number tandem repeat) ist ein Suszeptibilitätsloкус für das PCOS. Es ist in die Regulation der Insulin-Genexpression und der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 beteiligt. Eine Variante des INS-VNTR könnte auch bei der Entstehung der Hyperinsulinämie und Insulinresistenz beim PCOS eine Rolle spielen, doch auch hier sind die Studienergebnisse widersprüchlich [22].

Untersuchungen des Insulinrezeptor-Gens brachten keine mit dem PCOS assoziierten Mutationen zutage, interessanter scheint hingegen ein Locus in der Nähe des Insulinrezeptorgens zu sein. Vorläufige Ergebnisse sprechen für eine Assoziation mit dem PCOS [22].

Andere Gene, die an den metabolischen Störungen des PCOS beteiligt sein könnten, bekannt aus Diabetes mellitus Typ 2 Populationen, wurden untersucht: Calpain 10 [23], PPAR γ [24] und Resistin [25]. Die Ergebnisse waren überwiegend negativ, einzig Variationen im PPAR γ -Gen könnten die Insulinresistenz bei PCOS-Patientinnen beeinflussen [22].

1.4.2.3.3.3 Follikulogenese -assoziierte Gene

Aktivin fördert die Follikulogenese und inhibiert die Sekretion von Androgenen durch die Thekazellen. Follistatin bindet Aktivin und inhibiert so dessen Funktion.

Der Zusammenhang zwischen dem Follistatin-Lokus und dem PCOS konnte zwar in einer Studie hergestellt, dann aber nicht bestätigt werden [20].

1.4.2.3.4 Chronische Entzündung und Arteriosklerose assoziierte Gene

Chronische Entzündung ist ein pathogenetischer Faktor bei der Entstehung des metabolischen Syndroms und von kardiovaskulären Erkrankungen. Da Adipositas und Insulinresistenz häufig beim PCOS vorkommen, könnte chronische Entzündung auch hier eine Rolle spielen. Aus diesem Grund wurden Entzündungsmarker wie TNF α , CRP und IL-6 bei betroffenen Frauen untersucht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass chronische Entzündung in der Pathogenese des PCOS wichtig ist und dass proinflammatorische Genotypen involviert sein könnten [20].

1.4.2.3.4 Einschränkungen

In vielen Fällen konnte ein zuerst gefundener Zusammenhang zwischen einem Kandidatengen und dem PCOS in nachfolgenden Studien nicht mehr festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die oft relativ geringe Anzahl an Probanden, die untersucht werden. Wenn ein Gen nur einen mäßigen Einfluss auf das PCOS hat, wird dieser erst bei der Untersuchung großer Populationen sichtbar werden.

Die schon erläuterte Schwierigkeit, das PCOS exakt zu definieren, erschwert die Arbeit zusätzlich, da für molekulargenetische Untersuchungen eine exakte Definition des Phänotyps unerlässlich ist. Wenn unterschiedliche Diagnose-Kriterien angewendet werden, was beim PCOS häufig der Fall ist, ergeben sich unterschiedliche Studienpopulationen und somit wahrscheinlich auch unterschiedliche Gene, die beteiligt sind.

Die Interaktion zwischen genetischen und Umweltfaktoren ist bei einer so komplexen Erkrankung wie dem PCOS entscheidend für die Pathogenese. Diese Umweltfaktoren unterscheiden sich von Population zu Population – Ernährung, Bewegung und Lebensstil sind nicht einheitlich. Aus diesem Grund ist es auch gut

vorstellbar, dass die genetischen Varianten, die dem PCOS zugrunde liegen, von den Umweltfaktoren abhängen. Die Gene, die zum PCOS bei eher adipösen Frauen aus dem westlichen Teil der Welt beitragen können, werden sich von jenen unterscheiden, die das Syndrom bei schlanken Frauen aus dem Osten oder dem Mittelmeerraum beeinflussen.

Die Tatsache, dass sich der Phänotyp betroffener Frauen im Laufe ihres Lebens ändert, stellt ein zusätzliches Erschwernis bei molekulargenetischen Studien dar.

Die Heterogenität des Phänotyps, die sogar innerhalb einer Familie zu finden ist, könnte durch die Interaktion einiger Gene untereinander und mit Umweltfaktoren erklärt werden. Die große Anzahl genomischer Varianten, die mit dem PCOS assoziiert zu sein scheinen, spricht für eine komplexe metabolische Störung, die aus prädisponierenden und protektiven Effekten resultiert, die durch die Interaktion vieler genetischer Varianten und Umweltfaktoren entstehen [20].

1.4.3 PCOS und die Evolution

Die steigende Prävalenz komplexer metabolischer Störungen in den westlichen Industrienationen wirft die Frage auf, ob diese Veränderungen, von einer evolutionären Perspektive aus gesehen, gewisse Überlebensvorteile bieten. Diese vormals günstigen Bedingungen können in der heutigen Zeit, mit der gestiegenen Lebenserwartung und dem Lebensstil in der westlichen Welt, zu Krankheiten führen [20].

1.4.3.1 Hyperandrogenismus

Der Hyperandrogenismus könnte einst Überlebensvorteile für Frauen und deren Kinder geboten haben. Die rasche Reifung der reproduktiven Achse gemeinsam mit einer vermehrten Durchsetzungskraft, die auf die gesteigerte Androgensekretion zurückzuführen ist, könnten in Zeiten von unwirtlichen Umweltbedingungen vorteilhaft gewesen sein.

Die relative Infertilität dieser Frauen könnte die Intervalle zwischen den Schwangerschaften erhöht haben, was die Geburtenrate senkt und das Überleben von Mutter und Kind fördert [20].

1.4.3.2 Insulinresistenz

Der Überlebensvorteil kann auch die Assoziation von Hyperandrogenismus mit Insulinresistenz erklären. Der menschliche Stoffwechsel ist genetisch an die lange vorherrschenden Bedingungen adaptiert. Für sehr lange Zeit dominierten ständige Bewegung, eine Ernährung reich an Kohlehydraten und Proteinen aber arm an Fetten und lange Hungerperioden das Leben der Menschen. Das Überleben wurde deshalb durch möglichst genügsame Genotypen und Phänotypen, bei denen Insulinresistenz eine zentrale Rolle spielt, sichergestellt.

Die Insulinresistenz sorgt dafür, dass dem Gehirn ausreichend Glucose zur Verfügung steht. Sie steigert auch die Salz- und Wasserretention und den Sympathikustonus und induziert eine endotheliale Dysfunktion, was einen hohen Blutdruck fördert, bei Verletzungen ein offensichtlicher Überlebensvorteil. Ähnlich verhält es sich mit der Hyperkoagulabilität und der verminderten Fibrinolyse, die oft mit der Insulinresistenz einhergehen. Diese Bedingungen schützen vor starkem Blutverlust im Falle einer Verletzung. Der wichtigste Punkt ist aber, dass die Insulinresistenz Adipositas fördert und somit vor dem Verhungern schützt. Die Adipositas trägt zusätzlich durch die Sekretion einiger Zytokine zu einem proinflammatorischen Status und somit zur Bekämpfung von Infektionen bei.

Da die Insulinresistenz ein zentraler pathogenetischer Faktor des PCOS ist und die Insulinresistenz in der Evolution Vorteile geboten hat, ist die hohe Prävalenz des PCOS nicht weiter erstaunlich.

Wenn die Umwelt sich verändert und ein uneingeschränkter Zugang zu Nahrung möglich ist, Verletzungen und Epidemien selten werden und die Lebenserwartung signifikant steigt, sind diese Verteidigungsmechanismen nicht länger von Vorteil. Im Gegenteil, sie führen in der heutigen Zeit zu Arteriosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen [20].

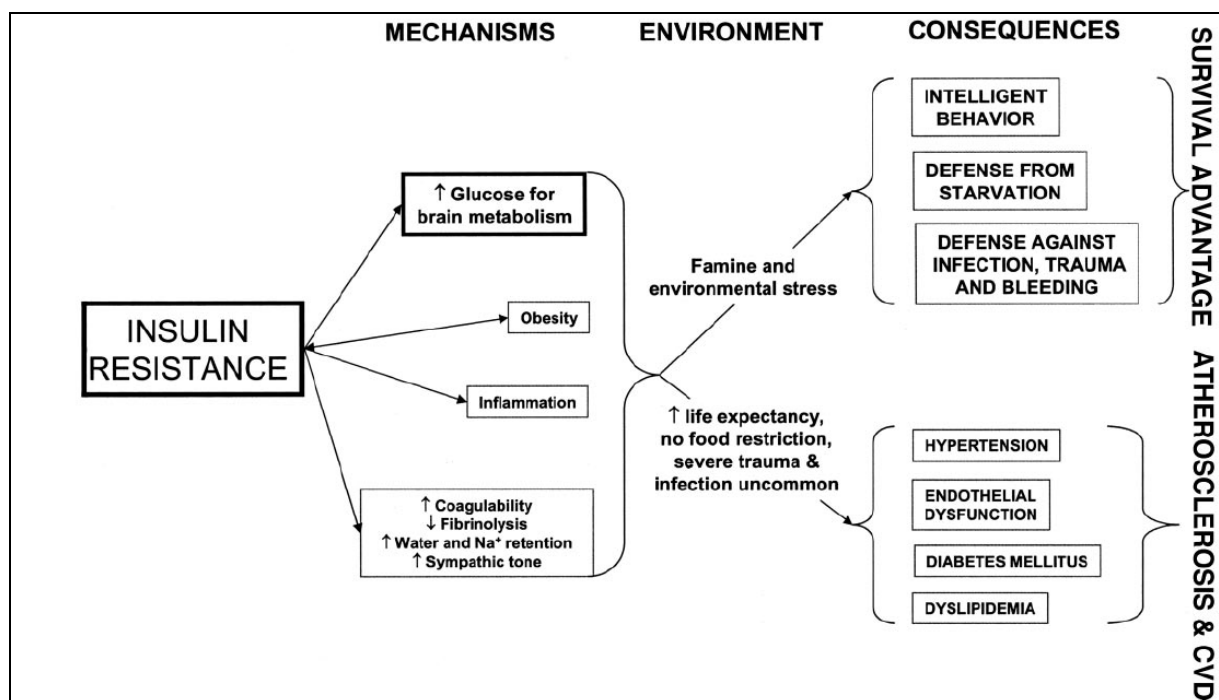


Abbildung 10: Insulinresistenz und Evolution [20]

1.4.4 Klinik

1.4.4.1 Kutane Manifestationen

Die durch die Hyperandrogenämie bedingten Hautveränderungen beim PCOS sind mannigfaltig und beinhalten Hirsutismus, Akne, ölige Haut, Alopezie, Akanthosis Nigricans und Seborrhoe. Die kutanen Manifestationen sind von Patientin zu Patientin sehr unterschiedlich und das breite Spektrum an möglichen Zeichen sollte bei der Untersuchung einer PCOS-Patientin immer im Auge behalten werden [26].

1.4.4.1.1 Hirsutismus

Hirsutismus wird als primärer klinischer Indikator für den Androgenexzess angesehen. Nach der Oligomenorrhoe ist der Hirsutismus das häufigste Symptom des PCOS. Das PCOS ist die häufigste Ursache für Hirsutismus, auch unter Frauen mit normalem Zyklus. Aus diesem Grund sollte man bei jeder hirsuten Frau die Diagnose PCOS in Erwägung ziehen. Die Prävalenz des Hirsutismus unter PCOS-Patientinnen wird mit 40-92% unter europäischen und amerikanischen Frauen angegeben. Häufiger ist der übermäßige Haarwuchs bei Dunkelhäutigen, seltener in der Adoleszenz und bei japanischen und orientalischen Frauen.

Ca. 9% der jungen kaukasischen Bevölkerung sind hirsut, wobei sich hinter vielen Fällen von „idiopathischem“ Hirsutismus in Wirklichkeit das PCOS verbergen dürfte [26].

Dem Hirsutismus liegt die Umwandlung von kurzen Vellushaaren in dicke, markhaltige und längere Terminalhaare in androgensensiblen Körperregionen zugrunde [27]. Klinisch präsentiert sich der Hirsutismus mit übermäßigem Haarwuchs im Gesicht, am Stamm und an den Extremitäten. Davon abzugrenzen ist die Hypertrichose, bei der der Haarwuchs nicht androgenabhängig ist und die Haare dementsprechend nicht in einem männlichen Muster verteilt sind.

In die Entwicklung des Hirsutismus ist primär das Dihydrotestosteron (DHT) involviert, das in der Haut durch die 5 α -Reduktase Typ 2 aus Testosteron entsteht. Hirsute Frauen haben eine erhöhte 5 α -Reduktase-Aktivität in den Haarfollikeln, die durch Hyperandrogenämie, Insulin und den insulin-like growth factor (IGF) stimuliert wird [26].

Das Ausmaß des Hirsutismus wird in den meisten Studien durch den modifizierten Ferriman-Gallwey-Score quantifiziert, der erstmals 1961 eingeführt wurde. 9 Regionen werden beurteilt und ein Wert von 0 (kein Terminalhaar) bis 4 (massive Terminalbehaarung) vergeben. Hirsutismus wird meist mit ≥ 8 , manchmal auch mit ≥ 6 definiert [26, 28].

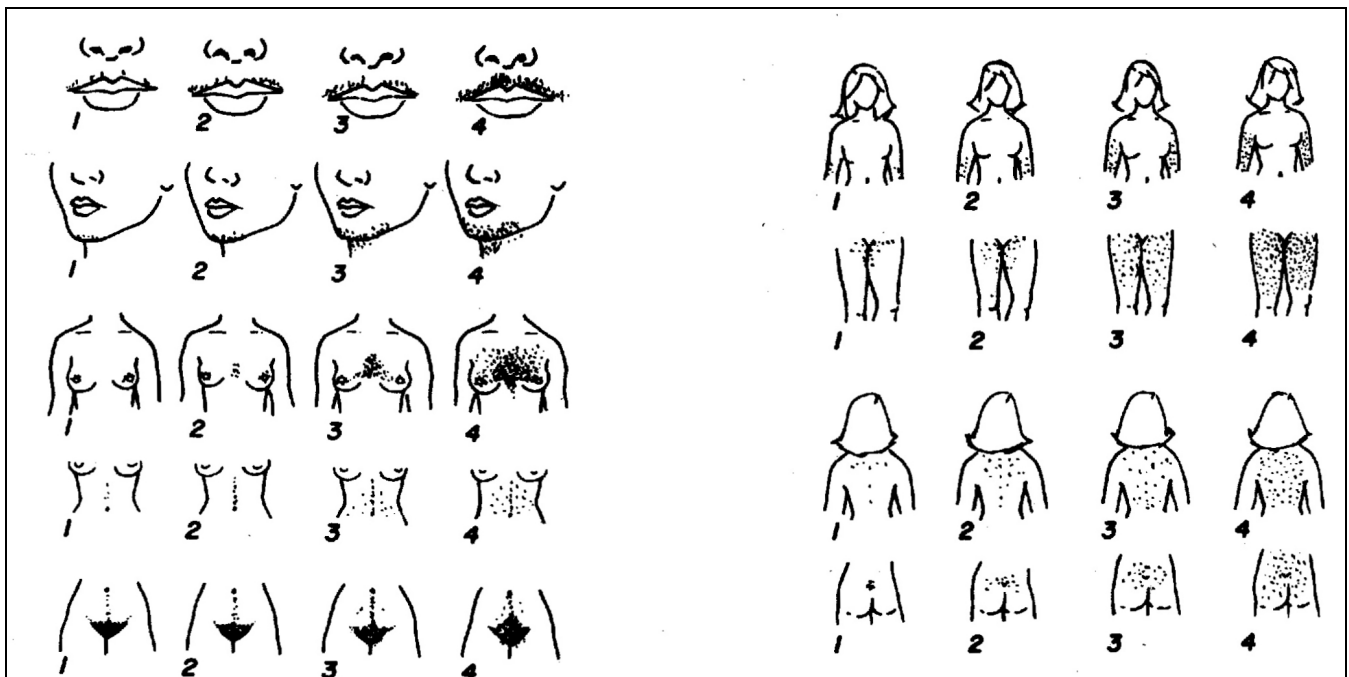


Abbildung 11: Ferriman-Gallwey-Score [28]

1.4.4.1.2 Akne und fettige Haut

Akne ist ebenfalls ein Marker für Hyperandrogenismus, auch wenn sie beim PCOS nicht so häufig wie der Hirsutismus auftritt. 12% der Normalbevölkerung leiden an Akne, bei PCOS-Patientinnen ist die Prävalenz mit 23-35% deutlich höher. Studien haben weiters eine hohe Prävalenz des PCOS unter Akne-Patientinnen gezeigt,

wobei ein Großteil der Frauen, die an schwerer Akne leiden, ein PCOS haben dürfte. Speziell an das PCOS denken sollte man auch bei Frauen mit spät manifestierender Akne, persistierender und therapieresistenter Akne.

In die Pathogenese der Akne sind Androgene aus dem Ovar und der Nebenniere involviert. Diese steigern die Sebumproduktion und verursachen eine Störung im Stoffwechsel des Follikelepithels, was zur Bildung von Komedonen führt.

Aufgrund der hohen Akne-Prävalenz beim PCOS sollte man bei Frauen mit Akne stets auch eine Zyklusanamnese durchführen und auf andere Zeichen des Androgenexzess achten.

Die hohe Prävalenz fettiger Haut bei PCOS-Patientinnen kann durch die androgenabhängige Talgdrüsenüberfunktion erklärt werden [26].

1.4.4.1.3 Androgenetische Alopezie (AGA)

Die AGA ist beim PCOS nicht so häufig wie die zuvor genannten Veränderungen und auch nicht so gut untersucht. Unter AGA versteht man den progressiven nicht vernarbenden Verlust von Terminalhaar der Kopfhaut. Typischerweise ist die Scheitelregion involviert, der Hinterkopf und der Haaransatz sind ausgespart. Androgene aus Ovar und Nebenniere, vor allem aber DHT, sind für die AGA verantwortlich [26].

1.4.4.1.4 Acanthosis nigricans (AN) und HAIR-AN

Die AN ist eine grauschwärzliche, papuloverruköse Hyperplasie der Epidermis mit Vergrößerung der Haut. Prädilektionsstellen sind die großen Körperfalten (Nacken, Axilla, Cubita und Leistenregion) [27]. Die AN ist sehr häufig bei PatientInnen mit Insulinresistenz und ist in erster Linie dafür ein Marker, weniger für Hyperandrogenismus und PCOS. Es gibt auch eine paraneoplastische Variante der AN, die bei Adenokarzinomen des Gastrointestinaltrakts vorkommt [26].



Abbildung 12: Acanthosis nigricans [29]

Das Hyperandrogenismus, Insulinresistenz und AN Syndrom (Hair-AN) ist ein schwerwiegender Subtyp des PCOS, bei dem oft eine genetische Prädisposition vorliegt. Man unterscheidet einen Typ A und einen Typ B. Typ A ist hereditär mit einer schweren Insulinresistenz aufgrund von Insulinrezeptor-Mutationen. Typ B ist die harmlosere erworbene Form, die autoimmunologisch bedingt ist. Es werden Antikörper gegen die Insulinrezeptoren gebildet, die Insulinresistenz selbst muss nicht vorhanden sein. HAIR-AN tritt beim PCOS gehäuft auf (Prävalenz 5%), assoziierte Endokrinopathien sind Mb. Cushing, Hashimoto-Thyreoiditis, Mb. Basedow und die kongenitale adrenale Hyperplasie [26].

1.4.4.2 Reproduktive Störungen

1.4.4.2.1 Zyklusstörungen

Die Zyklusunregelmäßigkeiten beginnen typischerweise schon früh in der Pubertät. Häufig liegt eine Oligomenorrhoe vor, die dadurch definiert ist, dass weniger als 9 Menstruationszyklen pro Jahr auftreten. Auch eine Amenorrhoe, das heißt keine Menstruation während 3 oder mehr aufeinander folgender Monate, kommt vor. Zusätzlich zu diesen Zyklusunregelmäßigkeiten sind die Zyklen oft anovulatorisch, was sehr starke Blutungen und ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom mit sich bringt [30].

1.4.4.2.2 Infertilität und Abort

Aufgrund der oben genannten anovulatorischen Zyklen leiden viele Frauen mit PCOS an Infertilität. 75% der Frauen, die an Infertilität aufgrund von Anovulation leiden, dürften vom PCOS betroffen sein [31].

Die Prävalenz der Infertilität liegt um die 70% bei Frauen mit PCOS, gegenüber 11% in der Kontrollpopulation. Von dauerhafter Kinderlosigkeit sind 24% der PCOS-Patientinnen betroffen, in der Normalbevölkerung 16% [32].

Auch wenn eine Schwangerschaft eintritt, gestaltet sich diese oft schwierig bzw. kann nicht ausgetragen werden. Die Prävalenz von spontanen Aborten ist sehr groß bei PCOS-Patientinnen [33]. Die Studienergebnisse reichen von 25% [34], über 44% [35] bis hin zu 73% [36].

1.4.4.3 Metabolische und kardiovaskuläre Komponenten

Frauen mit PCOS haben ein erhebliches Risiko, metabolische und kardiovaskuläre Störungen zu entwickeln, die denen des metabolischen Syndroms sehr ähnlich sind. Das ist insofern wenig überraschend, da sowohl beim PCOS als auch beim metabolischen Syndrom die Insulinresistenz als zentraler pathogenetischer Faktor im Mittelpunkt steht. Das PCOS kann aus diesem Grund auch als geschlechtsspezifische Form des metabolischen Syndrom gesehen werden: Syndrom XX scheint daher ein geeigneter Begriff zu sein, um diese Assoziation hervorzuheben [18].

Das metabolische Syndrom bei PCOS umfasst folgende Komponenten:

- Abdominelle Adipositas (>88cm Bauchumfang)
- Erhöhte Triglyzeride (>150mg/dl)
- Erniedrigtes HDL-C (<50mg/dl)
- Hypertonie ($\geq 130/\geq 85$ mmHg)
- Gestörte Glukosetoleranz im OGTT (Nüchtern BZ: 110-126mg/dl und/oder 2h Wert 140-199mg/dl)
-

Wenn 3 der 5 Kriterien erfüllt sind, liegt das metabolische Syndrom vor [19].

1.4.4.3.1 Adipositas

Die Ursache der Adipositas bei Frauen mit PCOS ist unbekannt. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken und reichen von zumindest 30% bis hin zu 75%, wobei der Anteil der adipösen PCOS-Patientinnen in den USA bedeutend höher ist. Adipositas, vor allem die viszerale Form, gekennzeichnet durch gesteigerten Bauchumfang oder erhöhte Taille:Hüfte-Ratio, ist mit Hyperandrogenämie, Insulinresistenz, gestörter Glukosetoleranz und Dyslipidämie assoziiert. Eine Verbesserung der Insulinresistenz, welche sich sowohl durch Gewichtsreduktion

als auch auf medikamentösem Weg erreichen lässt, kann viele metabolische Störungen bei PCOS-Patientinnen abschwächen [18].

1.4.4.3.2 Glukosetoleranzstörung und Diabetes mellitus Typ 2

30-40% der Frauen, die am PCOS leiden, haben eine Glukosetoleranzstörung und etwa 10% haben einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 in der 4. Lebensdekade. Diese Prävalenz-Raten sind für Frauen in diesem Alter immens hoch. Viele Studien haben gezeigt, dass Frauen mit PCOS eine viel größere Insulinresistenz vorweisen als vergleichbare Frauen ihrer Altersgruppe. Ein Defekt im Insulin-Signaltransduktionsvorgang in Adipozyten und Skelettmuskelzellen des primären Insulinzielgewebes scheint vorhanden zu sein.

Insulinresistenz allein erklärt jedoch noch nicht die Prädisposition und Entwicklung eines Typ 2-Diabetes bei PCOS-Patientinnen. Bei Patientinnen mit normaler Glukosetoleranz ist die Insulinsekretion per definitionem noch ausreichend für das Ausmaß der Insulinresistenz. Wenn die β -Zellen im Pankreas nicht mehr in der Lage sind die Insulinresistenz durch vermehrte Insulinproduktion zu kompensieren, verschlechtert sich die Insulinresistenz. Die meisten Frauen mit PCOS können die Insulinresistenz vollständig kompensieren. Ein Teil der Frauen, vor allem jene mit einer positiven Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2, haben aber eine gestörte und unzureichende β -Zellantwort auf Mahlzeiten oder eine Glukosebelastung. Bevor sich eine manifeste Glukosetoleranzstörung entwickelt, können Defekte in der Insulinsekretion bereits latent vorhanden sein. Diese zeigen sich aber nur in Situationen, die eine Insulinresistenz verstärken, wie z.B. in der Schwangerschaft (Entwicklung eines Gestationsdiabetes) oder bei Verabreichung von Glukokortikoiden [18].

1.4.4.3.3 Endotheliale Dysfunktion und Hypertonie

Einige Untersuchungen zeigen funktionelle und strukturelle Gefäßveränderungen im Sinne einer frühzeitigen Arteriosklerose. Dabei stellt die endotheliale Dysfunktion eine frühe Veränderung im Prozess der Arteriosklerose dar. Bereits

junge, schlanke Frauen mit einem PCOS, die keine klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, zeigten in Studien eine endotheliale Dysfunktion. Des Weiteren wurde eine erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT) als Zeichen einer bereits bestehenden strukturellen Veränderung der Gefäßwand bei diesen Frauen nachgewiesen. Nicht alle Arbeiten weisen jedoch übereinstimmend die endotheliale Dysfunktion und gesteigerte IMT nach, auch negative Ergebnisse wurden gefunden [17].

Das Ausmaß der endothelialen Dysfunktion und der verminderten Gefäßreagibilität konnten in vielen Arbeiten durch die Adipositas allein nicht erklärt werden. Bei manchen Frauen mit PCOS entwickelt sich eine Hypertonie noch während ihrer reproduktiven Jahre, sie kann aber auch noch später im Leben entstehen. Insulin-Sensitizer scheinen die endotheliale Dysfunktion bei PCOS-Patientinnen zu verbessern [18].

1.4.4.3.4 KHK und andere Gefäßerkrankungen

Bei Frauen mit PCOS liegt eine Prädisposition für Makroangiopathien und Thrombose vor, die Prävalenz von Koronar-Verkalkungen scheint ebenfalls größer zu sein. Die oft vorkommende Hypertriglyzeridämie, das hohe LDL und das niedrige HDL sind ebenfalls Risikofaktoren für die Entwicklung von Gefäßkrankheiten. Sowohl die Insulinresistenz als auch die Hyperandrogenämie tragen zu diesem atherogenen Lipidprofil bei. Testosteron senkt die Lipoproteinlipase-Aktivität in den abdominalen Fettzellen und die Insulinresistenz beeinträchtigt die Fähigkeit des Insulins seine antilipolytischen Effekte auszuüben. Obwohl die Vermutung nahe liegt, dass diese Veränderungen die Morbidität und Mortalität aufgrund von KHK und anderen Gefäßerkrankungen steigern, konnte das noch nicht endgültig bewiesen werden [17, 18].

1.4.4.4 Assoziation mit Malignomen

Die Prävalenz von Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei Frauen mit PCOS erhöht. Die Ursache dafür ist die kontinuierliche Stimulation des

Endometriums durch Östrogen. Die Progesteron-induzierte Inhibition der Proliferation und die sekretorische Umwandlung des Endometriums nach erfolgter Ovulation fehlen. Zusätzlich ist das Endometriumkarzinom mit Adipositas und DM Typ 2 assoziiert, beide Störungen treten, wie schon erwähnt, beim PCOS gehäuft auf.

Manche Studien haben auch eine Assoziation mit Mamma- und Ovarialkarzinom nahe gelegt. Allerdings sind Adipositas, Anovulation, Infertilität und die Hormontherapie der Infertilität so häufig beim PCOS, dass es schwierig ist festzustellen, ob das Syndrom wirklich einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung dieser Malignome darstellt [18].

1.4.4.5 Psychische Alterationen

Nahezu alle angeführten klinischen Aspekte des PCOS können die Psyche der Frau verständlicherweise nachhaltig beeinflussen. Verändertes Aussehen durch Hirsutismus und Akne, Zyklusstörungen und unerfüllter Kinderwunsch können die weibliche Identität beeinträchtigen und psychische Probleme verursachen. Auch das Wissen um die Langzeitfolgen des PCOS, wie Diabetes mellitus, Karzinome etc., kann das psychosoziale Wohlbefinden der betroffenen Frauen stören [37].

Schon die Diagnose PCOS ist mit Gefühlen von Angst und Frustration assoziiert. PCOS-Patientinnen scheinen verglichen mit gesunden Kontrollpersonen eine reduzierte Lebensqualität zu haben und vermehrt an psychische Störungen zu leiden. Auch das Sexualleben von betroffenen Frauen wird durch das Syndrom beeinflusst, sie finden sich selbst weniger attraktiv [38].

Insgesamt scheint vor allem die Beeinträchtigung des äußeren Erscheinungsbildes der entscheidende Faktor für das mangelnde psychosoziale Wohlbefinden zu sein. Adipositas und Hirsutismus können für Frauen, die an dem Syndrom leiden, immens belastend sein. Der psychosoziale Aspekt des PCOS wird oft vernachlässigt, sollte jedoch in der ärztlichen Betreuung der betroffenen Frauen berücksichtigt werden [38].

Eine kürzlich erschienene Arbeit hat gezeigt, dass mangelnde Information über das PCOS die Lebensqualität der Patientinnen negativ beeinflusst. Vor allem in

den Bereichen Hirsutismus-Management und Langzeitfolgen des Syndroms scheint der Informationsbedarf groß zu sein und eine ausführliche Information und Beratung seitens der Mediziner wäre wünschenswert [39].

Der emotionale Distress und die reduzierte Lebensqualität müssen nicht als unvermeidbare Konsequenz des PCOS betrachtet werden. Metformin kann die psychosoziale und emotionale Situation betroffener Frauen entscheidend verbessern, da es viele klinische Aspekte günstig beeinflusst. (siehe unten) Jedenfalls sollte das psychosoziale Wohlbefinden der Frau in Zukunft ein ergänzendes Therapieziel darstellen [40].

1.4.5 Therapie

1.4.5.1 Hirsutismus und Akne

Die Grundprinzipien der medikamentösen Behandlung der kutanen Manifestationen des PCOS sind die Senkung der Androgenproduktion und somit des Androgenspiegels, die Verstärkung der Bindung der Androgene an spezifische Plasmaproteine und die Blockade der Androgenwirkung auf Ebene der Zielgewebe.

1.4.5.1.1 Orale Kontrazeptiva

Östrogen-Gestagen Kombinationspräparate der Pille sind in der Therapie von Hirsutismus und Akne beim PCOS vorherrschend. Die Östrogen-Komponente der Pille supprimiert das LH und somit die Androgenproduktion. Östrogen fördert außerdem die hepatische Produktion des SHBG und reduziert somit das freie Testosteron. Die richtige Wahl der Pille ist entscheidend, da viele Gestagene auch androgene Effekte haben. In der Therapie des PCOS ist aus diesem Grund oralen Kontrazeptiva mit antiandrogener Gestagenkomponente der Vorzug zu geben.

Umstritten ist, ob orale Kontrazeptiva in der Behandlung des PCOS Therapeutika der ersten Wahl sind. Die Pille verbessert eindeutig sowohl Hirsutismus als auch Akne und schützt gleichzeitig das Endometrium vor dem alleinigen Östrogen-Einfluss. Allerdings haben diese Präparate einen potentiell nachteiligen Einfluss auf Insulinresistenz, Glukosetoleranz, Gefäßreagibilität und Thromboserisiko, was insbesondere deshalb zu beachten ist, da heute auch Insulin-Sensitizer in der Therapie von Akne und Hirsutismus zur Verfügung stehen (siehe unten) [18].

1.4.5.1.2 Antiandrogene

Das Antiandrogen Cyproteronacetat verhindert über kompetitive Hemmung die Bindung von Testosteron und 5 α -Dihydrotestosteron an den Androgenrezeptor und verbessert so Akne und Hirsutismus. Bei Frauen mit Kinderwunsch ist es aber keine Therapie der Wahl.

Spironolacton, normalerweise als Antimineralokortikoid in Verwendung, besitzt mäßige antiandrogene Effekte, wenn es in großen Dosen verabreicht wird und kann auch beim PCOS eingesetzt werden.

Flutamid ist ein potentes nicht-steroidales Antiandrogen, welches in der Hirsutismus-Behandlung sehr effektiv ist. Als Nebenwirkung kann aber eine Beeinträchtigung der Leberfunktion auftreten [18].

1.4.5.1.3 Glukokortikoide

Manche Frauen mit PCOS haben erhöhte Level von NNR-Androgene. In diesem Fall kann man auch Glukokortikoide als Therapieform andenken, um die NNR-Androgene zu senken [18].

1.4.5.2 Oligo- und Amenorrhoe

Chronische Anovulation geht, wie schon erwähnt, mit einem erhöhten Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom einher. Aus diesem Grund sollte man bei Frauen, die seit einem Jahr oder länger amenorrhöisch sind, mittels Ultraschall die Dicke des Endometriums bestimmen und eventuell auch eine Biopsie in Erwägung ziehen. Die Proliferation des Endometriums kann durch orale Kontrazeptiva oder die zyklische Verabreichung von Gestagenen gehemmt werden.

Die Induktion der Ovulation bei anovulatorischen Frauen kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden. Oft genügt eine Gewichtsreduktion um die Ovarialfunktion zu verbessern. Ansonsten kann versucht werden mit Antiöstrogenen, z.B.

Clomiphen, die Fertilität wiederherzustellen. Auch Insulin-Sensitizer können die Fertilität günstig beeinflussen [18].

Eine therapeutische Alternative zur Ovulationsinduktion stellt das LOD (laparoscopic ovarian drilling) dar. Bei Clomiphen-resistenten Frauen kann die Rate spontaner Ovulationen von 30% auf 90% gesteigert werden, die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft von 13% auf 88%. Der genaue Wirkmechanismus dieser Methode bleibt unbekannt, die Reduktion des Androgenspiegels, des LH-Spiegels und der Insulinresistenz scheint wichtig zu sein [41].

1.4.5.3 Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörung

Die Insulinresistenz ist, neben der Hyperandrogenämie, der zentrale pathogenetische Faktor des PCOS. Aus diesem Grund ist die Senkung der Insulinresistenz heute ein Grundpfeiler in der PCOS-Therapie. Die Steigerung der Insulinsensitivität kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden: durch Gewichtsreduktion, vor allem bei übergewichtigen oder adipösen Frauen, durch Insulin-Sensitizer oder durch Antiandrogene.

Die Gewichtsreduktion durch Lebensstilinterventionen sollte der pharmakologischen Therapie, vor allem bei übergewichtigen und adipösen Frauen, voraus gehen. Der Verlust an Körpergewicht durch Diät und Sport verbessert sowohl die endokrinen als auch die metabolischen Störungen, die beim PCOS vorliegen.

Insulin-Sensitizer steigern, wieder Name schon sagt, die Insulinsensitivität und senken so die Hyperinsulinämie. Da nahezu alle adipösen und ein großer Teil der normalgewichtigen PCOS-Patientinnen von der Hyperinsulinämie betroffen sind, können diese Präparate bei den meisten Patientinnen als Therapie der Wahl gesehen werden [42].

Neben Thiazolidindionen wird vor allem Metformin als Insulin-Sensitizer beim PCOS verwendet. Metformin wird schon lange erfolgreich in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Das Präparat wird als Insulin-Sensitizer

bezeichnet, da es die Glucosespiegel senkt ohne die Insulinsekretion zu steigern [42]. Dem liegen folgende Wirkmechanismen zugrunde:

- Verzögerte Glukoseresorption aus dem Darm
- Hemmung der hepatischen Glukoneogenese
- Verstärkte Glukoseaufnahme in die Muskulatur
- Appetitsenkender Effekt, ev. Gewichtsabnahme [43]

Studien zeigten, dass die Verabreichung von Metformin bei PCOS-Patientinnen die Spiegel von Insulin, Testosteron und LH senkt und, vor allem anfangs, einen Gewichtsverlust fördert. Auch das Ausmaß des Hirsutismus und die Akne scheinen günstig beeinflusst zu werden. Weiters normalisiert Metformin den Zyklus und steigert die Ovulationsrate [42]. Die Neigung zu Spontanaborten und das Auftreten von Gestationsdiabetes sind bei Frauen reduziert, bei denen die Konzeption unter Metformin-Therapie stattgefunden hat [18]. Die Gabe von Metformin in der Schwangerschaft reduziert die Rate von frühen Aborten [44], kontrolliert den Glucosestoffwechsel in der Schwangerschaft und kann so einen Gestationsdiabetes verhindern. Auch die Rate fetaler Komplikationen ist bei schwangeren PCOS-Patientinnen unter Metformin-Therapie geringer als bei untherapierten Vergleichsgruppen [42].

Die Parameter des metabolischen Syndroms werden durch Metformin ebenfalls günstig beeinflusst. Die Glucosetoleranz, die Insulinsensitivität und das HDL steigen, die Triglyzeride sinken [42]. Auch der Blutdruck und das LDL werden günstig beeinflusst [18].

Als Nebenwirkung treten bei Beachtung der Kontraindikationen (Niereninsuffizienz, schwere Leberfunktionsstörungen) im Wesentlichen nur gastrointestinale Beschwerden auf [43].

In einer Vielzahl von Studien kam es zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Trotz all dieser günstigen Effekte auf das PCOS kann Metformin kein Ersatz für grundlegende Lebensstilinterventionen sein. Neben Diät und Sport sollte Metformin unterstützend verabreicht werden [42].

2 METHODEN

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie. Nach Bewilligung durch die Ethikkommission wurden 70 Probandinnen mit dem Verdacht auf PCOS aus den Ambulanzen der Endokrinologie, Gynäkologie und Dermatologie als Fälle rekrutiert. Die Diagnose des PCOS wurde anhand der Rotterdam-Kriterien gestellt. Die Probandinnen wurden über die Studie und ihre Erkrankung aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an der klinischen Studie und für die genetische Untersuchung (siehe Anhang). In der Ambulanz für Endokrinologie bzw. im Probandenbereich des ZMF wurden die Blutabnahmen, die klinische Untersuchung und die Befragung mittels Fragebogen durchgeführt. Weiters wurden im endokrinologisch-nuklearmedizinischen Forschungslabor die Isolierung der DNA und die Genotypisierung (siehe unten) durchgeführt.

Als Kontrollen dienten 239 anonymisierte DNA-Proben von altersgematchten, nicht hirsuten Frauen aus der an der Abteilung bestehenden anonymisierten DNA-Datenbank.

2.2 Untersuchungskollektiv

2.2.1 Einschlusskriterien

Die Patientinnen waren über 18 Jahre alt und noch nicht in der Menopause. Für die Diagnose des PCOS mussten entsprechend der Rotterdam-Kriterien 2 der 3 folgenden Kriterien erfüllt werden:

-
- Oligo- oder Anovulation
 - Klinisch und/oder biochemisch Hyperandrogenismus
 - Polyzystische Ovarien

Die Zyklusstörungen wurden anamnestisch erfasst. Der klinische Hyperandrogenismus äußerte sich in Hirsutismus, Akne oder AGA (androgenetische Alopezie). Um den biochemischen Aspekt abzuklären, wurden Testosteron, freies Testosteron, Androstendion und DHEAS untersucht. Die polyzystischen Ovarien wurden mittels Sonographie in der Ambulanz für Gynäkologie bzw. beim niedergelassenen Facharzt für Gynäkologie diagnostiziert.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Eine fehlende oder zurückgezogene Einverständniserklärung war ein Ausschlusskriterium. Patientinnen, die nur eines der Rotterdam-Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen, ebenso jene Frauen, bei denen der Hyperandrogenismus durch andere Ursachen als das PCOS bedingt war. Beispiele hierfür sind das AGS, das Cushing-Syndrom, Tumoren der Nebenniere und andere.

2.3 Molekulargenetische Methoden

2.3.1 DNA-Isolierung

Die genomische DNA wurde mit der NucleoSpin® Blood Methode aus dem Blut isoliert. Die Lyse erfolgt durch die Inkubation des Blutes mit einer Lösung, welche chaotrope Ionen und Proteinase K enthält. Die Bindung der DNA an die Silica-Membran des NucleoSpin®-Säulchen wird durch die Zugabe von Ethanol ermöglicht. Diese Bindung ist reversibel und spezifisch für Nukleinsäuren. Kontaminationen

werden durch Waschvorgänge effizient entfernt. Die reine genomische DNA kann schließlich durch die Zugabe von leicht alkalischem Puffer eluiert werden.

1. Lyse der Blutprobe

200 µl Blut, 25µl Proteinase K und 200 µl Lysepuffer B3 in ein Röhrchen pipettieren und vortexen. Die Probe für 10-15 Minuten bei 70°C inkubieren.

2. Bindung der DNA

Zur Probe 210 µl Ethanol (96-100%) hinzufügen, das Röhrchen vortexen.

Ein NucleoSpin®-Säulchen in eine Auffanggefäß geben und die Probe hinzufügen. Die Probe 1 Minute bei 11,000 x g zentrifugieren, den Durchfluss verwerfen.

3. Waschen der Silica-Membran

1. Waschvorgang: Das NucleoSpin®-Säulchen in ein neues Auffanggefäß geben und 500 µl Puffer BW hinzufügen. Die Probe 1 Minute bei 11,000 x g zentrifugieren und den Durchfluss verwerfen.

2. Waschvorgang: Das NucleoSpin®-Säulchen in ein neues Gefäß geben und 600 µl Puffer B5 hinzufügen. Die Probe 1 Minute bei 11,000 x g zentrifugieren und den Durchfluss verwerfen.

4. Trocknen der Silica-Membran

Das NucleoSpin®-Säulchen wieder in das Gefäß geben und 1 Minute bei 11,000 x g zentrifugieren, das restliche Ethanol wird dadurch entfernt.

5. Eluieren der DNA

Das NucleoSpin®-Säulchen in ein neues Gefäß geben und 100 µl Elutionspuffer BE (auf 70°C vorgewärmt) direkt auf der Silica-Membran verteilen. Bei Raumtemperatur für 1 Minute inkubieren, bei 11,000 x g 1 Minute zentrifugieren.

2.3.2 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Die PCR wurde 1983 von Kary Banks Mullins entwickelt. Durch dieses Verfahren können spezifische DNA-Abschnitte millionenfach vervielfältigt werden und stehen dann für weitere Analyseverfahren zur Verfügung. Diese Methode kann nur für bekannte DNA-Sequenzen angewendet werden, da sie die synthetische Herstellung von kurzen DNA-Abschnitten (Primern) voraussetzt. Die PCR wird in speziell hierfür entwickelten PCR-Geräten, den Thermocyclern, durchgeführt und lässt sich in folgende Schritte gliedern:

- Denaturierung

Die DNA wird zuerst thermisch denaturiert, so dass sie einzelsträngig vorliegt.

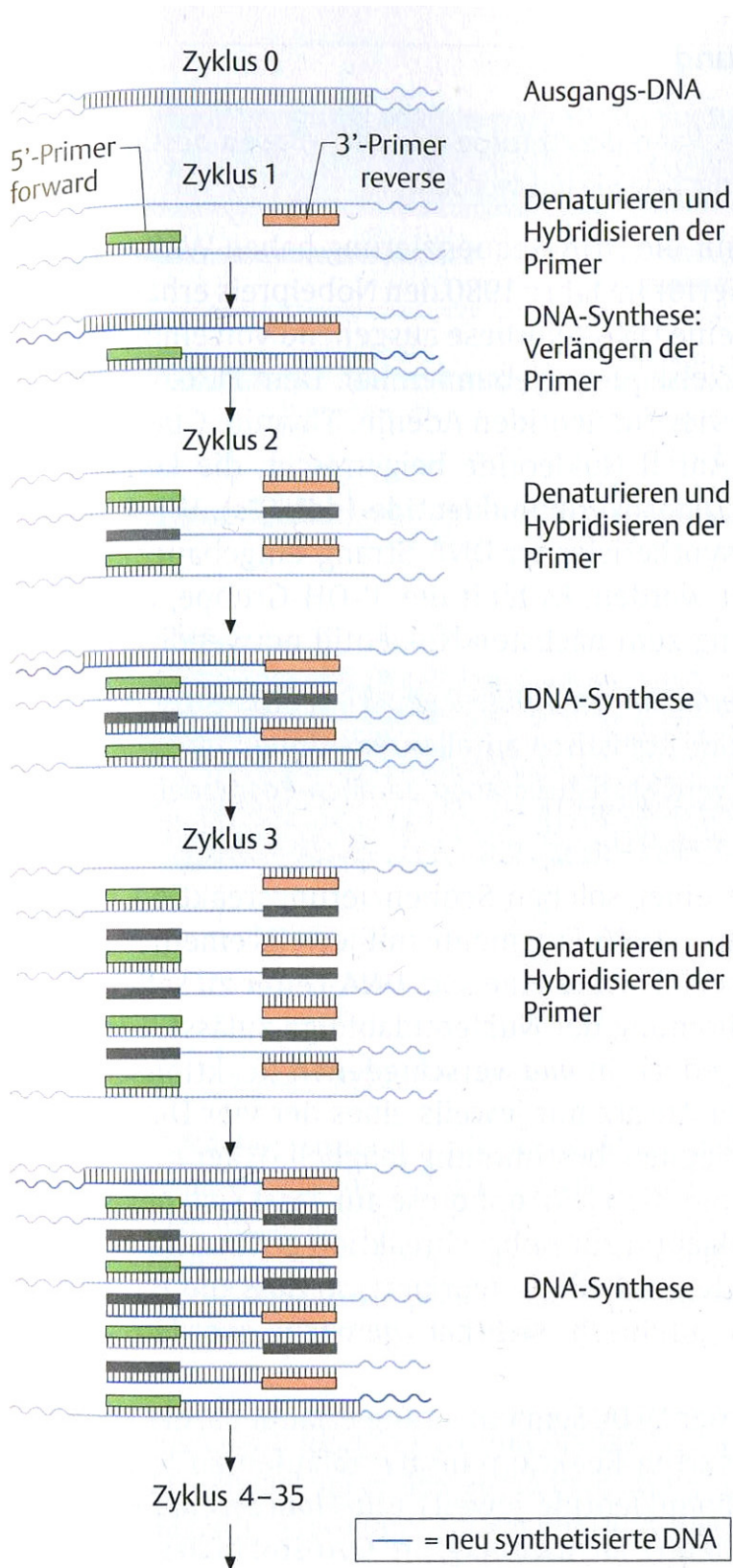
- Annealing

Durch eine anschließende Temperatursenkung kommt es zur Anlagerung zweier spezifischer PCR-Primer an ihre komplementären Zielsequenzen (ca. 15-30 Nukleotide) auf den DNA-Einzelsträngen. Dabei muss es einen Forward- und einen Reverse-Primer geben, die jeweils an einem der beiden komplementären DNA-Stränge hybridisieren.

- DNA-Synthese

Mithilfe einer spezifischen thermostabilen DNA-Polymerase, die in ca. 35 Zyklen an den 3'-Enden der Primer immer wieder eine DNA-Synthese startet, wird die zwischen den Primern liegende Zielsequenz millionenfach exponentiell amplifiziert. Dafür müssen im Reaktionsansatz die 4 Desoxynukleotide dATP, dTTP, dCTP und dGTP vorliegen. Die optimale Synthesetemperatur für die DNA-Polymerase liegt bei ca. 72°C.

Der Zyklus von Denaturierung, Primer-Anlagerung und Synthese dauert durchschnittlich ca. 1-2 Minuten, so dass innerhalb von 1-2 Stunden die Gewinnung einer großen Menge der gewünschten DNA-Sequenz möglich ist [45].



Ablauf einer PCR. **a** Zunächst wird der DNA-Doppelstrang durch Erhitzen denaturiert. Die anschließende Temperatursenkung führt zu einer Anlagerung der 3'- und 5'-Primer an die Zielsequenzen der einzelsträngigen DNA. Mit Hilfe einer DNA-Polymerase kann der zwischen den Primern liegende DNA-Abschnitt synthetisiert werden. Die entstandenen Doppelstränge werden danach durch Erwärmen wieder getrennt und die Reaktion wird wiederholt. **b** Die im 1. Zyklus hergestellten DNA-Stränge weisen ein definiertes 5'-Ende (entspricht dem Primer) und ein nichtdefiniertes 3'-Ende auf. Alle folgenden Tochterstränge haben eine einheitliche definierte Länge (nach: Knippers, R.: Molekulare Genetik. 8. Aufl. Stuttgart: Thieme 2001).

Abbildung 13: Ablauf einer PCR [45]

2.3.2.1 Real-Time-quantitative-PCR

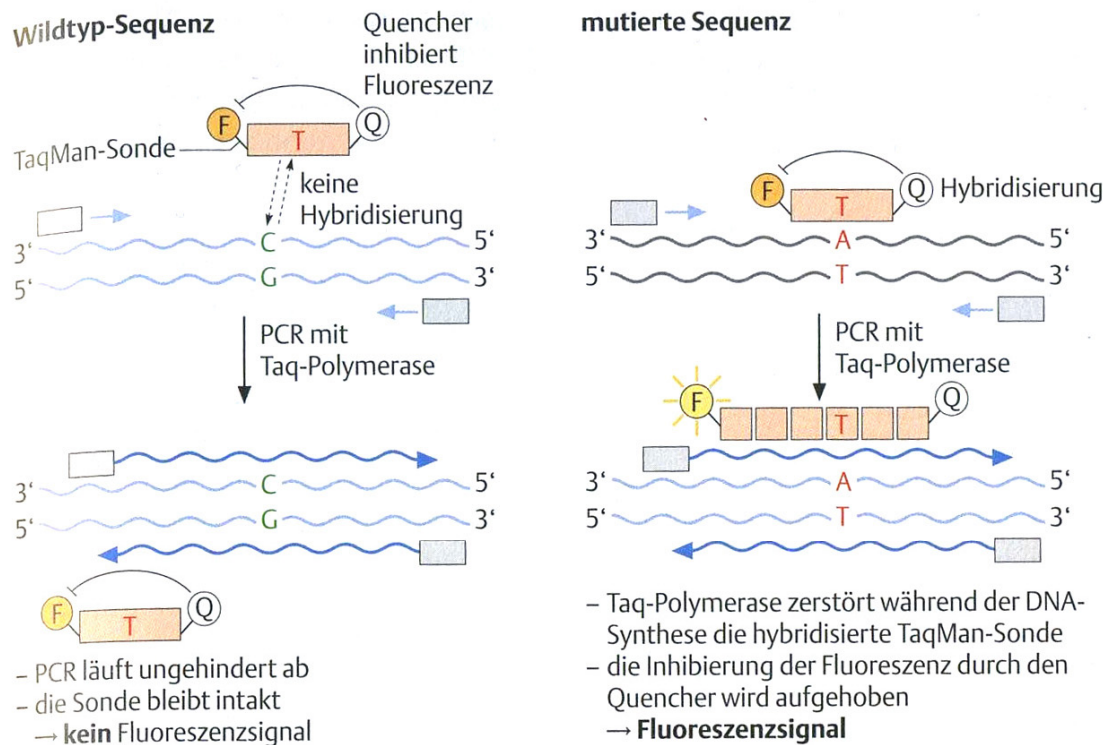
Die Real-Time-quantitative-PCR (*RTQ-PCR*, auch *Real Time Detection PCR*, kurz *RTD-PCR*) beruht auf dem Prinzip der herkömmlichen PCR und bietet zusätzlich die Möglichkeit der Quantifizierung und Genotypisierung. Die Quantifizierung bzw. Genotypisierung wird mit Hilfe von Fluoreszenz-Messungen am Ende bzw. während eines PCR-Zyklusses (daher der Name "Real Time") durchgeführt [46].

Für unser Ziel der Genotypisierung wird die 5'-Nuklease-Aktivität der Taq-DNA-Polymerase genutzt. Stößt diese während der DNA-Synthese auf ein Hindernis, z.B. auf ein an die Template-DNA hybridisiertes Oligonukleotid, so baut sie das Hindernis mit Hilfe ihrer Nukleaseaktivität ab. Diese Nukleaseaktivität kann sich jedoch nur entfalten, wenn das Oligonukleotid perfekt am DNA-Strang hybridisiert ist. Für den Mutationsnachweis benutzt man einen Forward- und einen Reverse-Primer, die im Rahmen einer PCR ein bestimmtes DNA-Fragment amplifizieren können. Innerhalb dieses Fragments liegt die bekannte Mutation, in unserem Fall der SNP, die nachgewiesen werden soll. Ein drittes Oligonukleotid, die TaqMan-Sonde, ist komplementär zu der mutierten DNA-Sequenz und hybridisiert zwischen den beiden Primern mit der DNA. Die Sonde trägt an einem Ende ein Fluoreszenzsignal und am anderen Ende einen Quencher, der bei ausreichender räumlicher Nähe das Fluoreszenzsignal unterdrücken kann.

Startet man die PCR, so wird die TaqMan-Sonde durch die Taq-Polymerase abgebaut. Dadurch wird das Fluoreszenzsignal vom Quencher getrennt und kann detektiert werden. Dies geschieht allerdings nur, wenn die Sonde der zu untersuchenden DNA komplementär ist und eine Hybridisierung stattgefunden hat.

Die Amplifikation des PCR-Produkts wird auch auf der Wildtyp-Sequenz versucht, hier entsteht allerdings kein Fluoreszenzsignal, da die TaqMan-Sonde nicht hybridisiert und daher auch nicht abgebaut werden kann.

Nur bei Vorliegen der Mutation kann somit ein Fluoreszenzsignal detektiert werden. [45].



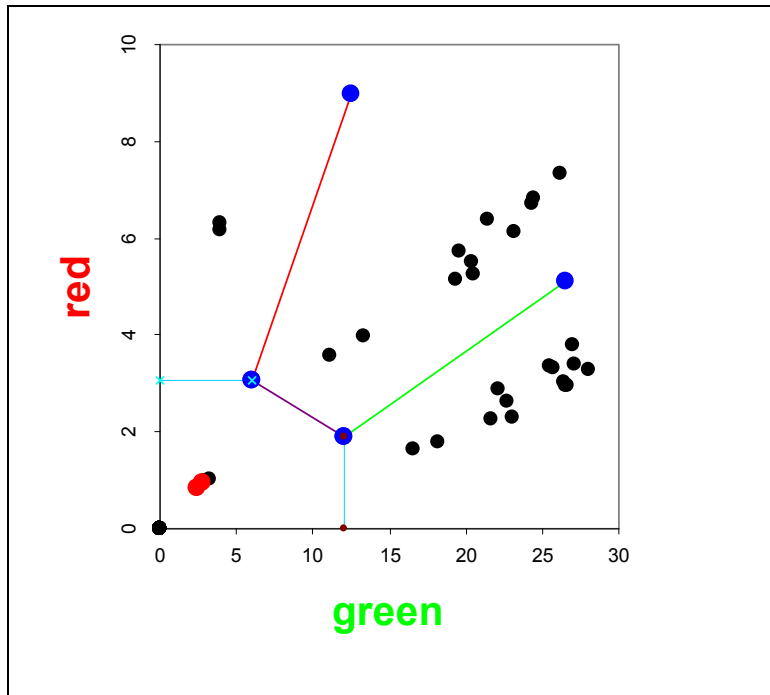
TaqMan-Methode. Im oberen Abschnitt ist die Situation für die mutierte Sequenz dargestellt. Mit dem Beginn der PCR baut die Taq-Polymerase die hybridisierte TaqMan-Sonde an den jeweiligen DNA-Strängen ab. Damit kommt es zur Unwirksamkeit des Quenchers und somit zu einem Fluoreszenzsignal und gleichzeitig zur Amplifikation des PCR-Produktes. Bei der Wildtyp-Sequenz erfolgt keine Hybridisierung der TaqMan-Sonde. Hier kann die Amplifikation zwar ablaufen, dadurch, dass es aber nicht zum Abbau der Sonde kommt, erhält man kein Fluoreszenzsignal.

Abbildung 14: TaqMan-Methode [45]

2.3.2.2 Real-Time-quantitative-PCR für SNPs im HSD11B1-Gen

Für die vorliegende Studie verwendeten wir den 40X Assay Mix von Applied Biosystems, der TaqMan-Sonden, die mit 2 unterschiedlichen Farbstoffen (VIC und FAM) markiert sind, enthält. Die mit VIC markierte Sonde bindet spezifisch an das G-Allel, die FAM markierte Sonde bindet an das T-Allel. Wenn im Fluorometer nur die Wellenlänge von VIC (520/590) detektiert wird, ist die DNA-Probe homozygot für das G-Allel. Wird hingegen nur die Wellenlänge von FAM (485/520) erkannt, ist die Probe homozygot für das T-Allel. Werden beide Wellenlängen detektiert, ist die DNA heterozygot.

Die Fluoreszenz der einzelnen Proben wurde gegen 2 Leerkontrollen (destilliertes Wasser) im Fluorometer (Fluoroskan Ascent von Thermo Labsystems) vermessen und mit einer speziellen Software ausgewertet. Die Genotypenverteilung lässt sich dann grafisch in Form von Clustern darstellen.



Graphische Darstellung der Genotypenverteilung nach Fluoreszenzmessung. VIC wurde rot dargestellt, FAM grün, der Cluster in der Mitte zeigt die heterozygoten Proben.

Abbildung 15: Genotypenverteilung

2.3.2.2.1 Durchführung

Reaktionskomponenten	Volumen (µl)
TaqMan® Universal PCR Mastermix	2,5
40X Assay Mix	0,125
Genomische DNA gelöst in Aqua dest	2,375
Total	5

Tabelle 1: Reaktionskomponenten für die PCR

Diese Komponenten werden in Röhrchen pipettiert und mit 15 Öl PCR l überschichtet. Anschließend wird die PCR im Thermocycler der Firma Eppendorf  mit folgendem Programm durchgeführt.

Initial Steps	Each of 40 Cycles	
	Denature	Anneal/Extend
Hold	Cycle	
10 min 95�C	15 sec 92�C	1 min 60�C

Tabelle 2: PCR-Programm

Die genaue Sequenz der Primer und der Sonden ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Forward Primer	GGAGGAGAATGGGAAAGGTATCAAC
Reverse Primer	TCCTCCTGCAAGAGATGGCTATATT
VIC-Sonde	CCCAGAGGATTTCT
FAM-Sonde	CCCAGATGATTTCT

Tabelle 3: Sequenzen der Primer und Sonden

2.4 Laboruntersuchungen

2.4.1 Hormonstatus

2.4.1.1 ENM-Labor

Im Rahmen der Studie wurde eine umfassende hormonelle Abklärung der Patientinnen durchgeführt. Im Endokrinologisch Nuklearmedizinischen Labor wurden die in Tabelle 4 ersichtlichen Hormone bzw. Antikörper bestimmt. Normwerte, Bestimmungsmethode und Herstellungsfirma gehen ebenfalls aus dieser Tabelle hervor. Die Normwerte werden in der Literatur unterschiedlich angegeben, die unten genannten Werte sind die Referenzwerte des Endokrinologisch Nuklearmedizinischen Labors. Die Blutabnahme erfolgte morgens nüchtern, mit Ausnahme der stimulierten Werte (oGGT, LHRH-Test), nach Legen eines venösen Zuganges.

Insulin und C-Peptid bestimmten wir basal, sowie nach Glucosestimulation (oGGT), um die metabolische Komponente des PCOS abzuklären.

Die Bestimmung des freien Testosteron ist notwendig, da der biochemische Hyperandrogenismus ein Diagnosekriterium darstellt und das Gesamttestosteron oft wenig aussagekräftig ist (siehe Kapitel 1.4.2.2). Erniedrigte SHBG-Spiegel sind typisch für das PCOS und wurden aus diesem Grund bestimmt. Ein basaler Hypophysenvorderlappenstatus, welcher ACTH, HGH, IGF-1, Cortisol, Prolaktin, Testosteron, fT3, fT4 und TSH umfasst, wurde durchgeführt, um andere Erkrankungen, die zu einer ähnlichen Symptomatik führen können, differentialdiagnostisch auszuschließen (z.B. Hyperprolaktinämie, Mb. Cushing,...). Die Schilddrüse wurde mit der Bestimmung von TSH, fT3, fT4 und der Antikörper (TPOAK, TRAK, TGAK) abgeklärt, um eine Schilddrüsenfunktionsstörung als Ursache von Zyklusstörungen auszuschließen, da ein Mb. Hashimoto, der mit dem PCOS assoziiert sein kann [47].

Zur Bestimmung der Laborparameter wurden folgende Methoden verwendet:

- Radioimmunassay (RIA)
- Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA)
- Luminiscence immunoassay (LIA)

Der RIA ermöglicht die quantitative Bestimmung antigener Substanzen durch eine Immunreaktion. Die Bindung des Analyten (Antigens) an spezifische Antikörper wird durch gleichartiges radioaktiv markiertes Antigen (Tracer) kompetitiv gehemmt. Die Radioaktivität in der antikörpergebundenen Fraktion ist umgekehrt proportional zur Antigenkonzentration [48].

ELISA ist eine immunologische Methode, bei der spezifische Antikörper (oder Antigene) gegen das zu bestimmende Antigen (oder Antikörper) an einen Träger gebunden sind. Nach der Antigen-Antikörper-reaktion werden die Immunkomplexe durch einen weiteren Antikörper detektiert. Dieser ist mit einem Enzym gekoppelt und wird nach der Reaktion mit einem chromogenen Substrat photometrisch bestimmt. ELISA ist eine nicht-radioaktive Weiterentwicklung des RIA [48]. [Pschyrembel]

Der LIA ist eine Variante des Immunoassays, bei der zur Markierung von Antigen oder Antikörper chemi- oder bioluminiszierende Substanzen eingesetzt werden.

Laborparameter	Einheit	Normwert	Methode	Firma
Insulin	µU/ml	2,0-25,0	ELISA	DRG
C-Peptid	ng/ml	0,5-3,2	ELISA	DRG
Freies Testosteron	pg/ml	0,29-3,18	RIA	DSL
SHBG ELISA	nmol/l	19-117	LIA	Roche
ACTH basal	pg/ml	10,1-51,0	LIA	DPC Bühlmann
Cortisol basal	ng/ml	43,0-220,0	LIA	DPC Bühlmann
HGH basal	ng/ml	0,0-7,0	LIA	DPC Bühlmann
IGF-1	ng/ml	200-400	LIA	Bayer
Prolaktin basal	ng/ml	2,8-29,2	LIA	Bayer
Testosteron gesamt	ng/ml	0,14-0,77	LIA	Bayer
TSH basal	µIU/ml	0,10-4,00	LIA	Bayer
ft4	pmol/l	9,5-24,0	LIA	Bayer
ft3	pmol/l	3,0-6,3	LIA	Bayer
TPOAK	U/ml	0-50	ELISA	IASON
TRAK	U/l	0-15	ELISA	IASON
TGAK	U/ml	0-50	ELISA	IASON

Tabelle 4: Laborwerte mit Einheit, Normwert, Methode und Firma

2.4.1.2 Labor der Univ.Klinik f. Gynäkologie

Um den Hormonstatus zu vervollständigen wurden im Labor der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe weitere Hormonparameter bestimmt, welche der Tabelle 5 zu entnehmen sind. Da die Werte von Östradiol, Progesteron, LH und FSH zyklusabhängig schwanken, sind hier verschiedene Normwerte angegeben.

Hormon	Zyklusphase	Normwert	Einheit
Östradiol	Follikelphase	30-120	pg/ml
	Präovulatorischer Peak	90-330	pg/ml
	Lutealphase	65-180	pg/ml
	Postmenopause	10-50	pg/ml
Androstendion		0,2-3,5	ng/ml
Progesteron	Follikelphase	0,1-1,1	ng/ml
	Lutealphase	1-5,2	ng/ml
DHEAS		195-507	µg/dl
LH	Follikelphase	1,8-13,4	mIE/ml
	Lutealphase	0,7-19,4	mIE/ml
	Präovulatorisch	15,6-78,9	mIE/ml
	Postmenopause	10,8-61,4	mIE/ml
FSH	Follikelphase	3,0-12,0	mIE/ml
	Lutealphase	2,0-12,0	mIE/ml
	Präovulatorisch	8,0-22,0	mIE/ml
	Postmenopause	35-151,0	mIE/ml
17αOH-Progesteron	Follikelphase	0,1-1,1	ng/ml
	Lutealphase	1,0-5,0	ng/ml

Tabelle 5: Laborparameter, Normwert abhängig von Zyklusphase, Einheit

Weiters wurde bei Bedarf nach der basalen Blutabnahme ein LHRH-Test mit 25µg Buserelin iv durchgeführt und nach 30 Minuten und nach 60 Minuten LH und FSH bestimmt. Eine überschießende Stimulierbarkeit des LH gegenüber dem FSH spricht für ein PCOS.

2.4.2 Weitere Laborparameter

Im Blocklabor der Universitätsklinik für Innere Medizin wurden folgende Laborparameter bestimmt:

- Ein Lipidprofil bestehend aus Cholesterin, HDL, LDL und Triglyzeriden um das kardiovaskuläre Risiko zu definieren.
- Leberwerte, Nierenparameter, Herzparameter, Elektrolyte, Blutbild, CRP als Entzündungsparameter, Serumproteine um andere Erkrankungen auszuschließen.
- Glucose und HbA1c als Kontrollparameter des Glucosestoffwechsels

Um eine gestörte Glucosetoleranz bzw. einen Diabetes mellitus auszuschließen wurde ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt. Ein NBZ-Wert (Nüchtern-Blutzucker) wurde abgenommen und danach 75 Gramm Glucose in Wasser gelöst oral verabreicht. Nach 60 und 120 Minuten wurde erneut Blut abgenommen und die stimulierten Glucosewerte sowie Insulin und C-Peptid bestimmt. Normwerte für Glucose siehe Tabelle

	normal	IGT	Diabetes mellitus
Nüchtern	<110mg/dl	110-125mg/dl	≥126mg/dl
1 Stunde	<160mg/dl		
2 Stunden	<140mg/dl	140-199mg/dl	≥200mg/dl

Tabelle 6: OGTT Normwerte

Die beim PCOS häufig vorliegende Insulinresistenz lässt sich auf verschiedene Arten bestimmen. Als Goldstandard wird die euglykämische-hyperinsulinämische Glucose-Clamp-Untersuchung angesehen, die jedoch sehr aufwändig und teuer ist und aus diesem Grund nur selten durchgeführt wird. Wir haben uns für den HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment) entschieden, der nur eine einmalige

Nüchternglucose und Insulinabnahme erfordert und gut mit den Ergebnissen der Clamp-Untersuchung korreliert [49].

Der HOMA-Index lässt sich nach folgenden Formeln berechnen:

HOMA-Index = Insulin (nüchtern, $\mu\text{U/ml}$) x Blutzucker (nüchtern, mg/dl) / 405

HOMA-Index = Insulin (nüchtern, $\mu\text{U/ml}$) x Blutzucker (nüchtern, mmol/l) / 22,5

Die Bewertung des Ergebnisses ist aus Tabelle 7 ersichtlich.

Bewertung	HOMA-Index
Normal	≤ 1
Hinweis auf Insulinresistenz	> 2
Insulinresistenz sehr wahrscheinlich	$> 2,5$
Durchschnittswert beim DM Typ 2	> 5

Tabelle 7: HOMA-Index und Interpretation

2.5 Klinische Untersuchung und Anamnese

Neben der Bestimmung der Laborparameter wurde auch eine körperliche Untersuchung durchgeführt und eine ausführliche Anamnese erhoben. (siehe Patientinnen-Fragebogen)

Erfasst wurde der Ausmaß des Hirsutismus mithilfe des Ferriman-Gallwey-Scores (Abb.: Ferriman-Gallwey-Score). Die 9 Körperregionen wurden sowohl von einem Untersucher als auch von der Frau selbst beurteilt und ein Wert zwischen 0 (keine übermäßige Behaarung) und 4 (extrem starke Behaarung) zugeordnet. Ein Wert ≥ 8 bedeutet Hirsutismus.

Das Vorliegen einer androgenetischen Alopezie, von Akne und fettiger Haut wurde anamnestisch erhoben und durch die UntersucherInnen objektiv beurteilt. Die Prädispositionsstellen der Acanthosis nigricans wurden auf dunkle Hautveränderungen untersucht.

Größe und Gewicht wurden ermittelt, sowie der BMI errechnet. Weiters wurden Bauch- und Hüftumfang gemessen und die Waist-Hip-Ratio (WHR) berechnet. Bei einer WHR von $> 0,85$ liegt ein androiden Fettverteilungstyp vor, der mit einem hohen

Gesundheitsrisiko assoziiert ist. Beim Bauchumfang liegt die Grenze bei 88cm. Werte, die darüber liegen, sind ebenfalls mit einem ungünstigen Risikoprofil verbunden.

Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Hypertonie und Hyperlipidämien wurden anamnestisch erfragt und überprüft (Labor, Schilddrüsensonografie, Blutdruckmessung).

Eine Zyklusanamnese wurde durchgeführt, der Zyklustag bei der Untersuchung, wenn möglich, festgestellt und eventuelle Verhütungsmethoden (Pille, Spirale) erfasst.

Im Rahmen der Schwangerschaftsanamnese wurden ein unerfüllter Kinderwunsch, unkomplizierte bzw. komplizierte Schwangerschaften, Fehlgeburten und ein eventueller Gestationsdiabetes erfragt.

Eine Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus, Adipositas, PCOS, unerfülltem Kinderwunsch, Hirsutismus und androgenetischer Alopezie wurde durchgeführt.

Weiters wurde erfragt, ob bzw. seit wann die Diagnose PCOS bekannt ist und ob ein (pathologischer) Ultraschallbefund der Ovarien vorliegt.

2.6 Psychologische Fragebögen

Das Ausmaß der Beeinflussung der Lebensqualität der betroffenen Frauen durch die einzelnen Aspekte des PCOS wurde durch einen eigens für PCO-Patientinnen entworfenen Fragebogen festgestellt (siehe Fragebogen) [37]. Der Einfluss von Hirsutismus, Adipositas und Infertilität wurde auf einer 10cm VAS (visual analog scale) von den Frauen bewertet. 0 bedeutet kein Einfluss, 10 sehr starker Einfluss.

Die sexuelle Zufriedenheit der Patientinnen wurde ebenfalls mit der 10 cm VAS erhoben [37]. Weiters wurden die sexuellen Gedanken und Fantasien und die Wichtigkeit eines befriedigenden Sexuallebens in den letzten 4 Wochen erfragt. Die Einschätzung der sexuellen Attraktivität (selbst, Partner), die Befriedigung des Partners durch das Sexualleben, der Einfluss des Hirsutismus auf das Sexualleben und etwaige Probleme bei sozialen Kontakten durch das Aussehen waren weitere Punkte, die aus der Sicht der Probandinnen erhoben wurden.

2.7 Sonographie

Die Sonographie der Schilddrüse wurde mit dem Ultraschallgerät HDI 3000 der Firma ATL mit einem 7,5 MHz-Schallkopf durchgeführt. Zur Größenbeurteilung wurden die Länge, die Breite und die Tiefe des Organs vermessen. Das Volumen eines Schilddrüsenlappens wurde nach der Formel $\text{Länge (cm)} \times \text{Breite (cm)} \times \text{Tiefe (cm)} \times 0,5$ errechnet. Das Gesamtvolumen errechnet sich durch die Addition der Volumina beider Lappen.

Weiters wurde die Echogenität des Organs beurteilt, wobei die Halsmuskulatur als Referenz diente. Mögliche Ergebnisse waren echonormal, echoarm, sehr echoarm, echoreich und echoinhomogen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Anthropometrische Daten

Im Rahmen dieser Fall-Kontroll-Studie wurden 70 Probandinnen untersucht. Davon erfüllten 11 Frauen die Einschlusskriterien nicht, da entweder eine andere Ursache für den Hyperandrogenismus gefunden werden konnte (z.B. AGS) oder nur eines der 3 Rotterdam-Kriterien gegeben war. Die anthropometrischen Charakteristika der Probandinnen lassen sich der Tabelle 8 entnehmen. Die Daten werden, wie in den nachfolgenden Tabellen, in % oder Mittelwert $\pm$ SD [min-max] angegeben.

Die Probandinnen waren durchschnittlich 29,5 Jahre alt und ihr BMI lag mit 26,5 außerhalb der Altersnorm (18-25). 19% der Patientinnen waren mit einem BMI zwischen 25 und 30 übergewichtig, 30% adipös (BMI >30). Der durchschnittliche Bauchumfang war mit 92,5 cm ebenfalls oberhalb des Normbereichs (<88 cm bei Frauen). Das Gleiche lässt sich für die hohe Waist-to-Hip-Ratio sagen, der Normalbereich (<0,85) wurde mit einem Mittelwert von 0,89 überschritten. Der Blutdruck war mit einem Mittelwert von 113/74 im Normbereich, allerdings wurde bei 14 % der Probandinnen anamnestisch ein (therapierter) Hypertonus erfasst.

	Wert	Einheit	Normbereich
Anzahl der Probandinnen	70		
PCOS	59		
Alter	29,5 $\pm$ 6,1 [18-41]	Jahre	
Größe	165,0 $\pm$ 6,7 [151,0-181,0]	cm	
Gewicht	73,4 $\pm$ 21,1 [43-132]	kg	
BMI	26,5 $\pm$ 7 [16,9-44,1]	kg/m ²	18-25
BMI 25-30	19	%	
BMI >30	30	%	
Bauchumfang	92,1 $\pm$ 19,0 [62-143]	cm	<88
Hüftumfang	104,3 $\pm$ 13,3 [76-130]	cm	
W/H-Ratio	0,88 $\pm$ 0,1 [0,73-1,12]		<0,85
RR systol.	113 $\pm$ 11,6 [90-145]	mmHg	<130
RR diastol.	74 $\pm$ 10,7 [55-100]	mmHg	<90

Tabelle 8: Anthropometrische Daten

3.2 Fragebogen-Auswertung

Die Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen lassen sich der Tabelle 9 entnehmen. Der Ferriman-Gallwey-Score zur Quantifizierung des Hirsutismus wurde sowohl von der Untersucherin als auch von den Patientinnen selbst angewendet. Das Ergebnis der Untersucherin unterschied sich mit einem Mittelwert von 7,5 von dem Resultat der Frauen (8,0). Insgesamt waren 54% der Frauen mit einem Score von ≥ 8 als hirsut einzustufen.

45% der Probandinnen waren vorththerapiert, 21 Probandinnen (36%) in Form einer Pille, 4 (7%) mittels Hormonspirale und 3 (5%) mit Metformin. Ohne Vorththerapie beträgt der Score im Mittelwert 8,8, mit Vorththerapie nur mehr 5,8, das ist mit einem p-Wert von 0,027 ein hoch signifikanter Unterschied.

Die Befragung ergab weiters, dass 21% der Probandinnen an AGA leiden. 38% der Frauen sind von fettiger Haut bzw. Akne betroffen. Eine Akanthosis nigricans zeigte sich bei 8% der Patientinnen.

Eine Oligo- bzw. Amenorrhoe war bei der großen Anzahl an vorththerapierten Frauen schwer festzustellen. In der Gruppe der unththerapierten Probandinnen lag in 57% der Fälle zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Zyklusstörung vor. In der Anamnese fanden sich jedoch bei 84% aller Frauen eine Oligo- bzw. Amenorrhoe. Ein unerfüllter Kinderwunsch wurde von 19% der Probandinnen geäußert, eine oder mehrere Fehlgeburten fanden sich in der Anamnese bei 18% der Frauen.

	Wert	Einheit
FG-Score	7,5±4,9 [0-19]	
FG-Score Patientin	8,0±5,4 [0-20]	
Hirsutismus	54	%
Vorthherapie	45	%
Pille	36	%
Hormonspirale	7	%
Metformin	5	%
FG-Score ohne Vorthherapie	9,1±4,5 [2-19]	
FG-Score mit Vorthherapie	5,8±4,8 [0-16]	
AGA	21	%
Akne	38	%
fettige Haut	38	%
AN	8	%
Oligo-/Amenorrhoe in der Anamnese	84	%
Oligo-/Amenorrhoe momentan (ohne Vorthherapie)	57	%
Menarche	13,1±1,37 [10-16]	Jahre
unerfüllter KW	19	%
Fehlgeburt(en)	18	%

Tabelle 9: Ergebnisse der Fragebogenauswertung

3.3 Biochemische Charakteristika

3.3.1 Hormonstatus

Der Hormonstatus wurde stark davon beeinflusst, ob die Probandinnen vorththerapiert waren oder nicht (Tabelle 10). In der untherapierten Gruppe war das freie Testosteron mit einem Mittelwert von 2,9 im oberen Normbereich, das SHBG mit 41,4 sehr nieder. Auch das Gesamttestosteron und Androstendion waren im oberen Normbereich. In der therapierten Gruppe waren diese 4 Parameter im mittleren Normbereich signifikant niedriger. Nur das DHEAS war in beiden Gruppen ähnlich.

	ohne Vortherapie	mit Vortherapie	
	Wert	Wert	p-Wert
freies Testosteron	2,9±1,0 [1,3-6,6]	2,0±1,1 [0,5-4,6]	0,003
SHBG	41,4±18,4 [14,5-88,6]	99,2±64,6 [20,5-200]	<0,001
Testosteron gesamt	0,63±0,3 [0,30-1,82]	0,4±0,16 [0,1-0,7]	<0,001
Androstendion	2,5±1,2 [0,8-5,7]	1,8±0,7 [0,2-3,3]	0,008
DHEAS	258,7±158,3 [72-800]	232,9±131,3 [34,0-525,2]	0,541

Tabelle 10: Hormonstatus mit und ohne Vortherapie

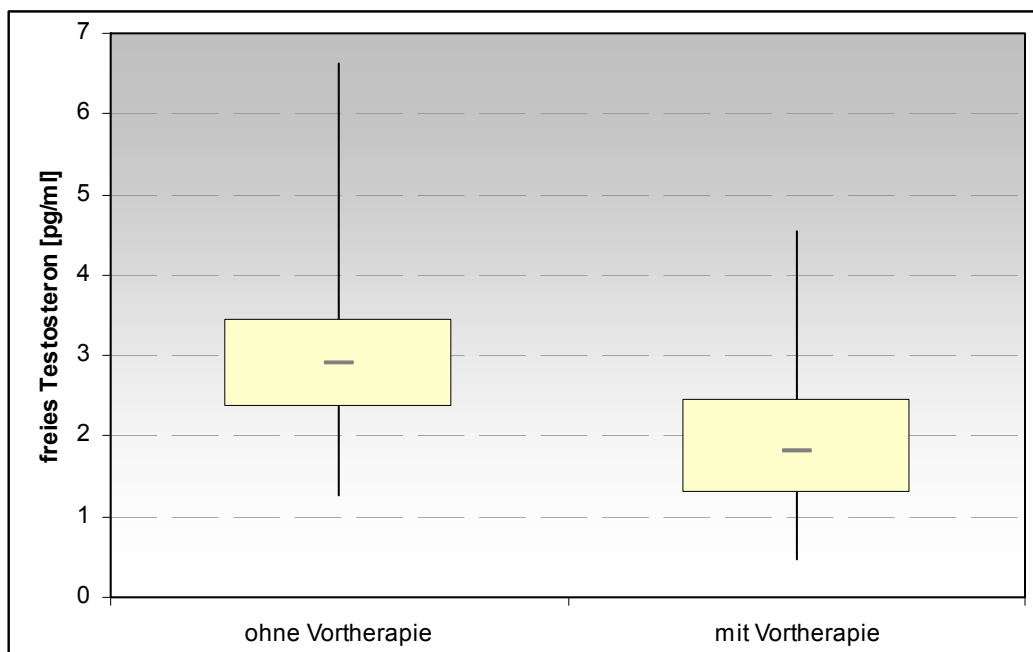


Abbildung 16: Freies Testosteron mit und ohne Vortherapie

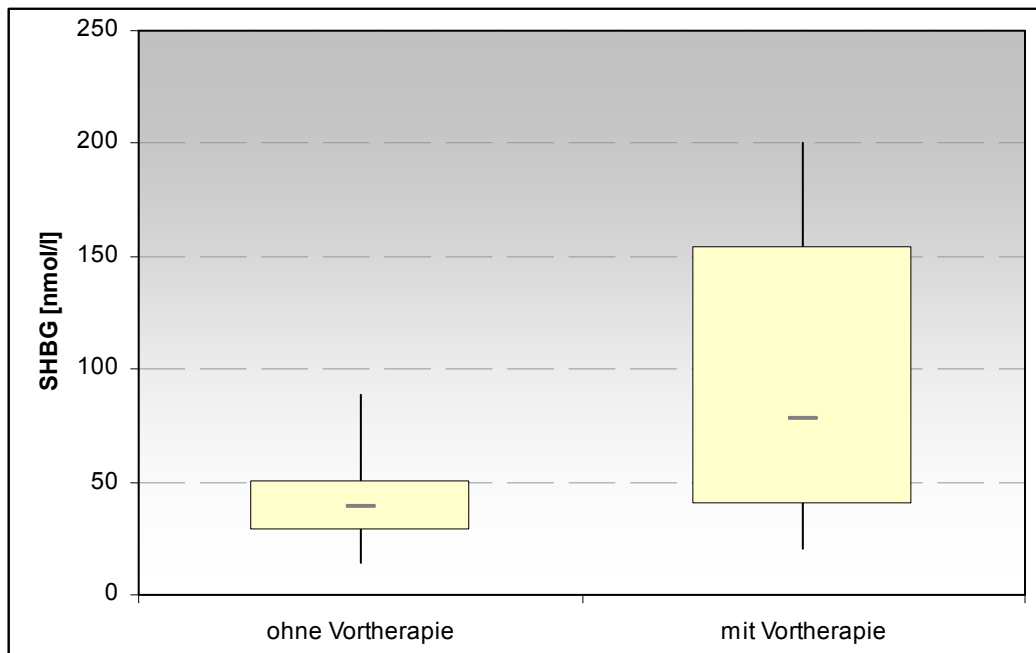


Abbildung 17: SHBG mit und ohne Vortherapie

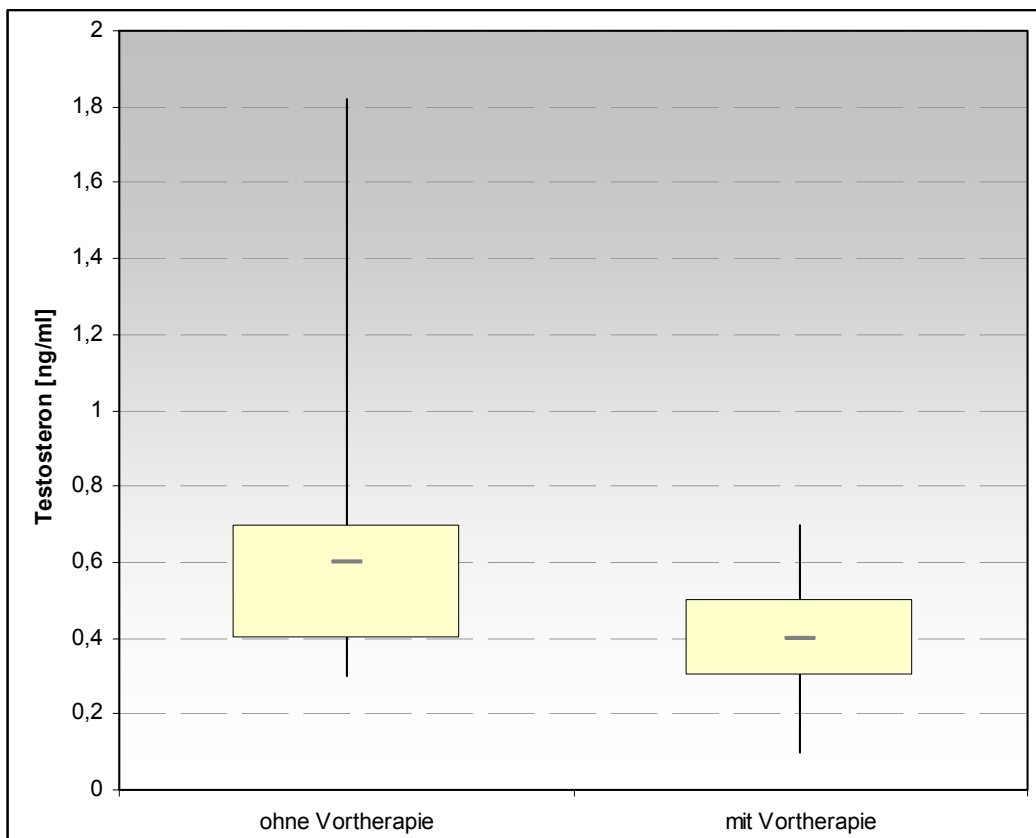


Abbildung 18: GesamtTestosteron mit und ohne Vortherapie

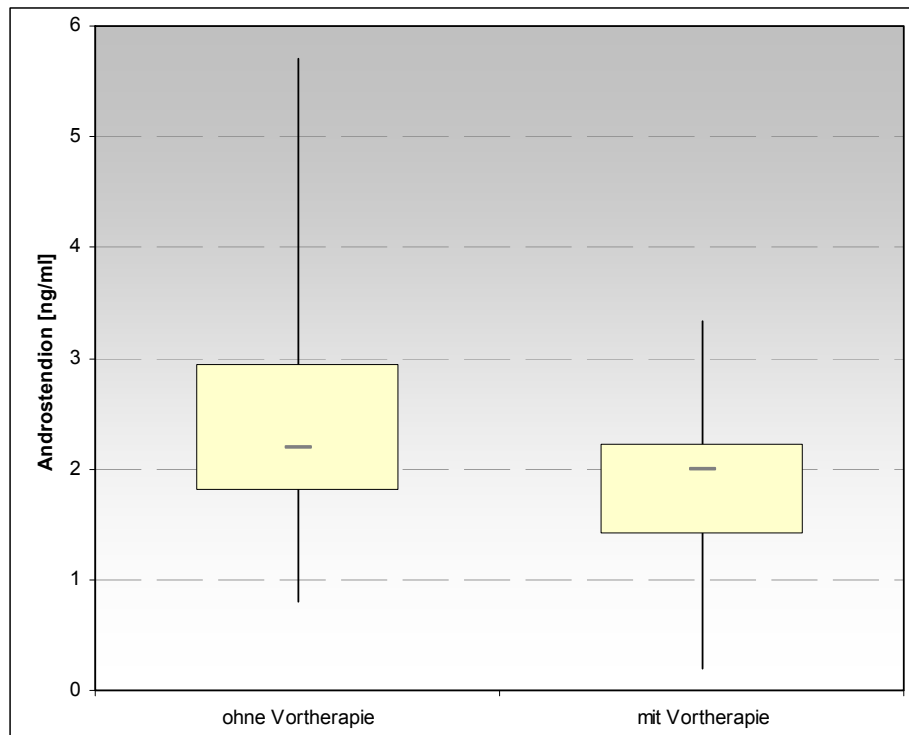


Abbildung 19: Androstendion mit und ohne Vortherapie

3.3.2 Metabolische Parameter

Insulin war in der ersten Gruppe höher, mit einem $p=0,074$ aber nicht signifikant. C-Peptid war in der Gruppe ohne Vortherapie mit einem Mittelwert von 3,6 außerhalb des Normbereichs, in der vortherapierten Gruppe hingegen im oberen Normbereich. Der HOMA-Index unterschied sich signifikant, in der untherapierten Gruppe liefert er mit einem Mittelwert von 2,6 einen dringenden Hinweis auf Insulinresistenz. Die Serumspiegel der gemessenen Lipide waren in der untherapierten Gruppe etwas niedriger.

	ohne Vortherapie	mit Vortherapie	
	Wert	Wert	p-Wert
Insulin	11,4±10,8 [0,5-54,4]	7,5±5,1 [0,8-20,2]	0,074
C-Peptid	3,6±2,1 [1,6-9,8]	2,9±1,4 [1,2-6,8]	0,102
HOMA	2,6±2,8 [0,5-12,6]	1,5±1,1 [0,2-4,2]	0,052
Cholesterin	173,7±30,9 [107,0-224,0]	185,0±44,3 [116,0-290,0]	0,312
HDL	62,5±19,2 [24-114]	70,4±19,1 [41,0-105,0]	0,160
LDL	91,4±27,7 [33-140]	94,2±36,0 [56,0-199,0]	0,765
TG	99±57,9 [44-275]	102,9±62 [26-252]	0,820
QChol/HDL	3,0±1,0 [1,6-5,5]	2,8±1,1 [1,9-7,1]	0,487

Tabelle 11: Metabolische Parameter mit und ohne Vortherapie

3.4 OGTT

Alle Probandinnen wurden mittels oGTT gescreent, die Ergebnisse lassen sich der Tabelle 12 entnehmen. Der Anteil an pathologischen oGTTs war mit 14% für diese Altersgruppe sehr hoch. Die beiden Gruppen unterschieden sich kaum im Alter, jedoch waren die Frauen mit dem pathologischen oGTT mit einem FG-Score von 10,3 (Mittelwert) im deutlich hirsuten Bereich, die andere Gruppe nicht. Wie zu erwarten, war die pathologische Gruppe im Mittel schwerer und der BMI war höher. Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass nicht nur adipöse Frauen einen pathologischen oGTT hatten (Diagramm...). 25% dieser Gruppe lagen mit einem BMI

von <25 im Normalbereich, 25% waren dem übergewichtigen Bereich zuzuordnen und 50% waren adipös.

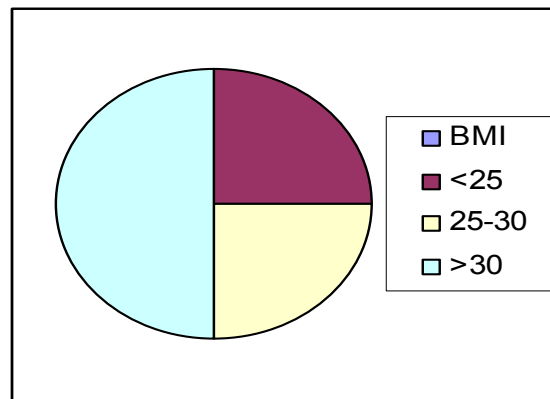


Abbildung 20: Verteilung des BMI bei pathologischem oGTT

Die W/H-Ratio der Gruppe mit pathologischem oGTT war signifikant ($p=0,039$) höher. Auch der diastolische Blutdruckwert unterschied sich mit einem p -Wert von 0,037 signifikant in den beiden Gruppen, der systolische Blutdruck war nicht signifikant unterschiedlich.

oGTT	Normal (86%)	Pathologisch (14%)	p-Wert
Alter	29,4±5,7 [18-41]	30±8,2 [18-40]	0,855
FG	7,1±4,9 [0-19]	10,3±4,5 [3-16]	0,122
Gewicht	72,3±21 [43-121]	79,9±21,6 [44-120]	0,378
Größe	165,7±6,8 [151-181]	161,1±5,5 [151-167]	0,062
BMI	26,2±7,1 [16,9-43,6]	30,9±8,5 [17-44,1]	0,192
Bauchumfang	90,5±18,9 [62-143]	103±17,2 [74-130]	0,124
Hüftumfang	104,±13,6 [76-130]	106,3±11,4 [87-124]	0,586
W/H	0,86±0,1 [0,73-1,12]	1,0±0,1 [0,9-1,1]	0,039
RR syst	111,7±10,4 [90-135]	120,7±15,1 [100-145]	0,175
RR diast	72±9,6 [55-100]	83,6±11,4 [70-100]	0,037

Tabelle 12: Anthropometrische Daten der Probandinnen mit normalem und pathologischem oGTT

Die metabolischen Charakteristika der beiden Gruppen sind der Tabelle 13 zu entnehmen. Die basalen Werte für oGTT , Insulin und C-Peptid sind jeweils die Nüchternwerte, der 1h-Wert wurde 1 Stunde nach der Glucoseverabreichung

abgenommen, der 2h-Wert 2 Stunden danach. Der HOMA-Index liegt im Mittel mit 4,8 zwar im fast diabetischen Bereich, einzelne Probandinnen haben aber durchaus normale Werte, wie die Range zeigt. Die stimulierten Werte von Insulin und C-Peptid weisen in der Gruppe mit pathologischem oGTT auf eine Insulinresistenz hin.

Bei den Blutfetten sind einzig die Triglyzeride in der Gruppe mit pathologischem oGTT mit 164,1 zu 87,8 signifikant höher, die restlichen Parameter unterscheiden sich weniger stark voneinander.

	normal	pathologisch	p-Wert
oGTT basal	80,6±7,9 [67-96]	91,9±18,9 [73-135]	0,139
oGTT 1h	104,4±28,6 [60-155]	195,3±35,7 [161-254]	<0,001
oGTT 2h	86,4±23,6 [46-134]	166,9±26,4 [142-227]	<0,001
Insulin basal	8,0±6,0 [0,5-27,3]	19,6±16,2 [7-54]	0,082
Insulin 1h	55,6±37,9 [3,4-160]	92,7±41,2 [49,7-166,8]	0,041
Insulin 2h	40,24±33,2 [3-138]	95,6±55,7 [9-200]	0,026
HOMA	1,7±1,3 [0,16-6,3]	4,8±4,4 [1,3-12,6]	0,083
C-Peptid basal	3,0±1,7 [1,2-9,8]	4,7±2,2 [2,5-9,1]	0,084
C-Peptid 1h	10,8±3,4 [5,4-18,3]	13,8±2,0 [9,5-16]	0,004
C-Peptid 2h	9,1±3,9 [3,2-16]	13,9±4,1 [4,1-16]	0,011
Chol	180,3±40,1 [107-290]	167,1±20,2 [133-192]	0,176
TG	87,8±48,6 [26-252]	164,1±73,9 [53-275]	0,022
HDL	67,3±19,3 [24-114]	58,4±18,6 [37-86]	0,244
Qchol/HDL	2,9±1,1 [1,6-7,1]	3,1±1,0 [2,1-4,7]	0,561
LDL	95,5±32,9 [33-199]	75,9±14,4 [59-100]	0,012

Tabelle 13: Metabolische Charakteristika der Probandinnen mit normalem und pathologischem oGTT

3.5 BMI

Da das PCOS ein sehr vielfältiges Erscheinungsbild hat, erscheint die Einteilung in Subgruppen, z.B nach dem BMI, sinnvoll. Die Charakteristika beider Gruppen sind in

Tabelle 14 aufgelistet. Die adipösen Probandinnen waren mit 31,2 Jahren signifikant älter als die schlanken Probandinnen mit 26,8 Jahren ($p=0,017$). In der übergewichtigen bzw. adipösen Gruppe war der klinische Hyperandrogenismus etwas stärker ausgeprägt, sowohl der Hirsutismus als auch AGA, Akne und fettige Haut traten etwas häufiger auf. Der Mittelwert des BMI lag in der ersten Gruppe bei 21,1, in der zweiten Gruppe bei 33,2, also schon deutlich nicht mehr im übergewichtigen sondern im adipösen Bereich angesiedelt. Der Bauchumfang sowie die W/H-Ratio waren in der schlanken Gruppe im Normbereich, bei den übergewichtig/adipösen Frauen mit 107,5 cm bzw. 0,93 im Hochrisikobereich. Die schlanken Probandinnen waren mit 41% etwas häufiger vortherapiert als die Gruppe der übergewichtigen/adipösen Frauen mit 32%.

BMI	<25	>25	p-wert
Anzahl	50,90%	49,10%	
Alter	26,8±5,6 [18-41]	31,2±5,8 [19-41]	0,017
FG-Score	6,7±4,8 [0-19]	8,6±5 [0-18]	0,137
AGA	18%	24%	0,593
Akne	29%	48%	0,154
fettige Haut	32%	44%	0,386
AN	7%	8%	0,909
kg	58,0±8,0 [44-71]	90,1±17,4 [67-132]	<0,001
Größe	165,5±6,5 [153-177]	164,5±6,0 [151-175]	0,574
BMI	21,1±2,1 [16,9-24,6]	33,2±5,5 [25,7-44,1]	<0,001
W	77,9±7,7 [62-95]	107,5±14,9 [89-143]	<0,001
H	0,82±0,1 [0,73-0,90]	115,2±8,1 [99-130]	<0,001
W/H	0,82±0,1 [0,73-0,90]	0,93±0,1 [0,77-1,12]	0,001
RR syst	108,6±10,0 [90-125]	119±11,5 [105-145]	0,003
RR diast	71,2±9,3 [55-85]	77±11,4 [60-100]	0,062
Vorthherapie	41%	32%	0,319

Tabelle 14: Charakteristika der normalgewichtigen und übergewichtig/adipösen Probandinnen

Die biochemischen Parameter beider Gruppen lassen sich der Tabelle 15 entnehmen. In der Gruppe der adipösen Probandinnen waren die basalen und stimulierten Werte von Glukose, Insulin und C-Peptid signifikant höher, NBZ war grenzwertig unterschiedlich ($p=0,054$).

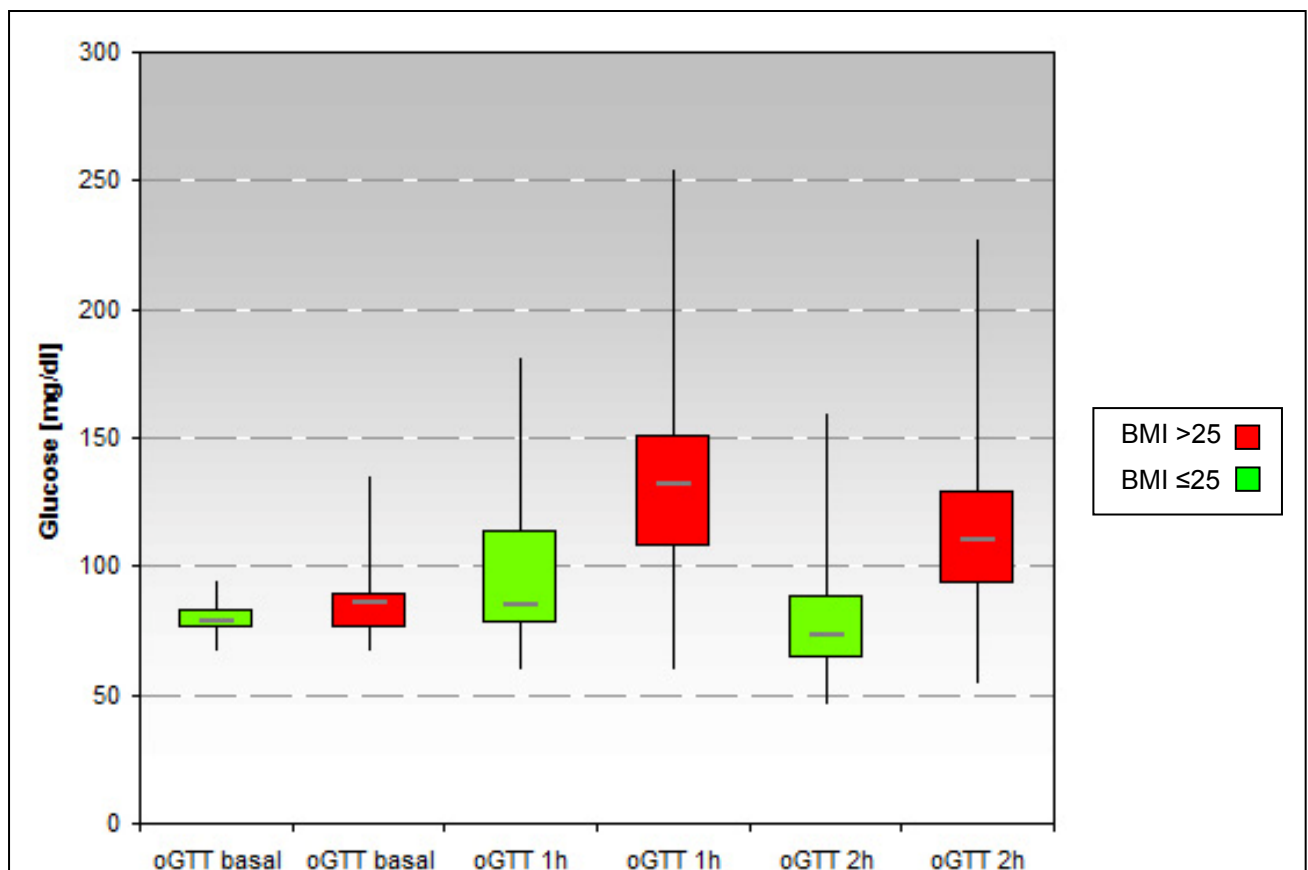


Abbildung 21: Glucose-Werte abhängig vom BMI

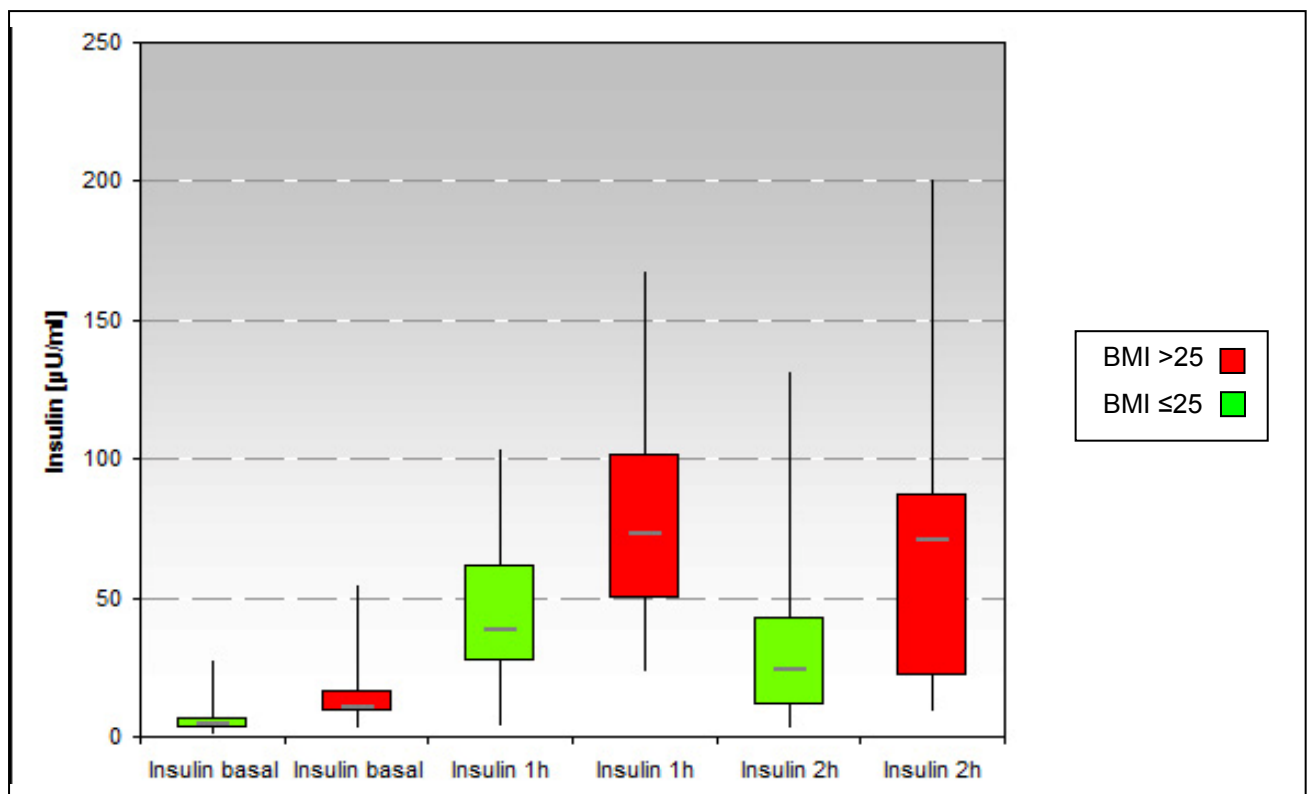


Abbildung 22: Insulinspiegel abhängig vom BMI

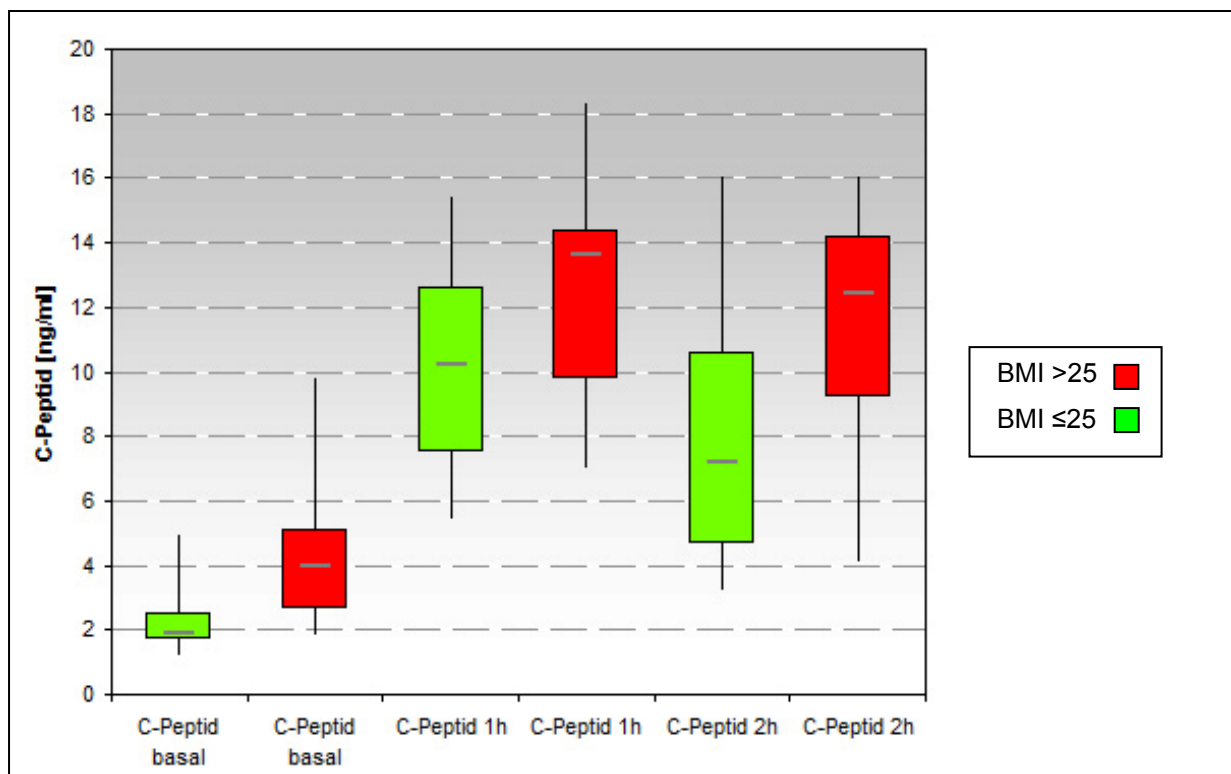


Abbildung 23: C-Peptid-Werte abhängig vom BMI

Der Mittelwert des HOMA-Index zeigt mit 3,1 die Insulinresistenz bei den adipösen Probandinnen an, 63% der Frauen waren im Bereich von >2 (Hinweis auf Insulinresistenz). Die schlanken Probandinnen waren im Mittel mit 1,2 nicht insulinresistent, jedoch lagen auch in dieser Gruppe 14% >2. Die Abb. 24 Zeigt den HOMA-Index in Abhängigkeit vom BMI.

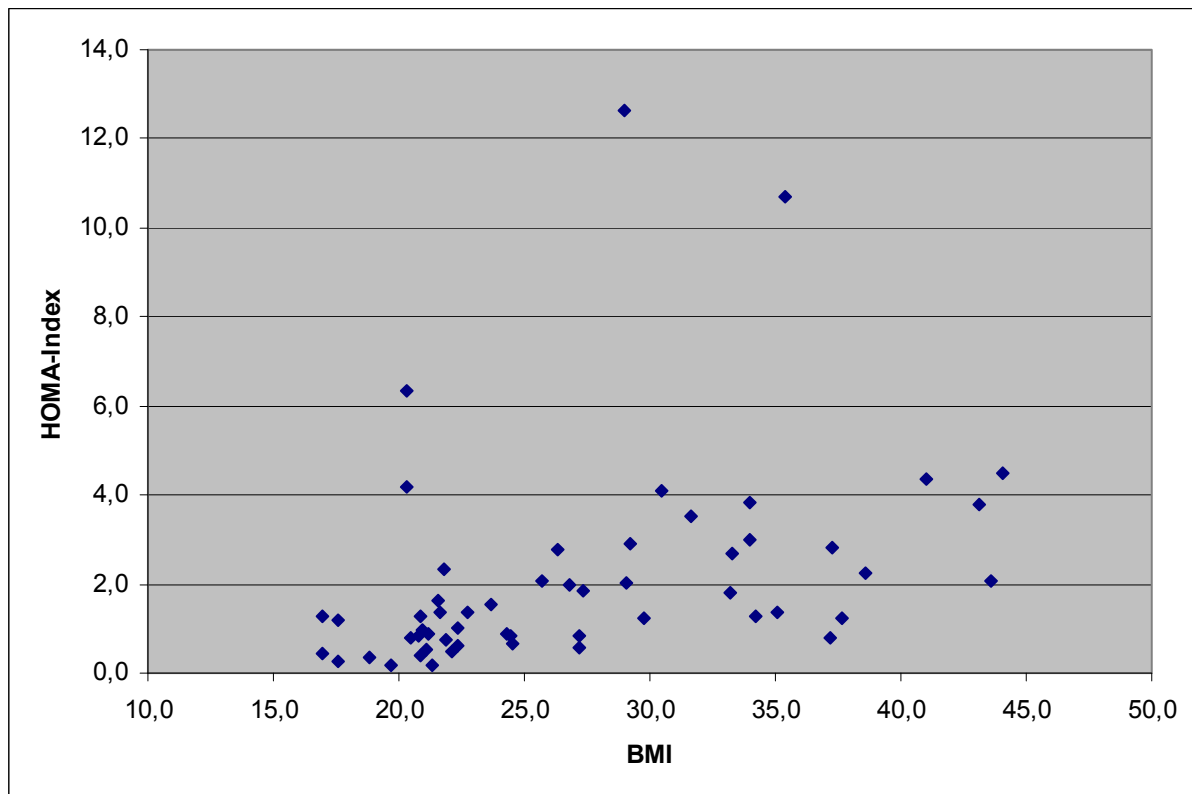


Abbildung 24: BMI in Abhängigkeit vom HOMA-Index

Androgene und SHBG unterschieden sich in geringerem Ausmaß, man muss hier aber berücksichtigen, dass die schlankeren Probandinnen etwas häufiger vortherapiert waren (siehe oben). Auch wenn man die untherapierten Probandinnen aus der schlanken und der adipösen Gruppe miteinander vergleicht, ist nur beim SHBG ein signifikanter Unterschied feststellbar. Der Vergleich der adipösen und schlanken therapierten Probandinnen zeigt in der adipösen Gruppe etwas niedrigere SHBG-Werte und höhere Androgenspiegel.

Triglyzeride und der Quotient von Cholesterin/HDL waren signifikant höher, HDL signifikant niedriger in der adipösen Studienpopulation. Bei LDL und Cholesterin war der Unterschied nicht so deutlich.

BMI	<25	≥25	p-Wert
oGTT basal	79,7±6,9 [67-94]	85,1±13,0 [67-135]	0,054
oGTT 1h	98,1±32,7 [60-181]	135,3±45,3 [60-254]	<0,001
oGTT 2h	79,5± 26,8 [46-159]	115±37,6 [54-227]	<0,001
Insulin basal	5,9±5,7 [0,5-27,3]	37,8±10,2 [3-54,4]	0,001
Insulin 1h	45±25,6 [3,4-103]	82,6±46,1 [23,7-166,8]	0,002
Insulin 2h	33,9±30,7 [3-131]	67,4±49,6 [9-200]	0,011
HOMA-Index	1,2±1,3 [0,2-6,3]	3,1±2,7 [0,6-12,6]	0,003
C-Peptid basal	2,3±1,0 [1,2-4,9]	4,3±2,0 [1,8-9,8]	<0,001
C-Peptid 1h	10,1±3,2 [5,4-15,4]	12,7±3,0 [7-183]	0,005
C-Peptid 2h	8,2±3,9 [3,2-16]	11,7±4,0 [4,1-16]	0,002
f Test	2,3±1,0 [0,46-4,4]	2,8±1,2 [0,8-6,6]	0,154
f Test mit Vortherapie	1,8±0,9 [0,5-3,6]	2,3±1,3 [0,8-4,6]	0,253
f Test ohne Vortherapie	2,7±0,8 [1,3-4]	3,1±1,2 [1,6-6,6]	0,333
SHBG	78,7±54,8 [18,5-200]	51,9±46 [14,5-200]	0,048
SHBG mit Vortherapie	108,4±67,2 [35-200]	82,4±61,6 [20,5-200]	0,326
SHBG ohne Vortherapie	52,1±19,2 [18,5-88,6]	32,1±11,6 [14,5-59,1]	0,002
Testosteron	0,52±0,3 [0,1-1,5]	0,55±0,3 [0,1-1,8]	0,677
Testosteron mit Vortherapie	0,38±0,13 [0,1-0,6]	0,42±0,2 [0,1-0,7]	0,584
Testosteron ohne Vortherapie	0,64±0,33 [0,3-1,5]	0,64±0,35 [0,3-1,82]	0,997
Cholesterin	171,3±30,9 [116-224]	181,6±38,4 [107-290]	0,308
TG	74,1±31,2 [26-151]	127,6±70,9 [45-275]	0,002
HDL	72,8±15,6 [41-114]	56,5±19,6 [24-105]	0,003
QChol/HDL	2,4±0,5 [1,6-3,5]	3,5±1,2 [2,1-7,1]	<0,001
LDL	83,7±25,5 [33-140]	99,5±31,9 [59-199]	0,067

Tabelle 15: Laborparameter der normalgewichtigen und übergewichtig/adipösen Probandinnen

3.6 Psychologische Fragebögen

Die Auswertung der psychologischen Fragebögen ist in Tabelle 16 ersichtlich wobei auf einer Skala von 0=“gar nicht“ bis 10=“sehr stark“ bewertet wurde. Die Lebensqualität der Probandinnen wird durch Hirsutismus und Adipositas mäßig (Mittelwert 4,5 bzw. 4,3) beeinflusst, der unerfüllte Kinderwunsch spielt eine

geringere Rolle (Mittelwert 2,9). In den letzten 4 Wochen waren die Probandinnen mit 6,7 eher zufrieden mit ihrem Sexualleben und hatten mäßig (5,2) viele sexuelle Gedanken und Fantasien. Ein befriedigendes Sexualleben war mit einem Wert von 7,9 ziemlich wichtig für die Studienteilnehmerinnen.

Die sexuelle Attraktivität der Frauen wird von ihnen selbst deutlich ($p < 0,001$) geringer (5,6) eingeschätzt als von ihren Partnern (8,4). Das Intimleben scheint für den Partner mit einem Mittelwert von 7,8 nach Einschätzung der Probandinnen befriedigender zu sein als für die Probandinnen selbst (6,7), $p = 0,067$. Der Hirsutismus beeinflusst das Sexualleben nur wenig (2,5), das Aussehen bereitet kaum Schwierigkeiten bei sozialen Kontakten (1,4).

Störung der Lebensqualität durch	
Hirsutismus	4,5±3,4 [0-10]
Adipositas	4,3±3,9 [0-10]
Unerfüllter Kinderwunsch	2,9±4,1 [0-10]
In den letzten 4 Wochen	
Zufriedenheit mit Sexualleben	6,7±3,1 [0-10]
Menge sexueller Gedanken und Fantasien	5,2±2,7 [0-10]
Wichtigkeit eines befriedigenden Sexuallebens	7,9±2,5 [0-10]
Im Allgemeinen	
Sexuelle Attraktivität Selbstbild	5,9±2,6 [0-10]
Sexuelle Attraktivität für Partner	8,4±1,6 [5-10]
Befriedigendes Sexualleben für Partner	7,8±2,4 [0,7-10]
Beeinflussung des Sexuallebens durch Hirsutismus	2,5±3,5 [0-10]
Erschwert Aussehen soziale Kontakte	1,4±2,6 [0-10]

Tabelle 16: Auswertung der psychologischen Fragebögen

3.6.1 BMI

Da das Kollektiv bezüglich des BMI sehr unterschiedlich war, lag es nahe, die Probandinnen erneut in eine schlanke und eine übergewichtig/adipöse Gruppe zu unterteilen und ihr psychisches Wohlbefinden miteinander zu vergleichen (Tabelle 17). Wie erwartet war die Adipositas mit 6,6 in der adipösen Gruppe viel ($p < 0,001$)

störender als in der schlanken Gruppe (2,4). Die Zufriedenheit mit dem Sexualleben hingegen war in der adipösen Gruppe sogar geringfügig höher. Die Patientinnen fanden sich selbst in der adipöseren Gruppe mit 5,4 etwas weniger sexuell attraktiv als in der schlanken Gruppe. Die Partner der Frauen scheint nach Aussage der Probandinnen das Übergewicht nicht zu stören, sie finden die Frauen sogar geringfügig attraktiver (8,6 vs. 8,2) und sind mit ihrem Sexualleben zufriedener (7,9 vs. 7,7). Die Probandinnen selbst fühlen sich durch ihr Übergewicht in der sozialen Kontaktaufnahme beeinträchtigt ($p=0,017$).

BMI	<25	>25	p-Wert
stört Adipositas	2,4±3,2 [0-10]	6,6±3,3 [0-10]	<0,001
Zufriedenheit mit Sexualleben	6,5±3,1 [0-10]	7,0±3,1 [0-10]	0,588
Sexuell attraktiv selbst	6,4±2,2 [2,5-10]	5,4±3,1 [0-10]	0,211
Sexuell attraktiv Partner	8,2±1,8 [5-10]	8,6±1,38 [6-10]	0,51
Befriedigendes Sexualleben für Partner	7,7±2,5 [0,7-10]	7,9±2,2 [2,5-10]	0,745
Stört Aussehen soziale Kontakte	0,6±1,4 [0-5]	2,5±3,3 [0-10]	0,017

Tabelle 17: Auswertung der psychologischen Fragebögen nach Gruppen

3.6.2 Hirsutismus

Eine weitere Unterteilung in eine Gruppe hirsuter und eine Gruppe nicht-hirsuter Frauen stellte sich als sinnvoll heraus, die Ergebnisse sind in Tabelle 18 zu lesen. Der Hirsutismus beeinträchtigt die Lebensqualität in der hirsuten Gruppe viel stärker als in der normalen Gruppe ($p<0,001$). Die allgemeine Zufriedenheit mit dem Sexualleben und die sexuelle Attraktivität werden durch den Hirsutismus kaum beeinflusst. Als störender wird der vermehrte Haarwuchs beim Sexualleben in der hirsuten Gruppe empfunden ($p=0,002$). Die sozialen Kontakte werden nur mäßig gestört ($p=0,173$).

FG	FG<8	FG≥8	p-Wert
Stört Hirsutismus	2,9±2,8 [0-10]	6,9±2,8 [0-10]	<0,001
Zufriedenheit mit Sexualleben	7,0±3,0 [0-10]	6,4±3,2 [0-10]	0,517
Sexuell attraktiv selbst	6,2±2,7 [0-10]	5,6±2,6 [0-10]	0,379
Sexuell attraktiv Partner	8,2±1,8 [5-10]	8,6±1,2 [6,5-10]	0,421
Befriedigendes Sexualleben für Partner	8,1±2,3 [2,5-10]	7,4±2,5 [0,7-10]	0,398
Stört Hirsutismus Sexualleben	1,1±2,2 [0-10]	4,7±4 [0-10]	0,002
Stört Aussehen soziale Kontakte	1,0±2,2 [0-10]	2,1±3,0 [0-8,3]	0,173

Tabelle 18: Auswertung der psychologischen Fragebögen nach Gruppen

3.7 Genotypisierung

Die DNA der Probandinnen und der Kontrollgruppe wurde hinsichtlich des SNPs im Intron 3 des HSD11B1-Gens untersucht, die Ergebnisse in Anzahl (%) lassen sich aus Tabelle 19 ablesen. Das G-Allel war in der PCOS-Gruppe mit 37% gering, aber nicht signifikant seltener als in der Kontrollgruppe mit 42% (OR=0,78 [95% CI 0,42-1,42] p=0,410).

	PCOS	Kontrollen
TT	35 (64%)	137 (58%)
GT+GG	20 (37%)	101 (42%)

Tabelle 19: Genotypverteilung in der PCOS-Gruppe und der Kontrollpopulation

Die biochemischen Charakteristika der untherapierten PCOS-Probandinnen sind in Tabelle 20 dargestellt. Der einzige signifikante Unterschied lässt sich beim DHEAS-Spiegel feststellen. Das G-Allel ist mit einem niedrigeren Androstendion-Level assoziiert (p=0,030). Eine Borderline-Signifikanz findet sich bei DHEAS (p=0,056).

	TT	GT+GG	p-Wert
freies Testosteron	2,98±0,93 [1,27-4,55]	2,8±1,4 [1,6-6,6]	0,773
SHBG	40,3±17,3 [18,5-81,1]	46,6±20,7 [16,6-88,6]	0,387
Testosteron gesamt	0,58±0,29 [0,3-1,5]	0,6±0,2 [0,4-1,0]	0,940
Androstendion	2,78±1,21 [1,25-5,7]	2,1±0,6 [1,3-3,3]	0,030
DHEAS	296,5±167,3 [72-800]	183,3±84,6 [83,6-320,1]	0,056
Insulin	10,6±12,01 [0,8-54,4]	10,7±8,5 [0,5-27,3]	0,971
C-Peptid	3,3±1,9 [1,6-9,1]	3,8±2,5 [1,6-9,8]	0,575
HOMA	2,45±3,18 [0,16-12,63]	2,4±1,9 [0,7-6,3]	0,992
Cholesterin	175,16±33,6 [107-224]	175,4±24,9 [123-211]	0,983
HDL	64±22,6 [24-114]	65±14,1 [34-83]	0,465
LDL	92,8±28,5 [42-140]	88,9±26,8 [33-126]	0,887
TG	90±54,3 [44-275]	107,5±62,7 [50-237]	0,774
Qchol/HDL	3,0±0,9 [1,7-4,7]	2,9±1,1 [1,6-5,5]	0,774

Tabelle 20: Laborparameter in Abhängigkeit vom Genotyp

3.7.1 Einteilung nach FG-Score

Unterteilt man die Frauen mit PCOS nach dem Hirsutismus-Score in 2 Gruppen, erhält man folgendes Ergebnis (in Anzahl (%)) (Tabelle 21): Das G-Allel ist in der hirsuten Gruppe mit 50% häufiger als in der nicht-hirsuten Gruppe (OR=2,67 [95% CI 0,86-8,29] p=0,090).

	Hirsut	Nicht hirsut
TT	11 (50%)	24 (73%)
GT+GG	11 (50%)	9 (27%)

Tabelle 21: Genotypverteilung in Abhängigkeit vom Hirsutismusgrad

Die metabolischen Charakteristika der hirsuten Gruppe aufgeteilt in TT und GT+GG stehen in Tabelle 22.

	TT	GT+GG	p-Wert
oGTT basal	80,1±9,2 [67-96]	81,5±7,4 [67-94]	0,801
oGTT 1h	119,3±56,5 [60-254]	133,138,1 [70-191]	0,509
oGTT 2h	97,5±53,2 [83-176]	121,827,9 [71-159]	0,090
Insulin basal	9,5±5,0 [3-19]	10,5±6,1 [2,6-20,7]	0,683
Insulin 1h	72,4±46,1 [23,7-166,8]	82,8±49,3 [37-138]	0,675
Insulin 2h	48±36,4 [3-101]	91,4±42,2 [37-138]	0,050
HOMA	1,97±1,2 [0,6-4,5]	2,1±1,3 [0,4-4,1]	0,742
C-Peptid basal	3,7±2,2 [1,8-9,1]	4,1±2,4 [1,2-9,8]	0,689
C-Peptid 1h	12,0±3,3 [7-16]	14,2±3,1 [8,6-18,2]	0,192
C-Peptid 2h	10,7±4,5 [4,2-16]	14,1±3,1 [8,6-18,2]	0,080
Chol	186,5±23,9 [147-210]	176,2±28,4 [123-224]	0,403
TG	112,8±85,2 [48-275]	131,8±63,8 [53-237]	0,606
HDL	63,6±17,0 [41-93]	64,7±18,1 [34-88]	0,894
Qchol/HDL	3,1±0,8 [2,2-4,7]	3,0±1,1 [1,6-5,5]	0,743
LDL	99,9±21,7 [71-124]	85,1±25,4 [33-116]	0,19

Tabelle 22: Metabolische Parameter in Abhängigkeit vom Genotyp

Die stimulierten Glucose-Werte waren bei den G-Allel-Trägerinnen etwas höher (Abb. 25), allerdings statistisch nicht signifikant (p-Werte in Tabelle 22).

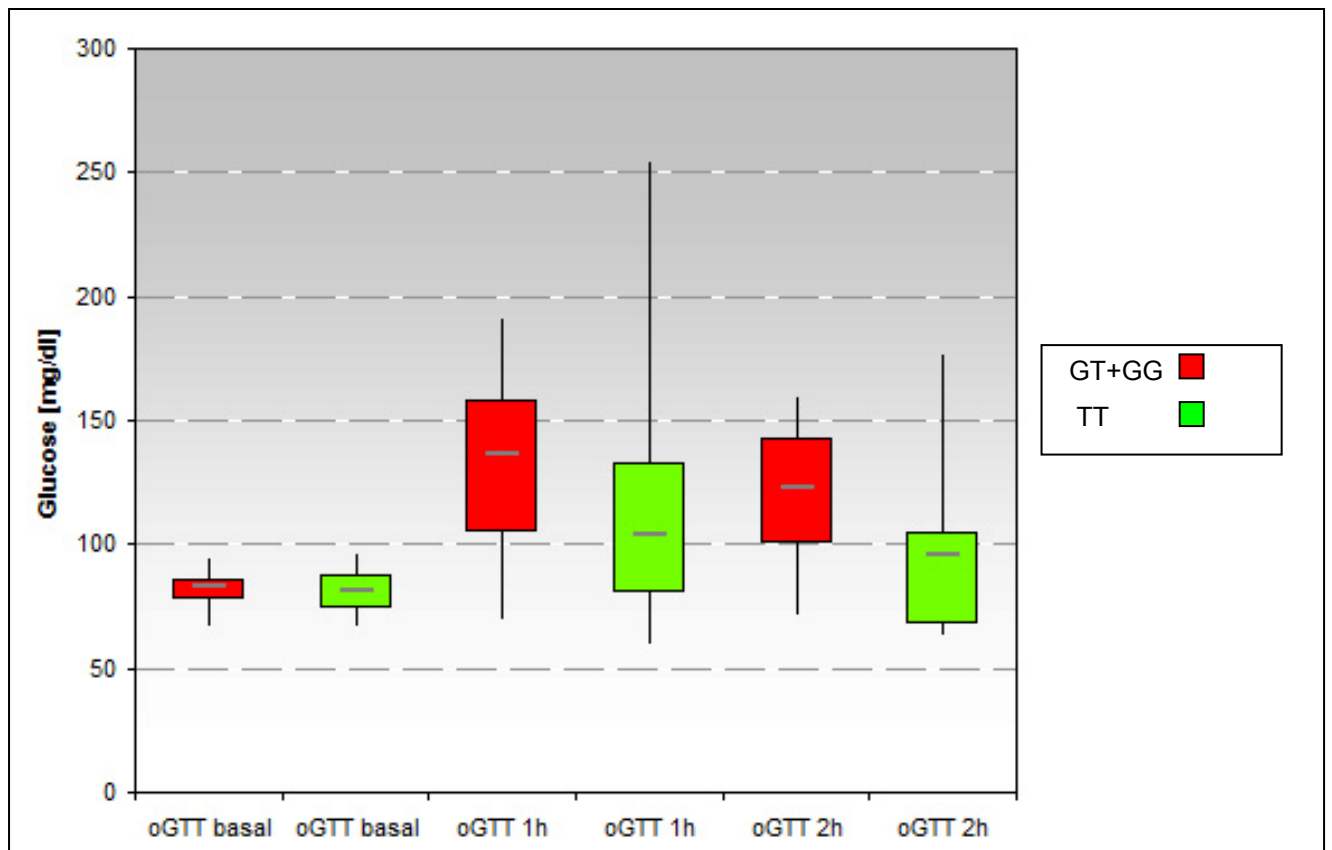


Abbildung 25: Glucosewerte in Abhängigkeit vom Genotyp

Die Insulinspiegel waren in der GG+GT-Gruppe erhöht, der stimulierte Wert Insulin 2h war in dieser Gruppe mit $p = 0,050$ signifikant höher.

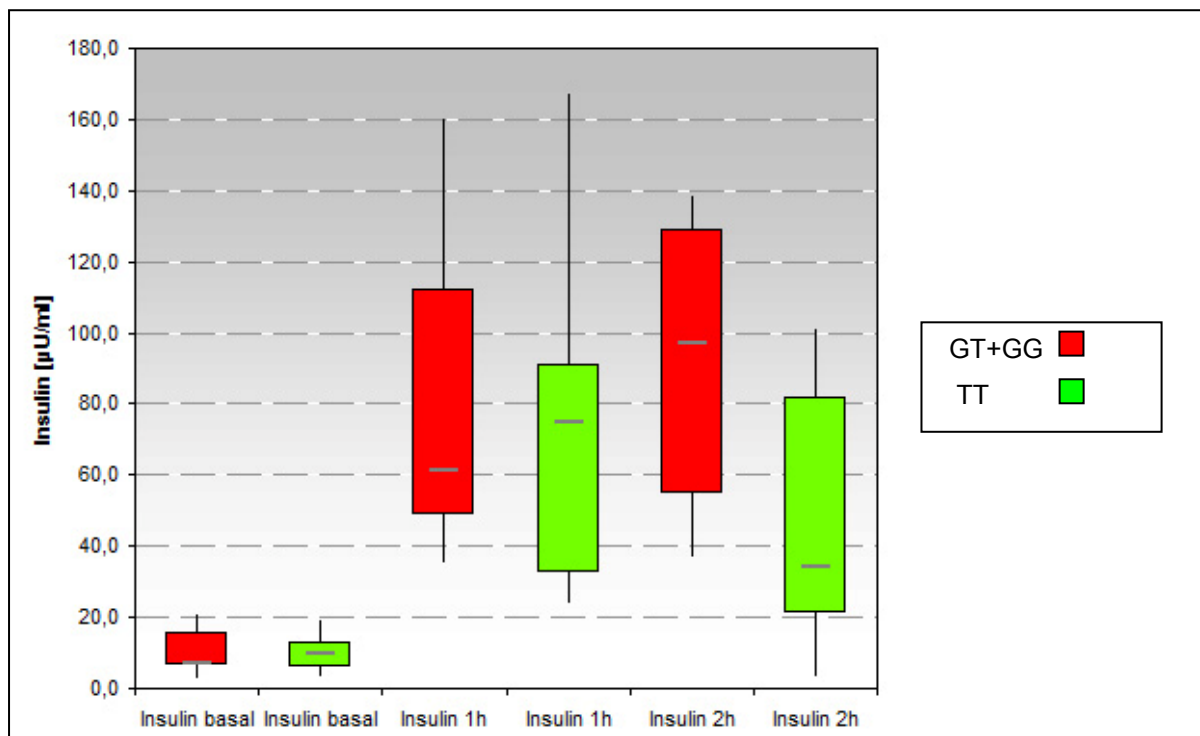


Abbildung 26: Insulinspiegel in Abhängigkeit vom Genotyp

Auch die Höhe der C-Peptid-Werte war in den Gruppen unterschiedlich (Abb. 27), allerdings nicht auf einem statistisch signifikanten Niveau.

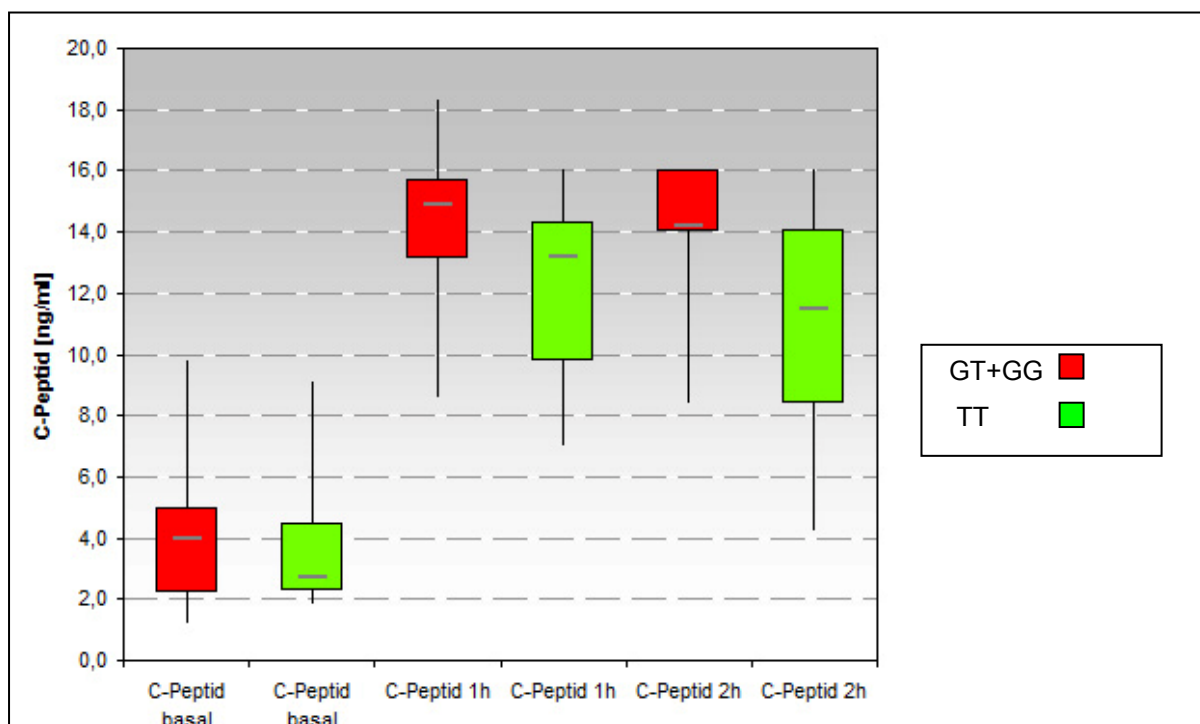


Abbildung 27: C-Peptidspiegel in Abhängigkeit vom Genotyp

3.7.2 Analyse nach BMI

Eine weitere Differenzierung wurde nach dem BMI vorgenommen (Tabelle 23), die Ergebnisse sind in Anzahl (%) dargestellt. Vergleicht man die schlanken PCOS-Probandinnen mit den schlanken Kontrollen tritt das G-Allel in 46% bzw 42% auf (OR=1,21 [95% CI 0,54-2,68] p=0,644. Bei den adipösen PCOS findet man das G-Allel in 27%, bei den Kontrollen in 45% (OR=0,45 [95% CI 0,16-1,32] p=0,132).

BMI	<25		≥25	
	PCOS	Kontrollen	PCOS	Kontrollen
GT+GG	13 (46%)	79 (42%)	7 (27%)	22 (45%)
TT	15 (54%)	110 (58%)	19 (73%)	27 (55%)

Tabelle 23: Genotypverteilung von PCOS und Kontrollen abhängig vom BMI

Teilt man die PCOS-Probandinnen nach dem BMI in eine schlanke und eine übergewichtig/adipöse Gruppe erhält man die in Tabelle 24 ersichtliche Allelverteilung. Das G-Allel ist in der schlanken Gruppe in 46% zu finden, in der zweiten Gruppe in 27% (OR=2,35 [95% CI 0,75-7,37] p=0.142).

BMI	<25	≥25
GT+GG	13 (46%)	7 (27%)
TT	15 (54%)	19 (73%)

Tabelle 24: Genotypverteilung bei PCOS abhängig vom BMI

4 Diskussion

4.1 Anthropometrische Daten

Die PCOS-Probandinnen waren mit $29,6 \pm 6,1$ Jahren repräsentativ für eine Erkrankung, die bis jetzt vor allem im reproduktiven Alter diagnostiziert und therapiert wird. Der BMI lag mit $26,5 \pm 7,0$ bereits außerhalb der Norm. 19% der Probandinnen waren übergewichtig, 30% adipös. Diese Adipositas-Rate ist am unteren Ende der Skala angesiedelt, die Literatur spricht von 30-75%, wobei die sehr hohen Zahlen vor allem in den USA zu finden sind [18].

Der Bauchumfang mit $92,1 \pm 19,0$ cm und die W/H-Ratio mit $0,88 \pm 0,1$ weist auf eine deutlich viszeral betonte Form der Adipositas hin. Diese ist, wie schon im Kapitel 1.4.4.3 erwähnt, Bestandteil des metabolischen Syndroms und mit einem hohen metabolischen Risiko assoziiert [18, 19, 50].

Eine Vermessung mittels Lipometer wurde bei 34 Probandinnen durchgeführt, um die Fettverteilung genau zu definieren. Da aus Zeitgründen keine Kontrollgruppe vermessen wurde, werden die Ergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt publiziert. Aus der Literatur ist bekannt, dass Frauen mit PCOS eine androide stammbetonte Fettverteilung aufweisen [51]. Eine Studie in der Frauen mit PCOS und Typ 2 Diabetikerinnen verglichen wurden zeigt, dass sich die Fettverteilung in beiden Gruppen kaum unterscheidet. obwohl die Diabetikerinnen durchschnittlich 30 Jahre älter waren [52]. Eine Vermessung einer altersgematchten gesunden Kontrollgruppe wird in Kürze folgen, ebenso ein Vergleich mit einer Gruppe von Diabetikerinnen.

Der Blutdruck war mit $113 \pm 11,6$ systolisch und $74 \pm 10,7$ diastolisch im Normbereich, jedoch litten bereits 14% der Probandinnen bereits im frühen Erwachsenenalter an einem manifesten Hypertonus. Die Literatur weist darauf hin, dass bereits sehr früh eine endotheliale Dysfunktion besteht [18] und der Hypertonus bei Patientinnen mit PCOS häufig ist [50], was zum metabolischen Risiko beiträgt.

4.2 Hyperandrogenismus

Die Auswertung des Ferriman-Gallwey-Scores ergab einen Wert von $7,5 \pm 4,9$ laut ärztlicher Bewertung, die Probandinnen selbst stufen sich geringfügig höher ein ($8,0 \pm 5,4$). Eine korrekte Einschätzung durch den Untersucher allein ist oft nicht möglich, da die Probandinnen ihre übermäßige Behaarung mittels Epilation, Rasur etc. entfernen. Bezeichnet man die Frauen ab einem Score von ≥ 8 als hirsut, leiden 54% der untersuchten Frauen an Hirsutismus. Die Prävalenz des Hirsutismus unter PCOS-Patientinnen wird in der Literatur mit 40-92% unter europäischen und amerikanischen Frauen angegeben [26]. In der vorliegenden Arbeit muss man berücksichtigen, dass 45% der Probandinnen vorththerapiert waren, zumeist in Form einer oralen antikonzeptiven Medikation. Der Score liegt in der Gruppe der Untherapierten mit $9,1 \pm 4,5$ deutlich höher als in der Gruppe der Vorththerapierten, wo er bei $5,8 \pm 4,8$ ($p=0,015$) liegt. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich durch die antiandrogene Wirkung der oralen Kontrazeption bedingt, welche den Hirsutismus mindert. Die Therapie von Hirsutismus und Akne mithilfe oraler Kontrazeptiva mit antiandrogener Gestagenkomponente ist in der Literatur ausführlich beschrieben [18]. Diese Vorththerapie beeinflusst also sowohl die biochemischen Charakteristika (siehe Tabelle 10) als auch den Ausmaß des Hirsutismus.

An weiteren typischen Hautveränderungen ließ sich in 21% eine AGA feststellen, in 38% fettige Haut oder Akne. In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz von Akne bei 12%, beim PCOS bei 23-35% [26]. Diese hohe Prävalenz trotz Vorththerapie unterstützt die Meinung, dass man bei Frauen mit therapieresistenter Akne im Erwachsenenalter immer auch ein PCOS in Erwägung ziehen und zumindest eine Zyklusanamnese durchführen, sowie auf andere Zeichen des Androgenexzess achten sollte [26].

4.3 Zyklusstörungen und Fertilität

Die Prävalenz der Zyklusstörungen im Patientengut war nicht klar feststellbar, da 45% der Patientinnen vorthera­piert waren. In der Gruppe der unthera­pierten Frauen litten 57% an einer Oligo- oder Anovulation. Anamnestisch gaben insgesamt 84% an, schon einmal über einen längeren Zeitraum (1 Jahr) an einer Zyklusstörung gelitten zu haben. Diese Zahlen deuten an, dass sich der Phänotyp des PCOS im Laufe der Zeit ändert, was bereits beschrieben wurde [20]. Einige Probandinnen gaben an, dass seit der Geburt ihres Kindes die Zyklusstörungen verschwunden seien, andere erreichen nur mittels Pille einen normalen Zyklus.

Ein unerfüllter Kinderwunsch bestand bei 19% der Probandinnen, wobei ein Teil der Probandinnen noch keinen Kinderwunsch äußerte und noch nicht versucht hatte schwanger zu werden. Diese Zahlen sind aus diesem Grund nur eingeschränkt zu interpretieren. Laut Literatur sind 24% der Frauen mit PCOS von einer dauerhaften Kinderlosigkeit betroffen [32]. Genauere Fragebögen und Auswertungen, auch bezüglich der schon durchgeführten Hormontherapien zur Erreichung einer Schwangerschaft, wären hier notwendig. Das konnte im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit nicht durchgeführt werden, weitere Studien dazu sind in Planung.

4.4 Biochemische Charakteristika

Der Hormonstatus der Probandinnen wurde stark davon beeinflusst, ob sie vorthera­piert waren oder nicht (Tabelle 10). Die Betrachtung der metabolischen Parameter zeigt, dass hier der Einfluss der Vortherapie nicht so groß ist (Tabelle 11). Insulin war in der ersten Gruppe zwar höher, aber mit einem $p=0,074$ nicht signifikant. C-Peptid war in der Gruppe ohne Vortherapie mit einem Mittelwert von 3,6 außerhalb des Normbereichs, in der vorthera­pierten Gruppe hingegen im oberen Normbereich. Der HOMA-Index unterschied sich signifikant, in der unthera­pierten Gruppe liefert er mit einem Mittelwert von 2,6 einen dringenden Hinweis auf Insulinresistenz. Die Serumspiegel der gemessenen Lipide waren in der unthera­pierten Gruppe etwas niedriger. Dieses Resultat lässt sich mit dem potentiell

nachteiligen Einfluss oraler Kontrazeptiva auf Lipidstatus, Gefäßreagibilität und Thromboserisiko erklären [18].

4.5 OGTT

Die Prävalenz pathologischer oGTTs lag bei 14%, wobei auch schlanke Probandinnen (25%) davon betroffen waren. Dieses Ergebnis ist für diese Altersgruppe sehr hoch und unterstreicht die wichtige Rolle der Insulinresistenz in der Pathophysiologie dieser Erkrankung (siehe Kapitel...). Der Bauchumfang war in der Gruppe mit pathologischem oGTT mit $103 \pm 17,2$ ebenso wie die W/H-Ratio mit $1,0 \pm 0,1$ vom Normalbereich weit entfernt. Die W/H-Ratio der Gruppe mit pathologischem oGTT war signifikant ($p=0,039$) höher, das unterstreicht die Rolle dieses Parameters als Prädiktor eines hohen metabolischen Risikos. Auch die TG zeigen mit $164,1 \pm 73,9$ die Hochrisiko-Situation an.

Der HOMA-Index erwies sich mit $4,8 \pm 4,4$ als relativ guter Indikator der Insulinresistenz, wobei es auch Werte unter 2 gab, obwohl der oGTT pathologisch war. Der NBZ hingegen war mit $91,9 \pm 18,9$ ungeeignet die IGT (impaired glucose tolerance) bzw. den Diabetes mellitus aufzuzeigen. Die NBZ-Werte sind in der pathologischen Gruppe zwar etwas etwas höher, aber dennoch im Normbereich. Aus diesen Gründen scheint es unerlässlich zu sein, die PCO-Patientinnen mittels oGTT zu screenen, auch wenn dieses Verfahren, vor allem im klinischen Alltag, sehr aufwändig ist. Die Empfehlungen der AES (Androgen Excess Society) gehen in diese Richtung (Tabelle 25) [53]. Dieses Screening sollte vor allem deshalb durchgeführt werden, um möglichst früh therapeutisch eingreifen zu können. Durch Lebensstilmodifikation einerseits und pharmakologische Intervention andererseits kann der Übergang einer IGT in einen manifesten DM verhindert werden.

Therapeutisch sollte vor allem beim Lebensstil angesetzt werden. Empfohlen wird moderater Ausdauersport (mindestens 30 min) 5x/Woche. Bei adipösen Patientinnen sollte das Gewicht mittels hypokalorischer Diät um mindestens 5-7% reduziert werden [53]. Diese Empfehlungen lassen sich aber in der Realität kaum umsetzen, deshalb bleibt oftmals nur der Einsatz von Insulin-Sensitizern als Alternative.

-
- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Alle Patienten mit PCOS, unabhängig vom BMI, sollten mittels 2h oGTT gescreent werden• Patienten mit normaler Glucosetoleranz sollten zumindest alle 2 Jahre neuerlich einem oGTT unterzogen werden, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorhanden sind auch früher.• Patientinnen mit einer IGT sollten jährlich auf die Entwicklung eines DM hin untersucht werden.• Die Basis der Therapie für alles PCOS mit IGT sollten intensive Lebensstil-Interventionen sowie Gewichtsreduktion bei adipösen Patientinnen sein.• Insulin-Sensitizer (Metformin, Thiazolidindione) sollten bei IGT eingesetzt werden. |
|---|

Tabelle 25: Empfehlungen der AES [53]

4.6 BMI

Die Unterteilung der Probandinnen in eine schlanke und eine adipöse Gruppe brachte einige interessante Ergebnisse. So waren die adipösen Probandinnen signifikant älter, was dafür spricht, dass mit zunehmendem Alter die metabolischen Komplikationen des PCOS ebenfalls häufiger werden. In der übergewichtigen bzw. adipösen Gruppe war der klinische Hyperandrogenismus etwas stärker ausgeprägt, sowohl der Hirsutismus als auch AGA, Akne und fettige Haut traten etwas häufiger auf. Das könnte eine Hinweis darauf sein, dass die mit zunehmenden BMI steigende Insulinresistenz den Hyperandrogenismus triggert (siehe Kapitel...). Der Mittelwert des BMI lag in der ersten Gruppe bei 21,1, in der zweiten Gruppe bei 33,2, also schon deutlich nicht mehr im übergewichtigen sondern im adipösen Bereich (ab BMI >30) angesiedelt.

4.7 Genotypisierung

In dieser Studie konnten wir keinen generellen Zusammenhang zwischen dem G-Allel im SNP des HSD11B1-Gens und dem PCOS finden. Auch nach Unterteilung der Gruppen nach dem BMI ließ sich keine Assoziation feststellen. In der Literatur finden sich jedoch, wie bereits im Kapitel 1.3.2.5 besprochen, Hinweise auf diese Assoziation [10]. Warum es der italienischen Arbeitsgruppe um Gambineri im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung gelungen ist, einen Zusammenhang

zu finden, mag mehrere Gründe haben. Einerseits sind die ethnischen Hintergründe der italienischen Bevölkerung andere als die der österreichischen, weshalb auch andere Genkonstellationen zugrunde liegen könnten. Die Umwelteinflüsse, welche die Entwicklung des PCOS triggern, sind sehr unterschiedlich, also könnten auch die Gene, die in das Syndrom involviert sind, von der Population abhängen, die untersucht wird [20]. Andererseits war die Kontrollpopulation der italienischen Studie nachhaltiger charakterisiert worden, als in der hier vorliegenden Arbeit möglich war. Alle Kontrollpersonen in der italienischen Studie hatten keinen klinischen Hyperandrogenismus, einen normalen Hormonstatus und einen normalen Zyklus. In der vorliegenden Studie wurden als Kontrollgruppe 239 Proben aus einer DNA-Datenbank der Klinischen Abteilung Endokrinologie/Nuklearmedizin verwendet, von denen aber nur Größe, Gewicht und Alter bekannt waren. Es lässt sich also nicht ausschließen, dass unter diesen Kontrollpersonen Frauen mit PCOS waren, was das Ergebnis der Arbeit natürlich beeinträchtigen kann.

Eine mögliche Assoziation des G-Allels mit dem Hirsutismus lässt sich durch die relativ geringe Fallzahl nicht sicher feststellen ($p=0,09$). Es ist in weiterer Folge eine größere Zahl an Probandinnen nötig und eine genauer definierte Kontrollgruppe, bei denen ein Hirsutismus nicht gegeben ist. Im Rahmen dieser Diplomarbeit war es aber nicht möglich, eine ausreichend große PCOS-Gruppe zu rekrutieren bzw. die Kontrollen genauer zu untersuchen, weitere Forschung auf diesem Gebiet wird aber folgen. Generell ist der Ansatz der Bildung von Subgruppen innerhalb des PCOS aber zukunftsfruchtbar und wird in der neuesten Literatur ausdrücklich empfohlen [54]. Da der Phänotyp des PCOS so vielfältig ist, liegt der Verdacht nahe, dass unterschiedliche Gene verantwortlich sein können, was dann zu den einzelnen Phänotypen des PCOS führt.

Die Schwierigkeit bei komplexen genetischen Erkrankungen, zu welchen das PCOS zählt, ist, dass eine Vielzahl von Genen einen jeweils nur relativ geringen Einfluss auf die Krankheitsentstehung hat. Um diesen geringen Effekt feststellen zu können, sind große Fallzahlen in den Studien nötig. Im Falle des PCOS sollten 200, noch besser 300 Probandinnen untersucht werden [54].

Diese Zahlen lassen sich aus mehreren Gründen schwer erreichen: Die Diagnose PCOS lässt sich nur im reproduktiven Alter stellen, da nur bis zur Menopause das Kriterium der Oligo- bzw. Amenorrhoe erfüllt werden kann. Das limitiert die Probandinnen auf 18 bis ca. 45 Jahren, da vor dem 18. Lebensjahr der Zyklus oft

noch nicht regelmäßig ist bzw. anovulatorische Zyklen häufig sind. Das Fehlen eines männlichen Phänotyps erschwert die genetischen Untersuchungen zusätzlich, obwohl es immer wieder Hinweise gibt, dass auch männliche Verwandte betroffen sind [55, 56]. So könnte der frühzeitige Haarausfall bei Männern den männlichen Phänotyp des PCOS darstellen. Weiters wurden bei Vätern und Brüdern von PCOS-Patientinnen erhöhte DHEAS-Spiegel festgestellt [20]. Söhne von Frauen mit PCOS haben in früher Kindheit ein erhöhtes Körpergewicht, eine erhöhte Insulinresistenz zeigt sich im jugendlichen Alter [56].

Obwohl der genetische Hintergrund des PCOS in verschiedenen Populationen ein anderer sein mag, gibt es einige Kandidatengene die aus heutiger Sicht sehr vielversprechend sind, siehe Tabelle 26 [54].

CYP19	Aromatase
D19S884	Chromosom 19 Mikrosatellit (im Fibrillin-3-Gen)
IL6	Interleukin 6
IRS1	Insulin Rezeptor Substrat 1
SHBG	Sexual Hormon bindendes Globulin

Tabelle 26: Mögliche Kandidatengene für PCOS

Bis jetzt verlief die Suche nach dem genetischen Hintergrund des PCOS fast ausschließlich über den Kandidatengen-Ansatz. Nur diesen Weg zu beschreiten heißt aber, nicht alle in Frage kommenden Gene in Betracht zu ziehen, vor allem weil die Pathophysiologie dieser komplexen Erkrankung noch immer nicht vollständig verstanden wird. Aus diesem Grund sind DNA-Microarrays oder Whole Genome Sequenzierung ein neuer, vielversprechender Ansatz in der PCOS-Forschung. Mithilfe dieser Methode können Unterschiede in der Genexpression in 2 verschiedenen Gewebeproben untersucht werden. So kann das gesamte Genom untersucht werden, ohne dass man vorher ein bestimmtes Kandidatengen auswählt [53]. Solche Studien wurden bereits mit Thekazellen, Granulosazellen und ovariellen Stroma durchgeführt. In diesen Arbeiten fand man Hinweise auf Gene, die in der Pathogenese des PCOS eine Rolle spielen könnten, die man sonst wahrscheinlich nicht berücksichtigt hätte, z.B. Gene, die für Transkriptionsfaktoren, Immunantwort oder Apoptose kodieren [57].

4.8 Limitationen

Die größte Limitation der hier vorliegenden Studie ist die mit 70 Probandinnen relativ geringe Fallzahl für eine genetische Untersuchung. Eine mögliche Assoziation des G-Allels mit dem Hirsutismus lässt sich aus diesem Grund nicht sicher feststellen. Weiters müsste die Kontrollgruppe genauer charakterisiert werden, zumindest mittels klinischer Untersuchung, besser noch mithilfe eines Hormonstatus.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Tatsache, dass ein Teil der Probandinnen vortheraپیert war und somit das Untersuchungskollektiv nicht ganz einheitlich und somit nicht in allen Bereichen miteinander vergleichbar war. Auch die Zyklusanamnese, die ja ein Diagnosekriterium des PCOS darstellt, wird hierdurch erschwert.

Da nicht alle Blutabnahmen zwischen dem 2. und 5. Zyklustag erfolgten, war es nicht möglich die FSH, LH, Östrogen und Progesteron-Werte auszuwerten, die Verschiebung der LH/FSH-Ratio war somit ebenfalls nicht erhebbar.

Um das Untersuchungskollektiv genauer zu definieren sollte bei allen Probandinnen eine transvaginale Sonographie der Ovarien durchgeführt werden, was bei dieser Studie nur teilweise verwirklicht wurde. Eine engere Kooperation mit der Universitätsklinik für Gynäkologie wäre in diesem Zusammenhang wünschenswert.

4.9 Schlussfolgerung

Das PCOS ist eine häufige und stark unterschätzte endokrine Stoffwechselerkrankung von Frauen, die Auswirkungen auf ihre reproduktive, metabolische und kardiovaskuläre Gesundheit hat.

Die Ergebnisse der metabolischen Untersuchungen unterstützen die Forderung nach einem Screening mittels oGTT für alle PCOS-Patientinnen, da Nüchternblutzucker und auch HOMA-Index nicht ausreichend sind für die Erkennung einer Glukosetoleranzstörung. Um den genetischen Hintergrund des PCOS weiter zu explorieren werden in Zukunft größere Fallzahlen für Studienzwecke rekrutiert werden, da die fraglichen Einflüsse der Gene sonst nicht detektiert werden können. Eine Untersuchung weiterer Kandidatengene ist in Planung, aber auch der Ansatz

mittels DNA-Microarray bzw. Whole Genome Sequenzierung ist eine
erfolgversprechende Perspektive.

5 Literaturverzeichnis

1. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. Walter de Gruyter Berlin, New York 2003
2. Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Verlag Hans Huber, Bern 1997
3. Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2005
4. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrisons Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin 2005
5. Seckl JR, Walker BR. Minireview: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1- a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. . Endocrinology. 2001; 142(4): 1371-6
6. <http://ntbiouser.unibe.ch/Trachsel/teaching/Hormone/Hormone.htm#ACTH>. (Stand: 14.02.2007)
7. Bujalska IJ, Draper N, Michailidou Z, Tomlinson JW, White PC, Chapman KE, Walker EA, Stewart PM. Hexose-6-phosphate dehydrogenase confers oxo-reductase activity upon 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. J Mol Endocrinol. 2005; 34(3): 675-84
8. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, Draper N, Lavery GG, Cooper MS, Hewison M, Stewart PM. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. . Endocr Rev. 2004 25(5831-66)
9. Draper N, Walker EA, Bujalska IJ, Tomlinson JW, Chalder SM, Arlt W, Lavery GG, Bedendo O, Ray DW, Laing I, Malunowicz E, White PC, Hewison M, Mason PJ, Connell JM, Shackleton CH, Stewart PM. Mutations in the genes encoding 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. Nat Genet. 2003; 34(4): 434-9

-
10. Gambineri A, Vicennati V, Genghini S, Tomassoni F, Pagotto U, Pasquali R, Walker BR. Genetic variation in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 predicts adrenal hyperandrogenism among lean women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6): 2295-302
 11. San Millan JL, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Luque-Ramirez M, Sancho J, Moghetti P, Escobar-Morreale HF. A study of the hexose-6-phosphate dehydrogenase gene R453Q and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene 83557insA polymorphisms in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(7): 4157-62
 12. White PC. Genotypes at 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 11B1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase loci are not risk factors for apparent cortisone reductase deficiency in a large population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(10): 5880-3
 13. Draper N, Powell BL, Franks S, Conway GS, Stewart PM, McCarthy MI. Variants implicated in cortisone reductase deficiency do not contribute to susceptibility to common forms of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65(1): 64-70
 14. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18(6): 774-800
 15. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(11): 4006-11
 16. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7): 2434-8
 17. Heutling D, Schulz H, Randeve H, Dodt C, Lehnert H. Polycystic ovary syndrome: Prototype of a cardiometabolic syndrome. *Internist (Berl).* 2007; 48(2): 144-53
 18. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352(12): 1223-36

-
19. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41-7
 20. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005; 26(2): 251-82
 21. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(9): 3078-82
 22. Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004; 5(1): 69-76
 23. Ehrmann DA, Schwarz PE, Hara M, Tang X, Horikawa Y, Imperial J, Bell GI, Cox NJ. Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4): 1669-73
 24. Hara M, Alcoser SY, Qaadir A, Beiswenger KK, Cox NJ, Ehrmann DA. Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro(12)Ala polymorphism in the PPARgamma gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 772-5
 25. Urbanek M, Du Y, Silander K, Collins FS, Steppan CM, Strauss JF, Dunaif A, Spielman RS, Legro RS. Variation in resistin gene promoter not associated with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2003; 52(1): 214-7
 26. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006; 19(4): 210-23
 27. Terhorst D. *BASICS Dermatologie.* Urban & Fischer München, Jena 2005.
 28. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140(7): 815-30
 29. <http://www.dermis.net/dermisroot/en/34673/image.htm>; (Stand: 6.3.2007).
 30. Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. 2006 UpToDate (Stand: 13.11.2006)
 31. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 14(1): 109

-
32. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril.* 1992; 57(3): 505-13
 33. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 2002; 17(11): 2858-64
 34. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* 2001; 16(12): 2606-9
 35. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1999; 48(12): 1589-95
 36. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001; 75(1): 46-52
 37. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Offner AH, Schedlowski M, Mann K, Janssen OE. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5801-7
 38. Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M, Kimmig R, Benson S, Balamitsa E, Elsenbruch S. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153(6): 853-60
 39. Ching HL, Burke V, Stuckey BG. Quality of life and psychological morbidity in women with polycystic ovary syndrome: body mass index, age and the provision of patient information are significant modifiers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66(3): 373-9
 40. Hahn S, Benson S, Elsenbruch S, Pleger K, Tan S, Mann K, Schedlowski M, van Halteren WB, Kimmig R, Janssen OE. Metformin treatment of polycystic ovary syndrome improves health-related quality-of-life, emotional distress and sexuality. *Hum Reprod.* 2006; 21(7): 1925-34
-

-
41. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med.* 2008; 26(1): 101-10
 42. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6): 763-75
 43. Herold G. Innere Medizin. Herold, Köln 2005
 44. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22(12): 680-4
 45. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Taschenlehrbuch Humangenetik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2006.
 46. <http://userpage.chemie.fu-berlin.de/biochemie/agerdmann/Blockpraktikum/Seminar/Real-time%20PCR.pdf> (Stand: 05.01.2008)
 47. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150(3): 363-9
 48. Bader K, et al. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 259.Auflage. Walter de Gruyter Berlin, New York 2002
 49. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004; 59(2): 141-54
 50. Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2008; 26(1): 39-44
 51. Tafeit E, Möller R, Rackl S, Giuliani A, Urdl W, Freytag U, Crailsheim K, Sudi K, Horejsi R. Subcutaneous adipose tissue pattern in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003; 228(6): 710-6
 52. Horejsi R, Möller R, Rackl S, Giuliani A, Freytag U, Crailsheim K, Sudi K, Tafeit E. Android subcutaneous adipose tissue topography in lean and obese women suffering from PCOS: comparison with type 2 diabetic women. *Am J Phys Anthropol.* 2004; 124(3): 275-81
 53. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4546-56
-

-
54. Goodarzi MO. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy. *Semin Reprod Med.* 2008; 26(1): 5-13
 55. Legro RS, Kusanman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5): 2134-8
 56. Recabarren SE, Smith R, Rios R, Maliqueo M, Echiburú B, Codner E, Cassorla F, Rojas P, Sir-Petermann T. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan 29 in press
 57. Hughes C , Elgasim M, Layfield R, Atiomo W. Genomic and post-genomic approaches to polycystic ovary syndrome--progress so far: Mini Review. *Hum Reprod.* 2006; 21(11): 2766-75

Anhang Einverständniserklärung

Patientinneninformation und Einverständniserklärung
„PCOS – klinische Bedeutung einer genetischen Prädisposition“

Version 1.3 vom 11.11.2006

Patientinneninformation und Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der klinischen Studie zur Untersuchung der Ursache und Behandlungsmöglichkeit bei Frauen mit übermäßigem Haarwuchs (Hirsutismus = männl. Behaarungstypus bei Frauen)

Sehr geehrte Frau

Name

Geburtsdatum

Zweck dieser klinischen Studie ist es, Ursache und mögliche medizinische Zusammenhänge des unerwünschten Haarwachstums (Hirsutismus) bei Frauen herauszufinden. Es ist bekannt, dass Hirsutismus möglicherweise Vorboten einer späteren diabetischen Stoffwechselerkrankung (Zuckerkrankheit), (ungewollter) Fettleibigkeit und/oder des polyzystischen Ovar-Syndroms (PCO=zystisch veränderte Eierstöcke) sein kann. Herauszufinden, ob dies möglicherweise ererbte Ursachen hat, ist ebenfalls Ziel dieser Untersuchung.

Geplante Maßnahmen: Durch das Ausfüllen eines speziell dafür entworfenen Fragebogens und die Durchführung einiger medizinischer Tests (Body-Mass-Index=BMI, Hormonstatus, DNA-Analyse (separate Einverständniserklärung), LHRH-Test, oraler Glucosetoleranztest, Ultraschall Untersuchung) können wichtige Rückschlüsse auf die Entstehung und zukünftige Entwicklung von Hirsutismus, Fettleibigkeit und PCO-Syndrom gezogen werden. Möglicherweise ergeben sich aus den so gewonnenen Erkenntnissen auch neue Behandlungsmaßnahmen bzw. Vorbeugestrategien gegen unerwünschtes Haarwachstum, Fettleibigkeit und zystisch veränderte Eierstöcke. Die dazu erforderlichen Untersuchungen werden nach Terminvereinbarung (ohne Wartezeit) in der Endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin durchgeführt. Dafür erforderlich ist von allen Teilnehmerinnen die Bereitschaft zu einer Blutabnahme. Kontrollen nach 6 und 12 Monaten sind vorgesehen.

Die erarbeiteten Daten werden streng vertraulich und nur zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Frau Prof. Obermayer-Pietsch (Tel. 0316-385-80253) oder Frau Prof. Kopera (Tel. 0316-385-81817).

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig und ohne anfallende Kosten für Sie.

Einverständniserklärung

Ich habe die Patienteninformation zur geplanten klinischen Studie zur Untersuchung der Ursache und Behandlungsmöglichkeit bei Frauen mit übermäßigem Haarwuchs im Gesicht (Hirsutismus = männlichem Behaarungstypus bei Frauen) verstanden und bin mit den Untersuchungen zu den geplanten Bedingungen einverstanden. Ich wurde von Prof. Obermayer-Pietsch/Prof. Kopera und MitarbeiterInnen mündlich darüber informiert. Meine Teilnahme ist freiwillig.

Datum:.....

Unterschrift:

Name der aufklärenden Fachärztin

Unterschrift des Facharztes



**Information für Genetische Untersuchungen im Rahmen der Studie
„PCO-Syndrom – klinische Bedeutung einer genetischen
Prädisposition“**

(=Untersuchung der Ursache und Behandlungsmöglichkeit bei Frauen mit übermäßigem
Haarwuchs (Hirsutismus=männl. Behaarungstypus bei Frauen))

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Hormonerkrankungen lassen vermuten, dass Träger bestimmter Veränderungen des Erbmateri als rascher oder schwerer erkranken können. Um Risikopersonen erkennen zu können, möchten wir Sie einladen, an einer Untersuchung zur genetischen Disposition des Polycystischen Ovar-Syndroms (PCOS) teilzunehmen. Diese wissenschaftliche Studie soll erbliche Faktoren untersuchen, die zum Ausbruch und zum Schweregrad eines PCOS beitragen können, wie z.B. Polymorphismen des 11 β OHase-Gens oder der 5 α -Reduktase-Gene, die in der hormonellen Regulation der Geschlechtshormone wichtig sind.

Hierfür ist eine einmalige Blutabnahme von etwa 2 ml Vollblut erforderlich, aus dessen Blutkörperchen dann das Erbmaterial in kleinsten Mengen gewonnen und mittels einer PCR-Analyse auf polymorphe Genveränderungen untersucht wird. Die Ergebnisse werden ausschließlich wissenschaftlich und anonymisiert untersucht, eine Übermittlung der Gesamtergebnisse ist geme möglich, individuelle Ergebnisse können nur in Ausnahmefällen mitgeteilt werden.

Untersucht werden insgesamt etwa 500 Personen, die

- ☐ selbst ein klinisches PCOS aufweisen oder in der Familie haben oder
- ☐ bei denen ein PCOS weitgehend ausgeschlossen ist.

Alle Analysen werden an der Medizinischen Universitätsklinik, Klin.Abt. Endokrinologie/ Nuklearmedizin, Labor, Einrichtung für Genanalysen §68 GTG (Laborleiterin: aoUniv.Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch) durchgeführt und entsprechen dem österr. Gentechnikgesetz.

Die Proben werden für 20 Jahre an der Medizinischen Universitätsklinik unter der Verantwortlichkeit der Laborleiterin aufbewahrt und danach vernichtet. Sollten Sie mit der Aufbewahrung von Material nicht einverstanden sein, wird das Material nach Durchführung der in diesem Projekt geplanten Untersuchungen unter Kontrolle der Projektleiterin vernichtet. Der Schutz vor dem Zugriff Unbefugter ist nach dem österr. Gentechnikgesetz sichergestellt. Es erfolgt eine Anonymisierung und Kodierung der Proben mit Verschlüsselung der personenbezogenen Daten. Der Schlüsselcode liegt bei der Studienleiterin für die kommenden 20 Jahre auf.

Die Ergebnisse, die wir in dieser Studie erheben, können in Zukunft für Sie bzw. für Mitglieder Ihrer Familie nützlich sein. Im Falle der Entdeckung wichtiger Erbmerkmale kann es sein, daß wir Sie einladen werden, Ihre Familie näher untersuchen zu lassen. Selbstverständlich ist auch die Teilnahme daran freiwillig und es entstehen Ihnen keinerlei Nachteile, wenn Sie dies ablehnen.

Einverständniserklärung I

Ich habe die umseitige Patienteninformation gelesen und verstanden und bestätige mit meiner Unterschrift meine Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der genetischen Untersuchung. Diese kann ich jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen, zurückziehen.

.....
Name, Geburtsdatum des Patienten

.....
Unterschrift des Patienten

Einverständniserklärung II

Mit einer zusätzlichen Verwendung der anonymisierten Proben für Forschung und Lehre, die sich auch auf andere als das o.g. PCOS bezieht, bin ich einverstanden. Ich kann jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen, diese Einwilligung zurückziehen.

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift des Patienten

.....
Name des aufklärenden Facharztes

.....
Unterschrift des aufklärenden Facharztes

Anhang Fragebögen

CRF „PCOS – klinische Bedeutung einer genetischen Prädisposition“

Version 1. vom 20.11.2006

Patientinnen- Fragebogen

zur Untersuchung der Ursache und Behandlungsmöglichkeit bei Frauen mit übermäßigem Haarwuchs (Hirsutismus=männl. Behaarungstypus bei Frauen)

Name..... Studiennummer.....

Geburtsdatum.....Telefon.....Kontrolluntersuchung 1 – 2 – 3 -

übermäßige Behaarung ja/nein	Wo (siehe Abbildung)	Seit wann?
Haarentfernung mittels Zupfen	Wo?	Wie oft?
Haarentfernung mittels Rasur	Wo?	Wie oft?
Haarentfernung mittels.....	Wo?	Wie oft?
vermehrter Haarausfall ja/nein	Wo?	Seit wann?
Akne ja/nein	Fettige Haut ja/nein	dunkle Hautverfärbung ja/nein
Grösse.....cm		Bauchumfang:
Gewicht.....kg	Gewicht ↑ kg oder ↓.....kg	Hüftumfang:
Begleiterkrankung:		Medikamente:
Zuckerkrankheit ja/nein	Schilddrüsenerkrankung ja/nein	
Erhöhte Fettwerte ja/nein	Hochdruck ja/nein	RR.....
Pille ja/nein welche?.....	Spirale ja/nein welche?.....	
Familienanamnese:	Zuckerkrankheit	Wer? Alter bei Beginn?
	Fettleibigkeit	Wer? Alter bei Beginn?
Anzahl Geschwister:.....	Polycystisches Ovar-Syndrom	Wer? Alter bei Beginn?
Brüder...../ Schwestern.....	unerfüllter Kinderwunsch	Wer? Alter bei Beginn?
	„männlicher“ Haarwuchs	Wer? Alter bei Beginn?
	vermehrter Haarausfall	Wer? Alter bei Beginn?
Schwangerschaftsanamnese:	unerfüllter Kinderwunsch	seit
Schwangerschaftsdiabetes ja/nein	unkompliz. Schwangerschaft	Zahl Jahr
	komplizierte Schwangerschaft	Zahl Jahr
	Fehlgeburt	Zahl Jahr
Zyklusanamnese:	regelmäßig	unregelmäßig
Zyklustag bei Untersuchung.....	fehlender Zyklus seit.....	Menarche.....
Weitere Untersuchungen:		Besonderes:
Hormonstatus ja/nein	Termin:	
LHRH-Test ja/nein	Termin:	
Glucosetoleranztest ja/nein	Termin:	
DNA ja/nein	Blutabnahme/Speichelabnahme	
Ultraschall Ovarien? ja/nein	Ovarien vergrößert ja/nein	PCOS bekannt?ja/nein seit

Datum:.....

Unterschrift:

Name.....Studiennummer.....

Kontrolluntersuchung 1-2-3.....

Bitte bewerten Sie folgende Fragen auf einer Skala von 0=„gar nicht“ bis 10=„sehr stark“

Wie stark beeinflussen folgende Aspekte des PCOS Ihre Lebensqualität?			
Übermäßiger Haarwuchs	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr stark
Fettleibigkeit	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr stark
Unerfüllter Kinderwunsch	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr stark
Während der letzten 4 Wochen:			
Wie zufrieden waren Sie mit Ihrem Sexualleben?	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr
Wie viele sexuelle Gedanken und Fantasien hatten Sie?	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr viele
Wie wichtig ist ein befriedigendes Sexualleben für Sie?	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr
Im Allgemeinen			
Finden Sie sich selbst sexuell attraktiv?	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr
Wie sexuell attraktiv findet Ihr Partner Sie?	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr
Wie befriedigend ist Ihr Sexualleben für Ihren Partner?	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr
Wie stark beeinflusst übermäßiger Haarwuchs Ihr Sexualleben?	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr stark
Macht es Ihr Aussehen schwierig, soziale Kontakte zu knüpfen?	0.....	5.....	10.....
	gar nicht	mäßig	sehr

Bitte beurteilen Sie Ihre Haarverteilung anhand der folgenden Bilder und markieren Sie Ihre Bewertung (0=keine Behaarung an dieser Körperstelle)

Name.....Studiennummer..... Kontrolluntersuchung 1-2-3.....