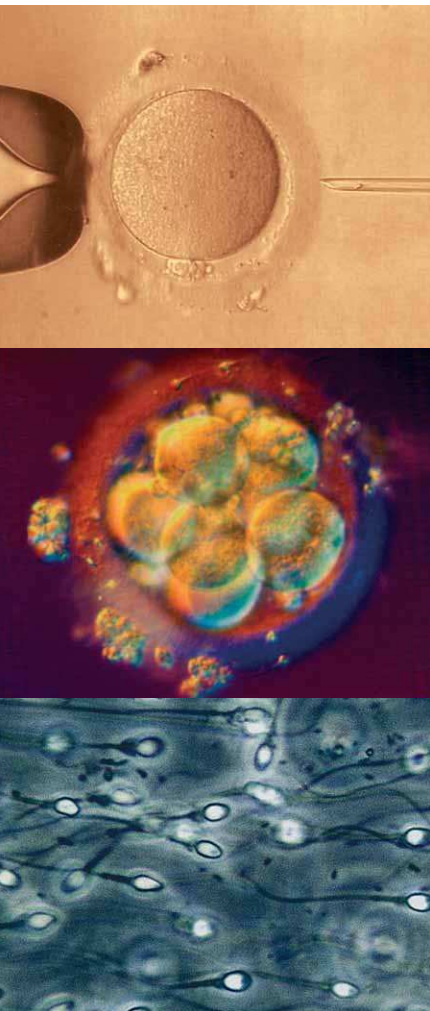


Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## **Funktionelle Androgenisierung des peri- und postpuberalen Mädchens sowie der Frau**

Geisthövel F, Wacker A, Wetzka B

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2008; 5 (1), 21-38*

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

**Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche**

**Offizielles Organ:** AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

# Funktionelle Androgenisierung des peri- und postpuberalen Mädchens sowie der Frau

F. Geisthövel<sup>1</sup>, A. Wacker<sup>2</sup>, B. Wetzka<sup>1</sup>

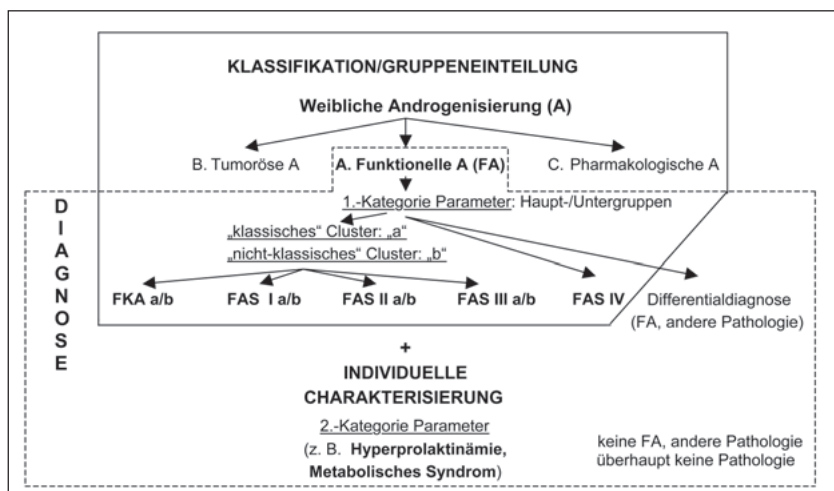
In der vorliegenden Arbeit wird ein neuartiges Nomenklatur-, Klassifikations-, Charakterisierungs- und Diagnosesystem der funktionellen Androgenisierung des peri-, postpuberalen Mädchens und der Frau dargestellt. Der Begriff funktionelle Androgenisierung umfasst dabei „Polyzystisches Ovar-Syndrom“, „Late onset Adrenogenitales Syndrom“ u. a. Einerseits ist mit einer streng definierten Gruppeneinteilung das wissenschaftliche Prinzip der Reproduzier- und Vergleichbarkeit gegeben, andererseits wird durch eine Reihe von Charakterisierungsmöglichkeiten der klinischen Individualität der jeweiligen Patientin Rechnung getragen. Dabei bedient man sich eines klar gegliederten Stratifizierungsverfahrens mit einem klassifizierendem 1. Kategorie-Parameter- (KP-) Cluster und einem individualisierenden Spektrum an charakterisierenden 2. KPn. Die endgültige Diagnose bezieht beides, die Klassifikation und die individuelle Charakterisierung, mit ein. Somit kann jede einzelne, androgenisierende Patientin diagnostisch zugeordnet werden. Daraus ergibt sich ein gruppenspezifischer und individualisierender Therapiealgorithmus.

**Schlüsselwörter:** funktionelle Androgenisierung, PCOS, PCOD, AGS, NC-CAH, Klassifikation, Diagnostik, Therapie, Akne, Hirsutismus, Alopezie, Adipositas, Hyperinsulinämie

**Functional Androgenisation of Peri- and Postpuberal Girls and Women.** This paper presents a novel system of nomenclature, classification, characterisation and diagnosis regarding functional androgenisation of peri- and postpuberal girls and women. The term functional androgenisation comprises current terms, such as „polycystic ovary disease (PCOD)“, „late onset AGS“, etc. On the one hand, a strictly defined group scheme provides the scientific principle of reproducibility and comparability, and on the other hand, a number of possibilities of characterisation guarantees the individuality of the patient in question. A clearly structured mode of stratification with a classifying 1<sup>st</sup> category parameter (CP) cluster and an individualizing spectrum of characterizing 2<sup>nd</sup> CPs is used. The final diagnosis includes both, the classification and the individual characterisation. Therefore, each individual patient with androgenisation can be diagnostically allocated. This leads to the possibility of establishing a both group-specific and individualizing therapeutic algorithm. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2008; 5 (1): 21–38.**

**Key words:** functional androgenisation, PCOS, PCOD, AGS, NC-CAH, classification, diagnostic, therapy, acne, hirsutism, alopecia, obesity, hyperinsulinemia

Die „Androgenisierung“ eines weiblichen Individuums ist durch phäno- und/oder serotypische Abweichungen definiert, die mit männlich-orientierten Charakteristika (z. B. Hirsutismus oder männliche C<sub>19</sub>-Sexualsteroid-Konzentrationen in der Zirkulation) einhergehen. Diese sind im Allgemeinen mit spezifisch weiblichen Störmustern (z. B. Oligomenorrhö, vergrößerte polyfollikuläre Ovarien) wie auch mit reproduktionsmedizinischen Defiziten kombiniert oder können anthropometrischen sowie metabolischen Einflussfaktoren (z. B. Adipositas, Hyperinsulinämie) unterliegen. In einzelnen Fällen können monogenetische Ursachen (z. B. CYP21B Mutation) nachgewiesen werden.



**Abbildung 1:** Kombinierte Stratifikation: Klassifikation/Gruppeneinteilung und Diagnose der weiblichen funktionellen Androgenisierung (mod. nach [3]). FKA: Funktionelle kutane Androgenisierung; FAS: Funktionell Androgenisierendes Syndrom

Der spezifische geno-, sero- und phänotypische Dimorphismus beider Geschlechter hat sich im Verlauf der Evolution vom Schimpansen bis hin zum modernen *Homo sapiens*, die sich über einen unvorstellbar langen Zeitraum von ca. 7 Millionen Jahren erstreckt [1], ausdifferenziert. Schon allein diese Tatsache gibt die bereits oben an-

gesprochene Komplexität *per se* vor, ja zwingt sie geradezu auf. Denn der geschlechtliche Dimorphismus ist Pendant für Attraktivität, Partnerwahl, sexuelles „Investment“, Fortpflanzung und Schutz, aber auch für Selbstverständnis und Identifikation. Demzufolge manifestieren sich auch androgenisierende Dysfunktionen eines weiblichen Individuums in

einem schier unerschöpflichen Kaleidoskop von Kombinationsmustern.

Das hier vorgelegte diagnostische Stratifizierungskonzept ist vollkommen neuartig und findet auch nirgendwo in der diesbezüglichen Literatur eine ähnliche Vorläuferstruktur. Es ist das Ergebnis einer fast 3 Jahrzehnte währenden wissenschaftli-

Eingegangen: 28.12.2007; akzeptiert nach Revision: 19.02.2008

Aus dem <sup>1</sup>Centrum für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF) und dem <sup>2</sup>Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Stadtklinik Baden-Baden.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Franz Geisthövel, Centrum für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), D-79098 Freiburg i. Br., Bismarckallee 7f; E-Mail: geisthoevel@t-online.de

chen und klinischen Auseinandersetzung mit endokrinologischen und reproduktionsmedizinischen Fragestellungen zur weiblichen Androgenisierung.

Die Androgenisierung des peri-, postpuberalen Mädchens und der Frau wird ätiologisch und pathogenetisch in 3 Bereiche (Abb. 1) unterteilt [2, 3]:

#### A. Funktionelle Androgenisierung (FA)

##### B. Tumoröse Androgenisierung

- Ovar: z. B. Arrhenoblastom, Leydig-Zell-Tumor [4]
- Nebennierenrinde: z. B. Karzinom

##### C. Pharmakologische Androgenisierung (Einzelheiten werden hier nicht erörtert)

- Androgene: z. B.:
  - Testosteron [5] (Intrinsa 300 µg/24 Stunden transdermales Pflaster)
  - Dehydroepiandrosteron (DHEA: z. B. Natrol, USA) [6]
- Anabolika [7]
- Progestagene mit partieller Androgenwirkung: Derivate von Nortestosteron (Norethisteron-/Norgestrel-Gruppe) [8, 9]
  - Monosubstanzen: z. B.:
    - + Norethisteronacetat (Primolut®-Nor-5-Tabletten)
    - + Levonorgestrel (Microlut®)
    - + „3-Monats“-Spritze:
      - Norethisteronenantat (Noristerat®)
    - + Gestagenimplantat:
      - Etonogestrel (Implanon®) [10]
    - + Levonorgestrel-abgebendes Intrauterinpressar (Mirena®) [10]
  - Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate: z. B.:
    - + mit Norethisteron (Merigest® Filmtabletten)
    - + mit Norethisteronacetat (Kliogest® N)
- Schilddrüsenhormone: z. B.:
  - + Levothyroxin-Natrium (z. B. L-Thyroxin Henning® 50 Tabletten) [10]
- Antiepileptika: z. B.:
  - + Valproinsäure (z. B. Convulsofin® Tabletten) [11]
- u. a.

Die zahlenmäßig bedeutendsten androgenisierenden Störformen werden unter dem Begriff FA, d. h. unter dem Bereich A, zusammengefasst.

Diese wird im vorliegenden Beitrag mit ihren entsprechenden Dysregulationen und Krankheitsbildern unter Einbeziehung klinischer Grundlagen und sich daraus ableitender diagnostischer und therapeutischer Verfahren ausführlich behandelt.

## Funktionelle Androgenisierung

### **Herkömmliche Definitionen und Bezeichnungen**

Ursprüngliche bzw. herkömmliche Bezeichnungen und Begriffe, welche die FA betreffen, sind folgende:

- „Stein-Leventhal-Syndrom“ (benannt nach den Autoren, die als eine der ersten das Syndrom beschrieben haben) [12]
- „Polyzystisches oder multizystisches Ovar“ (beachte: „poly“ = viel, griechisch; „multi“ = viel, lateinisch; d. h. „poly“ und „multi“ sind semantisch identisch; eine funktionelle Unterschiedlichkeit der Ovarien aus diesen Präfixen herausarbeiten zu wollen, entzieht sich der Logik)
- „Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)“ [13–15]
- „Polycystic ovary disease (PCOD)“ (anglo-amerikanisch für PCOS) [13–15]
- „Late onset Adrenogenitales Syndrom“ („late onset AGS“: mehr deutschsprachiger Begriff) [16]
- „Non-classical congenital adrenal hyperplasia“ („NC-CAH“: anglo-amerikanisch: Synonym des „late onset AGS“) [16, 17]
- „Kryptisches AGS“ (Genmutation/-deletion ohne klinische Symptome)

Wie schon in der Einleitung angedeutet, hat man es bei der FA mit Störformen und Krankheitsbildern zu tun, die eine immense Heterogenität mit mehr kosmetischen Abweichungen einerseits und mit komplexen Erkrankungen andererseits aufweisen [3, 13–18]. Mono- und oligosymptomatische Bilder wechseln mit polysymptomatischen ab. Lediglich ein einzelnes Organ kann beteiligt sein, doch viel häufiger sind mehr als ein Organ, zum Teil sogar zahlreiche Organe involviert. Neben relativ kurzen, intermittierenden Störungen (z. B. pubertäre Akne) liegt aber meist eine längerfristige (z. B. Infertilität), nicht selten, in Kombination mit der Adipositas, auch eine lebenslange

Problematik zugrunde. Zunehmend ergeben sich Hinweise, dass genotypische Veränderungen mit oligo- oder polygenetischen Polymorphismen und Mutationen wie auch Dysregulationen der Transkriptionsabläufe eine Rolle spielen [19]. Diese endogen-hereditären Faktoren sind zusammen mit exogen-umweltbedingten Einflüssen und dem jeweiligen Serotyp (z. B. Hypertestosteronämie) für die Expression des individuellen Phänotyps bedeutsam. Man kann primäre Ursachen von sekundären unterscheiden, wenn es auch vielfach unmöglich ist, im Netzwerk der komplexen Symptomatologie Ursache und Wirkung klar zu diskriminieren. Weiterhin ist zu beachten, dass einerseits mehr dermatologische oder gynäkologisch-endokrinologische, andererseits aber auch internistisch-interdisziplinäre Fragestellungen bestehen.

Daher kann die FA des peri- und postpuberalen Mädchens sowie der Frau unter praktischen Gesichtspunkten des klinischen Alltags keinesfalls – wie bisher gehandhabt – in ein allzu einfaches Diagnostikschema hineingepresst werden. So hat sich beispielsweise auch gezeigt, dass Definition und Diagnose des „PCOS/D“ wie sie vom Rotterdam-Konsensus [15] vorgeschlagen werden, viel zu ausufernd gefasst sind, und dieser Diagnosebegriff nahezu die gesamte Breite der weiblichen Androgenisierung abdeckt [18]. Die Simplifizierung führt zur unspezifischen Generalisierung, in der z. B. die Diagnose „PCOS“ alles und fast nichts bedeutet, einer der herausragenden Kritikpunkte am Rotterdam-Konsensus [3].

Die o. g. herkömmlichen Bezeichnungen und Begriffe werden von den Autoren als ungeeignet angesehen (z. B. der Begriff „PCOS/D“) [3]. Im Folgenden werden jene an den betreffenden Stellen nochmals in Bezug zu der hier dargestellten Klassifizierung und Diagnostik der FA gesetzt, welche die klinisch erforderlichen Gesichtspunkte gerade unter individuellen therapeutischen Aspekten in den Vordergrund rücken.

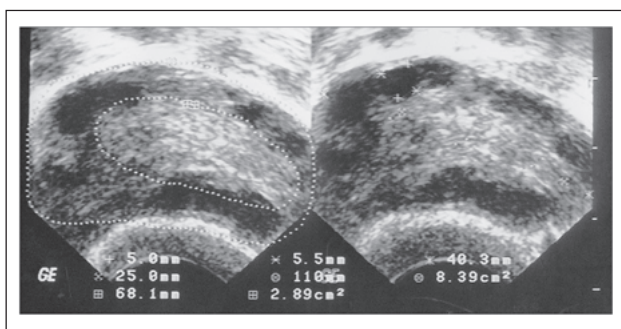
### **Nomenklatur sowie Klassifikation, individuelle Charakterisierung und Diagnose: Einleitung**

Der Logik der vorgegebenen Vielfältigkeit folgend ist die hier vorgeschlagene Klassifikations- und Diag-

nosestrategie mehrschichtig aufgebaut. Es sei an dieser Stelle vermerkt, dass der Begriff „Klassifikation“ synonym für „Gruppierung“, „Gruppeneinteilung“ oder „Gruppenzuordnung“ verwandt wird, und dass „Klassifikation“ und „Diagnose“ nicht gleichzusetzen sind (Abb. 1). Diesem Konzept liegt die Zielsetzung zugrunde, dass eine überall reproduzierbare und klar definierte Klassifikation mit einer bestmöglichen individuellen Charakterisierung verknüpft wird. Die eigentliche Diagnose umfasst beides, sowohl den wichtigsten Anteil der Klassifikation als auch die jeweilige individuelle Charakterisierung einer Patientin. Diese hierarchische Festlegung dient nicht nur klinischen Belangen, sondern ist ferner Grundlage jeglicher Forschung; denn auch für den Bereich der Forschung werden eklatante Schwächen bei den bestehenden Definitionen bemängelt [20].

In der modernen Medizin gibt es bereits bei vielen Fragestellungen und komplexen Krankheitsbildern differenzierte Einteilungs- und Diagnosestratifikationen. Als Beispiele aus der Gynäkologie und Geburtshilfe seien der detaillierte Algorithmus der Pränataldiagnostik [21] oder noch vielmehr die höchst komplexe Klassifikation des Mammakarzinoms [22] genannt. Sich daraus ergebende Therapiestrategien können dann individuell für die einzelne Patientin maßgeschneidert werden.

Die FA des peri- und postpuberalen Mädchens sowie der Frau wird vor allem unter diagnostischen und therapeutischen Gesichtspunkten in 5 Hauptgruppen unterteilt [3]; im Folgenden werden neben der neuen Nomenklatur die einzelnen Gruppenbezeichnungen der herkömmlichen Begriffe genannt:



**Abbildung 2:** Sonographischer Ovar-Score: +2-Ovar: maximaler Durchmesser: 40,3 mm; > 8 Follikel/maximaler Ovarbreite (MOE); Quotient von maximaler Stromaebene (2,89 cm<sup>2</sup>)/MOE (8,39 cm<sup>2</sup>): > 0,3

1. Funktionelle kutane (englisch: cutaneous) Androgenisierung (FKA) (englisch: FCA): ≈ „idiopathisch“ [23], intrakutane Ätiologie; hierunter würde auch eine sich dermatologisch manifestierende Androgenisierung verbergen, die sich durch eine systemische, häufig nicht exakt fassbare, relative Verschiebung des C<sub>18</sub>-/C<sub>19</sub>-Sexualsteroid-Quotienten ergeben könnte, wie dies in der Pubertät und in den späteren peri- und postmenopausalen Lebensphasen in Erscheinung treten kann.
- 2.–5. Funktionell Androgenisierendes Syndrom (FAS):
  - I: ovariell: ≈ „PCOS“, schlanke Patientin, ohne Metabolisches Syndrom (Gruppe 1 des „PCOS“ des Rotterdam-Konsensus) [15]
  - II: adrenal: ≈ NC-CAH bzw. „late onset“ AGS [17]
  - III: Adipositas, Hyperinsulinämie ≈ PCOS, mit Risiko für oder mit bestehendem Metabolischem Syndrom (Gruppe 2 des „PCOS“ des Rotterdam-Konsensus) [15]
  - IV: Funktionelle Androgenisierung, die pathogenetisch nicht in die Gruppe FKA bzw. in die Gruppen FAS I–III einzuordnen ist.

Zusätzlich ist an die umfangreiche Differentialdiagnose (Tab. 1) zu denken. Dies ergibt eine weitere Ebene der individuell möglichen Expression einer androgenisierenden Symptomatik. Hierbei handelt es sich zum Teil um schwere systemische Erkrankungen, deren Symptomenpalette mit jener der FA überlappen kann, wobei die androgenisierenden Symptome von untergeordneter Bedeutung für die jeweilige Erkrankung sind.

## Diagnostische Hilfsmittel

### Überblick

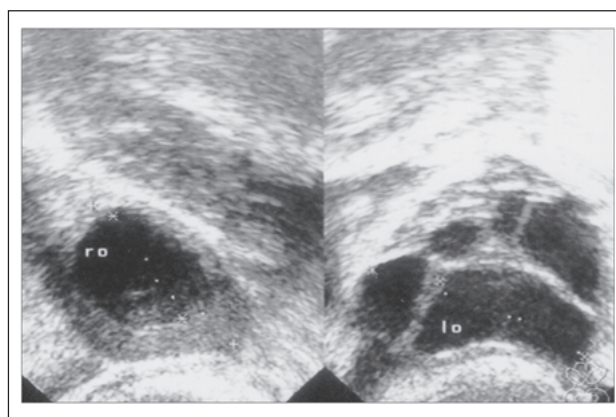
Ein weites Spektrum an

- anthropometrischen (Body-Mass-Index, BMI; abdominale Zirkumferenz, AZ; Quotient des Bauch- zu-Hüft-Umfangs)
- zyklusbezogenen
- sonographischen
- biochemischen und
- metabolischen Parametern steht zu Verfügung.

### Funktioneller sonographischer Ovar-Score

Der vaginalsonographischen Bewertung der Ovarien kommt eine besondere Bedeutung zur Klassifikation, aber auch zur Beurteilung der ovariellen Funktionsreserve zu, auf die im folgenden Abschnitt genauer eingegangen wird.

Aus reproduktionsmedizinisch-endokrinologischer Sicht hat es sich als sinnvoll erwiesen, die Ovargröße und ihre sonographische Binnenstruktur genauer zu charakterisieren. Aus diesem Grund ist von unserer Arbeitsgruppe ein sonographisch-morphologischer Score der ovariellen Funktionsreserve und der konsekutiven Sensitivität auf Gonadotropine entwickelt worden [24, 25] (Tab. 2). Das „0-Ovar“ entspricht der Struktur eines Ovars in der physiologischen, frühen Follikelphase während einer Altersphase um das 30. Lebensjahr; es gibt dabei individuelle, vor allem altersabhängige Schwankungen. Bei den verkleinerten, follikulären –1/–2-Ovarien liegt in aller Regel eine deutlich verminderte primäre Einschränkung ihrer Funktionsreserve vor, wie sie während des Klimakteriums nachzuweisen ist. Letztendlich wird jedes



**Abbildung 3:** Persistierendes polyzystisches Ovar links (lo; rechte Seite im Bild) (> 1/2 Jahr beobachtet); rechtes Ovar: präovulatorischer Follikel (ro; linke Seite im Bild)

**Tabelle 1:** Differentialdiagnose von Dysfunktionen und Erkrankungen mit weiblicher funktioneller Androgenisierung (kein Anspruch auf Vollständigkeit)

Parameter, Dysfunktionen, Erkrankungen	Akne	Hirsutismus	Alopezie	Hyperhidrose	Hyperandrogenämie	Adipositas	Hyperinsulinämie, Glukosetoleranz, Diabetes
Pubertäre Akne	+						
Sjörgen-Larsson-Syndrom	+						
Akne inversa	+						
Schilddrüsendysfunktion		+	+	+	+	+	
Anorexia nervosa		+	+				
M. Cushing		+	+		+	+	+
Cushing-Syndrom		+	+		+	+	+
CAH		+			+		
Pubertas praecox		+	+		+		
MAS		+					
PAIS		+			+		
Effluvium (z. B. postpartal)			+				
Alopecia areata			+				
Alopecia totalis			+				
Anämie, Eisenmangel			+				
Nebennierenrinden-Insuffizienz			+				
PAS			+				
CSTS			+				
Akromegalie				+			
Phäochromozytom				+			
Einfache(s) Adipositas, Übergewicht						+	
Adipositas-Syndrome:						+	
– PLWS							
– Ahlstrom-Syndrom							
– Cohen-Syndrom							
– Carpenter-Syndrom							
T1DM							+
T2DM							+
MODY							+
Leprechaunismus							+
PC-1-Mutation						+	

CAH: Congenital adrenal hyperplasia; MAS: McCune-Albright Syndrom; PAIS: Partial Androgen Insensitivity Syndrome; PAS: Polyglanduläres Autoimmunsyndrom; CSTS: Ectodermal (hypo-anhidrotic) dysplasia (Christ-Siemens-Touraine-Syndrom); PLWS: Prader-Labhardt-Willi-Syndrom; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; MODY: mature onset of diabetes in the young

**Tabelle 2:** Funktionell sonographischer Ovar-Score (mod. nach: [3, 24])

Maximaler Ovar-Durchmesser		Anzahl (Anz) antraler Follikel* pro max. Ovar ebene (MOE)		Quotient von max. zentraler Stromaebene/MOE		Ovar-Score (Σ der Score-Punkte)
mm	Score-Punkte	Anz./mm <sup>2</sup>	Score-Punkte	–	Score-Punkte	
≥ 31	1	≥ 8	0,5	≥ 0,3	0,5	+2
≥ 28 bis < 30	0,5	≥ 8	0,5	< 0,3	0	+1
≥ 25 bis < 27	0	≥ 5 bis < 7	0	–	0	0
≥ 20 bis < 24	-0,5	≥ 3 bis < 4	-0,5	–	0	-1
≤ 19	-1	≤ 2	-1	–	0	-2

\* Follikelgröße: ≥ 4–10 mm

Ovar mit zunehmendem Alter einen Verkleinerungsprozess [26] durchmachen und in den -2-Status zum Zeitpunkt der Menopause gelangen. Ein Ovar-Score von +1, insbesondere von +2 (≈ „PCO“, d. h. ein großes polyfollikuläres Ovar), charakterisiert hingegen hypersensitive Ovarien mit guter bis sehr guter Funktionsreserve. Sie neigen unter Gonadotropintherapie zu einer follikulären Überreaktion mit ovariellen Hyperstimulationssyndrom (oHSS) und bei

einem In-vivo-Verfahren zu einer daraus resultierenden Induktion einer Mehrlingsschwangerschaft [27] (Abb. 2). Von diesen Ovarien müssen echte polyzystische Ovarien differentialdiagnostisch abgegrenzt werden, bei denen man in unterschiedlicher Konfiguration endokrin funktionslose zystische Strukturen über mindestens 2 Menstruationszyklen beobachtet (Abb. 3) oder bereits gleich die Verdachtsdiagnose eines Zystadenoms oder Karzinoms stellen

muss. Dies ist auch ein Argument von mehreren weiteren, das bekräftigt, warum der Begriff „zystisch“ durch „follikulär“ ersetzt werden muss [3].

Die Besonderheit der ≥ 1,5-Ovarien liegt in einer gewissen paradoxen Dysregulation. Einerseits besteht – infolge einer Überrekutierung einer großen Anzahl klein-antraler Follikel – eine basale Hypersensitivität auf Follikelstimulierendes Hormon (FSH). Andererseits ist augenfällig, dass das (immer noch ungeklärte) physiologische Phänomen der uni-follikulären Selektion und Maturation bis hin zum ovulatorischen Follikel ausbleibt. Somit wird eine gewisse fort-dauernde funktionelle Trägheit vorgetäuscht.

#### Biochemische Parameter, Stufendiagnostik

Mit den folgenden biochemischen Parametern, funktionellen Testverfahren und klinischen Befunderhebungen ergibt sich individuell ein

**Tabelle 3:** Labordiagnostik zur Abklärung der funktionellen Androgenisierung: Stufen II und III (mod. nach [29, 30])

#### Stufe II der Labordiagnostik

Indikationen:

- wiederholt pathologische Werte in der Stufe I der Labordiagnostik
- Infertilität
- starke (progressive) kutane androgenisierende Symptomatik, Zyklusstörungen, Adipositas (besonders androide Adipositas), SHBG < 25 nmol/L, unklare Androgenisierung

#### Durchführung

Tag 0 (8.00–9.00 Uhr):

Bestimmung aus einer Serumprobe bestehend aus 3 gepoolten Blutabnahmen:

dabei: nochmalige Kontrolle der pathologischen Werte, meist:

LH, FSH, Östradiol, Progesteron, T, freies T, SHBG, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) und zusätzlich 17-OH-Progesteron (17-OHP), Kortisol (F), Glukose, Insulin sowie die Lipid-elektrophorese;

Oraler Glukosetoleranztest (Dextro® O.G-T. Saft): Glukose-Insulin: 60 (120\*) min  
i.v. ACTH-Test (Synacthen® Injektionslösung, 1 ml langsam i.v.): 17-OHP: 60 min\*\*

#### Stufe III

Indikationen:

- 17-OHP basal (0-Wert): > 30 nmol/L
- 17-OHP post ACTH (1-Wert): > 30 nmol/L
- $\Delta$ 17-OHP (1–0-Wert): > 7,9 nmol/L

CYP21B Gen-Analyse

\* Nach eigenen Erfahrungen reicht der 60-Minutenwert für die gynäkologischen Fragestellungen aus; genauso wird dies durch Moltz [46] berichtet.

\*\* Der Dexamethason- (DEX-) Suppressionstest (2 mg DEX um 22 Uhr über 4 Tage, dann Kontrolle 8–9 Uhr morgens) wird nur dann eingesetzt, wenn die zirkulatorischen Werte der C<sub>19</sub>-Sexualsteroiden (T und/oder DHEAS) im Tumorbereich liegen und differentialdiagnostisch zwischen funktioneller und tumoröser Androgenisierung (vgl. Abb. 1) unterschieden werden soll, also bei: T > 5,2 nmol/L und DHEAS > 18 nmol/L.

ein- bis 3-stufiger Abklärungsweg, und zwar:

#### Stufe I:

– Prolaktin, Thyreoidea-stimulierenden Hormon (TSH), freies Thyroxin (fT<sub>4</sub>), Luteinisierendes Hormon (LH), FSH, Östradiol, Progesteron, Testosteron (T), freies T (fT), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), sex-hormon-bindung globuline (SHBG) und Kortisol.

– Bei androgenetischer Alopezie können noch zusätzlich ein kleines Blutbild, Eisen und Ferritin mitbestimmt werden; hierbei geht es um den Ausschluss systemisch-konsumierender Erkrankungen.

#### Stufe II:

Insbesondere, wenn mehrere bis zahlreiche, und auch schwerwiegendere Symptome vorliegen, wie z. B. kutane androgenisierende Symptome (KAS: Akne vulgaris, Hirsutismus und/oder androgenetische Alopezie), Oligoamenorrhö, Adipositas, bereits pathologische Werte in der Stufe I (s. o.) und/oder eine familiäre Disposition (z. B. Übergewicht, Adipositas), lohnt sich die Durchführung eines sog. „großen Hormonprofils“. Im Nüchternzustand werden ein oraler Glukosetoleranztest (mit Bestimmung von Glukose und Insulin, evt.

auch von Proinsulin) und eine Blutentnahme zur Erfassung der Lipid-elektrophorese durchgeführt; zur Abklärung einer ovariellen oder adrenalen Genese der Hyperandrogenämie (Testosteron, DHEAS) ist die zusätzliche Durchführung eines Adrenokortikotropes Hormon- (ACTH-) Tests [28] sinnvoll (Tab. 3). Ergänzend müssen eine umfassende Anamneseerhebung sowie eine Ganzkörper- und Ultraschalluntersuchung erfolgen.

#### Stufe III:

Bei z. B. deutlich erhöhten DHEAS- oder T-Werten, ausgeprägter KAS, adrenogenitalen Auffälligkeiten (z. B. Klitorishypertrophie) in der Stufe I und/oder pathologischen 17-OH-Progesteron-Werten in den Stufen I und/oder II sollte mit oder nach der Stufe-II-Diagnostik eine molekulargenetische Untersuchung (CYP21) erfolgen.

### Nomenklatur sowie Klassifikation, Charakterisierung und Diagnose im Einzelnen

#### Einleitung

*Hauptgruppen und Untergruppen*  
Mit der hier dargelegten Klassifikation, Charakterisierung und Diagnosestellung wird die gesamte Breite

der FA der Frau „unter einen Hut“ gebracht [2, 3, 31]. Die Schwierigkeit eines solchen umfassenden Konzeptes besteht vor allem darin, einen gut ausgewogenen Kompromiss zwischen einer überschaubaren Anzahl an Haupt- und Untergruppen einerseits und der Berücksichtigung der mannigfaltigen Individualität jeder einzelnen Patientin andererseits zu bilden.

Die Hauptgruppen werden in je 2 Untergruppen unterteilt. Die Untergruppen „a“ umfassen Patientinnen mit „klassischer“ Symptomatik, welche die bisher wissenschaftlich erarbeiteten Ätiologiekonzepte in „reiner“ Form widerspiegeln, und daher auch einfacher und klarer zu definieren sind. Die Untergruppen „b“ berücksichtigen individuelle Formationen und Konstellationen, die das gängige pathogenetische Konzept der entsprechenden Gruppe nur unvollständig erfüllen bzw. Übergangs- oder Mischformen darstellen (vgl. Legende Tab. 4). Beide Untergruppen müssen durch genau definierte Parameterbeschreibungen erfasst werden. Somit ist ein striktes und zahlenmäßig limitiertes Klassifikationsprinzip mit der individuellen Variabilität des Symptomspektrums einzelner Patientinnen verknüpft.

#### Hierarchie der Parameter

Die für die Klassifikation notwendigen Einteilungsparameter werden einer gewissen Hierarchie unterworfen. Als 1.-Kategorie-Parameter (1.-KP) werden solche Diagnosefaktoren bezeichnet, die aufgrund ihrer Spezifität geeignet sind, zur Gruppeneinteilung originär beizutragen. Diese 1.-KP bilden für jede Gruppe ein bestimmtes Parametercluster (Tab. 4). Dabei ist zu beachten, dass die gruppenspezifische Eigenschaft der 1.-KP abhängig von der jeweiligen Gruppe ist; so ist ein Anstieg des BMI bei der einen Gruppe (FAS III) determinierend, während der BMI bei einer anderen Gruppe im Normbereich (FAS I) liegen muss oder gar keine Rolle spielt (FKA). Der Normwert jedes Parameters ist genau definiert, wobei diese in der eigenen Arbeitsgruppe durch entsprechende Studien unter Einbeziehung von Kontrollgruppen festgelegt worden sind. In diesem Zusammenhang spielt nicht nur das Qualitätsmanagement der entsprechenden Laboratorien eine besondere Rolle, sondern es muss z. B. auch ganz eindeutig der

**Tabelle 4:** Klassifikation der weiblichen funktionellen Androgenisierung mittels des 1. Kategorie-Parameter- (KP-) Clusters. Dieser Klassifikationsbogen kann individuell für jede Patientin angelegt werden, indem das entsprechende KP-Cluster angekreuzt wird.

Name:		Vorname:		Geb.-Datum:					
1.-Kategorie-Parameter (1.-KP)		1.-KP-Cluster							
		FKA		Funktionell Androgenisierendes Syndrom (FAS)					
				I		II		III	
a	b	a	b	a	b	a	b		
KAS	Akne, Hirsutismus und/oder Alopezie	+	+						
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )				N	N			≥ 25	≥ 25 <sup>k</sup>
LH (IU/L)		N		≥ 8,5		N		≥ 8,5	
LH/FSH		N		> 1,3		N		> 1,3	
Testosteron (T) (nmol/L)		N	N	> 2,08	> 2,08	> 2,08 <sup>b</sup>	N/> 2,08 <sup>b</sup>	> 2,08	> 2,08 <sup>l</sup>
Freies T (pmol/L)		N	N					> 7,3	> 7,3 <sup>l</sup>
SHBG (nmol/L)		N	N					< 25	
FT/SHBG		N	N					≥ 0,2	≥ 0,2 <sup>l</sup>
17-OHP	0	N	N	N	N	> 30 <sup>c</sup>	> 30 <sup>c</sup>	N	N
(nmol/L)	1	N	N	N	N	> 30 <sup>d</sup>	> 30 <sup>d</sup>	N	N
	Δ(1 minus 0)	N	N	N	N	> 7,9 <sup>e</sup>	> 7,9 <sup>e</sup>		
CYP21B <sup>o</sup>	Homozygot	-	-	-	-	+ <sup>f</sup>	+ <sup>f</sup>	-	-
	Heterozygot					+ <sup>g</sup>	+ <sup>g</sup>		
DHEAS (nmol/L)		N	N	N	≥ 9,7 <sup>a</sup>	≥ 9,7 <sup>h</sup>	≥ 9,7 <sup>h</sup>	N	≥ 9,7 <sup>m</sup>
Glukose	0	N	N	N	N	N	≥ 6,1 <sup>n</sup>	≥ 6,1 <sup>j</sup>	≥ 6,1 <sup>k</sup>
(mmol/L)	1	N	N	N	N	N	≥ 8,9 <sup>n</sup>	≥ 8,9 <sup>j</sup>	≥ 8,9 <sup>k</sup>
Insulin	0	N	N	N	N	N	≥ 108 <sup>n</sup>	≥ 108 <sup>l</sup>	≥ 108 <sup>k</sup>
(pmol/L)	1	N	N	N	N	N	≥ 724 <sup>n</sup>	≥ 724 <sup>l</sup>	≥ 724 <sup>k</sup>
Ovar-Score		≤ 1,0	≥ 1,5	≥ 1,5	≥ 1,5	≤ 1,0	≤ 1,0/≥ 1,5 <sup>i</sup>	≥ 1,5	≥ 1,5

KAS: kutane androgenisierende Symptome; LH: Luteinisierendes Hormon; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; SHBG: sex hormone-binding globulin; 17-OHP 0: 17-Hydroxyprogesteron, Basiswert; 17-OHP 60: 17-OHP 60 Minuten (Min) nach Adrenokortikotropingabe (vgl. Tab. 3); DHEAS: Dehydroepiandrosteronsulfat; Glukose 0/Insulin 0: Glukose/Insulin Nüchtern-Basiswert; Glukose 60/Insulin 60: Glukose/Insulin 60 Min nach Glukosebelastung (vgl. Tab. 3); FKA: funktionelle kutane Androgenisierung; FASa: Untergruppe „a“, die durch das für diese Gruppe „klassische“ 1. Kategorie-Parameter-Cluster definiert ist; b: Untergruppe „b“, die durch ein eingeschränktes 1. Kategorie-Parameter-Cluster bzw. durch eine gemischte Konstellation (s. weiter unten) definiert ist; +: der Parameter muss in dieser Gruppe vorliegen; -: der Parameter ist für diese Gruppe ohne Bedeutung; N: Wert im Normalbereich; leere Kästchen: der Wert des Parameters spielt für die Gruppe keine spezifische gruppeneinteilende Rolle.

<sup>a</sup> Ein erhöhter DHEAS-Serumwert in Kombination mit einem FAS Ia/b-Parameter-Cluster wird der Gruppe FAS Ib zugeordnet; diese Konstellation spiegelt einen gemischt ovariell-adrenalen Hyperandrogenämie-Status wider; da die Erhöhung eines DHEAS-Wertes aus therapeutischer Sicht als von geringerer Bedeutung als das FAS-I-Cluster eingestuft wird, erfolgt die Zuordnung zu FAS Ib;

<sup>b-h</sup> Entweder „b“, „c-f“, „d, e, g“, „e, g“ oder „h“ ist für die Einordnung in die Gruppe FAS II (s. auch unter „n“) notwendig; es muss hierbei berücksichtigt werden, dass die endokrine Konstellation „c-f“, die für die postnatal auftretende „classical adrenal hyperplasia“ (CAH) typisch ist, in seltenen Fällen erstmals auch peri- oder postpuberal nachgewiesen wird;

<sup>i</sup> T-Werte von > 2,08 nmol/L, und ein Ovar-Score von ≥ 1,5 werden in Fällen von „c-f“ akzeptiert; eine solche Konstellation spiegelt eine gemischte adrenale-ovarielle Konstellation wider, wobei die erhöhten T-Werte und ein eventuell angehobener Ovar-Score von geringerer Bedeutung vs. dem FAS IIb „c-f“-Cluster eingestuft werden;

<sup>j</sup> Wenigstens einer der Parameter mit dem Index „j“ ist für die Gruppierung in FAS IIIa notwendig;

<sup>k, l</sup> Wenigstens einer der Parameter mit dem Index „k“ bzw. „l“ sind für die Gruppierung in FAS IIIb notwendig;

<sup>m</sup> Ein erhöhter DHEAS-Serumwert in Kombination mit einem FAS IIIa/b-Parameter-Cluster wird FAS IIIb zugeordnet; diese Konstellation spiegelt einen gemischten Status mit metabolischer Dysfunktion und adrenale bedingter Hyperandrogenämie wider, wobei der Erhöhung der DHEAS-Spiegel als ein Wert von geringerer Bedeutung gegenüber dem FAS III-Cluster eingestuft wird;

<sup>n</sup> Dies ist nicht der Fall bei erhöhtem DHEAS und wenigstens einem Parameter mit dem Index „n“ und einem Ovar-Score ≤ 1,0; dann wird die Patientin der Gruppe IIb zugeordnet;

<sup>o</sup> Die CYP21B-Analyse wird als Diagnoseschritt III durchgeführt (s. Tab. 3); wenn eine CYP21 B Mutation/-Deletion nicht nachgewiesen worden ist, sind die erhöhten Werte von 17-OHP 60 und Δ17-OHP (1 minus 0) ohne Relevanz.

funktionelle Zeitpunkt der Blutentnahmen definiert sein [3].

Die schon oben erwähnte individuelle Charakterisierung der Patientin

wird durch die mehr unspezifischen 2.-KP (Tab. 5) erfasst. Dabei handelt es sich um Faktoren oder Symptome, die zwar nicht spezifisch genug für die Gruppeneinteilung, aber durch-

aus für die Gesamtbewertung der Patientin (z. B. Oligomenorrhö, Infertilität) von äquivalenter Wichtigkeit wie die 1.-KP sind. Erstmals in der Literatur findet auch dieser weitere Kunstgriff der „Parameterhierarchie“ Berücksichtigung. Es sei hierbei erwähnt, dass in der vorliegenden Systematik z. B. das Symptom „Oligo-Amenorrhö“ lediglich als 2. KP eingesetzt wird. Dies steht im Gegensatz zum Rotterdam-Konsensus [15], in welchem dem unspezifischen und inhaltlich wenig überzeugenden Begriff „Oligoanovulation“ ein bis zu 50%iger Diagnosewert für das „PCOS“ zukommt [3].

Die wissenschaftliche Basis der Klassifikation, Charakterisierung und Diagnostik wird in Kürze zur Publikation in einem englischsprachigen Journal eingereicht [32]. Im Weiteren sollen die 4 Hauptgruppen der FA, und zwar die FKA und das FAS I–III, ausführlicher dargelegt werden, wobei gleichzeitig auf die therapeutischen Konsequenzen jeder Gruppe eingegangen werden soll.

### Funktionell kutane Androgenisierung (FKA): kutane Form

#### Klassifikation, Diagnostik

Die Patientinnen leiden an einer dermatologisch-androgenisierenden Störung, an sog. kutanen androgenisierenden Symptomen (KAS): Akne vulgaris, Hirsutismus und androgenetische Alopezie [33, 34]. Diese können einzeln oder auch in Kombination, intermittierend (z. B. Pubertätsakne) oder auch lebenslang (z. B. ethnisch bedingter Hirsutismus) auftreten. Die Störformen der FKA stimmen wohl meist mit jenen überein, die in der Literatur mit der Umschreibung „idiopathisch“ versehen werden [23]. Mittlerweile gibt es dank umfangreicher molekularbiologischer Untersuchungen klare Hinweise, dass hier eigene pathogenetische Entitäten vorliegen, die durch intrakutane molekulargenetische Dysregulationen (z. B. 5α-Reduktase, Insulin like growth factor-System, Epidermic growth factor u. v. m.) [19] an den Haarfollikeln und den Talgdrüsen hervorgerufen werden.

Die meist regelmäßig zyklisierenden Patientinnen zeigen üblicherweise normale Hormon- und Stoffwechselwerte; vor allem muss auf den Ausschluss von Dysfunktionen der

**Tabelle 5:** Normbereich der 2.-Kategorie-Parameter der funktionellen Androgenisierung

Parameter	Normbereich	Einheit
Alter	–	Jahre
Menstruationszyklus	≥ 21 ≤ 35	Tage
Acanthosis nigricans	–	–
Sterilität/Infertilität	> 1	Jahre
Prolaktin (mIU/L)	≥ 30 < 425	mIU/L
Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) (mIU/L)	≥ 0,2 ≤ 2,5	U/L
Kortisol	≥ 80 < 690	nmol/L
Triglyzeride	< 150	mg/dl
Cholesterin	< 200	mg/dl
High density lipoprotein (HDL)	> 50	mg/dl
Low density lipoprotein (LDL)	< 160	mg/dl
LDL/HDL	≤ 3,2	–
Very low density lipoprotein (VLDL)	< 25	mg/dl
Blutdruck	< 85/< 135	mmHg

Schilddrüse geachtet werden (Tab. 4, 5). Selbstverständlich kann eine Patientin mit FKA auch Zyklusstörungen, wie z. B. eine Oligo-Amenorrhö aufweisen, ohne dass sich die Gruppenzugehörigkeit ändert. Dies gilt vor allem für die Akne vulgaris bei Adolescentinnen, die auf dem Wege der Anpassung zu einem physiologischen Menstruationszyklus oftmals noch oligomenorrhöische Zyklusmuster aufweisen.

Der sonographische Ovar-Score liegt bei nicht-klimakterischen Patientinnen im Bereich 0 bis ±1 (Tab. 2, 4). Dennoch können gerade auch bei jungen Patientinnen, die eine noch unverbrauchte funktionelle Ovarreserve zeigen, höhere OS-Werte (bis +1,5) auftreten, ja es gibt auch eine nicht kleine Gruppe an Patientinnen, die einen hohen OS-Wert von +2 zeigt, der eigentlich ein klassisches Kriterium für die Gruppen I und II darstellt. Wegen der untypischen Konstellation werden solche Patientinnen dann in die Gruppe FKAb (Tab. 4) eingeteilt.

Für die Einteilung in die Gruppe FKA spielen das Alter der Patientin, vor allem ihre Reproduktionsfähigkeit, keine Rolle. Daher finden sich in dieser Gruppe auch klimakterische und menopausale Patientinnen wieder. Typisch für das späte Klimakterium („late menopausal transition“) und die Postmenopause ist die androgenetische Alopezie im Frontotemporalbereich. Dieser liegt wohl weniger eine funktionelle, als vielmehr eine altersentsprechende, strukturelle Störung der Haarformation, wahrscheinlich eine irreversible

Miniaturisierung des Haarfollikels, zugrunde; hierfür erscheint der Verlust von anagenen Impulsgebern wie Östradiol und Mikronährstoffen (z. B. Zink, Eisen, verschwefelte Aminosäuren) von besonderer Bedeutung zu sein. Auch ein Hirsutismus kann sich erstmals in dieser Lebensphase einstellen. Aus funktioneller Sicht mag eine relative Erhöhung des zirkulierenden  $C_{18}$ -/ $C_{19}$ -Sexualsteroidquotienten eine Rolle spielen, die aber in die Gruppeneinteilung nicht speziell eingeht. Ferner wirken sich auch anthropometrische Veränderungen (BMI) nicht auf die Gruppeneinteilung aus. Das bedeutet beispielsweise, dass eine hirsute Patientin mit einem BMI von 32 kg/m<sup>2</sup>, bei der sich alle anderen Parameter im Normbereich befinden, in der Gruppe FKAA eingruppiert wird.

Weiterhin sollten systemisch-konsumierende Erkrankungen, Eisenmangelanämie oder Intoxikationen durch Umweltgifte (z. B. Chlorakne) wie auch aggressive kosmetische Hautbehandlungen (z. B. Haarfärbverfahren, extremes Föhnen, Pferdeschwanz, Epilieren u. ä.) und andere differentialdiagnostische Fragestellungen ausgeschlossen werden (s. Differentialdiagnose, Tab. 1).

**Therapie – ohne Kinderwunsch**  
Therapeutisch kommen konsequenterweise bei der Diagnose „FKA“ zunächst topische Behandlungsverfahren in Frage, da ja mehr eine lokale und weniger eine systemische Ursache vorliegt. Je nach der individuellen Konstellation können aber auch systemische sowie auch Kombinationen von beiden Behandlungswegen

**Tabelle 6:** Indikationen zur topischen oder systemischen Behandlung bei Funktionell Kutaner Androgenisierung (FKA) [2]**Topisch**

- kutane androgenisierende Symptomatik
  - Akne vulgaris
  - Hirsutismus
  - Androgenetische Alopezie
- nur ein Symptom vorliegend
- regelmäßiger Zyklus
- normale Laboranalytik
- kein Wunsch für orale Kontrazeption
- Kontraindikation gegen Sexualsteroid
- Ablehnung gegen systemische Therapie
- in Kombination mit systemischer Therapie

**Systemisch**

- primäre oder sekundäre kutane androgenisierende Symptome
- ein Symptom oder mehrere Symptome
- ausgeprägte Symptomatik
- unregelmäßiger Zyklus
- Hyperandrogenämie u. a.
- Kontrazeptionswunsch

zum Einsatz kommen [35] (Tab. 6–13).

Bei fettigem Hauttyp (Tab. 7) bieten sich desquamative Wirkstoffe wie Benzoylperoxid und Azelainsäure an, bei mehr trockenem Hauttyp wäre eher eine Östrogentherapie (17 $\alpha$ -Estradiol) anzuraten. Wenn eine hartnäckige Akne, vor allem eine Akne III<sup>o</sup>, bzw. eine papulo-pustulöse Akne besteht, sind Mono- oder Kombinationstherapien mit Vitamin-A-Säure (Tretinoin, Isotretinoin) bzw. mit einem Antibiotikum (z. B. Mino-cyclin, Erythromycin) notwendig. Dabei sind durchaus auch systemische Applikationswege, in einigen schwer angehbaren Fällen auch als Langzeittherapie notwendig. Bei der Vitamin-A-Säure-Therapie ist auf eine strenge Kontrazeption wegen des teratogenen Effektes zu achten. Im Zustand nach Tubenkoagulation oder in der Menopause kann allerdings diese Therapieform ohne Bedenken eingesetzt werden.

Für den Hirsutismus (Tab. 8), der durch eine gesteigerte Anagenphase (aktive Wachstumsphase) des Haarzyklus mit Vergrößerung des Haarfollikels und Transformation von feinem Vellushaar zu großem pigmentiertem Terminalhaar gekennzeichnet ist, hat sich Eflornithin als wirksamstes topisches Therapieprinzip erwiesen. Die Creme sollte 2-mal/Tag auf die betreffenden Hautpartien aufgetragen werden. Ein solche The-



**Tabelle 7:** Alle FA-Gruppen: Therapieprinzipien der Akne mit Dermatologika (Luderschmidt, C.: persönliche Mitteilung; mod. nach [2])

**Fettiger Hauttyp**

**Papulös (Akne I°–II°)**

- diätetische Maßnahmen
  - Vermeidung von zu fettigen, frittierten Speisen, Schokolade
- Reinigungsgels
  - Chlorhexidingycolat 20%ig 30,0; Tyloso Gel 4%ig 15,0; Seboxol Antifell ad 150
- Benzoylperoxid (z. B. PanOxyl® mild 2,5/–5 Creme; Aknefug®-oxid mild 3 %/–5 %/–10 %)
  - nur auf die affektierten Stellen bis zum Verschwinden der Akne auftragen; Vorsicht: Bleichwirkung auf Kleider!
- Azelainsäure (z. B. Skinoren 15 % Gel)

**Papulo-pustulös, pustulös (Akne II°–III°)**

- in Kombination mit o. g. Therapie allein oder zusätzlich Antibiotika:
    - topisch:*
      - Clindamycin (z. B. Basocin® Akne-Gel)
      - Erythromycin (z. B. Inderm® Gel 2 %/–4 %)
    - systemisch:*
      - Minocyclin (z. B. Skid®/–100 mg)
  - allein oder zusätzlich Vitamin-A-Säure
    - topisch:*
      - Tretinoin (z. B. Cordes® VAS Creme)
    - systemisch:*
      - Isotretinoin 10/20 mg (Roaccutan® 10 mg/–20 mg; initial 0,5 – max. 1 mg KG/d)
- CAVE: Tretinoin und Isotretinoin sind teratogen und sollten, wenn überhaupt, nur unter eindeutiger Indikation, nach entsprechender Aufklärung und unter strengster Kontrazeption Frauen im gebärfähigen Alter verabreicht werden!

**Intermediärer bis trockener Hauttyp**

- 17 $\alpha$ -Estradiol 0,01 (bis 0,6) in Excipial Creme ad 38,0. Die beiden Cremes können auch kombiniert werden, z. B. eine morgens, die andere abends.
- Tretinoin 0,005%ig in Toleriane R.P. ad 38,0

**Tabelle 8:** Alle FA-Gruppen: Therapieprinzipien des Hirsutismus mit Dermatologika (u. a. Luderschmidt, C.: persönliche Mitteilung; mod. nach [2])

- Epilierung
  - manuelle Epilierung
  - Diodenlaser: Erfolgsrate höchstens 25 % (vor einer solchen Behandlung Ausschluss endokriner Ursachen)
- Dermatologika
  - Eflornithin (Vaniqua 11,5 % Creme) (topische Therapiergebnisse nur ungenügend!)

**Tabelle 9:** Alle FA-Gruppen: Therapieprinzipien der Alopezie mit Dermatologika (u. a. Luderschmidt, C.: persönliche Mitteilung; mod. nach [2])

- Morgens (kurze Haare für Wasch- und Föhnvorgang günstiger): Dercap Vital Shampoo mit Aminoxil von Vichy (keine Konzentrationsangabe)
- (Morgens) + abends: Regaine® Frauen-Lösung
- Zusätzliche Östrogentherapie im Rahmen der Indikationsstellung einer Hormontherapie (Östrogenmono-/kombinierte Östrogen-/Gestagentherapie)

rapieform macht natürlich nur für die Anwendung eines begrenzten Therapieareals Sinn.

Minoxidil (Tab. 9) gilt als effektives topisches Mittel gegen die Alopezie,

**Tabelle 10:** Alle Gruppen mit funktioneller Androgenisierung: systemische Therapieprinzipien mit Endokrinologika (Antiandrogene) (mod. nach [2])

- Anti-Androgene (AA)
  - steroidale Dihydrotestosteron-Rezeptorblocker (DHT-RB) (s. Tab.12)
    - Monosubstanzen
    - Kombinationspräparate
  - nicht-steroidale DHT-RB (s. Tab. 13)
  - 5 $\alpha$ -Reduktase-Blocker (s. Tab. 13)
- GnRH-Analoga „Add-back“-Therapie + anti-androgene Kombinationspräparate
- Glukokortikoide

GnRH: gonadotropin releasing hormone

die durch eine Verkürzung der Anagenphase, Miniaturisierung des Haarfollikels und dem Ersatz des Terminalhaares in kaum erkennbares depigmentiertes Haar [33] gekennzeichnet ist. Diese Substanz sollte 2-mal/Tag in die Kopfhaut einmassiert werden. Wenn ein zu starkes Trockenheitsgefühl besteht, kann man dem Minoxidil z. B. etwas Mandelöl zugeben. Das Mittel sollte nach dem Haarwaschen aufgetragen werden.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass in aller Regel die topischen Medikamente von der Kosten-

**Tabelle 11:** Alle FA-Gruppen: systemische Therapie mit Sexualsteroiden: Östrogene mit Dihydrotestosteron-Rezeptorblockern (mod. nach [2])

**Kombinationspräparate mit „natürlichen“ Östrogenen**

**Östradiolvalerat (E<sub>2</sub>V) + Antiandrogene (AA)**

- Indikationen:
- Kutane Androgenisierende Symptome
  - Kein Kontrazeptionswunsch
  - Klimakterium-Menopause
- E<sub>2</sub>V + Cyproteronacetat (CPA) (s. Tab. 12)
  - E<sub>2</sub>V + Dienogest (s. Tab. 12)

**Kombinationspräparate mit „synthetischen“ Östrogenen**

**Äthinylöstradiol (EE) (stärkere Wirkung als E<sub>2</sub>V) + AA**

- Indikationen:
- Kutane androgenisierende Symptomatik I°–III°
  - Kontrazeptionswunsch
  - Zyklusstörungen (Oligomenorrhö)
  - Hyper-T-ämie, Hyper-LH-ämie, Hypo-SHBG-ämie
- EE + CPA (100 % der AA-Wirkung) (s. Tab. 12)
  - EE + Dienogest (40 %) (s. Tab. 12)
  - EE + Drospirennon (30 %) (s. Tab. 12)
  - EE + Chlormadinonacetat (20 %) (s. Tab. 12)

T: Testosteron; LH: Luteinisierungshormon; SHBG: sex hormone binding globuline

ersatzpflicht der gesetzlichen Krankenkassen ausgenommen sind.

Zur vertrauensvollen Führung der Patientinnen, die bei einer FKA mitunter einen extrem ausgeprägten Leidensdruck entwickeln, der sich bis hin zu neurotischen Symptomen ausweiten kann, ist eine offene und transparente Aufklärung von großer Wichtigkeit. Die papulöse Akne vulgaris I°–II° reagiert relativ prompt. Innerhalb von ca. 3 Monaten kann bereits ein voller, durchaus auch ein kurativer Therapieerfolg erzielt werden. Verbesserungen beim Hirsutismus stellen sich oftmals erst nach 6 Monaten ein. Meist kann das Symptom aber nur abgeschwächt werden, ein völliges Verschwinden der störenden Behaarung ist meist nicht möglich. Infolge des Hirsutismus kann es zu erheblichen Identifikationsstörungen kommen; so werden z. B. nicht selten große Teile des Tages mit der Enthhaarung der Haut zugebracht, öffentliche Schwimmbäder gemieden, der Schwimmunterricht ausgelassen oder Partnerschaften aus Angst vor „Entdeckungen“ nicht eingegangen. Die androgenetische Alopezie und ihre Therapie sind mit einem mindestens ebenso stark aus-

**Tabelle 12:** Auf dem deutschen Markt erhältliche Hormonpräparate mit antiandrogenem Effekt\*

Antiandrogen	Östrogen			Mestranol	Präparatename	Firma
	Estradiol-hemihydrat	Östradiolvalerat (EV)	Äthinylöstradiol (EE)			
CPA 2 mg			0,035 mg		Attempta	Ratiopharm
CPA 2 mg			0,035 mg		Bella	Hexal
CPA 2 mg			0,035 mg		Clevia®	Hermal
CPA 2 mg			0,035 mg		Cyproderm	Dermapharm
CPA 2 mg			0,035 mg		Cypronette	Aliud Pharma
CPA 2 mg			0,035 mg		Diane®-35	Bayer Vital
CPA 2 mg			0,035 mg		Ergalea	Taurus Pharma
CPA 2 mg			0,035 mg		Juliette®	Merck dura
CPA 2 mg			0,035 mg		morea®sanol	Sanol
CPA 1 mg		2 mg			Climen®	Bayer Vital
CPA 10 mg					Androcur®-10	Bayer Vital
CPA 50 mg					Androcur®	Bayer Vital/ Jenapharm
CPA 50 mg					Cyproteronacetat-GRY	Gry-Pharma
CPA 50 mg					Virilit	Jenapharm
CPA 50 mg					Androcur®- Depot**	Bayer Vital/ Jenapharm
CMA 2 mg					Chlormadinon 2 mg	Jenapharm
CMA 1 mg			0,05 mg		Neo-Eunomin®	Grünenthal
CMA 2 mg			0,03 mg		Belara®	Grünenthal
CMA 2 mg			0,03 mg		balanca®	Grünenthal
CMA 2 mg				0,05 mg = EE 0,035 mg	Esticia	Hermal
DG 2 mg			0,03 mg		Valette®	Jenapharm
DG 2 mg		2 mg			Climodien® 2/2 mg	Schering
DG 2 mg		2 mg			Lafamme® 2/2 mg	Jenapharm
DG 2 mg		1 mg			Lafamme® 1/2 mg	Jenapharm
DROS 3 mg			0,02 mg		Aida®	Jenapharm
DROS 3 mg			0,02 mg		Yasminelle®	Bayer Vital
DROS 3 mg			0,03 mg		Petibelle®	Jenapharm
DROS 3 mg			0,03 mg		Yasmin®	Bayer Vital
DROS 2 mg	1 mg				Angeliq®	Bayer Vital

\* kein Anspruch auf Vollständigkeit; \*\* dieses Präparat ist das einzige aus der hier vorgelegten Liste von Medikamenten, welches nicht oral, sondern parenteral (i.m.) appliziert wird; CPA: Cyproteronacetat; CMA: Chlormadinonacetat; DG: Dienogest; DROS: Drospirenon

**Tabelle 13:** Funktionelle Androgenisierung (alle Gruppen): systemische Therapie Antiandrogene (AA): Endokrinologika

- Nicht-steroidale Dihydrotestosteron-Rezeptorblocker (DHT-RB)  
Indikationen: Kontraindikation gegen Sexualsteroid, Postmenopause
  - Spironolacton (z. B. Aldactone® 50)
  - Flutamid (z. B. Fugerel® Tabletten)
- 5 $\alpha$ -Reduktase-Blocker  
Indikationen: s.o.
  - Finasterid (z. B. Proscar® Filmtabletten)

geprägten Frustrationspotential verbunden: Der Leidensdruck ist extrem hoch. Mit der meist unbegründeten Vorstellung, womöglich das ganze Kopfhaar zu verlieren, steigern sich die betroffenen Frauen zum Teil in schwere Angstsyndrome hinein. Relative Verbesserungen treten meist erst – wegen der Länge des Haarzyklus – nach 6 Monaten ein, sodass man als Therapeut eigentlich erst

dann den eingeschlagenen Therapieweg hinreichend beurteilen kann. Zudem ist von vornherein auf den symptomatischen Effekt der Therapie hinzuweisen, ein Vermerk, der bedeutet, dass eine eventuelle Verbesserung mit dem Absetzen der Behandlung wieder rückläufig sein wird.

#### Therapie – mit Kinderwunsch

Die geeigneten Kinderwunschtherapieformen unterscheiden sich nicht von jenen, die sich auch sonst etabliert haben. Eine Ausnahme macht die Gruppe FKA dann, wenn die Untergruppe „b“ wegen eines +1,5/+2-Ovar-Scores gewählt worden ist; dann handelt es sich um ein hypersensitives Ovar und es müssen die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen, wie sie unter den Gruppen FAS I und III besprochen werden (Tab. 14, 15), beachtet werden.

#### FAS I – ovarielle Form ohne metabolische Dysfunktionen

##### Klassifikation, Diagnostik

Die schlanken Patientinnen (BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>) leiden an:

- kutaner androgenisierender Symptomatik (KAS) (meist Akne vulgaris bzw. Hirsutismus, seltener androgenetische Alopezie)
- Oligomenorrhö
- Infertilität

Endokrinologisch finden sich:

- ein angehobener LH/FSH-Quotient
- eine Hypertestosteronämie; das SHBG ist nur leicht erniedrigt.
- Die 17-OH-Progesteron-Werte (ACTH-Test) liegen im Normbereich

Die Ovarien zeigen das typische, ausgeprägte +2-Muster (Abb. 1; Tab. 2–5).

Diese Patientinnengruppe ist wohl identisch mit der PCOS-Gruppe 1 (ohne Metabolisches Syndrom) des Rotterdam-Konsensus 2004 [3, 15]. Obwohl noch kein Kandidatengen gefunden worden ist, darf man annehmen, dass Polymorphismen auf morphogenetischer Ebene wirksam werden, die zur Hyperrekritierung einer großen Anzahl klein-antraler Follikel führen. Gleichzeitig besteht im Hilusbereich die typische verstärkte Fibrogenese. Es ist zu vermuten, dass von der großen Anzahl der klein-antralen Follikel ein Faktor freigesetzt wird, der auf zirkulatorischem Wege die chronische, azyklische LH-Anhebung induziert. Diese ist ihrerseits wahrscheinlich für den follikulären Selektionsblock und die fehlende Maturation eines dominanten, zur Ovulation bestimmten Follikels verantwortlich zu machen. Diese interaktive Fehlregulation kann als Ursache dafür angesehen werden, warum beim FAS I ein stets gleichförmiges, azyklisches, anovulatorisches Funktionsgeschehen besteht. Mit zunehmendem Alter ( $\geq 37$  J.), also mit zunehmender Depletion des ovariellen Follikelapparats, nehmen allerdings wie bereits oben erwähnt Ovargröße [26] und Follikelzahl ab. Auch die Testosteronspiegel sinken ab [36], wie ferner sich auch das Zyklusmuster vorübergehend normalisieren kann, ehe dann klimakterische Dysfunktionen überwiegen. Da die „Zysten“ des sog. „PCO“ eigentlich Follikeln entsprechen, die mit dem Ende des Klimakteriums nahezu vollständig verschwunden sind, gibt es in der Menopause kein „PCO“ und auch kein „PCOS/D“ mehr. Sollte allerdings ein Hirsutismus als Residuum bestehen bleiben, geht z. B. ein FAS I in eine FKA über. Dies ist ein Beispiel, das zeigt, wie flexibel und dynamisch diese Klassifikation dem aktuellen Status einer Frau angepasst werden kann, im Gegensatz zu dem eher statisch aufgefassten Begriff des „PCOS/D“ [15].

Während die Gruppe FAS Ia (Tab. 4) die „reine“, „klassische“, in vielen Publikationen [13, 14, 18] beschriebene Ausdrucksform des „PCOS/D“ bei schlanken Patientinnen (ohne Metabolisches Syndrom) repräsentiert, stellt FAS Ib einen Phänotyp dar, bei dem lediglich eine Hyperandrogenämie und ein hoher OS-Status ( $\geq 1,5$ ) als typische Kriterien der Gruppe FAS I obligat sind. Die

Gruppe FAS Ib kann vor allem jenen kritischen Standpunkten gerecht werden, die eine Anhebung des LH und des LH/FSH-Quotienten nicht als zwingend für die Diagnose eines „PCOS/D“ ansehen [15, 20]. Aber auch eine FAS I-Konstellation in Kombination mit einer Anhebung des DHEAS, eines adrenalen  $C_{19}$ -Sexualsteroids, wird in die Gruppe FAS Ib eingeteilt; es handelt sich dabei um eine ovariell-adrenale Mischform [37], bei der aber die therapeutischen Gesichtspunkte mehr von Seiten der ovariellen Aspekte her bestimmt werden (vgl. Legende Tab. 4).

#### *Therapie – ohne Kinderwunsch*

Derzeit gibt es keine kurativen, lediglich symptomatische Therapiemöglichkeiten (s. auch unter FAS III, bzw. Tab. 6–13). Da meist mehrere Symptome zusammenkommen, wie Oligomenorrhö und KAS, ist man, vor allem bei Kontrazeptionswunsch, von ärztlicher Seite geneigt, ein orales Kontrazeptivum (OC) mit antiandrogener Gestagenkomponente (Tab. 11, 12), d. h. ein systemisch wirksames Präparat zu verschreiben. Ohne Kontrazeptionswunsch wären auch solche Präparate angezeigt, die als Östrogenkomponente ein sog. „natürliches“ Hormon beinhalten (Tab. 11, 12). Die Annahme, dass durch eine solche Medikation, besonders durch o. g. OCs eine Progression der pathologischen Ovarialentwicklung aufgehalten werden könne, lässt außer Acht, dass sich das Vollbild des FAS I bereits mit der Pubertät manifestiert hat und in der reproduktiven Phase mehr oder weniger konstant bleibt. Orale Kontrazeptiva supprimieren den hypophysären Gonadotrophen und damit konsekutiv die weitere Maturation der klein-antralen Follikel sowie die Selektion eines zur Ovulation bestimmten Follikels. Nicht jedoch wird die Gonadotropin-unabhängige Regulation des Ovars davon berührt. Diese ist aber für die basale Regulation des ovariellen Follikelpools verantwortlich. Dies ist auch der Grund, warum Patientinnen, die z. B. mehr als ein Jahrzehnt OCs eingenommen haben, damit keinen „Ovarschutz“ erfahren und deswegen auch keineswegs später in die Menopause gelangen. Daher ist gerade bei den definitionsgemäß schlanken Patientinnen der Gruppe FAS I eine kontinuierliche Therapie mit diesen Medikationen nicht unbedingt erforderlich, eine

Aussage, die von den Patientinnen selbst oftmals durchaus begrüßt wird. Obwohl diese Patientinnen mit hoher Wahrscheinlichkeit kein erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom aufweisen, sollte dennoch in regelmäßigen Abständen (z. B. 2×/Jahr) eine sonographische Kontrolle des Endometriums erfolgen, und bei Bedarf eine Abbruchblutung eingeleitet werden. Es gibt aber auch Patientinnen, denen sehr an einem regelmäßigen Zyklusmuster gelegen ist, um sich als Frau fühlen zu können. Dann wird man entsprechend der individuellen Situation ein entsprechendes Hormonpräparat für die Patientin (Tab. 12) auswählen.

Bei ausgeprägtem Hirsutismus, der auf die o. g. Behandlungsmaßnahmen schlecht anspricht, wird häufig zusätzlich Cyproteronacetat (Androcur®-10 Tabletten, Androcur® Tabletten) i. S. des sog. „Hammersteinschemas“ [38] einer antiandrogenen OC-Basistherapie hinzugegeben. Dabei sollte der meist nur geringe Effekt, der erreicht werden kann, mit den Nachteilen einer anhaltend hohen oralen Sexualsteroiddosis („hepatischer First-pass-effect“!) abgewogen werden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass man durchaus frei mit anderen diesbezüglichen Medikationen, vor allem mit topisch wirksamen Substanzen, kombinieren kann, womit man ähnlich positive Effekte wie mit einer massiven Erhöhung der CPA-Dosis erzielt. Auch im Falle einer schweren papulo-pustulösen Akne können hier individuelle Kombinationstherapien (inklusive einer systemischen Antibiotikatherapie) zur Anwendung kommen.

#### *Therapie – mit Kinderwunsch Hypersensitivität der Ovarien*

An dieser Stelle sei hervorgehoben, dass die großen polyfollikulären +2-Ovarien (Tab. 2) über eine hervorragende Funktionsreserve verfügen; d. h. dass vom Grundsatz her bei diesen Patientinnen eine gute Fertilität besteht. Diese Aussage steht im Gegensatz zu dem häufig vertretenen Standpunkt, der ein „PCO“ als ein „schlechtes“, therapierefraktes Ovar einschätzt. Die von Patientinnen häufig geäußerte Aussage: „Mir wurde gesagt, ich könne nie schwanger werden“ ist mit einer schweren psychischen Bürde versehen. Nach solchen mitunter missverständlichen Äußerungen ärztlicherseits gehen

**Tabelle 14:** FAS I–IV: Infertilitätstherapie in vivo (mod. nach [2])

Gruppen	Ziele, Indikationen	Maßnahmen
II	Dehydroepiandrosteronsulfat ↓ Testosteron (T) ↓, freies T ↓	Hydrokortison, Prednisolon
III	Gewicht ↓ Hyperinsulinämie ↓	Lebensstil/Ernährungsumstellung; z.B. Metformin, Acarbose
I–IV	(indir.) Hormonstimulation 1. Wahl Clomiphenversager	Clomiphen 50 (100) mg long-term low-dose (lt-ld) FSH → 37,5–50–75 IU/d
	Luteinisierungshormon > 13 U/L high-responder: ≥ 3 ≤ 5 dominante Follikel ≥ 6 dominante Follikel	GnRHA/lt-ld FSH Post-hCG-Follikelreduktion Umwechseln auf ART

GnRHA: gonadotropin releasing hormone Analogon; hCG: humanes Choriongonadotropin; ART: Assistierte Reproduktive Techniken

**Tabelle 15:** FAS I–IV: Infertilitätstherapie in vitro (mod. nach [2])

Gruppen	Ziele, Indikationen	Maßnahmen
III	Gewicht ↓ Hyperinsulinämie ↓	{ Lebensstil/Ernährungsumstellung, Anti-Adipositas z. B. Metformin, Acarbose, u. a.
I–IV	GT high-responder (> 5 dom. Fol.)	
		vorsichtige kIVF- oder ICSI-IVF-Therapien: – FSH-Dosis: 70–100 (< 150) IU/d – hCG-Auflösung: bei dom. Follikel > 14 < 18 mm – hCG-Dosis: > 4000 < 5000 IU – 2-PN-Zellen-Kryokonservierung ohne aktuellen Embryotransfer – ∅ hCG in der Lutealphase In-vivo-Maturation der Oozyten + kIVF- oder ICSI-IVF-Therapie

GT: Gonadotropine; kIVF: konventionelle In-vitro-Fertilisation; ICSI: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; hCG: humanes Choriongonadotropin; 2-PN-Zellen: 2-pro nucleoli-Zellen (= unter Befruchtung stehende Eizellen im sog. Vorkernstadium)

immer wieder Patientinnen von der falschen Vorstellung aus, dass sie „keine Kinder bekommen“ könnten, und diese Fehlvorstellung hängt nicht selten während vieler Jahre wie ein „Damoklesschwert“ über ihnen. Wenn man die hohe Sensitivität der Ovarien auf exogene Hormone [27] bei der Diagnosestellung ausreichend berücksichtigt, sind gute Erfolge zu erzielen, ohne dass höhergradige Mehrlingsschwangerschaften oder ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (oHSS) auftreten müssen (vgl. die Ausführungen unter FAS III; Tab. 14, 15).

#### Clomiphen:

Zunächst kann mit einer Clomiphen-therapie begonnen werden. Bei Oligo-Amenorrhö ist es durchaus sinnvoll, die Blutung mit einem Hormonpräparat aus der Gruppe der OCs auszulösen, mit einem kostengünstigen Präparat wie z. B. Femranette AL mikro (Ethinylöstradiol 0,03 mg; Levonorgestrel 0,15 mg). Darunter sinken selbstverständlich die LH-Spiegel ab, welche aber meist nach Absetzen des OCs relativ schnell wieder ansteigen. Es wird dann

Clomiphen 50 mg vom 2.–6. Zyklustag (ZT) verabreicht, d. h. früh im Zyklus, sodass trotz der langen Halbwertszeit des Clomiphens sein anti-östrogener Effekt am Endometrium und an der Zervix nicht mehr wirksam wird. Sehr häufig blockiert ein konstant angehobenes LH die Selektion eines dominanten Follikels, und man macht zuverlässig die Beobachtung, dass erst mit spontanem Absinken des LHs die follikuläre Selektion zustande kommt. Nicht selten muss aber die Clomiphentherapie abgebrochen werden; wahrscheinlich ist die Anhebung des LHs der Hauptgrund für die häufig beschriebene sog. „Clomiphenresistenz“ in dieser Gruppe von Patientinnen.

#### Gonadotropine in vivo:

Nach erfolglosem Einsatz von Clomiphen ist eine Gonadotropintherapie (z. B. mit rekombinantem FSH) angeraten. Hierbei muss darauf geachtet werden, dass angesichts des +2-Ovarstatus (Tab. 2) eine Hypersensitivität der Ovarien mit hohem Risiko zur Induktion einer höhergradigen Mehrlingsgravidität und des oHSS besteht. Bei den In-vivo-Verfahren

sollte eine vorsichtige „low-dose“ (Start mit 37,5 IU/Tag; stufenweise geringer Dosisanstieg) long-term (> 15 Behandlungstage) rFSH-Therapie gewählt werden [27]. Wenn hierunter eine bifollikuläre Selektion und Maturation überschritten wird, kann eine präovulatorische Follikelreduktion mit Oozytenaspiration zum Einsatz kommen. Man sollte schon vor dieser Therapie die Patientinnen darauf vorbereiten, dass sich diese relativ lange hinziehen (durchaus > 30 Tage) und in Kombination mit einer Insemination, oder wenn eine Kostenübernahme seitens der Krankenkassen ganz ausbleibt, kostenaufwändig sein kann. Aufgrund des relativen zeitlichen und finanziellen Aufwands wird man die Anzahl solcher In-vivo-Zyklen relativ gering halten.

#### In-vitro-Verfahren: assistierte reproduktive Techniken (ARTs):

Alternativ sind daher auch die In-vitro-Verfahren (IVF-ICSI/IVF) sinnvoll, da sie leichter zu steuern sind und eine höhere Erfolgsrate als die In-vivo-Zyklen aufzeigen. Durch eine initiale rFSH-Dosierung von < 100 IU/d und den Transfer von maximal 2 entwicklungsfähigen Embryonen [24] ist der Entwicklung eines oHSS wirksam vorzubeugen bzw. das höhergradige Mehrlingsrisiko auszuschließen. Zu beachten ist, dass die Dosispielräume bei +2-Ovarien sehr eng sind, und ein Dosisanstieg von < 20 Einheiten/Tag häufig ausreichend ist bzw. nicht überschritten werden sollte. Scheint dennoch nach der Oozytenaspiration die Entwicklung eines oHSS höchst wahrscheinlich, ergibt sich die Indikation für eine Kryokonservierung von allen als entwicklungsfähig prognostizierten 2-PN-Zellen (Z-Score 1–3) ohne aktuellen Embryotransfer (ET). Denn im Falle einer nachfolgenden Schwangerschaft könnte die bereits bestehende ovarielle Überstimulation noch weiter angeheizt werden und sich ein oHSS ausbilden. Mit dieser prospektiv-individuellen Vorgehensweise kann die oHSS-Rate auf < 0,5 % reduziert werden. Wir gehen von einem klinisch relevanten, stationspflichtigen oHSS dann aus, wenn ein Hämatokritwert von 42 % überschritten wird.

Der ET kann in einem nicht oder milde stimulierten Folgezyklus nachge-

holt werden. Durchaus bietet sich auch eine „Hormonersatztherapie“ mit natürlichem Östrogen zur Proliferation des Endometriums gefolgt von der zusätzlichen Gabe von Progesteron zur Transformation des Endometriums an. Eine solche „endometriale“ Therapie kann auch mit einem GnRH-Analogon oder -Antagonisten kombiniert werden.

#### In-vivo-Maturation, ART-Verfahren:

Bei den seltenen, nicht therapeutisch in den Griff zu bekommenden ART-Zyklen im Falle des FAS I oder III kann ein In-vitro-Maturations-Verfahren mit anschließenden ART-Maßnahmen die einzig verbliebene Therapiemöglichkeit sein [39]. Allerdings ist die Erfolgsrate dieser Methodik nach wie vor relativ gering [von Wolff, persönliche Mitteilung, 2007], die epigenetischen Einflüsse der prolongierten extrakorporalen Maturation sind nicht ausreichend bekannt.

### **FAS II – adrenale Form**

#### *Diagnostik, Klassifikation*

Die Patientinnen dieser Gruppe ähneln phänotypisch jenen des FAS I. In der Gruppe FAS IIa finden sich klassischerweise

- keine Anhebung des LH/FSH-Quotienten,
- erhöhte T- oder DHEAS-Spiegel,
- keine metabolischen Störungen,
- die Ovarien zeigen zumindest bei jüngeren Patientinnen den sonographischen Ovar-Score 0 bis +1; im reproduktionsmedizinisch vorgeückten Alter auch Ovarien mit sonographischen „Minus“-Stadien; kutane androgenisierende Symptome und der BMI spielen zur Gruppeneinteilung keine Rolle, sie wirken aber für die Gesamtdiagnosestellung gleichwertig mit (Abb. 1; Tab. 2–5).

Prinzipiell lassen sich 2 unterschiedliche pathogenetische Formen der adrenalen Hyperandrogenämie unterscheiden:

- Hyper-DHEAS-ämie: das zirkulierende DHEAS entstammt nach gängiger Lehrmeinung nahezu ausschließlich aus der Nebennierenrinde [37, 40]; die isolierte Anhebung des DHEAS kann bisher mit keiner Mutation/Deletion eines bekannten, die adrenalen Enzyme kodierenden Gens erklärt werden [37]; es könnte aber mög-

lich sein, dass erhöhte DHEAS-Spiegel weniger eine adrenale Überproduktion/Sekretion des DHEA anzeigen, als vielmehr Ausdruck einer verstärkten Aktivität der adrenalen oder hepatischen DHEAS-Sulfotransferase sind [37]; wie dem auch sei: funktionell erhöhte DHEAS-Spiegel lassen sich in jedem Fall sehr gut durch Dexamethason/Glukokortikoide supprimieren [41, 42].

- *CYP21B* Mutation/Deletion (weitere Gendefekte mit *CYP11-* oder *CYP17*-Mutationen gehören mehr in den pädiatrischen und internistischen Bereich und werden hier nicht dargestellt): der pathogenetische Hintergrund soll im Weiteren detaillierter erörtert werden.

Für den klinisch tätigen Gynäkologen ist eine Enzymstörung als Folge einer *CYP21B* Mutation/Deletion immer dann von besonderer Bedeutung, wenn diese zu einer Erhöhung der zirkulierenden Androgenisierungsspiegel führt. Man unterscheidet die „classical congenital adrenal hyperplasia“ (classical CAH) von der „non-classical CAH“. Die „classical CAH“ (im deutschen Sprachgebrauch auch als „Adrenogenitales Syndrom“ [AGS] bezeichnet), das Vollbild der Enzymstörung, wird neonatal erfasst, und die betroffenen Neugeborenen von pädiatrischer Seite mit einer Gluko- (evt. auch Mineralo-) Kortikoid-Therapie eingestellt [16]. Betroffene weibliche Neugeborene mit intersexuellem äußeren Genitale werden im Kleinkindalter auch plastisch-chirurgisch versorgt. Der Erkrankung liegt eine schwere Enzymschwäche oder sogar ein kompletter Aktivitätsverlust des defekten *CYP21B*-Enzyms (21-Hydroxylase) aufgrund einer homozygoten *CYP21B* Mutation/Deletion zugrunde. Der ACTH-Test zeigt einen Anstieg des basalen 17-OHP von > 30 nmol/L (Tab. 4) [28].

Bedeutsam ist die „non-classical CAH“ (NC-CAH), die auch als „late onset CAH“ (bzw. als „late onset AGS“) bezeichnet wird. Es besteht im Vergleich zur „classical CAH“ eine geringere Aktivitätsabschwächung des *CYP21B*-Enzyms, wobei neben homo- auch heterozygote *CYP21B* Mutation/Deletionen ursächlich sein können, je nachdem, wie stark sich die Genstörung auf der Enzymebene

auswirkt. Solche Patientinnen fallen durch eine frühkindliche („late onset“) schwere Androgenisierung mit Pseudopubertas praecox auf; beim Mädchen kommt eine Androgenisierung des äußeren Genitales (adrenogenitales Syndrom!) hinzu; für beide Geschlechter ist – unbehandelt – der Minderwuchs infolge des frühzeitigen Epiphysenschlusses aufgrund des Androgenexzesses von Bedeutung. Diagnosestellung und Therapie des NC-CAH sollten bereits von pädiatrischer Seite und nicht erst peri/postpubertär von gynäkologischer Seite erfolgen. Im ACTH-Test zeigt sich ein Anstieg des stimulierten 17-OHP von > 30 nmol/L (Tab. 4) [28].

Die Frauenärztin/der Frauenarzt ist in die Primärdiagnostik einbezogen, wenn die enzymatische Aktivitätsabschwächung so milde ist, dass sie erst peri- und postpubertär phänotypisch zum Ausdruck kommt, wie dies einleitend dargestellt worden ist. Meist handelt es sich um einen Heterozygotenstatus, es kann aber auch in sehr seltenen Fällen ein Homozygotenstatus vorliegen, wobei der genetische Defekt von so geringer Ausprägung ist, dass er sich nur wenig auf enzymatischer Ebene auswirkt. Peri-/postpubertär treten androgenetische Symptome wie Akne vulgaris, Hirsutismus und/oder androgenetische Alopezie (KAS) sowie Zyklusstörungen unterschiedlicher Schweregrade auf. Sind die Androgenkonzentrationen hoch, kann es über zentrale Feedback-Mechanismen je nach der zeitlichen Korrespondenz mit der Pubertät zur sowohl primären wie sekundären Amenorrhö kommen, die dann meistens normogonadotrop ist. Typisch ist, dass im ACTH-Test das  $\Delta 17\text{-OHP}$  > 7,9 nmol/L liegt (Tab. 4) [28]. Veränderungen des externen Genitales liegen bei der üblichen leichten bis mäßigen Erhöhung der  $\text{C}_{19}$ -Sexualsteroiden nicht vor. Besteht allerdings eine heterozygote oder homozygote *CYP21B* Mutation/Deletion mit etwas stärkerem Aktivitätsverlust, kann es zu einer deutlichen Anhebung des Testosterons und konsekutiv zu einer Klitorishypertrophie kommen. Diese Veränderung hat aber nichts mit dem kongenital angelegten intersexuellen Befund bei der klassischen CAH postnatal oder bei der sekundär auftretenden Vermännlichung des äußeren Genitales bei zu spät oder nicht

sachgerecht diagnostizierter NC-CAH im Kleinkindalter zu tun. Ebenso wenig ist zu erwarten, dass die Nebenniere hyperplastisch wird. Insofern sollten die verwirrenden Begriffe „late onset“ oder „cryptic AGS“ sowie „NC-CAH“ für die peri- und postpubertär erstmals manifest werdende, adrenale Hyperandrogenämie nicht mehr verwandt, sondern durch den Begriff FAS II alterskonsekutiv ergänzt werden, und zwar:

- neonatal: CAH
- Kleinkindalter: NC-CAH
- peri- und postpubertär: FAS II

Es sollte aber berücksichtigt werden, dass der ACTH-Test peri- und postpubertär nur selten ein pathologisches Ergebnis zeigt. Dennoch sollte er in dem hier vorgeschlagenen Abklärungs-Algorithmus obligater Bestandteil sein, denn aus dem Ergebnis resultiert die mögliche Entscheidung für eine Genanalyse, deren Ergebnis ihrerseits therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen kann (s. weiter unten). Es sei erwähnt, dass in einigen wenigen Fällen peri- und postpubertär eine endokrine CAH- oder NC-CAH-Konstellation erstmals in Erscheinung tritt (Tab. 4). Offensichtlich sind auch ausgeprägtere enzymatische Schwächen mit hohen 17-OHP-Werten nicht immer mit den bekannten somatischen kongenital-neonatalen bzw. frühkindlichen Störmustern assoziiert. Daher kann gerade für diese eigentliche endokrine „late-onset“-Form die Nomenklatur FAS II bestehen bleiben.

Weiterhin ist zu betonen, dass ein Heterozygotenstatus des *CYP21*-Gens zu einem hohen Prozentsatz (23 %) in einer normoandrogenämischen Kontrollgruppe von ovulatorischen Frauen auftritt und auch in den anderen Gruppen relativ oft anzutreffen ist. Am häufigsten wird ein Del*Cyp21B* mit 18 % (Kontrolle: 10 %) gefunden, gefolgt von Val281Leu mit 8 % (Kontrolle: 4,5 %) [43]. Im ACTH-Test erkennt man bei den 17-OHP-Werten keine Auffälligkeiten, d. h. es besteht durch die Mutation/Deletion keinerlei Auswirkung auf das adrenale Enzymsystem. Daraus ergibt sich, dass der „einfache *CYP21B*-Heterozygotenstatus“ keinesfalls als singulärer Definitionsmarker dieser Gruppe gelten kann und daher als 1.-KP für die übrigen Gruppen keine Rolle spielt (Tab. 4).

#### Therapie – ohne und mit Kinderwunsch

Die klassische Therapie wäre eine Behandlung mit Prednisolon (z. B. 5 mg abends), Hydrokortison (z. B. 10 mg abends) oder Dexamethason (z. B. 2,5 mg abends) [41, 42] (vgl. auch Tab. 6–15). Auch hier sind alle relevanten Verfahren individuell kombinierbar, sowohl ohne als auch mit Kinderwunsch.

Zu erwähnen ist, dass bei Nachweis einer *CYP21B* Mutation/Deletion bei Patientinnen mit Kinderwunsch ebenfalls der Partner entsprechend untersucht werden sollte, da bei Vorliegen einer *CYP21B* Mutation/Deletion auch beim Partner dann ein klassisches CAH mit einer schweren Androgenisierung eines weiblichen Föten droht. Eine solche Entwicklungsstörung kann auch infolge einer Compound-Konstellation entstehen, d. h. wenn beim Partner eine Mutation/Deletion auftritt, die nicht mit jener der Partnerin übereinstimmt. Bei Schwangerschaft sollte in solchen Fällen die Patientin frühzeitig mit Dexamethason (plazentagängig: Bremsung der fötalen adrenalen  $C_{19}$ -Sexualsteroid-Produktion) therapiert und nach entsprechendem Wunsch der Patientin eine Frühamniozentese mit Bestimmung des Karyotyps und des *CYP21* durchgeführt werden. Bei Vorliegen eines Homozygotenstatus eines weiblichen Föten sollte während der gesamten Schwangerschaft Dexamethason verabreicht werden. Auf diese Weise lässt sich eine schwere intersexuelle Malformation des äußeren Genitales verhindern bzw. das Ausmaß reduzieren [44]. Allerdings muss hier vermerkt werden, dass die Indikation zu und der Beginn mit dieser Therapie zu einem Zeitpunkt getroffen wird, bei dem noch gar nicht abgeklärt werden kann, ob diese Therapie überhaupt notwendig ist. Insofern muss ein solches Therapieverfahren immer noch als „wissenschaftlich“ deklariert werden. Umso mehr muss die gesamte Therapie mit der Patientin ausführlich besprochen und das Aufklärungsgespräch dokumentiert werden. Weiterhin wird dringend empfohlen, nach Rücksprache mit der Patientin ihre Daten an die Zentrale Koordinierungsstelle der Universitätskinderklinik Erlangen zu melden.

#### FAS III – funktionelle Androgenisierung, Adipositas und Hyperinsulinämie (Metabolisches Syndrom)

##### Diagnostik, Klassifikation

In der FAS-Gruppe III sind Patientinnen mit einem vielschichtigen Beschwerdebild, an dem zahlreiche Organe, vor allem Ovar, Pankreas, Leber und Fettgewebe beteiligt sind (Abb. 1), subsumiert. Wenn das Symptom Adipositas schon in der Kindheit auftritt („early onset obesity“), ist in aller Regel mit einem schwer therapierbaren, lebenslangen Krankheitssyndrom zu rechnen. Eine polygenetische Komponente zusammen mit umweltbedingten Einflussfaktoren wird als Ursache dieses Syndroms angesehen. Neuerdings wird auch eine intrauterine Ursache mit in Erwägung gezogen, da gezeigt worden ist, dass weibliche Mangelgeborene („small for gestational age“, SGA) in Pubertät und Adoleszenz auffällige Zeichen [45] zeigen, die jenen der Gruppe FAS III entsprechen. Bei dieser kommt es in der Pubertät mit und nach frühnormaler Menarche zum Auftreten von Hirsutismus und Oligomenorrhö. Die Adipositas zeigt sich meist im Stadium I<sup>o</sup> mit androidelem Fettverteilungsmuster (abdominale Zirkumferenz > 100 cm). Diese Patientinnengruppe ist wohl identisch mit der PCOS Gruppe 2 (mit Metabolischem Syndrom) des Rotterdam-Konsensus [3, 15]. Im Gegensatz zu den schweren Adipositasyndromen der Differentialdiagnosegruppe (z. B. Prader-Labhardt-Willi-Syndrom) (Tab. 1) bestehen jedoch keine Malformationen oder mentalen Einschränkungen.

Sonographisch finden sich in aller Regel beiderseits +1,5/+2-Ovarien (Tab. 2–5).

Serologisch zeigen sich:

- chronische Anhebung des LH und des LH/FSH-Quotienten
- Hyperandrogenämie (insbesondere Hypertestosteronämie von gesamtem und freiem Testosteron)
- massive Senkung des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG)
- Hyperinsulinämie mit Normoglykämie oder mit gestörter Glukosetoleranz bis hin zum T2-Diabetes [46]
- Dyslipidämie (vor allem Hypertriglyzeridämie, Anhebung des LDL/HDL-Quotienten)

Zu betonen ist, dass ein SHBG-Spiegel von  $< 10$  nmol/L als pathognomonisch für eine Hyperinsulinämie einzustufen ist, da hohe Insulinspiegel zusammen mit einer Adipositas zu einer deutlichen Senkung der hepatischen SHBG-Sekretion führen [47, 48]. Dadurch ergibt sich ein androgenisierender Amplifikations-effekt, indem der Anstieg des freien, biologisch aktiven Testosteron in der Zirkulation additiv zu den basal erhöhten Gesamttestosteron-Konzentrationen hinzukommt. Die chronische Anhebung des LH/FSH-Quotienten zusammen mit der persistierenden polyfollikulären anovulatorischen Reaktion führt zur Infertilität. Auffällig ist, dass dieses Vollbild des FAS III durchaus schon im frühen Frauenalter, sogar schon in der späten Adoleszenz, in Erscheinung treten kann. Es ergibt sich insgesamt ein duale Dysfunktionsstruktur mit aktuellen Störungen aus dem dermatologisch-gynäkologischen Bereich (in der reproduktiven Lebensphase) und mit prospektiven Krankheitsformen (sog. Metabolisches Syndrom) aus dem internistischen Sektor (bevorzugt in der peri- und postmenopausalen Lebensphase). Daher muss der Gynäkologe eine breite Palette an therapeutischen Prinzipien für dieses Syndrom in Abhängigkeit von der individuellen Situation der Patientin bereithalten.

Die Assoziation von Adipositas und Metabolischem Syndrom in dieser Gruppe macht es erforderlich, sich um verschiedene Bereiche des Lebensstils der Patientin zu kümmern. Um darüber gewisse Anhaltspunkte zu bekommen, ist es hilfreich, ein Ernährungsprotokoll (feste Speisen, Getränke) unter Einbeziehung der körperlichen Tätigkeiten über mindestens 10 Tage (einschließlich eines Wochenendes) führen zu lassen. Folgende häufige Auffälligkeiten ergeben sich im gemeinsamen auswertenden Gespräch [eigene Erfahrungen (FG), bisher nicht publiziert]:

- Die Ernährungskomponenten sind relativ einseitig und wenig abwechslungsreich ausgewählt; oft zeigt sich eine Betonung glykämischer und/oder fettreicher Nahrungsmittel; das vielfältige Angebot an zahllosen „gesunden“ Auswegmöglichkeiten oder besseren Alternativen wird kaum genutzt und teilweise als wesensfremd empfunden. Hier spielt der famili-

äre Hintergrund oft eine große Rolle. Auch das soziale Selbstverständnis und die soziale Gruppenzugehörigkeit können sich im Essmuster niederschlagen. Ein vernünftiges Verständnis von „gesunder“ Kochweise liegt häufig gar nicht vor. (Um so bedauerlicher ist es, dass das Schulfach „Hauswirtschaftslehre“ im Lehrplan immer mehr zu kurz kommt.) Eine sinnvolle Tagesstrukturierung fehlt meist.

- Es gibt durchaus eine Reihe von Tagen mit relativ geringer Kalorienzufuhr, dazwischen aber immer wieder einzelne Tage mit Kalorienspitzen, die am Folgetag nicht durch eine korrespondierende Kalorienreduktion kompensiert werden. Die Tage mit erhöhter Kalorienzufuhr werden gerne als „atypische“ Ausnahmen (Geburts-tagsfeier, Familientreffen etc.), die an und für sich ohne Belang seien, eingestuft.
- Das Motiv des „Frustessens“ wird häufig angegeben; Missstimmungen z. B. am Arbeitsplatz, in der Partnerschaft oder bei der Erziehung der Kinder, führen zu unkontrollierten, suchtartigen Zuführen von Nahrungsmitteln, um dysphorischen Stimmungslagen zu begegnen. Das Gefühl des „Ausgenutztseins“, weswegen man sich nun eine Eigenbelohnung verdient habe, übt oftmals einen negativen Einfluss aus. Leider kommt es dann immer wieder zu dem ungünstigen Resultat, dass das bisher Erreichte in der Lebensstilumstellung (erkennbar am Gewichtsverlust) dann als sinnlos empfunden und das ganze Vorhaben gekippt wird.
- Gedankenlose unkontrollierte Kalorienzufuhr kommt auch beim Fernsehen (Snacks, Süßigkeiten) zustande. Insgesamt wird nicht bewusst genug gegessen.
- Bei Ernährungsempfehlungen muss das individuelle Geschmacksempfinden berücksichtigt werden; manchen sagen bestimmte Gemüsesorten nicht zu, und es gibt erstaunlicherweise immer wieder Menschen, die eine Abneigung gegen Obst haben; weiterhin müssen z. B. Obstallergien oder eine Laktoseintoleranz in die Beratung mit einbezogen werden. Patientinnen aus dem ländlichen Raum oder besonders umweltbewusste Personen neigen oft auch dazu,

das Angebot an Gemüse und Obst saisonal und lokal nutzen zu wollen.

- Häufig wird auch argumentiert, dass man beruflich zu stark eingespannt sei, und deshalb nicht ausreichend Zeit zur Verfügung stünde, frische Ware zu kaufen und anzurichten. Eine Erklärung wird auch darin gesucht, dass der Partner nach schwerer körperlicher beruflicher Tätigkeit (z. B. Fernfahrer) abends eine „große, warme“ Mahlzeit, die gemeinsam eingenommen werde, benötige. Auch die Versorgung der Kinder verleite dazu, mehr Nahrung als nötig aufzunehmen. Man traue sich nicht, „Mitbringsel“ am Arbeitsplatz abzulehnen, oder man sei an das Kantinenessen gebunden.
- Besonders wenn unter Hungergefühl Lebensmittel im Supermarkt eingekauft werden, sind schon die Weichen falsch gestellt, indem Gefahr besteht, dass zuviel kalorienreiche Nahrungsmittel zu Hause eingelagert werden, denen man dann nicht widerstehen kann.
- Der Kaloriengehalt der meisten Lebensmittel und Getränke wird häufig unterschätzt, das Ausmaß des Kalorienverbrauchs körperlicher Tätigkeiten in aller Regel überschätzt.
- Relativ schlagartige Veränderungen, z. B. Aufgeben einer Sportart nach Verletzungen oder nach Autounfällen, ohne dass ein kalorienverbrauchender Ausgleich geschaffen worden ist, geht mit Gewichtszunahme einher. Mitunter ergibt sich auch ein *Circulus vitiosus*, in dem sich vor allem Patientinnen mit Adipositas II° und III° befinden. Dieser führt dazu, dass die Patientinnen nicht nur wegen des Übergewichts selbst, sondern auch infolge der Adipositasbedingten Dysfunktionen des Bewegungsapparates (z. B. Knie- oder Hüftgelenkarthrosen) in ihren Bewegungsmöglichkeiten stark beeinträchtigt sind, und sinnvoller Freizeitsport dann gar nicht möglich ist. Den Nutzen einfachster täglicher körperlicher Bewegung (z. B. Treppensteigen statt Benutzen von Fahrstühlen und Rolltreppen) wird insgesamt zu wenig erkannt. Zudem spielen Schamgefühl und Minderwertigkeitskomplexe, sich in der Badeanstalt, im Sportzentrum oder überhaupt sich

**Tabelle 16:** „Gesunde“ Ernährung („good healthy food“) (mod. nach [2])

- Kalorienangepasst (ca. 2000 kcal/Tag; bei Übergewicht: < 1500 kcal/Tag)
- Gesunde Ernährung (leicht, frisch, italienisch, asiatisch-japanisch)
- Fett-reduziert (< 35 % der zugeführten Nahrung/Tag; < 0,5 g/Körpergewicht/Tag)
- Gesunde Fette
  - bevorzugen: – einfach ungesättigte Fettsäuren (z. B. kalt-gepresstes Olivenöl)
  - vermeiden: – tierische Fette (z. B. fettreiche Salamiwurst)
  - gesättigte Fettsäuren (z. B. weiße Bratenfette)
- Komplexe Kohlenhydrate
  - bevorzugen: – Gemüse, Obst (haben „Ballaststoffe“)
  - vermeiden bzw. reduzieren:
    - einfache, glykämische Kohlenhydrate (z. B. Süßigkeiten, Schokolade, Weißmehlprodukte, stärkehaltige Nahrungsmittel wie Kartoffeln, geschälter Reis) (sog. „low carb nutrition“)
- Pflanzliche statt tierische Eiweiße (< 1g Eiweiß/Körpergewicht/Tag)
- Salzarm, wenn ein Bluthochdruck vorliegt
- Vitaminreich
- Spurenelemente: Kalzium (Ca), Zink (Zn), Magnesium (Mg), Eisen (Fe), Selen, Folsäure
- Wenig Alkohol
- Viel Flüssigkeit (stille Mineralwasser, Medium-Mineralwasser: Ca-reich, Na-arm)
- Bewusst essen, ruhig und langsam essen, viel kauen

**Tabelle 17:** Erhöhung des Kalorienverbrauchs: Steigerung der täglichen körperlichen Aktivität im Alltag [2]

- Treppensteigen
  - statt Rolltreppen (z. B. im Kaufhaus, im Bahnhof)
  - statt Fahrstuhl (z. B. an Arbeitsstelle, beim Arzt, beim Amt)
- Einkäufen zu Fuß oder mit dem Fahrrad statt mit dem Auto
- Zwischen Autoparkplatz und Zielpunkt Wegstrecke einbauen
- Steigen Sie ein oder zwei Bus-/Straßenbahnhaltestellen früher aus und gehen Sie den Rest zu Fuß
- Körperliche Inaktivität vermeiden:
  - nicht > 1 Stunde fernsehen
  - nicht zu lange vor dem Computer sitzen
  - nicht zuviel mit dem Auto erledigen
- Gartenarbeit

sportlich betätigend zeigen zu müssen, eine gewichtige Rolle dafür, auf körperliche Bewegung ganz zu verzichten.

- Besonderes Augenmerk verdienen adipöse Frauen, die im reproduktiven Alter noch Virgo sind; hier liegt nicht selten eine Missbrauchsanamnese in der Kindheit oder Adoleszenz zurück.

#### *Therapie – ohne Kinderwunsch*

##### Lebens- und Ernährungsstil

Die Assoziation mit Risiken für ein vorliegendes oder bereits bestehendes Metabolisches Syndrom macht erforderlich, dass man sich in jedem Fall einer Lebensstilumstellung mit moderater Kalorienreduktion, auswegener Ernährungszusammensetzung [49, 50] und körperlicher Bewegung zuwenden sollte. Ein solches Vorgehen muss jedoch mit

der Patientin entsprechend den bereits dargestellten individuellen Vorgaben strukturiert werden (Tab. 16, 17). Man sollte sich dabei im Klaren sein, dass nachhaltige Erfolge in nicht mehr als 5 % erreicht werden. Im Rahmen der ungewollten Kinderlosigkeit kann man sich aber an einem zeitnahen Zielpunkt orientieren, nämlich dem Wunsch nach einem gesunden Kind. Es sollte in der prätherapeutischen Aufklärung darauf hingewiesen werden, dass bei Adipositas insbesondere mit metabolischer Komponente die erzielte Schwangerschaftsrate niedriger [51] und die Abortrate erhöht ist, und zudem das Risiko des Gestationsdiabetes droht [52].

Diese Ausführungen sollen darlegen, dass eine schematisch beratende und therapeutische Vorgehensweise mit dem Ziel, eine Patientin zur Gewichtsabnahme zu motivieren, nicht sinnvoll ist, sondern auch dieser Therapieansatz individuell eingesetzt werden muss. Von vornherein prognostisch ungünstig stellt sich die Situation dar, wenn Patientinnen auf diesbezügliche Anamneseerhebungen aggressiv reagieren, alle möglichen Erklärungen anbieten oder äußern, dass ihnen all diese Ratschläge zu Genüge bekannt seien. Patientinnen müssen letztlich bereit sein, sich einer Veränderung des Lebensstils zu stellen und sich mit ihm zu identifizieren, und sie sollten auch den Willen aufbringen können, eigene, individuelle Gestaltungsstrategien zu gesünderem Ernährungsverhalten zu entwickeln.

Dies kann sogar zu Unverständnis und zu Spannungen innerhalb der Familie (wenn z. B. gewohnte Mahlzeiten von der Patientin ausgelassen werden) und des Freundeskreises (wenn z. B. an Kaffee- und Kuchentreffen nicht teilgenommen wird) führen, in denen die Patientinnen sich „egoistisch“ durchsetzen müssen. Bei Mädchen und Adolescentinnen kommt es natürlich in erster Linie auf das Elternhaus an. Prinzipiell sollte die Pseudokomplexität von sog. Diäten oder diätetischen Tricks auf ein natürliches Maß herunterreguliert werden. Je einfacher die Interventionen strukturiert sind, desto besser, desto geringer auch die Möglichkeit, sich selbst etwas vorzumachen! Im Prinzip kommt es auf die 3 Säulen sinnvoller Lebensweise an (Tab. 16):

- gesunde abwechslungsreiche Ernährung
- kalorienangepasste Ernährung (u. a. sog. „low carb nutrition“ für „Süßesser“ oder „low fat nutrition“ für „Fettesser“)
- Intensivierung körperlicher Bewegung zur Muskelstabilisierung und damit positiver Beeinflussung des Stoffwechsels (vgl. Tab. 17) [2]

Moderate Ziele sollten gesetzt werden, z. B. 5–10 % Gewichtsabnahme in 3–6 Monaten. Dabei muss man sich im Rahmen des komplexen FAS III klar machen, dass lediglich Teilaspekte des Syndroms modulierbar und verbesserungsfähig sind, meist in einer vorgegebenen Sequenz. Am schnellsten und nachhaltigsten reagieren metabolische Dysfunktionen auf eine Gewichtsabnahme: So kommt es relativ rasch zu einer Insulinsenkung, als nächstes treten Trends zur endokrinen Normalisierung (Testosteronsenkung, LH-Senkung) in Erscheinung, die durchaus in Verbesserung von Zyklusstörungen und dann auch in ovulatorische Zyklen einmünden können; eine signifikante Anhebung des SHBG ist erst relativ spät zu verzeichnen. Der Hirsutismus ist nicht selten irreversibel, Spontanovulationen mit nachfolgender Schwangerschaft sind möglich.

##### Medikamentöse Therapie

Der Einsatz von Anti-Hyperinsulinämika (Anti-Diabetika: Metformin, Acarbose, Pioglitazon, Rosiglitazon) ist mittlerweile sehr verbreitet (vgl. auch weiter unten). Auch



an die medikamentöse Senkung mit Statinen (z. B. Atorvastatin) ist zu denken. In einzelnen Fällen besteht auch die Indikation von Anti-Adiposita (Sibutramin, Orlistat). Insgesamt ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem diabetologisch geschulten Arzt sinnvoll.

Bei Oligomenorrhö, androgenisierender Symptomatik und Kontrazeptionswunsch kann – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – der Einsatz von oralen Kontrazeptiva mit antiandrogener Komponente (Äthinylöstradiol mit Dienogest, Cyproteronazetat [CPA], Chlormadinonazetat oder Drospirenon) indiziert sein; wenn kein Kontrazeptionswunsch vorliegt, können die Antiandrogene mit Östradiolvalerat kombiniert werden (Tab. 12). Mit einer solchen Therapie ist allerdings – entgegen der landläufigen Meinung – ein kurativer Effekt auf die dysmorphologische Struktur des +2-Ovars nicht zu erzielen (vgl. unter FAS I – ovarielle Form ohne metabolische Dysfunktionen). Auch wird zu wenig auf mögliche Kontraindikationen, z. B. bei Vorliegen einer Hypertonie, die definitionsgemäß Teil des Metabolischen Syndroms [53] sein kann, geachtet. Der möglichen Entwicklung eines Endometrium malignoms (Adenoakanthoms) [54, 55] kann – zumindest theoretisch – vorgebeugt werden. Hierfür ist aber das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Einzelfall auszuloten, denn eine womöglich Jahrzehnte währende Hormontherapie mit einem oralen Kontrazeptivum aus einer singulären präventiven Indikation heraus sollte wohl überlegt sein. Im Falle von Kontraindikationen gegen orale Kontrazeptiva kann ein Hirsutismus mit Spironolacton, einem 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer oder wohl am besten mit dem nicht-steroidalen Antiandrogen Flutamid [56] (Tab. 13) angegangen werden; dabei ist auf eine strikte Kontrazeption wegen der feminisierenden Wirkung auf männliche Föten zu achten. Eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Therapieprinzipien ist selbstverständlich möglich und auch individuell sinnvoll.

#### Therapie – mit Kinderwunsch

Bei Infertilität (Tab. 14, 15) sollte durch Einsatz der o. g. Maßnahmen zum Ernährungs- und Lebensstil eine optimale Vorbereitung zu reproduktionsmedizinischen Verfahren erfol-

gen. Im Rahmen der vorgegebenen endokrinen und metabolischen Dysfunktionen ist die Rate an Clomiphensensitiven recht hoch. Nur diese scheinen, wenn überhaupt, von einer begleitenden Metformintherapie Nutzen zu haben [57, 58], und wohl auch nur dann, wenn eine gestörte Glukosetoleranz zuvor nachgewiesen worden ist [59]. In jedem Fall sollte an den „off-label-use“ von Metformin gedacht werden und man sollte sich der Verantwortung bewusst sein, wenn diese Therapie auch postovulatorisch bzw. bis in die frühe Schwangerschaft hinein verabreicht wird. Ein teratogener Effekt ist zwar unwahrscheinlich, letztlich aber nicht vollständig ausgeschlossen [60]. Daher sollten Anti-Diabetika (-Hyperinsulinämika) mit der Ovulation abgesetzt, und wieder eingenommen werden, wenn es nicht zur Schwangerschaft gekommen ist. Im Falle einer Schwangerschaft sollte frühzeitig ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden. Bei Gestationsdiabetes ist nach wie vor eine Insulintherapie indiziert.

Die weitere Vorgehensweise bei der Kinderwunschtherapie wurde bereits im Kapitel FAS I ausführlich beschrieben.

#### FAS IV – FA ohne Möglichkeit einer pathogenetischen Zuordnung

Wegen der enormen, oben bereits erörterten Heterogenität ist bei einer ganzen Reihe von Patientinnen die klare pathogenetische Zuordnung nicht möglich. So gibt es z. B. Kombinationen mit FKA, Adipositas, Hyperinsulinämie, CYP21B-Deletion und 0-Ovarien (Tab. 4), die eine klare Einteilung nicht erlauben. Die Diagnose wird unter Nennung der Symptome gestellt. Hier muss ein entsprechend individueller therapeutischer Weg gefunden werden.

#### Differentialdiagnose

Darunter fallen Krankheitsbilder,

- die überlappend Symptome mit jenen aufweisen, die bei der FA bestehen (z. B. „metabolic normal obesity“), und/oder
- mit einem gestörten absoluten oder relativen C<sub>19</sub>-Sexualsteroid-Metabolismus nichts zu tun haben, und/oder
- Androgenisierungssymptome eine nur untergeordnete Rolle spielen und/oder

- klassische endokrine bzw. fertilitätsorientierte therapeutische Behandlungsmethoden nicht in Frage kommen.

Die wesentlichen Dysfunktionen und Krankheitsbilder sind in Tabelle 1 aufgeführt.

#### Berücksichtigung der Individualität bei der Diagnostik

Zusammenfassend wird der Individualität der jeweiligen Patientin in dem gesamten Klassifikations- und Diagnostik-Algorithmus auf 4 Ebenen Rechnung getragen. Dies geschieht einmal durch

- die „b“-Untergruppen, weiterhin
- mit der Einteilungsmöglichkeit in die Gruppe FAS IV, außerdem
- mit der Möglichkeit einer weiteren Charakterisierung der Patientin mittels den 2.-KPn, und schlussendlich
- mit der Zuordnung in die vielfältige Differentialdiagnose.

Auf diese Weise wird schon im Rahmen der Klassifikation („b“-Gruppen; FAS IV) auf besondere Konstellationen, die von den „klassischen“ Pathogenese Konzepten abweichen, Rücksicht genommen. Hierbei finden sich auch die immer wieder zu beobachtenden ovariell-adrenalen Mischformen wieder. So werden z. B. Patientinnen mit erhöhtem DHEAS-Serumspiegel in Kombination mit einem FAS I-Cluster in die Gruppe FAS Ib bzw. mit einem FAS III-Cluster in die Gruppe FAS IIIb eingeordnet. Unter Verwendung der 2.-KP kann jede klassifizierte Patientin zusätzlich exakt charakterisiert werden: z. B. FKAa mit Alopezie, Postmenopause; oder: FAS Ia, Hirsutismus II°, Oligomenorrhö, Kontrazeptionswunsch; oder: FAS IIb, Hyperprolaktinämie, primäre ungewollte Kinderlosigkeit; oder: FAS IIIa mit metabolischem Syndrom; oder: FAS IV: Akne I, DHEAS-Erhöhung, +2-Ovarien bds., sonst Normwerte; oder: Differentialdiagnose: Cushing-Syndrom, Hirsutismus I°.

Letztendlich kann mit diesem Stratifikationssystem für jede einzelne androgenisierende Patientin eine eindeutige Zuordnung gefunden werden. Die Kombination von Klassifikation und individueller Charakterisierung bei der Diagnosestellung einer androgenisierenden Patientin hat im wesentlichen die gruppen-

orientierte und individualisierende Therapiestrategie zum Ziele.

## Danksagung

Frau Dr. Maria Thiemann und Frau Dr. Veronika Wolk, CERF, Freiburg, sei für die kritische Bearbeitung des Manuskripts herzlich gedankt. Die Erstellung der aufwändigen wissenschaftlichen Basis dieser Arbeit ist erst durch die großzügige finanzielle Unterstützung der Firmen Organon GmbH, Ferring Arzneimittel GmbH und Merck Serono GmbH möglich gemacht worden.

## Literatur:

1. Leakey R. The Origin of Humankind. BasicsBooks, New York, 1994.
2. Geithövel F. Zyklus- und Ovulationsstörungen (Ovarialinsuffizienzen). In: Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J, Rhode A. Frauenheilkunde. Urban & Fischer Verlag, München, 2006; 127–39.
3. Geithövel F, Rabe T. Review: The ESHRE/ARM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) – an extended critical analysis. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 522–35.
4. Lobo RA. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 773–805.
5. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682–8.
6. Arlt W, Callies F, Christoph J, van Vlijmen JC, Koehler J, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013–20.
7. Basaria S, Wahkstrom JT, Dobs AS. Clinical Review 138. Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5108–17.
8. Leidenberger FA. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1998.
9. Rabe T. Contraception – update and trends. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2007; 4: 337–57.
10. Rote Liste 2007. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main, 2007.
11. Luef G, Abraham I, Trinkka E, Alge A, Windisch J, Daxenbichler G, Unterberger I, Seppi K, Lechleitner M, Krämer G, Bauer G. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy with valproate. *Epilepsy Res* 2002; 48: 91–102.
12. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–91.
13. Balen AH, Conway GS, Homburg R, Legro RS. Polycystic ovary syndrome. A guide to clinical management. Taylor & Francis, London, 2005.
14. Kovacs G, Norman R. Polycystic Ovary Syndrome. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2007.

15. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7; *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
16. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group 2002 Consensus. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4048–53.
17. Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, Morel Y, Kuttent F. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 207–13.
18. Azziz R. PCOS: a diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 644–8.
19. Geithövel F. Funktioneller Hyperandrogenismus (sog. polycystisches Ovarsyndrom). In: Beckmann MW, Dall P, Fasching PA, Krüssel JS, Niederacker D, Tutschek B (Hrsg). Molekulare Medizin in der Frauenheilkunde: Diagnostik und Therapie. Steinkopf Verlag, Darmstadt, 2002.
20. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 811–5.
21. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221–6.
22. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H, panel members. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–4.
23. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism; an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998; 70: 274–8.
24. Wetzka A, Maechtel A, Wacker A. A novel sonographic ovarian scoring predicts ovarian response in 1<sup>st</sup> ART cycles. *Hum Reprod* 2005; 20 (Suppl 1): P-382.
25. Wetzka B, Maechtel A, Wacker A, Botsch F, Ochsner A, Geithövel F. A novel functional sonographic ovary score predicts ovarian response in ART cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Submitted, 2008.
26. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 410–2.
27. Keck C, Geithövel F. Long-term FSH-Therapie zur Behandlung der Sterilität beim gonatropin-hypersensitiven Ovar. *Geburtsh Frauenheilk* 1999; 59: 215–9.
28. Lehnert H. Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2003.
29. Geithövel F, Schulze E. Funktionelle ovarielle Hyperandrogenämie, Adipositas, Hyperinsulinämie und weitere assoziierte Dysfunktionen. *Gebh Frauenheilk* 2000; 60: M7–M12.
30. Geithövel F. Funktioneller Hyperandrogenismus (sogenanntes „Syndrom polyzystischer Ovarien“). Neue Aspekte zur Klassifizierung, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Gynäkologe* 2002; 35: 48–63.

31. Geithövel F. Funktioneller Hyperandrogenismus (sogenanntes „Syndrom polyzystischer Ovarien“). Neue Aspekte zur Klassifizierung, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Gynäkologe* 2002; 35: 48–63.
32. Geithövel F, Wacker A, Wetzka B. Scientific basis of a novel classification of female functional androgenization (incl. polycystic ovary syndrome and non-classical congenital adrenal hyperplasia), in preparation.
33. Paus F, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999; 341: 491–7.
34. Jackson EA. Hair disorders. *Dermatology* 2000; 27: 319–32.
35. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S200–S210.
36. Winters SJ, Talbott E, Guzik DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 724–9.
37. Yildiz BO, Aziz R. Adrenocortical dysfunction in polycystic ovary syndrome. In: Kovacs G, Norman R (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge University Press, Cambridge, 2007; 288–315.
38. Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I, Moltz L, Zielske F. Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975; 6: 827–36.
39. Child TJ, Phillips SJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL. A comparison of in-vitro maturation and in vitro fertilization for women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 665–70.
40. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril* 2004; 82: S173–S180.
41. Abraham GE, Maroulis GB, Buster JE, Chang RF, Marshall JR. Effect of dexamethasone on serum cortisol and androgen levels in hirsute patients. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 395–402.
42. Abraham GE, Maroulis GB, Boyers SP, Buster JE, Magyar DM, Elsner CW. Dexamethasone suppression test in the management of hyperandrogenized patients. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 158–64.
43. Botsch F, Wacker A, Maechtel A, Ochsner A, Babbel B, Schulze E, Geithövel F. Ovarianer und adrenaler Anteil bei der funktionellen Androgenisierung der Frau. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 5: P-67.
44. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ, Wilson RC. Extensive personal experience: Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651–7.
45. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558–62.
46. Moltz L. Prävalenz der Insulinresistenz in Abhängigkeit vom Körpergewicht – Bedeutung für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Geburtsh Frauenheilk* 2006; 66: 284–93.
47. Plymate SR, Hamej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin

production in the human hepatoma (HepG2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 460–4.

48. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 83–9.

49. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502–5.

50. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 812–9.

51. Deutsches IVF-Register, Handbuch 2006.

52. Lanzone A, Caruso A, Di Simone N, De Carolis S, Fulghesu AM, Mancuso S. Polycystic ovary disease: A risk factor for gestational diabetes? *J Reprod Med* 1995; 40: 312–6.

53. Grundy SM, Brews B, Cleeman JJ, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI/AHA conference proceedings: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/

American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–8.

54. McDonald TW, Malkasian GD, Gaffey TA. Endometrial cancer associated with feminizing ovarian tumor and polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol* 1976; 6: 654–8.

55. Jafari K, Javaheri G, Ruiz G. Endometrial adenocarcinoma and the Stein Leventhal Syndrome. *Obstet Gynecol* 1977; 51: 97–100.

56. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1994; 61: 281–7.

57. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 327: 951–3.

58. Legro RS, Barnhart H, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551–66.

59. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Hamann A, Strowitzki T. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, pla-

cebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 946–52.

60. Schöfl C, Schill T, Geithövel F, Brabant G. Polyzystisches Ovarialsyndrom und Insulinresistenz. *Dtsch Arztebl* 2004; 6: A-346–A-351.

### Weiterführende Literatur:

– Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clinical Endocrinol Metab* 2004; 89: 453–62.

– Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237–52.

– Geithövel F, Beier HM, Ochsner A, Frommel M, Taupitz J. A novel algorithm of ART in Germany based on an adequate interpretation of the German Embryo Protecting Act (Deutsches Embryonenschutzgesetz, ESchG). *Hum Reprod* 2007; 22 (Suppl 1): P-505.

– Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 89: 1470–4.

– Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Women Health Gend Based Med* 2001; 10: 843–8.

ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 80,- (Stand 1.1.2010)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

## Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---