Aus dem Zentrum für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Freiburg i. Br. (CERF)

Neue Klassifikation der Funktionellen Androgenisierung der Frau - Teil 1 -

I N A U G U R A L – D I S S E R T A T I O N
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2006
von
Friederike Botsch
geboren in München

Dekan:	Prof. Dr. med. C. Peters
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. F. Geisthövel
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. K. O. Schwab
Jahr der Promotion:	2007

- Meinen Eltern mit Inge und Georg Holl -

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 1

1.1 Symptomatologie und Begriffsprägung der Funktionellen Androgenisierung 1

1.2 Polyzystisches Ovarsyndrom 4

1.2.1 Häufigkeit 4

1.2.2 Genetische und hereditäre Ursachenforschung 5

1.2.3 Grundlagen 6

1.2.3.1 Steroidbiosynthese 6

1.2.3.2 Androgenbindung und Transport 7

1.2.3.3 Pathophysiologie und Polyzystische Ovarmorphologie 8

1.3 Kutane Manifestation der Androgenisierung 10

1.3.1 Haarzyklus 11

1.3.2 Alopezie 12

1.3.3 Hirsutismus 14

1.3.4 Akne 14

1.4 Funktionelle Androgenisierung 16

1.4.1 Begriffsprägung 16

1.4.2 Klassifikation 17

1.4.3 Ovarscore 19

1.4.4 Funktionelle Kutane Androgenisierung 20

1.4.5 Funktionell Androgenisierendes Syndrom I (FAS I) 20

1.4.6 Funktionell Androgenisierendes Syndrom II (FAS II) 21

1.4.7 Funktionell Androgenisierendes Syndrom III (FAS III) 22

1.4.8 Funktionell Androgenisierendes Syndrom IV (FAS IV) 22

1.5 Aufgabenstellung und Ziel der Studie 23

2 MATERIAL UND METHODEN 25

2.1 Patientinnengruppe 25

2.2 Endokrinologische Methoden und Materialien 26

2.3 Kontrollgruppe 29

2.4 Statistik 31

2.5 Gruppeneinteilung der Funktionellen Androgenisierung 32

2.5.1 Funktionelle Kutane Androgenisierung (FKA) 33

2.5.2 Funktionell Androgenisierendes Syndrom (FAS I) 33

2.5.3 Funktionell Androgenisierendes Syndrom (FAS IV) 33

3 RESULTATE 34
3.1 Anthropometrische, endokrinologische und sonographische Untersuchungsergebnisse des Patientinnenkollektivs 34
3.2 Anthropometrische, endokrinologische und sonographische Untersuchungsergebnisse der Gruppen FKA, FAS I und FAS IV 34
3.2.1 Funktionelle Kutane Androgenisierung (FKA) 34
3.2.1.1 Darstellung der Einteilungskriterien der Gruppe FKA 34
3.2.1.2 Weitere anthropometrische und endokrinologische Charakteristika der Gruppe FKA 35
3.2.2 Funktionell Androgenisierendes Syndrom (FAS I) 36
3.2.2.1 Darstellung der Einteilungskriterien der Gruppe FAS I 36
3.2.2.2 Weitere anthropometrische und endokrinologische Charakteristika der Gruppe FAS I 37
3.2.3 Funktionell Androgenisierendes Syndrom (FAS IV) 39
3.3 Ergebnisse der Testverläufe des ACTH-/DXM-/GnRHA-Tests der Gruppen FKA, FAS I-III und der Kontrollgruppe 39
3.3.1 Funktionelle Kutane Androgenisierung 40
3.3.2 Funkionell Androgenisierendes Syndrome I (FAS I) 41
3.3.3. Funkionell Androgenisierendes Syndrome II (FAS II) 42
3.3.4. Funkionell Androgenisierendes Syndrome III (FAS III) 43
3.3.5. Kontrollgruppe 44
3.4 Tabellen und Abbildungen 44

4 DISKUSSION 56
4.1 Kritische Beurteilung der Definition des PCOS durch die ESHRE/ASRM 56
4.2 Diskussion der Klassifikation und Vergleich mit bisherigen Klassifikations-versuchen 63
4.3 Diskussion der Ergebnisse 65
4.3.1 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe FKA 65
4.3.2 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe FAS I 68
4.3.3 Diskussion der Ergebnisse der dynamischen Tests und der genetischen Untersuchung der Gruppen FKA, FAS I-III 73
4.3.4 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe FAS IV 78
4.4 Schlussfolgerung 79

5 ZUSAMMENFASSUNG 80

6 TABELLEN UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS 81

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 82

8 LITERATURVERZEICHNIS 84

9 DANKSAGUNG 101

10 CURRICULUM VITAE 102

1 Einleitung

1.1 Symptomatologie und Begriffsprägung der „Funktionellen Androgenisierung“

Störungen des Androgenhaushalts machen sich klinisch durch eine Reihe von verschiedenen Symptomen bemerkbar, die mit kurz- oder langfristigen Nachteilen, teils auch mit Risiken für die Patientin einhergehen können. Das Funktionell Androgenisierende Syndrom (FAS) ist durch phäno- und/oder serotypische Veränderungen, die mit männlich orientierten Charakteristika einhergehen, definiert. Die chronisch-exzessive Androgenwirkung verändert das weibliche Erscheinungsbild durch Hirsutismus, Akne und/oder Alopezie. Weitere Störbilder sind Oligomenorrhoe, vergrößerte Ovarien, reproduktionsmedizinische Defizite (unerfüllter Kinderwunsch) bis hin zu metabolischen Spätkomplikationen wie Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie, Atherosklerose, Hypertonie und Koronare Herz Krankheit.

1935 beschrieben Stein und Leventhal zum ersten Mal ein Krankheitsbild, welches sich in der klinischen Trias Hirsutismus, Amenorrhoe und beidseits vergrößerten, polyzystischen Ovarien äußerte (Stein und Leventhal et al., 1935). Dieses damals noch „Stein-Leventhal-Syndrom“ und später „Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)“ benannte Krankheitsbild stützte sich rein auf diese oben genannten drei klinischen Erscheinungsbilder (**Tab. 1 und 2**). Das sogenannte „Polyzystische Ovar“ wurde 1986 von Adams et al. als ein Ovar mit einer grossen Anzahl an Follikeln (>10) von kleiner Grösse (2-8 mm) und einem hyperplastischen Stroma definiert. Diese Follikel waren entweder randständig um dichtes Ovarstroma herum oder verteilt in einem stark hyperplastischen Stroma angeordnet. Zu diesem sonographisch definierten polyzystischen Ovar wurden noch zwei weitere Definitionskriterien, nämlich klinischer Hyperandrogenismus (Hirsutismus und/oder Akne und/oder Alopezie) und Zyklusstörungen (meist Oligo-Amenorrhoe) hinzugezogen. April 1990 wurde von den Teilnehmern der vom National Institut of Child Health and Human Development (NICHD) gesponsorten PCOS Konferenz das PCO-Syndrom durch folgende Kriterien definiert: (1) Hyperandrogenismus (klinisch und/oder biochemisch), (2) chronische Anovulation (3) Ausschluss anderer Ursachen ähnlicher Symptomatik. Zum ersten

Mal seit 1935 konnte ein Hyperandrogenismus auch durch hormonelle Untersuchung festgestellt werden, falls klinische Zeichen einer kutanen Androgenisierung fehlten. Zudem wurde das Vorliegen polyzystischer Ovarien als Diagnosekriterium herausgenommen, da man polyzystische Ovarien bei ca. 23 % aller gesunden Frauen vorgefunden hat (Polson et al., 1988, Clayton et al., 1992). Somit kamen zwei neue Phänotypen zur Diagnose PCOS hinzu. Während europäische Fachkreise eher an den 1986 von Adams et al. definierten Kriterien festhielten, orientierte sich die nord-amerikanische Sichtweise vorwiegend an den 1990 festgelegten Kriterien des NICHD. Um beide Sichtweisen zusammenzuführen und zu überarbeiten, definierte 2003 die European Society of Human Reproduction and Embryology zusammen mit der American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) auf der “Consensus on diagnosis and long-term health risks for PCOS” Konferenz in Rotterdam modifizierte Diagnose-Kriterien für dieses komplexe Krankheitsbild: (1) Hyperandrogenismus (klinisch und/oder biochemisch), (2) Oligo-Anovulation, (3) ultraschallsonographisch diagnostizierte polyzystische Ovarien. Nach Ausschluss anderer Ursachen sollten zwei dieser Kriterien zutreffen, um ein PCOS zu diagnostizieren. Diese neue Definition schloss nun drei weitere Phänotypen mit neuen Symptomkonstellationen in die Definition ein.

Nach Meinung der Autoren dieser Arbeit (Botsch, Wacker, Geisthövel) ist die „neue“ Definition nicht im Stande, die Komplexität dieses Syndroms hinreichend zu klären. Unter dem Oberbegriff PCOS werden nun neun verschiedene Phänotypen zu einem Krankheitsbild vereint (**Tab. 2**), ohne genauer definierte Untergruppen festzulegen. Darüber hinaus erscheint die Bezeichnung dieses heterogenen und in seiner Ausprägung so variablen Störbildes als „PCO-Syndrom“ unsachgemäß und irreführend, denn sie platziert die Ovarmorphologie in den Mittelpunkt des Interesses. Es können jedoch ein- oder mehrere Organsysteme betroffen sein. Weiterhin kann die Ausprägungsform von mono- über oligo- bis hin zu polysymptomatischen Formen reichen und in ihrer Art relativ kurz intermittierend oder auch, wie im Falle der Adipositas, ein lebenslang andauernder Zustand sein. Da aber bei vielen Frauen die Ovarmorphologie nur von geringer, oder teilweise sogar von gar keiner Relevanz ist, wird dieses Phänomen überinterpretiert und zieht falsche therapeutische Konsequenzen mit sich. Ein anderer Kritikpunkt gilt der Bezeichnung der Ovarmorphologie als „polyzystisch“. Es handelt sich bei diesen als Zysten

bezeichneten Strukturen definitionsgemäss nicht um Zysten, sondern um klein-antrale Follikel. Die genauen Ausführungen zu diesen Kritikpunkten werden in Teil 4. dieser Arbeit ausführlich erläutert.

Nach Meinung der Autoren dieser Arbeit, ist die Bezeichnung „Funktionelle Androgenisierung“ für diesen Symptomenkomplex am besten zutreffend. Dieser Begriff wird der Heterogenität der Ausprägung gerecht, ohne in die Irre zu führen. Unter Anwendung dieses neuen Begriffs wird eine neue Klassifikation vorgestellt, welche die Patientinnen, je nach Entität in 5 genau definierte Untergruppen einteilt. Diese Klassifikation wird später im Text (Kap. 1.4.2) genauer erläutert. Um die Ursachen und genetischen Grundlagen der Funktionellen Androgenisierung (FA) näher zu erläutern, muss allerdings auf Studien zurückgegriffen werden, welche die in der Fachliteratur noch sehr verbreitete Bezeichnung des „PCO-Syndroms“ verwenden.

Tabelle 1 Definitionskriterien

	Definitionen	**Symptome**				
1935	Stein-Leventhal Syndrom:	Hirsutismus	+	Amenorrhoe	+	Polyzystische Ovarien
1986	Adams et al.:	klin. Hyperandrogenismus	+	Oligo-Amenorrhoe	+	Polyzystische Ovarien
1990	NICHD:	klin./biochem.* Hyperandrogenismus	+	chron. Anovulation	+	Ausschluss anderer Ursachen
2003	ESHRE/ASRM:**	klin./biochem.* Hyperandrogenismus	+	Oligo-Anovulation	+	Polyzystische Ovarien

* und/oder

** 2 von 3 Kriterien müssen zutreffen

Tabelle 2 Symptomkonstellationen

Symptomkonstellationen					
1935	Hirsutismus	+	Amenorrhoe	+	Polyzystische Ovarien
1986	Akne/Alopezie/Hirsutismus*	+	Oligo-Amenorrhoe	+	Polyzystische Ovarien
1990	Akne/Alopezie/Hirsutismus*	+	Anovulation		
	Hyperandrogenämie	+	Anovulation		
2003	Akne/Alopezie/Hirsutismus*	+	Polyzystische Ovarien		
	Akne/Alopezie/Hirsutismus*	+	Oligo-Anovulation		
	Hyperandrogenämie	+	Polyzystische Ovarien		
	Hyperandrogenämie	+	Oligo-Anovulation		
	Oligo-Amenorrhoe	+	Polyzystische Ovarien		

* und/oder

1.2 Polyzystisches Ovar Syndrom (PCOS)

1.2.1 Häufigkeit

Die Prävalenz des PCOS ist sehr stark davon abhängig, welche Kriterien zur Definition herangezogen werden (Knochenhauer et al., 1998). Hierbei spielen vor allem auch ethnische Faktoren eine Rolle (Carmina et al., 1992, o'Driscoll et al., 1994). Zieht man die im Jahr 2003 in der ESHRE-Consensus Konferenz in Rotterdam festgelegten Definitionskriterien (Kap. 1.1) zu Hilfe, so ist Studien zufolge, das PCOS mit einer Prävalenz von ungefähr 4 - 7 % eine der häufigsten Störformen bei Frauen im reproduktiven Alter (Knochenhauer et al., 1998; Diamanti-Kandarakis et al., 1999; Asuncion et al., 2000; Azziz et al., 2004). Sonographisch polyzystisch erscheinende Ovarien hingegen sind ein häufiger Befund in einer unselektierten Bevölkerung. Man fand sie in dieser Bevölkerungsgruppe bei etwa 16-25 % aller Frauen (Polson et al., 1988; Clayton et al., 1992;).

1.2.2. Genetische und hereditäre Ursachenforschung

Wie schon in der Einleitung erwähnt zeigt sich, dass das phänotypische Erscheinungsbild dieses Syndroms sowie die serologischen Störungen eher polysymptomatisch und in ihrer Ausbildung heterogen sind. Bei der Frage der Vererblichkeit dieses Krankheitsbildes müssen ethnische, familiäre und genetische Aspekte in Betracht gezogen werden.

Das Konzept einer genetischen Ursache des PCOS wurde bereits von vielen Wissenschaftlern vorgeschlagen und durch Fallstudien an betroffenen Zwillings-, Geschwister- und Mutter-Tochter-Paaren untersucht. (Goldzieher et al., 1962; Hutton et al., 1984). Bis jetzt ergaben sich noch keine eindeutigen Ergebnisse. Die erste multifamiliäre Studie von Cooper et al. (1968) zog einen autosomal-dominanten Verebungsmodus mit inkompletter Penetranz in Betracht. Andere Familienstudien schlossen sich dieser Theorie an und zogen ebenfalls die Möglichkeit einer „ein Gen Theorie“ in Betracht (Cooper et al., 1968; Ferriman und Purdie et al, 1979; Lunde et al. 1989, Carey et al. 1993, Govind et al., 1999). Auch ein X-chromosomal gebundener Erbgang wurde in Erwägung gezogen (Wilroy und Givens et al., 1962; Givens et al., 1976; Jahanfar et al., 1995), dem man später die Theorie einer teilweise auftretenden Inaktivierung des X-Chromosoms hinzufügte (Jahanfar et al., 1995) Eine klare Segregationsrate für einen spezifischen Erbgang wurde nie gefunden und Hague et al. schlossen 1988 mit einer Segregationsrate von 80,5 % beide Vererbungsmodi aus. Auch ethnische Studien (Carmina et al., 1992; Dunaif et al., 1993; Knochenhauer et al., 1998), cytogenetische Untersuchungen (Cooper et al., 1968, Knorr et al., 1969; Parker et al., 1980) sowie HLA-Typisierungen (Mandel und Chang et al., 1983; Hague et al., 1990) konnten nicht zur weiteren Aufklärung beitragen. Neuen Studien zufolge zeigt sich bei Verwandten ersten Grades eine fünf- bis sechsfach erhöhte Inzidenz an PCOS, wenn man von der oben genannten Prävalenzrate des PCOS in einer unselektierten Bevölkerung ausgeht. Auch hier konnte kein X-chromosomaler dominanter Erbgang ausgeschlossen werden. Es wird aber, ähnlich dem Vererbungsmodel des Typ 2 Diabetes mellitus, eine Interaktion vieler Faktoren vermutet, die auf einem Zusammenspiel von genetisch-familiärer Disposition, umweltbedingten Einflüssen und dem Auftreten von Polymorphismen beruhen (Kahsar-Miller et al., 2004).

1.2.3 Grundlagen

1.2.3.1 Adrenale und ovarielle Sexualsteroidbiosynthese

Eine Androgenüberproduktion, im Amerikanischen auch „Androgen Excess“ genannt, wird immer noch als das zentrale Kriterium dieses Krankheitsbildes angesehen (Azziz et al., 2003; Rosenfield RL, 2006), durch welches die klinischen Symptome (Hirsutismus, Akne, Anovulation) des PCOS hervorgerufen werden. Um oligo- oder polygenetische Polymorphismen oder Mutationen bzw. Deletionen wie auch Dysregulationen von z. B. Transkriptionsabläufen aufzudecken, wurden verschiedene molekulargenetische Studien (Franks et al., 1996, Witchel et al., 1998, Franks et al., 2003, Trakakis et al., 2005) durchgeführt.

Die androgen wirksamen Sexualsteroide, die C_{19}-Sexualsteroide, werden bei der prämenopausalen Frau zu gleichen Teilen in den Nebennieren und den Gonaden gebildet. Des Weiteren entstehen sie auch durch Umwandlung aus Androgenpräkursoren in der Peripherie, vor allem im Fettgewebe. Die gemeinsame biosynthetische Vorstufe der Androgene ist das Cholesterol. Das Cholesterol wird durch das Enzym CYP11a zu Pregnenolon umgewandelt. Dies stellt den geschwindigkeits-bestimmenden Schritt der Androgensynthese dar. Durch das Enzym CYP17, das aus einer Hydroxylase und einer Lyase besteht, wird das Pregnenolon über 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) und Dehydroepiandrosteron (DHEA) zu Androstendion metabolisiert. Hauptandrogenmetabolit der Nebennierenrinde ist das DHEA und sein Sulfat (DHEAS). Sie stammen zu 90 % aus der Nebennierenrinde und gelten deshalb als Marker für deren Androgensekretion. Das 17-OHP dient in der Nebennierenrinde hauptsächlich als Substrat der Kortisolsynthese durch das Enzym CYP21B (früher als 21-Hydroxylase bezeichnet). Ein verminderte Aktivität oder ein Defekt dieses Enzyms führt zu einem Aufstau an 17-OHP und zu einer konsekutiven Umleitung seiner Metabolisierung zugunsten der Androgenbiosynthese, vor allem zu Testosteron und zu Δ4-Androstendion. Ein genetisch bedingter schwerer Funktionsverlust des CYP21B kann zur klassischen kongenitalen adrenalen Hyperplasie (CAH) führen (genauere Ausführungen siehe Promotionsarbeit Hr. Andreas Wacker). Um einen adrenalen Enzymdefekt auszuschließen, wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl bei allen Patientinnen als auch bei allen Probandinnen die Genexpression des *CYP21B* molekulargenetisch

untersucht. Das Ovar hingegen besitzt keine CYP21B-Aktivität und bildet in der Thekazellschicht und im ovariellen Stroma unter LH-Stimulus zunehmend Androstendion und in geringen Mengen auch Testosteron und DHEA. Unter FSH-Einfluß wird in der späten Follikelphase die Granulosazelle durch das Enzym Aromatase angeregt, das aus der Thekazellschicht stammende Androgensubstrat zur Synthese von Östradiol zu nutzen. Testosteron und Androstendion sind hierbei die unmittelbaren Vorstufen von Östradiol bzw. Östron. Das Gleichgewicht dieser Zusammenarbeit zwischen Theka- und Granulosazellschicht wird durch die pulsatile Ausschüttung von LH und FSH gewährleistet. Störungen dieses Gleichgewichts können zum sog. PCOS führen. (siehe dazu Kap. 1.2.3.3)

1.2.3.2 Androgenbindung und Transport

Die Bioverfügbarkeit von Steroidhormonen hängt von der Konzentration des jeweiligen Hormons im Blut und von der Konzentration der Bindungsproteine ab. Bei der gesunden Frau im geschlechtsreifen Alter sind ca. 99 % des im Blut gefundenen Testosterons an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) (72%), Albumin (27%) (Moore et al., 1988) und an saures α1-Glykoprotein und Transkortin (ca. 1 %) (Clark, 1986) gebunden. Der Anteil des nichtgebundenen, für biologische Reaktionen unmittelbar zur Verfügung stehenden Testosterons beträgt bei der gesunden Frau in der Regel nur etwa 1 % (Vermeulen et al., 1969). Das Glykoprotein SHBG wird hauptsächlich in der Leber gebildet. Im Gegensatz zum Albumin ist die Bindungskapazität des SHBG-Moleküls für Steroidmoleküle mit einem gebundenen Steroidmolekül pro SHBG-Molekül sehr gering, seine Bindungsaffinität jedoch sehr hoch (Pearlman et al., 1967; Vermeulen et al., 1968). Dihydrotestosteron (DHT) bindet mit der höchsten Affinität, gefolgt von Testosteron und Östradiol (Westphal, 1986).

Die SHBG-Synthese und damit auch seine Konzentration im Blut unterliegt einer Reihe endogener und exogener Einflüsse, die hier nicht alle näher beschrieben werden. Eine große Rolle in dessen Metabolismus spielt der Serum-Insulin-Spiegel (Nestler et al., 1991). In In-vitro-Studien wurde gezeigt, dass eine chronische Hyperinsulinämie die SHBG Produktion in der Leber hemmt (Haffner et al., 1993) und somit zu chronisch erniedrigten Serum-SHBG-Spiegeln führt. Hierbei kann die SHBG Konzentration bei hyperinsulinämischen Frauen teilweise sogar unter den, für

Männer typischen, niedrigen SHBG-Spiegel absinken. Aufgrund der niedrigen SHBG-Serumspiegel ist die relative Konzentration des freien und somit biologisch wirksamen Testosterons erhöht, wodurch die klinische Ausprägung der Androgenisierung verstärkt wird.

1.2.3.3 Pathophysiologische Zusammenhänge und polyzystische Ovarmorphologie

Die ursächliche Störung, welche zum Symptomenkomplex des PCOS führt, ist bisher ungeklärt. Somit entstanden verschiedene, kontrovers diskutierte Erklärungsansätze (Mc Kenna, 1988; Ehrmann et al., 1995). Unsere Klassifikation der Funktionellen Androgenisierung setzt die Hyperandrogenämie mit nachfolgenden Androgenisierungserscheinungen als Schlüsselelement in den Vordergrund und schließt sich somit gängigen Vorstellungen neuerer Studien an (Azziz, 2003; Rosenfield, 2006). Eine chronisch exzessive Androgenproduktion führt zu einer chronisch-azyklischen Androgen-Östrogen-Konversion im Fettgewebe durch welche letztendlich eine chronische, relative Erhöhung der Östrogen-Blutspiegel entsteht (McKenna, 1988). Dies führt zu einer gestörten Pulsatilität der GnRH-Sekretion, woraufhin auch Amplitude und Frequenz der hypophysären LH-Sekretion zunehmen (Taylor et al., 1997, Pastor et al., 1998). Die chronisch angehobenen LH-Spiegel führen in den meisten Fällen zu einem erhöhten LH/FSH-Quotient (De Vane et al., 1975; Rebar et al., 1976). Aus dem chronisch-azyklischen LH-Stimulus resultiert eine Hyperplasie der Thekazellen und eine nachhaltig exzessiv gesteigerte ovarielle Androgenproduktion (McKenna, 1988). Eine durch FSH unzureichend stimulierte insuffiziente Aromatasereaktion in den Granulosazellen führt zu einer mangelnden ovariellen Umwandlung der C_{19} – Sexualsteroide zu Östradiol (Diedrich et al., 1990; Erickson, 1992). Als Inhibitoren der FSH-induzierten Aromatasereaktion werden Insulin-like Growth Factor (IGF-1), DHT und Inhibin diskutiert (Brailly et al., 1981; Shimasaki et al., 1990; Welt, 2005). Androgene steigern die Inhibinsekretion in der Granulosazelle (Henderson et al., 1983; Hsueh et al., 1987), Inhibin wiederum hemmt die FSH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen (Gregory et al., 2004). Als Konsequenz der insuffizienten Aromatasereaktion kommt es zu erhöhten Androgenspiegeln im Blut (Erickson, 1992), welche zu den typischen mit PCOS assoziierten klinischen Ausprägungen, wie z.B. Hirsutismus, Infertilität durch Anovulation und/oder polyzystische Ovarmorphologie führen.

Eine ebenfalls wichtige pathogenetische Rolle spielt die Hyperinsulinämie mit nachfolgender Insulinresistenz. Die kausalen Beziehungen zwischen Hyperandrogenämie und Insulinresistenz werden seit langem diskutiert. Die Insulinresistenz ist häufig bei adipösen, aber auch bei normalgewichtigen Frauen mit Hyperandrogenämie zu finden, vor allem bei denjenigen mit typisch veränderten polyzystischen Ovarien (siehe Kap. 1.4.5 und 3.2.2) (Dunaif et al., 1989; Kopelman, 1994). Insulin wirkt am Ovar über dort nachweisbare Insulinrezeptoren, kann seine Wirkung aber auch über dort vorhandene IGF-1 Rezeptoren ausüben. Insulin und IGF-1 wirken am Ovar als „Co-Gonadotropine“ indem sie die LH-abhängige Androgensynthese im Ovar über eine Stimulation von Cytochrom P450c17α erhöhen (Barbieri et al., 1984; Bergh et al., 1993; Nestler et al., 1996). Dies kommt insbesondere im Ovar in einer Thekazellhyperplasie mit Stromavermehrung und Follikelatresie (sog. Polyzystisches Ovar) zum Ausdruck. Zudem führt, wie in Teil 1.2.3.2 bereits erwähnt eine chronische Hyperinsulinämie zu einer direkten Hemmung der SHBG-Synthese in der Leber und zu einer verminderten Aromataseaktivität im Ovar und hat somit eine weitere Erhöhung der Androgene zur Folge (Genauere Ausführung der Beziehung zwischen Hyperandrogenämie und Insulinresistenz siehe Promotionsarbeit von Hr. Andreas Wacker).

Die für das PCOS typische Ovarmorphologie, die lange im Zentrum der Erkrankung stand wurde, wie bereits in Kapitel 1.1 erläutert, im Jahr 2003 auf der ESHRE-Konsensus Konferenz in Rotterdam als ein mögliches Definitionskriterium wieder eingeschlossen (Kap.1.1). Makroskopisch weisen sog. polyzystische Ovarien eine dicke Tunica albuginea und eine weitgehend glatte Kapsel auf. Ultraschallsonographisch zeigt sich die in Kapitel 1.1 beschriebene typische Ovarmorphologie (Adams et al., 1986). Die kleinen, oft beieinander liegenden Follikel sind von einer schmalen Granulosaschicht ausgekleidet und von einer meist luteinisierten Theka umgeben. Die zwei von Adam et al. (1986) beschriebenen Variationsmöglichkeiten der Anordnung der atretischen Follikel (im Stroma verteilte vs. randständige Follikelanordnung) beinhalten histopathologische und auch hormonelle Unterschiede (Takahashi et al., 1994). Die Besonderheit dieser Ovarien liegt in einer gewissen paradoxen Dysregulation, indem einerseits infolge einer Hyperekrutierung einer großen Anzahl klein-antraler Follikel eine basale Hyperreaktivität besteht, andererseits aber das Phänomen der physiologisch-

unifollikulären Selektion und Maturation bis hin zum ovulatorischen Graaf'schen Follikel nicht stattfindet. Somit persistieren mehrere Follikel des gleichen Reifestadiums nebeneinander und täuschen eine gewisse funktionelle Trägheit des Ovars vor (Geisthövel, 2002; Webber et al., 2003).

Eine besondere morphologische Variante stellt die Hyperthecosis ovarii dar. Sie ist durch eine Ansammlung von Luteinzellnestern im verdickten Ovarstroma charakterisiert. Die beschriebenen Thekazellinseln im Stroma zeigen keinen Bezug zu den meist atretischen Follikeln. Manche Autoren bezeichnen dieses morphologische Bild als Endzustand eines polyzystischen Ovars (Judd et al., 1973). Klinisch fallen Patientinnen mit Hyperthecosis ovarii nicht selten durch den starken Ausprägungsgrad der Androgenisierungerscheinungen, wie schwerer Hirsutismus, tiefe Stimmlage und Klitorishypertrophie auf. Einer Studie von Nagami et al. (1981) zufolge zeigen sich endokrinologisch stark erhöhte Androgenmetabolite, die häufig das Niveau androgenbildender Tumoren erreichen.

Einer Studie von Polson et al. (1988) zufolge hatten 23 % der Frauen einer gesunden Kontrollgruppe ultraschallsonographisch diagnostizierte polyfollikuläre Ovarien. Nur bei 50 % dieser Frauen konnte zusätzlich ein PCOS diagnostiziert werden. Umgekehrt wiesen ungefähr 70 % der Frauen mit diagnostiziertem PCOS auch polyfollikuläre Ovarien auf (Carmina et al., 1992).

1.3. Kutane Manifestation der Androgenisierung

Eine kutane Androgenisierung äußert sich durch Hirsutismus, Akne oder Alopezie. Die Funktionen des Haarfollikel-, Talg- und Schweiß-/Duftdrüsenapparates sowie der Haarzyklus unterliegen der Regulation von Sexualsteroiden (C_{19}- und C_{18}-Sexualsteroide). Zum besseren Verständnis der komplexen Pathogenese wird an dieser Stelle der Haarzyklus erläutert:

1.3.1 Haarzyklus

Ungefähr 5 Millionen Haarfollikel bedecken den menschlichen Körper bei der Geburt (Übersicht Geisthövel, 2002). Nach diesem Zeitpunkt werden keine neuen Haarfollikel mehr gebildet. Struktur und Größe der Follikel können sich allerdings, vor allem unter dem Einfluss der Androgene, mit der Zeit verändern. Drei verschiedene Haarfollikel werden unterschieden: Vellushaarfollikel sind feine, wenig pigmentierte und über den ganzen Körper verteilte Haare. Terminalhaarfollikel sind größer und liegen mit der Haarzwiebel im subkutanen Fettgewebe. Talgdrüsenfollikel stellen gewissermaßen eine Sonderform des Haarfollikels dar, bei dem eine Disproportionalität zwischen Haar und Talgdrüse besteht. Sie sind das Zielorgan der Akne vulgaris. Nicht alle Haare unterliegen dem Einfluss der Androgene. Zu den nicht androgenabhängigen Haaren gehören die Augenbrauen und –wimpern, die Unterarm- und Unterschenkelbehaarung, sowie die unteren Partien des Haupthaares. Stark androgenabhängige Haarfollikel sind z. B. im Gesichtsbereich, sternal, sowie im Bereich der Schläfen und des Hinterhauptes lokalisiert.

Jeder Haarfollikel nimmt an einem für ihn sich ca. 10 Mal wiederholendem Haarzyklus teil. Dieser ist in drei Stadien unterteilt:

(1) Anagene Phase: Diese Phase ist der Zeitraum des aktiven Wachstums, in der der neue Haarschaft geformt wird. Das Ende der Anagenphase und damit des Haarwachstums wird offensichtlich durch Fibroblast Growth Factor (FGF_5) eingeleitet, da FGF_5–knock-out-Mäuse eine verlängerte Anagenphase mit einem um 50 % verlängerten Haarwachstum aufweisen (Herbert et al., 1994). Stimulierenden Einfluss auf die Anagenphase zeigt der Insulin-like Growth Factor (IGF-I). Im Tierversuch kam es bei IGF-I-knock-out-Mäusen zu einer abgeschwächten Haarentwicklung (Danilenko et al., 1996; Stenn et al., 1996). Auch Epidermal Growth Factor (EGF) scheint in diesem Haarzyklusabschnitt von Bedeutung zu sein, da bei Mäusen ohne EGF-Rezeptor eine Prolongierung der Anagenphase zu beobachten war (Hansen et al., 1997).

(2) Katagene Phase: Die katagene Phase ist durch rasant ablaufende Involutionsvorgänge des Haarfollikels gekennzeichnet. Diese Regression wird durch

programmierten Zelltod (Apoptose) in der Mehrheit der follikulären Keratinozyten ausgelöst (Lindner et al., 1997). Gegen Ende dieser Phase wandert die Papille in Richtung Bulbus und interagiert mit den dortigen Stammzellen. Erreicht die Papille während des katagenen Stadiums den Bulbus nicht, so wird der Haarzyklus gestoppt und das Haar fällt aus. Dies wird im Falle einer Mutation des *Hairless*-Gens, welches spezifische Transkriptionsfaktoren kodiert, beobachtet. Hierbei fehlt die Papillen-Bulbus-Interaktion, woraus eine permanente Alopezie resultiert (Ahmad et al., 1998; Panteleyev et al., 1998).

(3) Telogene Phase: Diese Phase der Ruhe dauert ca. 2-6 Monate und geht dem Haarverlust unmittelbar voraus. Aus dem Haarbulbus entsteht hierbei der Haarkolben. Als sog. Kolbenhaare werden pro Tag zwischen 50 und 150 Haare abgestoßen. Aus verbleibenden pluripotenten Zellen bildet sich zum Ende dieser Phase hin ein neuer Haarfollikel, der wieder von neuem in die Anagenphase eintritt. Eine besondere Rolle für die Progression des Übergangs von telogen zu anagen, der offensichtlich von dem Zusammenspiel mesenchymaler (Papille) und epithelialer (Keratinozyten) Zellpopulationen abhängt, spielt die intraepidermale Abwärtsmigration der Keratinozyten. Die Aktivierung der Keratinozytenmigration scheint z. T von dem „signal transducer and activator of transcription“$_3$ (Stat$_3$) bestimmt zu sein, wie in keratinozytenspezifischen Stat$_3$-null-Mäusen nachgewiesen worden ist (Sano et al., 1999; Sano et al., 2000). Stats gehören zur Familie der zytoplasmatischen Proteine. Diese können durch eine große Anzahl an extrazellulären Liganden mittels transmembranöser Signaltransduktion aktiviert werden, wodurch es zur transkriptionalen Regulation der Zielgene kommt.

1.3.2 Alopezie

Normalerweise befinden sich 80 % der Haupthaare der Frau im geschlechtsreifen Alter in der anagenen Phase und 20 % in der katagenen oder telogenen Phase (Parker, 1981; Whiting, 1996). Hormone können den Haarzyklus stark beeinflussen. Östrogene, Progesteron und Thyroxin verlängern die anagene Phase und verkürzen die telogene Phase. Die Androgenetische Alopezie ist durch eine zunehmende

Verkürzung der aufeinander folgenden Anagenphasen gekennzeichnet, wodurch die Haarfollikel prämatur in die Telogenphase eintreten und ausfallen.

Testosteron und sein aktiver Metabolit Dihydrotestosteron (DHT) interagieren über Androgenrezeptoren mit der dermalen Papille (Kaufmann KD, 1996). Eine tragende Rolle im Androgenmetabolismus der Haut spielen die beiden Isoenzyme der 5α-Reduktase, welche die Konversion von Testosteron in DHT katalysieren. 5α-Reduktase vom *Typ I* wird vor allem in Talgdrüsen gefunden, während 5α-Reduktase vom *Typ II* vorwiegend in Haarfollikeln nachgewiesen werden kann (Luderschmidt et al., 1980). Die genetische Prägung der Haarmatrixzellen sowie eine erhöhte Sensitivität gegenüber Androgenen spielen bei der Pathogenese der Alopezie eine entscheidende Rolle (Ebling 1981; Carmina et al., 2001) (genauere Ausführungen in Kap. 4.3.1).

Androgene erhöhen einerseits die Größe der Haarfollikel in bestimmten androgenabhängigen Arealen, wie z.B der Axilla, und verursachen andererseits eine Verkleinerung der Haarfollikel anderer Regionen, wie z. B der Kopfbehaarung. Terminalhaare werden durch Vellushaare ersetzt (Sawaya et al., 1997). Hieraus resultiert die androgenetische Alopezie.

Die androgenetische Alopezie der Frau betrifft besonders die Parietalregion. Im Gegensatz zur Alopezie beim Mann, bleibt in der Mehrheit der Fälle bei der androgenetischen Alopezie der Frau in der Stirnregion ein Haarkranz erhalten und es kommt nie zum vollständigen Haarverlust.

Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind die narbige Alopezie, die Alopecia areata und das telogene Effluvium. Der narbigen Alopezie liegt als Ursache eine Zerstörung funktionstüchtiger Haarfollikel zugrunde, welche durch Entzündungen, Traumen und andere, örtlich zur Vernarbung der Haut führende, krankhafte Prozesse hervorgerufen wird. Diese Form der Alopezie ist irreversibel. Eine andere Form der Alopezie ist die Alopezia areata. Sie wird durch Immun- und Autoimmunmechanismen hervorgerufen und ist durch einen kreisrunden, in einzelnen oder konfluierenden Arealen angeordneten, totalen Haarverlust gekennzeichnet. Diese Form der Alopezie ist reversibel. Ebenfalls reversibel ist das

telogene Effluvium. Hierbei handelt es sich um eine diffuse Alopezie, die durch bestimmte Stressoren, wie z. B. Stress, Medikamente, Fieber, Malnutrition hervorgerufen wird. Meist tritt der Haarverlust 2-4 Monate nach dem auslösenden Ereignis auf.

1.3.3 Hirsutismus

Im Kontrast zur androgenetischen Alopezie resultiert Hirsutismus von einer *verlängerten* Anagenphase mit einer abnormalen Größenzunahme des Haarfollikels. Feine Vellushaare werden durch dicke Terminalhaare ersetzt. Hirsutismus ist durch exzessives Terminalhaarwachstum an androgenabhängigen Hautregionen der Frau charakterisiert (Falsettii et al., 1998). Studien zufolge sind ungefähr 5-10 % der weiblichen Bevölkerung davon betroffen (Falsetti et al., 1998; Azziz et al., 2003). Die Gründe des Hirsutismus sind, ähnlich der Alopezie, eine erhöhte Sensitivität der betroffenen Hautregion gegenüber Androgenen oder eine Hyperandrogenämie (Kutten et al., 1977; Azziz et al., 2000).

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die Hypertrichosis, die an androgenunabhänigigen Körperpartien (z. B. Unterarme, Unterschenkel) in Erscheinung tritt. Beim Hirsutismus wie auch bei der Hypertrichosis spielen ethnische Faktoren eine große Rolle; z. B. haben Frauen aus südlicheren Ländern in der Regel eine stärker ausgeprägte Behaarung mit einem dunkleren Hauttyp, während bei skandinavischen Frauen eine Mehrbehaarung durch die vorwiegend blonde Behaarung weniger zum Ausdruck kommt (Carmina et al., 2001; Williamson et al., 2001). Asiatische Frauen wiederum neigen generell zu geringerer Sekundärbehaarung (Azziz R; 2003).

1.3.4 Akne

Die Acne vulgaris ist vor allem im adoleszenten Alter mit einer Inzidenz von 40-50 % weit verbreitet. Der Altersgipfel liegt um das 14. Lebensjahr (Breckwoldt; 1994).

Ausgangspunkt der Acne vulgaris ist der Talgdrüsenfollikel. Durch eine verstärkte Aktivität der Sebumproduktion der Talgdrüsen und durch eine Hyperkeratose des Infrainfundibulums werden ein Talgrückstau und damit die Komedonenbildung hervorgerufen. Im weiteren Verlauf kommt es zur Ansiedlung von *Corynebacterium propioni* in den tieferen Abschnitten und von *Staphylococcus aureus* in den höheren Abschnitten der Komedonen. Die von den Bakterien freigesetzten Esterasen induzieren einen enzymatischen Abbau der Talgmassen mit Abspaltung von freien Fettsäuren, die als Mediatoren konsekutiv einen Inflammationsprozess mit Förderung der Hyperkeratose herbeiführen. Durch diesen Inflammationsprozess wird der teils schmerzhaft gerötete Fokus sichtbar, der je nach Ausmaß der bakteriellen Infektion mit eitrigen Absonderungen belegt ist.

Je nach Schweregrad werden drei Formen der Akne unterschieden. (1) Acne comedonica: Sie weist offene und geschlossene Komedonen auf. (2) Acne papulopustulosa: Sie ist durch Papeln, Pusteln und Komedonen gekennzeichnet. (3) Acne conglobata: Sie ist die schwerste Form der Akne und durch Komedonen, Papeln, Pusteln und abszedierende Knoten-, Zysten- und Narbenbildung charakterisiert (Plewig; 1979).

Androgene spielen in der Pathogenese der Akne eine wichtige Rolle. Eine erhöhte 5α-Reduktase *Typ I*-Aktivität bedingt eine erhöhte Konversion von Testosteron in das wirksamere Dihydrotestosteron (DHT) in den Talgdrüsenfollikeln. Testosteron bzw. DHT stimulieren die Proliferation der Sebozyten und steigern somit konsekutiv die Talgdrüsensekretion. Die Prävalenz einer Hyperandrogenämie bei Aknepatientinnen beträgt einer Studie von Slayden et al. (2001) zufolge 63 %. Dabei waren insbesondere freies Testosteron und DHEAS erhöht.

Von den erwähnten drei häufigsten Ausprägungsgraden der Akne sind einige weitere Formen differentialdiagnostisch abzugrenzen: (1) Acne inversa: Intertriginöse Form der Acne conglobata mit inversem Erscheinungsbild. Unter Aussparung der typischen Prädilektionsstellen sind vorallem die intertriginösen Areale, wie z. B. Leistenbeugen, Axillen oder die Perigenitalregion betroffen. (2) Acne fulminans: akute, febrile, ulzerierende Acne conglobata mit Polyarthralgien und leukämoider Reaktion. (3) Steroidakne: Diese Form der Akne entsteht durch wiederholte Zufuhr

von androgen-wirksamen Steroiden wie z.B. Testosteronpropionat zum Aufbau von Muskelmasse. Dies kann sich in einer Acne conglobata bis hin zu einer Acne fulminans äußern. (4) Acne mechanica: Mechanische Faktoren begünstigen die Verschlimmerung einer leicht verlaufenden Akne durch eine reizinduzierte Entzündungsreaktion. (5) Acne venenata: Dies ist die sogenannte Kontaktakne, welche z. B. durch Kosmetika (Kosmetikaakne) oder, in schweren Fällen, durch z. B. Chlor (Chlorakne) hervorrufen wird. (6) Acne excorié des jeunes filles: Bei dieser Form der Akne werden, durch psychische Belastung der Betroffenen, aus minimalen Akneeffloreszenzen, durch mechanische Manipulation, Ulzerationen mit konsekutiver Narbenbildung hervorgerufen.

1.4 Funktionelle Androgenisierung der Frau

1.4.1 Begriffsprägung

1990 wurde in der in Kap. 1.1 genannten NICHD Konferenz das „PCO-Syndrom“ dem Begriff des „Funktionellen Hyperandrogenismus“ gleichgesetzt. Bisher kam es leider nicht zu einer konsequenten Änderung der ursprünglichen Bezeichnung. Dieser weniger fokussierende Begriff setzt die Variabilität zwar mehr in den Vordergrund, wird der Heterogenität dieses Symptomenkomplexes aber nicht ganz gerecht. Zum einen fehlt der Zusatz des „-Syndroms“. Definitionsgemäß ist ein Syndrom ein Muster multipler Anomalien, die nachgewiesenermaßen oder vermutlich ursächlich miteinander verbunden sind, mit unbekannter, vieldeutiger, durch vielfältige Ursachen bedingter (polyätiologischer- und pathogenetischer) oder nur teilweise bekannter Ätiologie (Taschenlexikon Medizin, Hexal AG, Elsevier GmbH München, 3. Auflage, Juli 2004). Da es sich, wie bereits von den Erstautoren Stein und Leventhal (1935) erkannt, beim „Polycystic ovary disease“ um ein Syndrom handelt, sollte dies in der Bezeichnung auch zum Ausdruck kommen. Zum anderen ist der Begriff „Hyperandrogenismus“ unpassend gewählt. Es kann bei den meisten Patientinnen zwar endokrinologisch eine Hyperandrogen*ämie* durch erhöhte Serum-Testosteronspiegel nachgewiesen werden, jedoch bezeichnet bereits der Ausdruck „Androgenismus“ einen bei der Frau unphysiologischen Zustand einer Erhöhung der Androgene. Durch die Verstärkung „Hyper-„ wird der Begriff „Androgenismus“ unnötigerweise tautologisch verstärkt.

In Anbetracht dieser Kritikpunkte halten die Autoren dieser Arbeit die bereits zu Beginn der Einleitung erwähnte Bezeichnung „Funktionelle Androgenisierung“ (FA) für den Symptomkomplex des PCOS am besten geeignet. Im folgenden Abschnitt (Kap. 1.4.2) wird unter Anwendung des neuen Begriffs die FA-Klassifikation genauer erläutert.

1.4.2 Klassifikation

Die Androgenisierung der Frau ist ein vielschichtiger Symptomenkomplex der sich in drei Hauptursachen (**Abb. 1**) untergliedern lässt.

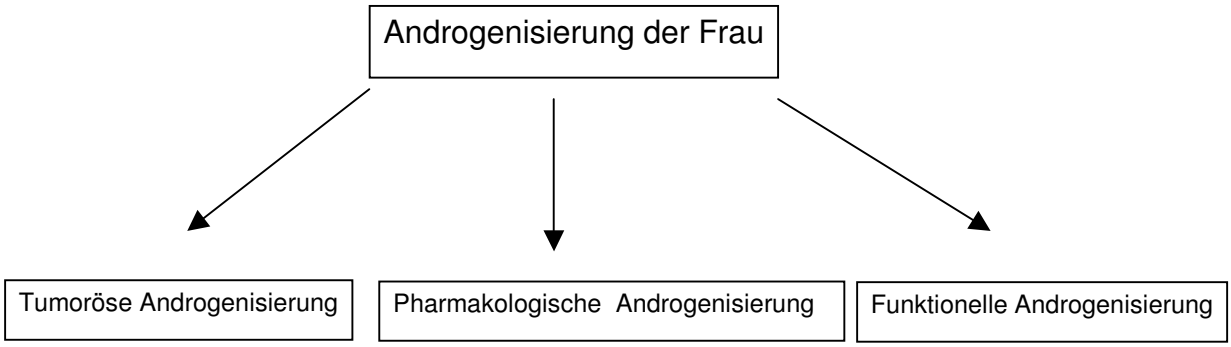


Abbildung. 1: Hauptursachen der Androgenisierung

Im vorliegenden Text wird auf die Funktionelle Androgenisierung näher eingegangen. Hiervon muss die pharmakologische und die tumoröse Androgenisierung differentialdiagnostisch abgegrenzt werden.

Die pharmakologische Androgenisierung wird durch Einnahme bestimmter Medikamente wie z. B. Anabolika, synthetische Androgene, Gestagene, ACTH-Analoga, einige Antiepileptika und Neuroleptika hervorgerufen. Die Pathologie erklärt sich zum einen durch die eigene, intrinsische androgene Aktivität des Medikaments (z. B. Testosteronundecanoat) oder durch dessen Interaktion mit SHBG. Durch die androgenen Eigenschaften des Medikaments wird die SHBG-Synthese in der Leber dosisabhängig gehemmt. Zudem wird durch direkte Bindung an SHBG das gebundene Steroidhormon, z. B. Testosteron, aus der Plasma-Eiweiß-Bindung verdrängt, der freie Anteil des Testosteron steigt konsekutiv an und führt zu

typischen Androgenisierungserscheinungen, wie z. B. Akne, Hirsutismus, Zunahme der Muskelmasse, tiefere Stimmlage etc.

Die tumoröse Androgenisierung wird durch androgen-sezernierende Tumoren hervorgerufen. Es können zwei Arten von hormonaktiven Tumoren unterschieden werden: (1) Hormonaktive Tumore, die die Androgenbildung in der Nebennierenrinde (NNR) und im Ovar induzieren. Diese sind ACTH-, gonadotropin- und prolaktinproduzierende Tumoren der Hypophyse, sowie ektope Tumore (z. B. Bronchialkarzinome), die zur Synthese der genannten tropen Hormone in der Lage sind und über diese die Androgensynthese anregen. (2) Hormonaktive Tumoren, die selbst Androgene sezernieren. Dieses sind gut- oder bösartige Tumoren der NNR oder des Ovars. Androgenisierende Neoplasien (ASN) fallen durch das starke Ausmaß und die Schnelligkeit mit der die Androgenisierungserscheinungen auftreten, auf. Tumorverdacht besteht bei Testosteronspiegeln >5,2 nmol/L oder DHEAS-Spiegeln >18 nmol/L. (Leidenberger, 1998; Rosenfield, 2006). Zur Ausschlussdiagnostik von androgenbildenden Tumoren, gehören neben der klinischen Untersuchung und der Hormonanalytik eine Ultraschalluntersuchung und eine Computer-, bzw. Magnetresonanztomographie. In einigen Fällen ist eine selektive Venenkatheterisierung anzuraten (Barbieri et al., 2006).

Die dritte Ursache der Androgenisierung der Frau, ist die Funktionelle Androgenisierung (FA). Wie in Teil 1.1 der Einleitung bereits angeführt, wird in dieser Arbeit die in der Literatur noch weit verbreitete, nach Meinung der Autoren allerdings unsachgemässe Bezeichnung „PCO-Syndrom“, für dieses Krankheitsbild nicht mehr verwendet und stattdessen hierfür eine neue Nomenklatur vorgestellt: Unter dem Begriff **„Funktionelle Androgenisierung“** ist es aus molekularbiologischen, diagnostischen und therapieorientierten Gesichtspunkten sinnvoll, das Patientinnenkollektiv, je nach Entität, in fünf Untergruppen zu unterteilen:

FKA: Funktionelle Kutane Androgenisierung; Haut
FAS I: Funktionell Androgenisierendes Syndrom (FAS) I; Ovar
FAS II: FAS II; Nebennierenrinde (siehe Promotionsarbeit Hr. Andreas Wacker)
FAS III: FAS III; Ovar, Fettgewebe, Pankreas (siehe Promotionsarbeit Hr. A.W.)
FAS IV: FAS IV; FA, die nicht unter FKA oder FAS I-III einzuordnen ist

Auf dem Verständnis von individuellen, netzwerkartig entstehenden Dysfunktionen wird mit dieser Einteilung nicht übersehen, dass eine Reihe von Patientinnen auch leichte Abweichungen der Gruppen-Definitionen aufweist oder auch Mischformen (FAS IV) bestehen. Eine weitere Untergruppierung (z.B. FAS I a/b) sowie die Einteilungskriterien der Gruppen werden in Teil 2.5 dieser Arbeit näher erläutert.

1.4.3 Ovarscore

Die Einteilung des ovariellen Morphologiestatus sollte sehr differenziert erfolgen, denn ihr kommt eine besondere methodische Bedeutung für die in dieser Arbeit vorgestellten Klassifikation der Funktionellen Androgenisierung (FA), aber auch für die Beurteilung der ovariellen Funktionsreserve zu (siehe Promotionsarbeit Fr. Annabel Maechtel). In dieser Arbeit wird neben der FA-Klassifikation eine neue differenzierte Einteilung der Ovarmorphologie vorgestellt: der sonographisch erfasste funktionelle „Ovarscore“. Die Festlegung des Ovarscores (-2 bis +2) erfolgt nach dem in **Tabelle 3** dargestellten Muster. Anhand des maximalen Durchmessers, der Anzahl der Follikel <10 mm und der zentralen Echodensität wird ultraschallsonographisch jeweils für das rechte und das linke Ovar, je nach Morphologiestatus eine Punktzahl (Score) vergeben. Diese drei Einzelscores werden zu einem Gesamtscore (Ovarscore) addiert.

Tabelle 3 Ovarscore

maximaler Durchmesser, mm	Score	Anzahl Follikel < 10 mm	Score	Zentrale Echodensität	Score	Ovarscore	
						re	li
> 30 mm	1	≥ 8	0,5	> 1/3 des Gesamtorgans	0,5	2	2
≥ 28 mm	0,5	≥ 8	0,5	< 1/3 des Gesamtorgans	0	1	1
< 28 mm - ≥ 25 mm	0	≥ 5 - < 8	0	< 1/3 des Gesamtorgans	0	0	0
< 25 mm - ≥ 20 mm	-1,5	≥ 3 - < 5	-1,5	< 1/3 des Gesamtorgans	0	-1	-1
< 20 mm	-1	< 3	-1	< 1/3 des Gesamtorgans	0	-2	-2

Das „±0-Ovar“ entspricht der Ovarstruktur eines Ovars in der physiologischen, frühen Follikelphase. Bei den „-1/-2-Ovarien“ liegt eine deutliche Einschränkung der Funktionsreserve vor, wie sie primär während des Klimakteriums oder sekundär bei der schweren hypothalamischen Amenorrhoe nachzuweisen ist. Ein Ovarscore von +1,5, insbesondere +2 charakterisiert hypersensitive Ovarien und entspricht der in der Literatur immer noch gebräuchlichen Bezeichnung des „polyzystischen“ Ovars. Es sei noch einmal betont, dass zwei dysmorphologische Komponenten, nämlich eine polyfollikuläre und eine bindegewebige, zur Vergrößerung des Ovars beitragen. Ist diese Ovarvergrößerung durch eine dominante Vergrößerung des bindegewebigen Anteils mit nur geringer follikulärer Komponente bedingt, so weist dies auf eine Hyperthecosis ovarii hin. Atypische Strukturen, z.B. ein bizarres solid-zystisches, unilaterales Muster, weisen auf einen (evtl. androgen-sezernierenden) Tumor hin (Kapitel 1.4.2.).

1.4.4 Funktionelle Kutane Androgenisierung (FKA)

Die Patientinnen leiden, oft auch intermittierend, an einer dermatologisch-androgenisierenden Störung, die sich in Akne und/oder Hirsutismus und/oder Alopezie äußert. Außer der beschriebenen kutanen Symptomatik lassen sich serologisch-endokrinologisch sowie sonographisch keine Auffälligkeiten nachweisen.

Zum besseren Verständnis der Pathogenese wurde in Kap. 1.3.1 der Haarzyklus erläutert. Durch die Komplexität des kutanen Metabolismus und dank umfangreicher molekularbiologischer Untersuchungen gibt es mittlerweile klare Hinweise, dass hier eigene Entitäten vorliegen, die durch komplexe intrakutane, molekulargenetische Dysregulationen an den Haarfollikeln und an den Talgdrüsen hervorgerufen werden.

1.4.5 Funktionell Androgenisierendes Syndrom I (FAS I)

Bei dieser Gruppe handelt es sich um schlanke Patientinnen (BMI <25 kg/m²) mit stark ausgeprägter Hypertestosteronämie und mässig ausgeprägter kutaner Symptomatik. Die primäre Störung dieser Patientinnen ist im Ovar zu vermuten.

Das Ovar weist einen stark vergrösserten maximalen Durchmesser, eine erhöhte Follikelzahl und eine erhöhte bindegewebige Komponente auf und entspricht somit einem Ovarscore von ≥1,5 bis +2. Es scheint, wie in Kapitel 1.2.3.3 bereits erwähnt, pathogenetisch eine profunde Störung der Selektion und Maturation eines zur Dominanz ausgewählten Follikels vorzuliegen.

Durch die schwere ovarielle Dysmorphologie (Kap. 1.2.3.3) und durch eine chronisch-azyklische LH-Erhöhung, die bei der Patientinnengruppe mit FAS I besonders ausgeprägt ist, lässt sich die Anovulation mit Oligo-Amenorrhoe erklären, die oft zu reproduktionsmedizinischen Defiziten führt. Wahrscheinlich liegt eine primär intraovarielle, oligogenetische Disposition zugrunde, welche die Steroidbiosynthese und das komplexe intraovarielle Regulationssystem der Wachstums-, Differenzierungs- und Apoptosefaktoren betrifft (Ehrmann et al., 1995). Bezüglich der Sexualsteroidbiosynthese wurden die kodierenden Gene eingehend untersucht (Franks S et al., 1998). Es wurden Polymorphismen im *CYP11a*-, sowie auch im *CYP17a*-Gen vermutet, signifikante Assoziationen konnten sich allerdings bisher nicht nachweisen lassen. (Diamanti-Kandarakis et al., 1999; Geisthövel et al., 2002)

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielt der Insulinspiegel dieser Patientinnen. Die Zusammenhänge zwischen Insulin und Androgenhaushalt wurden bereits in Kapitel 1.2.3.3 erläutert. In vielen Studien konnte auch bei schlanken Frauen mit PCOS, entsprechend der Gruppe FAS I, eine signifikant erhöhte periphere Insulinresistenz aufgezeigt werden. (Chang et al., 1983; Toprak et al., 2001). Auch die β-Zell Funktion dieser Patientinnen zeigte sich erhöht (Vrbikova et al., 2002). Eine Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie stellt auch bei schlanken Patientinnen bezüglich der möglichen Langzeitrisiken wie Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Komplikationen bei Patientinnen mit FAS durchaus ein Problem von Relevanz dar.

1.4.6 Funktionell Androgenisierendes Syndrom II (FAS II)

Siehe Promotionsarbeit Hr. Andreas Wacker

1.4.7 Funktionell Androgenisierendes Syndrom III (FAS III)

Siehe Promotionsarbeit Hr. Andreas Wacker

1.4.8 Funktionell Androgenisierendes Syndrom IV (FAS IV)

Wie im Text bereits erwähnt, weisen Patientinnen mit FAS vielfältige Symptomkonstellationen auf. Nicht selten zeigen sich Überschneidungen der verschiedenen Gruppen. Zusätzlich gibt es eine wichtige Gruppe von Patientinnen, die ein ausgeprägtes Mischbild aufweist, so dass keine eindeutige Gruppenzuordnung möglich ist, oder bei denen differentialdiagnostisch ein anderes Krankheitsbild vorliegt, dessen Symptome sich mit denen des FAS überschneiden. Im folgenden Text werden einige differentialdiagnostische Krankheitsbilder aufgezeigt:

Differentialdiagnosen:

(1) Diabetes mellitus Typ 2: periphere Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie. Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen häufig eine ausgeprägte Adipositas auf, die differentialdiagnostisch für die Gruppe FAS III von Bedeutung ist.

(2) Prader-Labhardt-Willi Syndrom (PLWS): Auffällig bei diesen Patientinnen ist eine extreme Adipositas, wie sie auch bei einigen Patientinnen der Gruppe FAS III zu finden ist. Die Adipositas beim PLWS ist durch eine mental-psychiatrisch bedingte Hyperphagie hervorgerufen. In manchen Fällen ist die Adipositas auch mit einem Diabetes mellitus Typ 2 vergesellschaftet. Bei diesen Patientinnen besteht ein kombinierter hypogonadotroper und peripherer Hypogonadismus ohne jegliche Zeichen einer FA (Eiholzer et al., 2006)

(3) Morbus Cushing: chronischer Hyperkortisolismus, hervorgerufen durch einen ACTH- oder Kortisolproduzierenden Tumor (Hypophysen-, Nebennieren-rindenadenom, Bronchialkarzinom etc.) oder durch eine langandauernde Glukokortikoidtherapie. Patientinnen mit Morbus Cushing weisen, neben anderen Symptomen, eine Stammfettsucht (maskulines Fettverteilungsmuster), Zyklusstörungen bis hin zur sekundären Amenorrhoe, Hirsutismus und Akne auf. Somit sind diese bei der endokrinologischen Untersuchung durch Bestimmung

des Serumkortisolspiegels differentialdiagnostisch von der Gruppe FAS III abzugrenzen.

(4) Kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie: Es werden die klassische kongenitale NNR-Hyperplasie (ehemals Adrenogenitales Syndrom, CAH) und die nicht-klassische kongenitale NNR-Hyperplasie (ehemals „late-onset“ AGS, NC-CAH), die erst postpuberal auftritt, unterschieden. Es handelt sich hierbei um einen Enzymdefekt, der zu einer Störung der Kortisolsynthese der Nebenniere mit kompensatorischem Anstieg von ACTH führt. Durch die vermehrt anfallenden Androgenvorstufen ist die Androgenbiosynthese massiv gesteigert, was sich in erhöhten 17-OHP, Androstendion und Testosteronserumspiegeln wiederspiegelt. Das am häufigsten betroffenen Enzym, ist die 21-Hydroxylase. Abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, führt dieser Defekt bei den Patientinnen zu einer fortschreitenden Androgenisierung des äußeren Erscheinungsbildes. Zur differentialdiagnostischen Abklärung dieses Defekts sollte ein ACTH-Test und ein Dexamethason (DEX)-Suppressionstest durchgeführt werden (Goodman, 2001)

(5) Sjörgen-Syndrom: Diese mit lymphozytären Infiltraten einhergehende Erkrankung betrifft vornehmlich die exokrinen Drüsen. Xerophtalmie und Xerostomie sind charakteristische Befunde. Selten können auch akneiforme Effloreszenzen auftreten, die von einer FKA abzugrenzen sind. Das Sjörgen Syndrom kann sich extraglandulär, durch z. B. Nephritis, Arthritis und zentralnervöse Beteiligung manifestieren.

(6) Hyperthyreose/Hypothyreose: Über- bzw. Unterfunktion der Schilddrüse. Beide Erkrankungen gehen mit einem erhöhten Haarausfall einher und fallen bei endokrinologischem Screening durch Veränderungen des TSH-Spiegels auf und sind somit differentialdiagnostisch von der Gruppe FKA abzugrenzen.

1.5 Aufgabenstellung und Ziel der Studie

In dieser Studie wird versucht, anhand einer präzise selektionierten Patientinnnenpopulation die Androgenisierung der Frau, je nach Entität bzw. Hauptausprägungsorgan, neu zu klassifizieren. Die Ergebnisse werden mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Mit Hilfe eines kompakten biochemischen Testverfahrens und eines neu entwickelten funktionell-sonographischen Ovarscores

sollen Hinweise auf die Ätiologie der Androgenisierung erzielt werden, welche die Logik der Klassifikation untermauern. Anhand der differenziert erschlossenen Hormonprofile der Patientinnen soll der ursprüngliche Begriff des „Polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS)“ neu geprägt und durch die vorgestellte Klassifikation ersetzt werden. Dies hat zum Ziel, die Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien zu erhöhen sowie spezifisch-individuelle und symptomorientierte Therapiestrategien zu entwickeln.

2 Materialien und Methoden

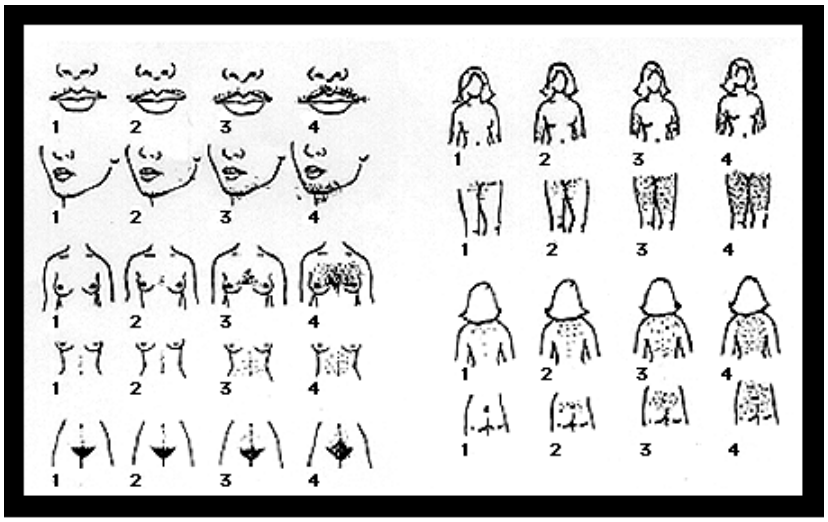
2.1 Patientinnengruppe

Das Kollektiv der Patientinnen bestand aus 249 prämenopausalen Frauen, die alle im Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (CERF) in Freiburg im Breisgau zwischen 14.05.1998 und 25.05.2004 untersucht wurden. 110 Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen. Die detaillierten Gründe sind der Promotionsarbeitrbeit von Hr. Andreas Wacker zu entnehmen (Teil: 2.1 Material und Methoden/Patientinnen).

Die Blutabnahmen fanden an den Tagen 3-5 des Zyklus statt. Als Bestätigung der frühen Follikelphase diente ein Östradiol <550 pmol/L und ein Serum-Progesteronwert ≤6,4 nmol/L. Das Durchschnittsalter betrug 25,9 ± 5,4 Jahre. Während der letzten 3 Monate sind keine Medikamente oder Hormonpräparate eingenommen worden.

Ein bestehender Hirsutismus wurde in Anlehnung an den Ferriman-Gallwey Score (Ferriman und Gallwey, 1961), in folgende Grade eingeteilt (**Abb.2**):

Abbildung 2 Ferriman-Gallwey Score



Grading of severity of hirsutism in women Hirsutism scoring standards at different sites showing the spectrum from minimal hirsutism (grade 1) to frank virilization (grade 4).
Reproduced with permission from: Hatch, R, Rosenfield, RS, Kim, MH, Tredway, D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:815. Copyright © 1981 Elsevier.

Hirsutismus I° entsprach einem Score ≥8–18, Hirsutismus II° einem Score von ≥19-28, Hirsutismus III° einem Score von 29-36. Akne und Alopezie wurden qualitativ mit ja (+)/nein (-) beurteilt. Zyklusstörungen wurden anamnestisch erhoben und wie folgt definiert: Eumenorrhoe entsprach einer Zykluslänge von 28-34 Tagen, Oligomenorrhoe einer Zykluslänge von 35 Tagen bis 6 Monaten, Amenorrhoe einer Zykluslänge von >6 Monaten. Ein azyklisch auftretender Zyklus, der nicht in obiges Schema eingeordnet werden konnte, wurde als „Zyklus irregularis“ definiert.

Die Ovarmorphologie wurde mittels vaginaler Ultraschallsonographie (Sonoline SI 200 bzw. Pro Series Logiq 200, Siemens; Germany) bestimmt und nach dem in der Einleitung (Kap. 1.4.3) angeführten Ovarscore von -2 bis +2 eingeteilt. Keiner der Patientinnen wies einen Morbus Cushing oder eine Akromegalie auf. Die Patientinnen wurden fachgerecht schriftlich über die Untersuchungen aufgeklärt.

2.2 Endokrinologische Methoden und Materialien

Bei 137 Patientinnen und 8 Probandinnen wurde im Zeitraum des 3.-7. Zyklustag das in **Abbildung 3** dargestellte Untersuchungsverfahren durchgeführt („3-Tagesprofil“). Bei 2 Patientinnen und 7 Probandinnen wurden nur basale Parameter bestimmt. Nach einer Nüchternzeit von 12 Stunden wurden zwischen 8.00 Uhr und 8.30 Uhr 4 Blutentnahmen in einem 10-minütigen Intervall durchgeführt und die Mittelwerte der Äquivalente aus den 4 Serumproben bestimmt (**Abb. 3**: Zeitpunkte 0’-30’). Hierbei wurden folgende endokrine Parameter bestimmt: Luteinisierendes Hormon (LH), Follikel-Stimulierendes Hormon (FSH), Östradiol (E2), Progesteron (Prog), Prolaktin (PRL), Thyroidea-Stimulierendes Hormon (TSH), Testosteron Basalwert (T 0), freies Testosteron (fT), Sexualhormon-bindendes-Globulin (SHBG), Dehydroepi-androsteron-Sulfat (DHEAS), Kortisol Basalwert (C 0), 17-OH Progesteron Basalwert (17-OHP 0). Nur zum Zeitpunkt 0’ wurden Glucose Basalwert (Glu 0), Insulin Basalwert (Ins 0), Triglyceride (TG), Cholesterin (Chol), High-Density-Lipoprotein (HDL), Low-Density-Lipoprotein (LDL), Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) und CYP21B bestimmt.

Nach den Blutentnahmen, die der Bestimmung der Basalwerte dienten, wurden ab 8.30 Uhr folgende Tests durchgeführt:

a) oraler Glucose Toleranz Test (OGTT): Hierzu wurden 75g Glucose verabreicht (Dextro O.G.T®.; Roche Germany) und eine Stunde später eine Blutentnahme zur Bestimmung des Serum-Insulin (Ins 60) und des Serum-Glucose Spiegels (Glu 60) durchgeführt (**Abb. 3**: Zeitpunkt 30'-90'). Hierbei können Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels aufgedeckt werden.

b) Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)-Test: 250 µg ACTH (Synacthen®; Novartis Pharma GmbH, Germany) wurden intravenös injiziert und nach einer weiteren Stunde eine Blutentnahme zur Bestimmung des 17-OHP Spiegels (17-OH-P 1) durchgeführt (**Abb. 3**: 90'-150'). Dieser Test dient der Identifikation einer eventuell gesteigerten Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH und der Untersuchung eines CYP21B Enzymdefekts, der sich endokrinologisch durch einen starken Anstieg der zirkulierenden 17-OHP Spiegel zeigen würden.

c) Dexamethason (DEX)-Suppressions-Test: An Tag 1 und 2 wurden jeweils um 22 Uhr oral 2 mg DEX (Dexamethason 0.5 mg Jenapharma®; Jenapharma GmbH, Germany) verabreicht um die C_{19}-Sexualsteroidproduktion der Nebennierenrinde zu unterdrücken. An Tag 2 und 3 wurde um 8 Uhr eine Blutabnahme durchgeführt. Die Applikation des DEX wurde durch ein Absinken des Serum-Kortisol-Spiegels (C 2/C 3) bestätigt und auf diese Weise auch ein Morbus Cushing ausgeschlossen. Da die adrenale Steroidproduktion durch das DEX nun stark abgesunken sein musste, konnte auf diese Weise der ovarielle Anteil sowohl des 17-OHP (17-OH-P 2) als auch des Testosteron (T 1) identifiziert werden.

d) Gonadotropin Releasing Hormone Agonist (GnRHA)-Test: Im Anschluß an die Blutentnahme an Tag 2 wurde 0.1 mg GnRH-Analogon (D-Trp6-GnRHA, Tripeterolin, Decapeptyl 0.1 mg®; Ferring Arzneimittel GmbH, Germany) subkutan injiziert. Am nächsten Tag erfolgte wieder eine Blutentnahme um 8 Uhr bei der nochmals 17-OHP (17-OH-P 3) und Testosteron (T 2) bestimmt wurden. Durch die kombinierte DEX-/GnRHA–Gabe konnte unter adrenaler Suppression die Ansprechbarkeit des Ovars auf GnRHA-Stimulus getestet werden und eine eventuelle Hyper- oder Hyposensitivität identifiziert werden.

Abbildung 3 Zeitlicher Ablauf des Testverfahrens

Tag	Uhrzeit-Zeitpunkt		Testverfahren	Parameter
1	8.00	0`	→	Glu 0, Ins 0 Lipidelektrophorese CYP 21B
		10` 20` 30`		17-OHP 0, T 0, C 0, DHEAS, LH, FSH, E2, Prog, PRL, TSH, fT, SHBG
	8.30	30`	75 g Glukose oral	
	9.30	90`	→	Glu 60, Ins 60
		90`	250 µg Synacthen i.v.	
	10.30	150`	→	17-OH-P 1
	22.00		2.0 mg DEX oral	
2	8.00		→	17-OHP 2, T 2, C 2
			0.1 mg Decapeptyl s.c.	
	22.00		2.0 mg DEX oral	
3	8.00		→	17-OHP 3, T 3, C 3

i.v.: intravenös; s.c.: subcutan; LH: Luteinisierendes Hormon; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; E2: Östradiol; Prog: Progesteron; PRL: Prolaktin; TSH: Thyroideastimulierendes Hormon; fT: freies Testosteron; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin; DHEAS: Dehydroepiandrosteronsulfat; 17-OHP 0: basales 17-Hydroxy-progesteron; 17-OHP 1: 17-OHP post Adrenocorticotropen Hormon (ACTH); 17-OHP 2: 17-OHP post Dexamethason (DEX); 17-OHP 3: 17-OHP post DEX/Gonadotropin Releasing Hormon Analogon(GnRHA); T 0: basales Testosteron; T 2: T post DEX; T 3: T post DEX/GnRHA; C 0: basales Kortisol; C 2: C post DEX; C 3: C post DEX/GnRHA; Ins 0: basales Insulin; Ins 60: Insulin post OGTT; Glu 0: basale Glukose; Glu 60: Glukose post OGTT; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; CYP 21B: 21-Hydroxylase-Gen

In Einvernehmen aller Patientinnen wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Hr. Prof. Schulze eine Serumprobe molekulargenetisch auf eine Mutation des *CYP21*-Gens untersucht. Für nähere Beschreibung der molekulargenetischen Methoden wird auf die Arbeit von Hr. Andreas Wacker verwiesen.

Alle serologischen Parameter wurden mit kommerziell erhältlichen Immunoassay-Kits bestimmt: T (RIA-mat Testosteron®; Byk-Santec Diagnostica, Dietzenbach, Germany bzw. ACS 180, Fa. Bayer Health Care Diagnostika, Wien, Austria), fT (Freies Testosteron-RIA®; DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany), SHBG (SHBG®; BioChem ImmunoSystems GmbH, Freiburg, Germany bzw. Zentech®; Fa. DSL, Sinsheim, Germany), DHEAS (DHEA-Sulfat-RIA©; DPC Biermann GmbH), 17-OHP (17-OH-Progesteron©; DSL Deutschland GmbH, Sinsheim, Germany), LH (LH Axsym®; Abott GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Deltenheim, Germany bzw. ACS 180; Fa. Bayer Health Care Diagnostika Wien, Austria), E2 (Östradiol-Immunolite®; DPC Biermann GmbH bzw. ACS 180; Fa. Bayer Health Care Diagnostika, Wien, Austria), Prog (Progesterone Axsym®; Abott GmbH Diagnostika bzw. ACS 180; Fa. Bayer Health Care Diagnostika, Wien Austria), PRL (Prolactin Elecsys®; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany bzw. ACS 180®; Bayer Health Care Diagnostika, Wien, Austria), Kortisol (Cortisol IMx®; Abott GmbH Diagnostika), Glu (Glucose Reagenz OSR®; Olympus Diagnostika GmbH, Hamburg, Germany), Ins (Insulin IMx®; Abott GmbH Diagnostika); TG, Chol, HDL, LDL, VLDL (Lipidophor® TRIS All In 12; Technoclone GmbH, Wien, Austria). Die intra- oder inter-assay-Variationen lagen in allen Testverfahren bei 6–10%.

2.3 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe (Kontrolle) wurde mittels Annoncen rekrutiert. Für die Teilnahme mussten folgende Aufnahmekriterien erfüllt werden: Alter zwischen 23 und 37 Jahre, BMI zwischen 18,5 und 24,9, Eumenorrhoe (Definition, siehe oben), keine kutane androgenisierende Symptomatik. Zudem durften in den letzten drei Monaten keine hormonellen Kontrazeptiva, sowie keine Medikamente eingenommen worden sein. Von 97 Interessentinnen wurden 59 Frauen nach genauerem telefonischem Befragen nicht in die Studie aufgenommen, da die oben genannten Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden. 38 Probandinnen wurden in der gynäkologischen Gemeinschaftspraxis Weitzell–Thiemann–Geisthövel in Freiburg im Breisgau untersucht. Nach entsprechender Aufklärung über die Untersuchung gaben die Probandinnen ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Im

Rahmen der konsekutiv geplanten genetischen Studie gab die Ethikkomission ihre Zustimmung.

Bei allen 38 Probandinnen wurde als Ovulationsnachweis die Serum-Progesteron-Konzentration am Tag 7 vor der erwarteten Regelblutung gemessen. Als Zeichen einer suffizienten Lutealphase nach stattgehabter Ovulation wurde eine Progesteron-Konzentration von >32 nmol/L festgelegt. 23 Frauen wurden aufgrund einer zu niedrigen Progesteron Konzentration von der Kontrollgruppe ausgeschlossen, somit blieben 15 Probandinnen als Kontrollgruppe übrig.

8 Personen der Kontrollgruppe unterzogen sich, genau wie die Patientinnen, der oben im Text beschriebenen Blutentnahmen mit Stimulations- und Suppressionstests. Die anderen 7 Personen nahmen lediglich an einer Blutentnahme zur Erhebung der Basalwerte und einer Ovarsonographie teil. Die Hauptblutabnahmen fanden, wie bei den Patientinnen, am Tag 3-5 des darauf folgenden Zyklus statt. Ein Serum-Progesteronspiegel ≤6,4 nmol/L, Serum-Östradiolspiegel <550 pmol/L und ein Serum-LH-Spiegel <11 IU/L bestätigten dies.

Im Rahmen dieser Blutabnahme wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von PD. Dr. Schulze (Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg) eine Blutprobe auf Mutation oder Polymorphismus des CYP21-Hydroxylase Gens untersucht. Nach Präparation genomischer DNA aus dem eingesandten EDTA-Blut wurde das *CYP21B* (*CYP21A2*)-Gen (aktives Gen der 21-Hydroxylase) mittels PCR spezifisch amplifiziert. Die kodierende Region des *CYP21B*-Gens wurde vollständig sequenziert. Die Suche nach Gendeletionen erfolgte mit einem Light Cycler Assay (spezifische Hybridisierung mit Sonden für das *CYP21B*-Gen und das Pseudogen *CYP21A* (*CYP21A1*) im Bereich des Exon 3 mit anschließender quantitativer Auswertung).

Folgende Normwerte wurden auf der Basis früherer Studien (Geisthövel et al., 1994) und entsprechender Angaben in der Literatur (de Vane et al., 1975; Fauser et al., 2004; Rosenfield et al., 2006) festgelegt: a) Normalgewicht bewegte sich im Rahmen eines BMI von 18,5-24,9 kg/m². b) Ein LH/FSH-Quotient >1,1 galt als erhöht und ein SHBG <25 nmol/L als erniedrigt. Eine Hyperandrogenämie wurde ab totalem

Testosteron >2,1 nmol/L und/oder freiem Testosteron ≥7nmol/L und/oder DHEAS >9,7 nmol/L definiert. Ein Quotient aus fTest/SHBG >0,28 war als erhöht anzusehen. 17-OHP 0 wurde ab >6 nmol/L als erhöht definiert. c) Eine Hyperglykämie wurde ab Glu 0 >5,6 nmol/L und Glu 60 >7,8 nmol/L festgestellt. d) Eine Hyperinsulinämie wurde ab Ins 0 >109 pmol/L und/oder Ins 60 >724 pmol/L diagnostiziert. e) Eine Dyslipidämie wurde durch folgende Kriterien festgelegt: Triglyzeride/Neutralfette >150 mg/dl, Cholesterin >200 mg/dl, HDL <55 mg/dl, LDL >160 mg/dl, VLDL ≥25 mg/dl.

2.4 Statistik

Die Datenanalyse wurde anhand der Programme SAS 8 und Microsoft Office Excel für Windows durchgeführt. Um die Unterschiede der anthropometrische, endokrinen, metabolischen, dermatologischen und sonographischen Parameter zwischen den Gruppen FKA, FAS I-IV untereinander und in Bezug zur Kontrollgruppe zu bestimmen wurde der „Wilcoxon Two-Sample Test“ verwandt, wobei ein $p < 0.05$ als signifikant zu werten war. Zur statistischen Analyse der oben genannten Parameter wurden Mittelwert ± Standardabweichung benutzt. Um Unterschiede der Anzahl von Mutationen oder Polymorphismen des *CYP21B*-Gens zwischen der Patientinnengruppe und der Kontrollgruppe zu untersuchen, wurde der „Fisher’s exact test“ verwendet, wobei wiederum ein $p < 0.05$ einer Signifikanz entsprach. Korrelationen einzelner Parameter wurden mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten berechnet. Ein $p < 0.05$ war als signifikant anzusehen.

2.5. Gruppeneinteilung der Funktionellen Androgenisierung

Die Einteilungskriterien für die Gruppeneinteilung sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Tabelle 4 Einteilungskriterien für Gruppeneinteilung der Funktionellen Androgenisierung

Einteilungskriterien	Gruppen				
	FKA a	FAS I a	FAS II a	FAS III a	FAS IV
BMI kg/m²	< 25	< 25	< 25	≥ 25	Ø
kutane androgenisierende Symptomatik	+	Ø	Ø	Ø	Ø
LH/FSH	≤ 1,1	> 1,1	≤ 1,1	> 1,1	Ø
Testosteron nmol/L	≤ 2,1	> 2,1	> 2,1	> 2,1	Ø
Testosteron Reduktion nach DEX-Applikation	Ø	< 45%	≥45%	Ø	Ø
DHEAS nmol/L	≤ 9.7	≤ 9.7	Ø	≤ 9.7	Ø
SHBG nmol/L	> 25	Ø	Ø	< 25	Ø
OGTT *	normal	normal	normal	pathologisch	Ø
Ovarscore	< + 1,5	≥ + 1,5	< + 1,5	≥ + 1,5	Ø
max in 2 Kriterien abweichend	FKA b	FAS I b	FAS II b	FAS III b	

Ø für diese Gruppe kein Einteilungskriterium

Kutane Androgenisierende Symptomatik Hirsutismus, Akne, Alopezie

* OGTT normal: Glucose 0 <5,6 mmol/L, Glucose 60 <7,8 mmol/L
Insulin 0 <109 nmol/L, Insulin 60 <724 nmolL
pathologisch: mindestens ein abweichender Wert

Als Eingangskriterien für die Gruppen Funktionelle Kutane Androgenisierung (FKA), Funktionell Androgenisierendes Syndrom I (FAS I) und FAS IV wurden folgende Kriterien festgelegt:

2.5.1 Funktionelle Kutane Androgenisierung (FKA)

In dieser Patientinnengruppe steht die kutane Androgenisierung im Vordergrund, welche sich in Akne und/oder Hirsutismus und/oder Alopezie ausdrückt. Der BMI, endokrinologische Werte und der OGTT befinden sich im Normbereich. Der Ovar-Score liegt im Bereich von ≤1,5. Frauen, deren Dysfunktion zwar deutlich von einer kutanen androgenisierenden Symptomatik geprägt ist, die endokrinologisch und sonographisch jedoch abweichende Werte (maximal 2) aufweisen, wurden in die Gruppe FKA b eingeteilt.

2.5.2 Funktionell Androgenisierendes Syndrom I (FAS I)

Hauptmerkmal dieser Gruppe ist ein mindestens unilateral angehobener Ovarscore von ≥1,5 und ein normaler BMI. Endokrinologisch findet sich eine Hyperandrogenämie und ein angehobener LH/FSH Quotient. Der DHEAS-Serumspiegel liegt im definierten Normbereich. Nach DEX-Applikation reduziert sich der Testosteron Spiegel um <45 %. Beim OGTT sowie bei der Lipidelektrophorese zeigen sich Normwerte. Patientinnen, die endokrinologisch und sonographisch abweichende Werte (maximal 2) aufweisen, deren Krankheitsbild jedoch deutlich ovariell geprägt ist, wurden in die Gruppe FAS Ib eingeteilt.

2.5.3 Funktionell Androgenisierendes Syndrom IV (FAS IV)

Patientinnen mit FAS die ein so ausgeprägtes Mischbild mit heterogenen Störformen aufweisen, dass sie sich keiner der anderen Untergruppen zuordnen lassen, wurden in Gruppe FAS IV eingeteilt

3 Resultate

3.1 Anthropometrische, endokrinologische und sonographische Untersuchungsergebnisse des Patientinnenkollektivs

(siehe Promotionsarbeit Hr. Andreas Wacker, Kap. 3.1.)

3.2 Untersuchungsergebnisse der Gruppen FKA, FAS I und FAS IV

Die Prävalenz der einzelnen Gruppen betrug 7,9 % für Gruppe FKA, 40,3 % für Gruppe FAS I, 5,0 % für Gruppe FAS II, 44,6 % für FAS III und 2,2 % für FAS IV. Alle Untersuchungsergebnisse sind als Übersicht in den **Tabellen 5-11** und den **Abbildungen 4-8** (**Kap. 3.4 Tabellen und Abbildungen**) durch Mittelwerte und Standardabweichungen im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt. Hochgestellte Buchstaben verweisen auf signifikante Unterschiede (siehe Legende). Die Kontrollgruppe war signifikant älter als die Gruppen FKA, FAS I und FAS III (*P*=0.0194-0.045). Gruppe III zeigte definitionsgemäß den höchsten BMI (*P*=<.0001-0.0002).

3.2.1 Funktionelle Kutane Androgenisierung

3.2.1.1 Darstellungen der Einteilungskriterien der Gruppe FKA

Die Gruppe umfasst insgesamt 11 Patientinnen, wovon 3 in Untergruppe FKA a und 7 aufgrund abweichender Werte in Untergruppe FKA b eingeteilt wurden. Der BMI befand sich im Normbereich.

Die Serum-Parameter (**Tab. 5**) lagen in dieser Gruppe definitionsgemäß alle im Normbereich (2. Material und Methoden) und wiesen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. Tendenziell zeigten sich gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Testosteron (T 0) Serumspiegel und erniedrigte SHBG Spiegel, welche sich nicht als signifikant erwiesen. Der Serum Testosteronspiegel (T 0 auf T 2) lies sich durch DEX gut supprimieren, zeigte aber genau wie in der

Kontrollgruppe keinen Abfall ≥45 % (**Tab. 10**). Der OGTT (**Tab. 6**) an dem 9 Patientinnen teilnahmen, ergab folgende Ergebnisse: Der Glucosespiegel zeigte sowohl vor als auch nach der Dextrose-Belastung, Normwerte. Das basale Serum-Insulin (Ins 0) fiel durch einen leicht erhöhten Ausgangswert auf und stieg nach Belastung (Ins 60) im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich stärker an. Es fand sich aber auch hier wiederum keine Signifikanz. Die Lipidelektrophorese wies in dieser Gruppe keinerlei Auffälligkeiten auf.

Bei allen Patientinnen der Gruppe FKA zeigte sich definitionsgemäß mindestens ein Symptom der kutanen Androgenisierung (**Tab. 7**). Dabei ergab sich folgende prozentuale Verteilung: Hirsutismus 73 % (davon 87,5 % mit I° und 12,5 % mit II°, zur Einteilung vgl. 2. Material und Methoden), Akne 64 %, Alopezie 27 %. Die Kombination von Hirsutismus und Akne kam mit 45 % am häufigsten vor, danach folgte nur Hirsutismus allein mit 27 %.

Die Ovarsonographie (**Tab. 8**, **Abb. 4**) ergab einen Ovarscore <1,5, wobei sich auch hier sowohl im rechten als auch im linken Ovar höhere Scores als in den Gruppen FAS II und Kontrolle berechnen ließen. Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Der Ovarscore in FKA war aber signifikant geringer als in Gruppe FAS I (P=0.0058).

3.2.1.2 Weitere anthropometrische und endokrinologische Charakteristika der Gruppe FKA

Über die Einteilungskriterien hinaus wurden noch folgende Charakteristika betrachtet: Alle Patientinnen befanden sich in der frühen Follikelphase (Östradiol <550 pmol/L und Progesteron <7 nmol/L) des Zyklus. Es zeigte sich auch in den Parametern freies Testosteron, 17-OHP und DHEAS eine Tendenz zu erhöhten Werten gegenüber der Kontrollgruppe, welche wiederum nicht von Signifikanz waren. Das Serum SHBG ist niedriger als das der Kontrollgruppe, somit ergab sich ein höherer fTest/SHBG-Quotient. Auch hier ließ sich keine Signifikanz nachweisen. Die endokrinologischen Ergebnisse des ACTH-/DEX-/GnRHA-Tests, an dem 7 Patientinnen teilnahmen, sind für alle Gruppen ausführlich in Kapitel 3.3 und in den **Abb. 5-8** dargestellt.

Zyklusstörungen kamen in dieser Gruppe mit einem Anteil von 45 % deutlich häufiger vor als bei der Kontrollgruppe, welche laut Eingangskriterien keinerlei Zyklusanomalien aufweisen durften. Die Zyklusanomalien ließen sich aufteilen in: sekundäre Oligo-Amenorrhoe mit 60 %, primäre Oligomenorrhoe und Zyklus irregularis mit jeweils 20 %. Eine ungewollte Kinderlosigkeit wurde von 27 % der Patientinnen der Gruppe FKA angegeben.

Im Rahmen der *CYP21B*-Analyse wurden bei zwei Patientinnen Abweichungen gefunden: in einem Fall handelte es sich um eine Deletion des *CYP21B*-Gens und im anderen Fall um eine Pro30Leu-Mutation und Punktmutation 656 mit Basenaustausch Guanin gegen Cytosin im Intron 2 (**Tab. 11**).

3.2.2 Funktionell Androgenisierendes Syndrom (FAS I)

3.2.2.1 Einteilungskriterien der Gruppe FAS I

In diese Gruppe wurden insgesamt 56 Patientinnen eingeteilt. 26 Patientinnen wurden in Untergruppe I a, 30 Patientinnen aufgrund maximal 2 abweichender Werte in Untergruppe I b eingeteilt. Die Daten zu den einzelnen Untergruppen der Gruppe FAS I sind in **Tabelle 9** angeführt. Die Resultate der Untergruppe I b liegen mit Mittelwert und Standardabweichung ebenfalls im definierten Bereich, weswegen in den hier ausgeführten Resultaten beide Gruppen zu der Obergruppe FAS I zusammengefasst werden (**Tab. 5**). Gruppe FAS I b wies einen signifikant höheren Serumspiegel an freiem Testosteron (P=0.0232) und somit auch einen höheren fTest/SHBG Quotienten (P=0.0301) als Gruppe FAS Ia auf. Im OGTT ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede: Insulin 0, sowie Glucose 60 und Insulin 60 waren in Gruppe FAS I b signifikant höher als in Gruppe FAS I a (P=0.0207; 0.0024; 0.0028). Die restlichen anthropometrischen, hormonellen und sonographischen Kriterien unterschieden sich nicht signifikant.

Ein Hauptmerkmal der Gruppe FAS I ist ihr schlankes Erscheinungsbild, welches sich in einem signifikant niedrigerem BMI als Gruppe FAS III (P=<.0001) äußerte. Zur Kontrollgruppe fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des BMI.

Der Serum-LH Spiegel (*P*=<.0001-0.0002) und der auch LH/FSH-Quotient war gegenüber der Gruppe FKA, der Gruppe FAS II, FAS III und der Kontrollgruppe signifikant erhöht (*P*=<.0001-0.0011). Der basale Testosteronspiegel wies in Gruppe FAS I eine signifikante Erhöhung zur Gruppe der Kutanen Androgenisierung (FKA) und zur Kontrollgruppe auf (*P* =<.0001). Nach Suppression der C_{19}-Sexualsteroide fiel der Testosteronspiegel (T 2) deutlich ab, überschritt aber definitionsgemäß nicht die 45 % Grenze (**Tab. 10**). DHEAS war signifikant höher als bei der Kontrollgruppe (*P*=0.0034), lag jedoch im Normbereich. Der OGTT (**Tab. 6**) zeigte hinsichtlich der Glucose-Spiegel (Glu 0/Glu 60) keine Auffälligkeiten. Bezüglich des Insulin-Spiegels fielen sowohl basal, als auch nach Glucose Belastung (Ins 0/Ins 60) gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte Werte auf (*P*=0.0083/*P*=0.0237). Die im OGTT am meißten ausschlaggebenden Werte zeigten sich bei Gruppe FAS III (genaue Ausführung des OGTT siehe Promotionsarbeit Hr. Andreas Wacker).

Bezüglich der kutanen Symptomatik (**Tab. 7**) ergaben sich folgende Werte: Hirsutismus, Akne und Alopezie zeigten sich bei 54 % (davon 90 % I°, 6,6 % II°, 3,3 % III°), 34 %, und 5 % der Patientinnen. Gruppe FAS I weist abgesehen von der Gruppe FKA den höchsten Anteil an, oftmals ausgeprägter Akne auf.

Definitionsgemäß fanden sich in Gruppe FAS I bei der Ovarsonographie Ovarscore-Mittelwerte sowohl der rechten, als auch der linken Ovarien ≥1,5 (**Tab. 8**, **Abb. 4)**. Der Ovarscore war gegenüber allen anderen Gruppen signifikant erhöht (*P*<.0001-.0058).

3.2.2.2 Weitere anthropometrische und endokrinologische Charakteristika der Gruppe FAS I

Über die Einteilungskriterien hinaus wurden noch folgende Charakteristika betrachtet: Neben der bereits erwähnten Erhöhung des Serumspiegels des totalen Testosterons wurde auch eine signifikante Erhöhung des Anteil an freiem Testosteron gegenüber der Gruppe FKA und der Kontrollgruppe (*P* =<.0001) beobachtet. Der Spiegel des SHBG war signifikant niedriger als jener der Kontrollgruppe (*P*=0.0024), und somit ergab sich ein gegenüber Gruppe FKA und C hochsignifikant erhöhter Quotient aus freiem Testosteron und SHBG (*P* = <.0001-0.0009).

Die endokrinologischen Verlaufsparameter des 17-OH-P (17-OH-P 1 / 17-OH-P 2 / 17-OH-P3) und des Testosteron (T 2 / T 3) im ACTH-/DEX-/GnRHA-Test sind ausführlich für alle Gruppen in Kapitel 3.3. (**Tab. 10, Abb. 5-8**) dargestellt.

Die bei der Lipidelektrophorese (**Tab. 6**) erhobenen Resultate waren etwas höher als jene der Kontrollgruppe, entsprachen den definierten Normwerten. Triglyzeride waren signifikant gegenüber der Gruppe FKA und FAS II (*P*=0.0072-0.0423), VLDL war signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (*P*=0.0223) erhöht. Für eine genaue Auswertung der Lipidelektrophorese wird auf die Promotionsarbeit von Hr. Andreas Wacker verwiesen.

Zyklusstörungen kamen mit einem Anteil von 89 % am häufigsten bei Patientinnen der Gruppe FAS I vor. Davon litten 36 % an einer sekundären Amenorrhoe, 30 % an einer sekundären Oligo-Amenorrhoe, 24 % an einer primären Oligomenorrhoe, 8 % an einer primären Amenorrhoe, 2 % hatten einen Zyklus irregularis. 68 % der Patientinnen hatten einen unerfüllten Kinderwunsch.

Bei der genetischen Untersuchung des *CYP21B* wurden in 38 % der Patientinnen der Gruppe FAS I eine heterozygote Mutation bzw. Deletion gefunden. Diese waren folgendermaßen verteilt (**Tab. 11**): Del Cyp21B 42,9 %, Val281Leu 19,1 %, Gln318T-Mutation 4,8 %, Gln318X-Mutation 4,8 %, Val281Leu + Deletion von 8 Basenpaaren 4,8 %, Val281Leu + Gln318X 4,8 %, Pro30Leu + Punktmutation des Nukleotids 656(G/A) + Deletion von 8BP 4,8 % und Pro30Leu 4,8 %. Als Besonderheit stellte sich in dieser Gruppe bei 2 Patientinnen eine homozygote Genstörung heraus. Diese war zum einen eine Mutation Pro453Ser (4,8 %) und zum anderen eine Deletion CYP21A (4,8 %). Dies sind die einzigen 2 Patientinnen im gesamten Patientinnenkollektiv mit einer homozygoten Genstörung.

3.2.3 Funktionell Androgenisierendes Syndrom IV (FAS IV)

3 Patientinnen wurden aufgrund mehr als drei von den Einteilungskriterien (2. Material und Methoden, **Tab. 4**) abweichender Werte in Gruppe FAS IV eingeteilt. Durch die kleine Gruppenanzahl wurden hier keine Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Um die Gruppeneinteilung zu verdeutlichen, sind in **Tabelle 12** die Resultate der oben genannten Einteilungskriterien der drei Patientinnen angeführt. **Tabelle 13** stellt die Anzahl der Kriterien dar, die von der jeweiligen Gruppe abweichen.

Als Beispiel sei Patientin 1 angeführt: Für eine Zuordnung zur Gruppe FKA spräche das Vorliegen von Akne, Alopezie und Hirsutismus. Der LH/FSH Quotient, Serum-Testosteron und DHEAS lagen im Normbereich. Der Ovarscore fiel niedrig aus. Jedoch war die Patientin adipös, das Serum-SHBG niedrig und der OGTT pathologisch, Kriterien, die eine Zuordnung zur Gruppe FAS III sinnvoll erscheinen ließe. Gegen eine Zuordnung zur Gruppe FAS III allerdings sprechen die oben angeführten Normwerte und der niedrige Ovarscore. Eine Reduktion des Serum-Testosteron nach DEX-Applikation um 80 % wäre wiederum ein typisches Kriterium für Gruppe FAS II. Der pathologische OGTT, das Serum-Testosteron und der BMI sprechen aber dagegen. Ähnlich verhält es sich bei den Patientinnen 2 und 3. Hier weichen jeweils 4 bzw. 5 Kriterien von einer der Gruppen FKA, FAS I-III ab.

Bei der genetischen Untersuchung auf Mutation des *CYP21B* wurde bei zwei Patientinnen eine Mutation gefunden, bei der es sich in einem Fall um eine Mutation Pro453Ser und im anderen Fall um eine Mutation Gln318X+Arg356Trp handelte (**Tab. 11**).

3.3 Ergebnisse der Testverläufe des ACTH-/ DEX-/GnRHA-Tests der Gruppen FKA, FAS I-III und Kontrollgruppe

Im folgenden Kapitel werden die Testverläufe der Gruppen FKA, FAS I-III und der Kontrollgruppe ausführlich beschrieben. Bezüglich der übrigen Charakteristika der Gruppen FAS II und FAS III wird auf die Promotionsarbeit von Hr. Andreas Wacker

verwiesen. In **Tabelle 10** sind die Absolutwerte der oben genannten Gruppen für 17-OHP und Testosteron mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Nachfolgende **Abbildungen 5.1-5.5** zeigen für jede Gruppe getrennt den 17-OHP- und Testosteronverlauf. Die **Abbildungen 6-8** stellen die Mittelwerte der 17-OHP-Spiegel (17-OHP 0, 2, 3) der Gruppen im Testverlauf dar.

3.3.1 Funktionelle Kutane Androgenisierung

7 Patientinnen der Gruppe FKA nahmen an diesem Test teil **(Tab. 10; Abb. 5.1, 6-8)**. Bei, gegenüber der Kontrollgruppe, nicht signifikant erhöhten basalen Ausgangswerten (17-OHP 0) stieg das 17-OHP auf die ACTH-Stimulation (17-OHP 1) um 138 % an. Verglichen mit den anderen Gruppen findet sich somit in Gruppe FKA der prozentual größte Anstieg des 17-OHP auf die ACTH Stimulation. Nach der DEX-Einnahme (17-OHP 2) zeigte sich ein Abfall um 59 % (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 2) und somit ein gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant erniedrigter 17-OHP Serumspiegel (17-OHP 2). Nach weiterer abendlicher DEX-Einnahme und zusätzlichem GnRHA-Stimulus fand sich ein Anstieg um 59 % (Δ17-OHP 0 zu 17 OHP 3) und ein tendenziell gegenüber der Kontrollgruppe erhöhter 17-OHP Serumspiegel (17-OHP 3). Zusammenfassend zeigte sich in dieser Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine stärkere Stimulations- sowie auch Suppressionsbereitschaft der Nebennierenrinde, jedoch eine geringere Stimulationsbereitschaft des Ovars in denTestverfahren.

Nach ebenfalls nicht signifikant erhöhtem Ausgangswert (T 0) sank der basale Serum-Testosteronspiegel unter DEX-Suppression um 32 % (ΔT 0 zu T 2). Nach weiterer DEX Einnahme ließ sich der Testosteron Spiegel durch GnRHA nicht weiter stimulieren und sank weiter auf 35 % ab (ΔT 0 zu T 3). Die Testosteronspiegel der Gruppe FKA reagierten weniger sensibel in den Testverfahren.

3.3.2 Funktionell Androgenisierendes Syndrom I

Alle Patientinnen der Gruppe FAS I nahmen an diesem Test teil (**Tab. 10; Abb. 5.2, 6-8**). Der basale Serumspiegel des 17-OHP (17-OHP 0) war deutlich gegenüber der Gruppe FKA, FAS III und der Kontrollgruppe erhöht (*P*=0.0005-0.0419). Bei Gruppe FAS I fanden sich nach ACTH (17-OHP 1) weiterhin signifikant erhöhte Werte gegenüber der Kontrollgruppe (*P*=0.0091). Der prozentuale Anstieg betrug 69 % (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 1) und fiel geringer aus als jener, der anderen vier analysierten Gruppen. Nach DEX-Suppression sank der 17-OH-P Spiegel um -33 % ab (Δ17 OHP 0 zu 17-OHP 2) und ließ sich somit weniger deutlich supprimieren als bei den Gruppen FKA, FAS II und der Kontrollgruppe (*P*=0.0192-0.0545). Er war gegenüber den Gruppen FKA, FAS III und der Kontrollgruppe immer noch signifikant erhöht (*P*=<.0001-0.0315). Nach DEX-/GnRHA-Applikation stieg der 17-OH-P Spiegel um 110 % an (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 3) und zeigte sich signifikant höher als in Gruppe FKA, FAS II und Kontrolle (*P*=0.0015-0.002). Die Stimulationsbereitschaft nach DEX/GnRHA-Einnahme war deutlich größer als die der Gruppen FKA, FAS II (*P*=0.0286) und der Kontrollgruppe.

Bezüglich der Antwort der Testosteron Spiegel ergaben sich folgende Auffälligkeiten: Nach einem basal gegenüber der Gruppe FKA und der Kontrollgruppe erhöhten totalen Testosteron Spiegel (T 0; P<.0001) zeigte sich nach DEX-Applikation eine Suppression von – 21 % (ΔT 0 zu T 2). FAS I verzeichnete zu diesem Zeitpunkt, verglichen mit den anderen Gruppen, den geringsten Abfall an Testosteron, somit war der Testosteronspiegel zu diesem Zeitpunkt (T 2) gegenüber der Gruppe FKA, der Gruppe FAS II und der Kontrollgruppe signifikant erhöht (*P*=0.0001-0.0005). Nach dieser prozentual geringen Suppression, ergab sich auch nach DEX-/GnRHA-Gabe nur ein geringer Anstieg des Testosteron Spiegels von 1,65 % (T 2 auf T3), war gegenüber des Ausgangswerts (T 0) jedoch immer noch um -20 % erniedrigt (T 0 zu T 3). Auch T 3 war signifikant gegenüber der Gruppen FKA, FAS II und Kontrolle (*P*=0.0001-0.0013) erhöht.

Zusammenfassend fiel bei der Gruppe FAS I verglichen mit der Kontrollgruppe sowohl im 17-OHP-Verlauf als auch im Testosteronverlauf eine geringere Suppression durch DEX, sowie eine starke Stimulationsbereitschaft nach DEX-

/GnRHA-Applikation auf. Jedoch waren alle Serumspiegel von 17-OHP und Testosteron über den ganzen Testverlauf hinweg gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht.

3.3.3 Funktionell Androgenisierendes Syndrom II

Alle Patientinnen der Gruppe FAS II nahmen an diesem Test teil (**Tab. 10; Abb. 5.3, 6-8**). Der basale Serumspiegel des 17-OHP (17-OHP 0) war gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (*P*=0.0395). Auf die ACTH-Stimulation stieg der 17-OHP-Spiegel um 108 % (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 1) an. Allgemein fanden sich, verglichen mit allen anderen Gruppen, in der Gruppe FAS II die höchsten Serumspiegel an 17-OHP 0 und 17-OHP 1. 17-OHP 1 war allerdings aufgrund der großen Standardabweichung nicht signifikant. Nach DEX-Applikation ließ sich der 17-OHP-Spiegel um -93 % (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 2) supprimieren und wies damit die stärkste Suppression auf (FAS II vs. FAS I, III: *P*=0.0020-0.0010). Auf die DEX-/GnRHA-Gabe zeigte sich gegenüber 17-OHP 0 als einzige Gruppe nach wie vor ein Abfall um -84 %.

Der basale Testosteronspiegel (T 0) war gegenüber der Gruppe FKA und der Kontrollgruppe signifikant (*P*=0.0153-0.0372) erhöht. Auf die DEX-Suppression sank der Spiegel um – 60 % (ΔT 0 auf T 2). T 2 war wiederum tendenziell gegenüber der Gruppe FKA und der Kontrollgruppe erhöht, war aber nur gegenüber der Kontrollgruppe signifikant (*P*=0.035). Auf DEX-/GnRHA-Gabe ließ sich der Testosteronspiegel nicht stimulieren und war gegenüber T 0 mit einem Abfall um -60 % unverändert (ΔT 0 auf T 3).

Zusammenfassend findet sich in Gruppe FAS II sowohl bezüglich des 17-OHP-, als auch bezüglich des Testosteron Spiegels die stärkste Suppression durch DEX-Gabe. Im Gegensatz zu den anderen Gruppen ließ sich 17-OHP durch DEX-/GNRHA nicht stimulieren und sank weiter ab.

3.3.4 Funktionell Androgenisierendes Syndrom III

Alle Patientinnen der Gruppe FAS III nahmen an diesem Test teil (**Tab. 10; Abb. 5.4, 6-8**). Der basale Ausgangswert des 17-OHP (17-OHP 0) fand sich gegenüber der Gruppe FKA und der Kontrollgruppe signifikant erhöht (*P*=0.0003-0.0112). Auf ACTH-Stimulation stieg der 17-OHP-Spiegel um 129 % an (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 1) und ergab gegenüber der Gruppe FKA, FAS I und der Kontrollgruppe signifikant erhöhte Werte (*P*=0.0019-0.0225). Auf die DEX-Suppression sank der Spiegel um –33 % ab (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 2), war aber immer noch gegenüber FKA und Kontrolle erhöht (*P*=0.0002-0.062). Nach DEX-/GnRHA-Gabe ließ sich der 17-OHP-Spiegel um 165 % stimulieren (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 3) und zeigte hiermit die stärkste Stimulationsbereitschaft (FAS III vs. FAS II: *P*=0.0147). 17-OHP 3 war gegenüber der Gruppen FKA, FAS II und der Kontrollgruppe signifikant erhöht (*P*=0.0042-0.002).

Von einem gegenüber der Gruppe FKA und der Kontrollgruppe basal signifikant erhöhtem Ausgangswert (T 0) (*P*=<.0001), fand sich nach DEX-Gabe eine Suppression um -27 % (Δ T 0 auf T 2). T 2 war gegenüber der Gruppen FKA, FAS II und der Kontrollgruppe immer noch signifikant erhöht (*P*=0.0001-0.0063). Auf DEX-/GnRHA-Gabe ließ sich der Testosteronspiegel mit 16 % stärker stimulieren als in den anderen Gruppen und war gegenüber T 0 noch um -15 % erniedrigt (Δ T0 zu T3). T3 war sich gegenüber den Gruppen FKA, FAS II und der Kontrollgruppe signifikant erhöht (*P*=0.0001-0.0003).

Zusammenfassend ergab sich in Gruppe FAS III ähnlich wie in Gruppe FAS I ein durch DEX-Gabe nur in geringen Maße suppremierbarer 17-OHP- und Testosteronspiegel. Allerdings ließen sich die 17-OHP-Spiegel und der Testosteronspiegel durch GnRHA-Applikation stärker als in den anderen Gruppen stimulieren. Ähnlich wie in Gruppe FAS I fanden sich über den ganzen Testverlauf hinweg gegenüber der Gruppe FKA und der Kontrollgruppe erhöhte 17-OHP- und Testosteron-Serumspiegel.

3.3.5 Kontrollgruppe

8 Patientinnen der Kontrollgruppe nahmen an diesem Test teil (**Tab. 10; Abb. 5.5, 6-8**). In der Kontrollgruppe stieg der 17-OHP Serumspiegel nach ACTH-Applikation um 96 % an (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 1) und sank nach DEX-Gabe um -46 % ab (Δ 17-OHP 0 zu 17-OHP 2). Durch Verabreichung von DEX und GnRHA stieg der 17-OHP-Spiegel (Δ 17-OHP 0 zu 17-OHP 3) wieder um 82 % an.

Der basale Testosteronspiegel ließ sich durch DEX-Gabe um – 47 % suppremieren (Δ T 0 auf T2) und stieg nach Gabe von DEX und GnRHA um 13 % an (Δ T 2 zu T 3), war jedoch gegenüber T 0 immer noch um - 40 % erniedrigt (Δ T 0 zu T3)

Insgesamt waren die Serumspiegel des 17-OHP, mit Ausnahme des 17-OHP 2 in Gruppe FKA, und die Serumspiegel des Testosteron über den ganzen Testverlauf hinweg in der Kontrollgruppe tendenziell niedriger als in den Gruppen FKA und FAS I-III. Signifikanzen sind bereits schon zuvor weiter oben im Text dargestellt worden.

3.4 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 5 Gruppenvergleich der endokrinen und allgemeinen Daten

Variable	Gruppen				
	FKA	FAS I	FAS II	FAS III	Kontrollgruppe
allgemeine Daten:					
n	11	56	7	62	15
Age (Jahre)	25.45 ± 5.39	25.8 ± 5.06	26.29 ± 5.15	26.24 ± 5.86	29.73 ± 4.79^{i}
BMI (kg/m²)	22.05 ± 2.36	22.54 ± 3.18	23.18 ± 2.43	31.67 ± 5.24^{a}	20.76 ± 1.72
Cyp21B-Mutation	2 (18,18%)	21 (37,50%)	5 (71,43%)	13 (20,97%)	8 (22.9%)*
Kinderwunsch	3 (27,27%)	34 (60,71%)	3 (42,86%)	33 (53,22%)	0
Zyklusstörungen **	5 (45,45%)	50 (89,28%)	3 (42,86%)	55 (88,71%)	0
Endokrine Daten:					
LH (mIU/ml)	4.37 ± 1.93	14.91 ± 4.87^{f}	5.71 ± 2.35	11.82 ± 6.25^{b}	5.58 ± 2.46
FSH (mIU/ml)	5.47 ± 3.02	5.30 ± 1.33	6.24 ± 2.03	4.99 ± 1.45	5.96 ± 2.16
LH/FSH	0.87 ± 0.26	2.95 ± 1.11^{f}	0.94 ± 0.39	2.32 ± 0.76^{b}	1.01 ± 0.44
E2 (pmol/L)	141.13 ± 79.42	193.07 ± 122.82	46.14 ± 43.31^{m}	192.24± 125.56	183.76 ± 113.45
Prog (nmol/L)	2.31 ± 1.23	2.99 ± 1.34	4.00 ± 1.92	2.53 ± 1.35	2.27 ± 0.94
PRL (mU/L)	290.63 ± 161.78	249.44 ± 118.07	275.90 ± 146.67	254.23 ± 138.55	381.75 ± 179.82
TSH (uIU/ml)	2.13 ± 2.84	1.47 ± 0.84	1.41 ± 1.63	2.17 ± 2.37	1.69 ± 0.74
17-OHP 0 (nmol/L)	3.15 ± 1.34	5.46 ± 1.79^{h}	34.85 ± 69.64^{e}	4.93 ± 2.37^{c}	2.68 ± 1.23
T 0 (nmol/L)	1.48 ± 0.47	3.06 ± 0.84^{c}	2.88 ± 2.04^{c}	2.94 ± 1.10^{c}	1.29 ± 0.48
fTest (pmol/L)	4.48 ± 2.50	11.40 ± 3.71^{c}	12.69 ± 3.98^{c}	14.10 ± 5.64^{d}	3.38 ± 2.95
SHBG (nmol/L)	39.55 ± 17.30	33.15 ± 19.57^{n}	29.06 ± 15.57^{n}	14.82 ± 12.24^{k}	50.37 ± 14.76
fTest/SHBG (x0,001)	0.17 ± 0.16	0.64 ± 0.87^{c}	0.51 ± 0.18^{c}	1.73 ± 1.50^{a}	0.08 ± 0.07
DHEAS (nmol/L)	5.73 ± 2.40	5.97 ± 2.65^{e}	9.78 ± 3.29^{j}	6.89 ± 2.71^{e}	3.81 ± 1.64
C 0 (nmol/L)	425.29 ± 148.99	456.39 ± 166.26	378.51 ± 141.38	434.79 ± 157.69	413.21 ± 115.67

Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als absolute und prozentuale Häufigkeit dargestellt

a	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS I / FAS II / Kontrolle
b	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS II / Kontrolle
c	signifikant erhöht gegenüber FKA / Kontrolle
d	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS I / Kontrolle
e	signifikant erhöht gegenüber Kontrolle
f	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS II / FAS III / Kontrolle
g	signifikant erhöht gegenüber FAS II / Kontrolle
h	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS III / Kontrolle
i	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS I / FAS III
j	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS I / FAS III / Kontrolle
k	signifikant erniedrigt gegenüber FKA / I / II / Kontrolle
m	signifikant erniedrigt gegenüber FKA / I / III / Kontrolle
n	signifikant erniedrigt gegenüber Kontrolle
*	Kontrollgruppe n=35
**	Zyklusstörungen: Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Zyklus irregularis

Tabelle 6 Gruppenvergleich des OGTT und der Lipidelektrophorese

Variable	Gruppen				
	FKA *	FAS I	FAS II	FAS III	Kontrollgruppe*
OGTT:					
Glu 0 (nmol/L)	4.43 ± 0.63	4.46 ± 0.60	4.29 ± 0.81	4.82 ± 1.13	4.66 ± 0.22
Glu 60 (nmol/L)	5.2 ± 1.60	5.40 ± 1.62	6.16 ± 1.95	7.71 ± 2.70^{b}	5.08 ± 1.49
Ins 0 (pmol/L)	40.23 ± 20.02	51.14 ± 24.93^{c}	49.03 ± 17.40	145.60 ± 172.33^{a}	30.83 ± 17.71
Ins 60 (pmol/L)	367.52 ± 229.81	378.86 ± 188.84^{c}	401.25 ± 370.96	1018.31 ± 559.39^{a}	205.28 ± 156.88
TG (mg/dl)	68.22 ± 23.65	91.39 ± 45.61^{e}	56.14 ± 12.88	150.52 ± 64.67^{a}	84.29 ± 43.38^{f}
Chol (mg/dl)	173.22 ± 27.34	198.09 ± 38.18	173.14 ± 49.16	210.84 ± 38.58^{a}	181.64 ± 35.69
HDL (mg/dl)	58.44 ± 18.08	59.88 ± 18.97	52.29 ± 16.42	37.71 ± 14.74^{d}	59.71 ± 10.16
VLDL (mg/dl)	11.67 ± 5.45	11.86 ± 6.60^{c}	8.43 ± 3.21	20.32 ± 12.41^{a}	9.07 ± 8.16
LDL (mg/dl)	118.44 ± 44.95	124.68 ± 35.55	112.71 ± 34.90	150.66 ± 39.32^{a}	111.79 ± 29.56

Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt

a signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS I / FAS II / Kontrolle

b signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS I / Kontrolle

c signifikant erhöht gegenüber Kontrolle

d signifikant erniedrigt gegenüber FKA / FAS I / FAS II / Kontrolle

e signifikant erhöht gegenüber FKA / Kontrolle

f signifikant erhöht gegenüber FAS II

* FKA: n=9; Kontrollgruppe: n=8

Tabelle 7 Gruppenvergleich der kutanen Symptomatik

Variable	Gruppen				
	FKA	FAS I	FAS II	FAS III	Kontrollgruppe
kutane Symptomatik:					
Hirsutismus	8 (72,73%)	30 (53,57%)	4 (57,14%)	40 (64,52%)	0
Akne	7 (63,64%)	19 (33,93%)	3 (42,86%)	13 (20,97%)	0
Alopezie	3 (27,27%)	3 (5,36%)	1 (14,29%)	16 (25,81%)	0

Ergebnisse sind als absolute und prozentuale Häufigkeit dargestellt

Tabelle 8 Gruppenvergleich des Ovarscores

Variable	Gruppen				
	FKA	FAS I	FAS II	FAS III	Kontrollgruppe
Ovarscore:					
Ovarscore (mean)	0.75 ± 1.06	1.68 ± 0.73[a]	-0.04 ± 1.09	1.33 ± 0.85[b]	0.28 ± 0.97
Ovarscore rechts	1.08 ± 1.11	1.83 ± 0.39[a]	0 ± 1.41	1.49 ± 0.84[b]	0.39 ± 1.04
Ovarscore links	0.50 ± 1.28	1.62 ± 0.90[a]	-0.07 ± 1.06	1.21 ± 1.06[b]	0.11 ± 1.21

Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt

a signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS II / FAS III / Kontrolle

b signifikant erhöht gegenüber FAS II / Kontrolle

Abbildung 4 Übersicht Ovarscore

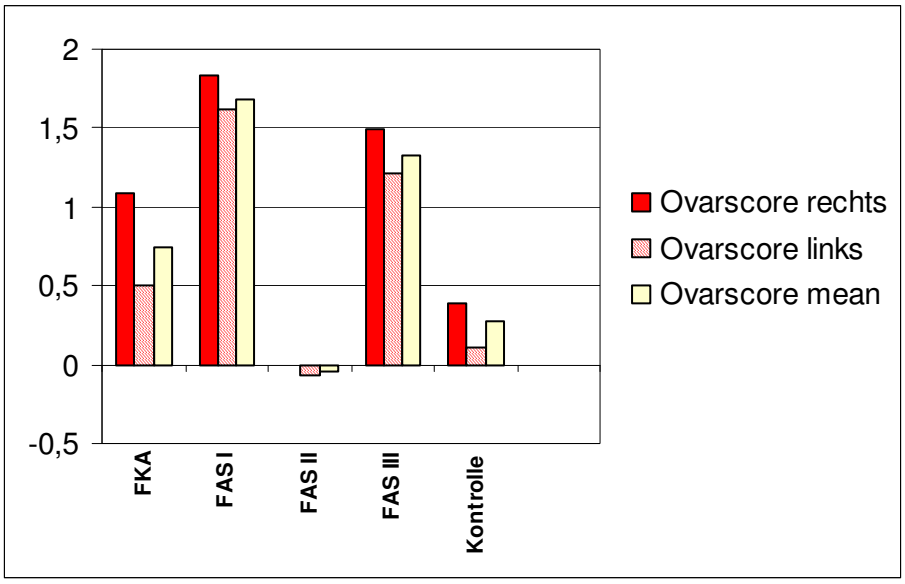


Tabelle 9 Gruppenvergleich aller Daten der Gruppe FAS Ia und FAS I b

Variable	Gruppen		
	FAS I a	FAS I b	Kontrollgruppe
allgemeine Daten:			
n	26	30	15
Age (Jahre)	26,15 ± 4,84	25,50 ± 5,58	29,73 ± 4,79
BMI (kg/m²)	21,53 ± 2,02	23,42 ± 3,74	20,76 ± 1,72
Cyp21B-Mutation	6 (23%)	14 (47%)	2 (13,33%)
Kinderwunsch	16 (61%)	17 (56,6%)	0
Zyklus	25 (96%)	25 (83%)	0
Endokrine Daten:			
LH (mIU/L)	15,26 ± 4,21	14,61 ± 5,43	5,58 ± 2,46
FSH (mIU/L)	5,60 ± 1,15	5,04 ± 1,45	5,96 ± 2,16
LH/FSH	2,81 ± 0,88	3,07 ± 1,29	1,01 ± 0,44
E2 (pmol/L)	212,01 ± 128,96	176,5 ± 116,92	183,76 ± 113,45
Prog (nmol/L)	3,08 ± 1,34	2,90 ± 1,36	2,27 ± 0,94
PRL (mU/L)	217,62 ± 98,19	277,03 ± 128,19	381,75 ± 179,82
TSH (uIU/ml)	1,56 ± 0,99	1,39 ± 0,68	1,69 ± 0,74
fTest (pg/ml)	10,13 ± 3,34	12,50 ± 3,72	3,38 ± 2,95
SHBG (nmol/l)	36,24 ± 18,71	30,47 ± 20,22	50,37 ± 14,76
fTest/SHBG	0,40 ± 0,30	0,85 ± 1,12	0,08 ± 0,07
DHEAS (nmol/L)	5,27 ± 2,09	6,58 ± 2,95	3,81 ± 1,64
C 0 (nmol/L)	491,49 ± 171,03	425,96 ± 158,58	413,21 ± 115,67
Testverläufe:			
T 0 (nmol/L)	3,14 ± 0,68	3,00 ± 0,97	1,29 ± 0,48
T 1 (nmol/L)	2,46 ± 0,79	2,39 ± 1,31	0,69 ± 0,19
T 2 (nmol/L)	2,56 ± 1,02	2,37 ± 1,59	0,78 ± 0,44
17-OHP 0 (nmol/L)	5,44 ± 1,62	5,48 ± 1,95	2,68 ± 1,23
17-OHP 1 (nmol/L)	8,89 ± 3,51	9,46 ± 5,28	5,26 ± 2,75
17-OHP 2 (nmol/L)	3,97 ± 1,67	3,39 ± 1,48	1,45 ± 0,77
17-OHP 3 (nmol/L)	12,10 ± 5,60	10,90 ± 7,18	4,87 ± 2,95
OGTT:			
Glu 0 (nmol/L)	4,36 ± 0,64	4,55 ± 0,55	4,66 ± 0,22
Glu 60 (nmol/L)	4,63 ± 1,16	6,06 ± 1,68	5,08 ± 1,49
Ins 0 (pmol/L)	42,14 ± 12,41	58,94 ± 30,18	30,83 ± 17,71
Ins 60 (pmol/L)	317,99 ± 117,39	431,61 ± 222,60	205,28 ± 156,88
TG (mg/dl)	83,31 ± 39,76	98,40 ±49,73	84,29 ± 43,38
Chol (mg/dl)	203,62 ± 35,67	193,30 ± 40,20	181,64 ± 35,69
HDL (mg/dl)	64,50 ± 13,24	55,87 ± 22,26	59,71 ± 10,16
VLDL (mg/dl)	10,65 ± 5,45	12,90 ± 7,39	9,07 ± 8,16
LDL (mg/dl)	127,08 ± 34,34	122,60 ± 37,02	111,79 ± 29,56
kutane Symptomatik:			
Hirsutismus	14 (54%)	15 (50%)	0
Akne	8 (31%)	11 (37%)	0
Alopezie	1 (4%)	2 (7%)	0
Ovarscore:			
Ovarscore (Mittelwert)	1,84 ± 0,35	1,83 ± 0,35	0,28 ± 0,97
Ovarscore re	1,88 ± 0,21	1,89 ± 0,22	0,39 ± 1,04
Ovarscore li	1,79 ± 0,65	1,79 ± 0,35	0,11 ± 1,21

Tabelle 10 Gruppenvergleich der 17-OHP- und Testosteronverläufe

Variable	Gruppen				
	FKA *	FAS I	FAS II	FAS III	Kontrollgruppe*
Testverläufe:					
17-OHP 0 (nmol/L)	3.15 ± 1.34	5.46 ± 1.79^{e}	34.85 ± 69.64^{d}	4.93 ± 2.37^{b}	2.68 ± 1.23
17-OHP 1 (nmol/L)	7.51 ± 5.08	9.20 ± 4.51^{d}	72.63 ± 124.58	11.30 ± 5.52^{c}	5.26 ± 2.75
17-OHP 2 (nmol/L)	1.29 ± 0.55	3.66 ± 1.59^{e}	2.58 ± 2.05	3.33 ± 2.62^{b}	1.45 ± 0.77
17-OHP 3 (nmol/L)	5.02 ± 2.71	11.45 ± 6.46^{a}	5.58 ± 3.89	13.06 ± 10.07^{a}	4.87 ± 2.95
T 0 (nmol/L)	1.48 ± 0.47	3.06 ± 0.84^{b}	2.88 ± 2.04^{b}	2.94 ± 1.10^{b}	1.29 ± 0.48
T 2 (nmol/L)	1.00 ± 0.66	2.42 ± 1.09^{a}	1.14 ± 0.39^{d}	2.15 ± 1.04^{a}	0.69 ± 0.19
T 3 (nmol/L)	0.96 ± 0.62	2.46 ± 1.35^{a}	1.14 ± 0.26	2.50 ± 1.21^{a}	0.78 ± 0.44
Red. T 0 zu T 2	-32,43%	-20,92%	-60,42%	-26,87%	-46,51%

Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt

a	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS II / Kontrolle
b	signifikant erhöht gegenüber FKA / Kontrolle
c	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS I / Kontrolle
d	signifikant erhöht gegenüber Kontrolle
e	signifikant erhöht gegenüber FKA / FAS III / Kontrolle
*	FKA: n=9; Kontrollgruppe: n=8

Abbildungen 5.1-5.5 17-OHP- und Testosteronverläufe der Gruppen FKA, FAS I-III und der Kontrollgruppe

Abb. 5.1

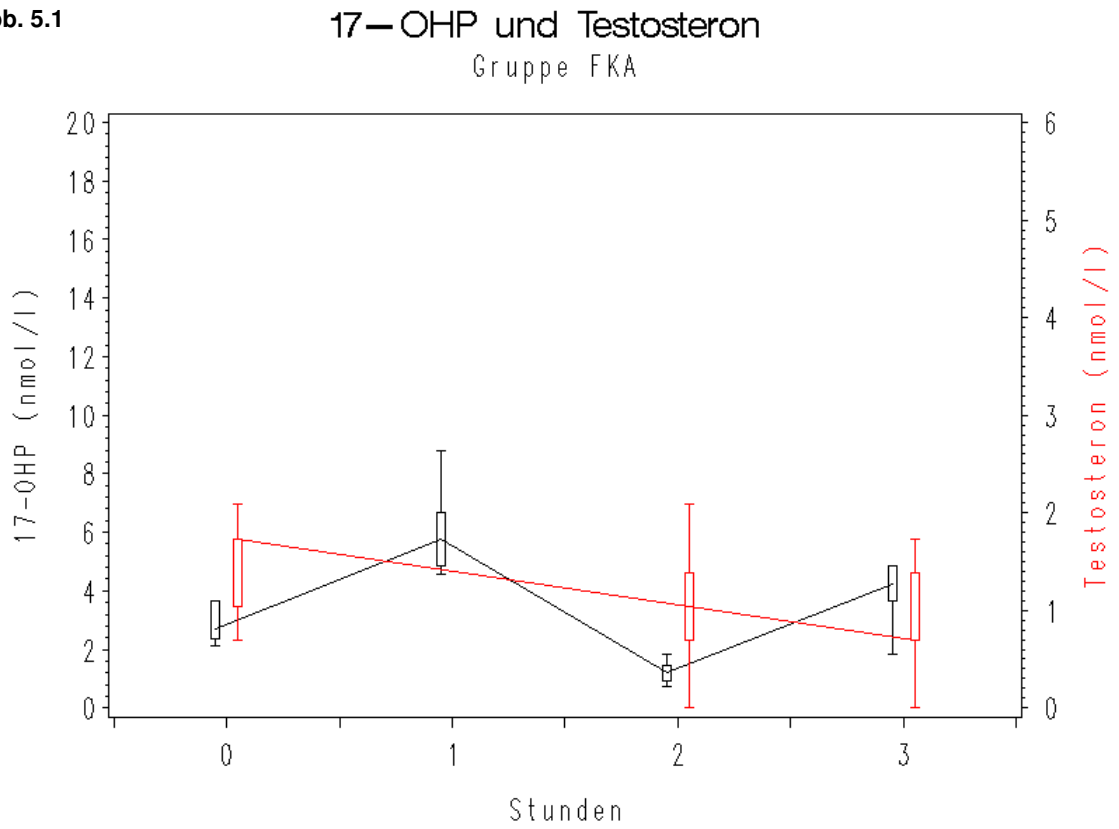


Abb. 5.2

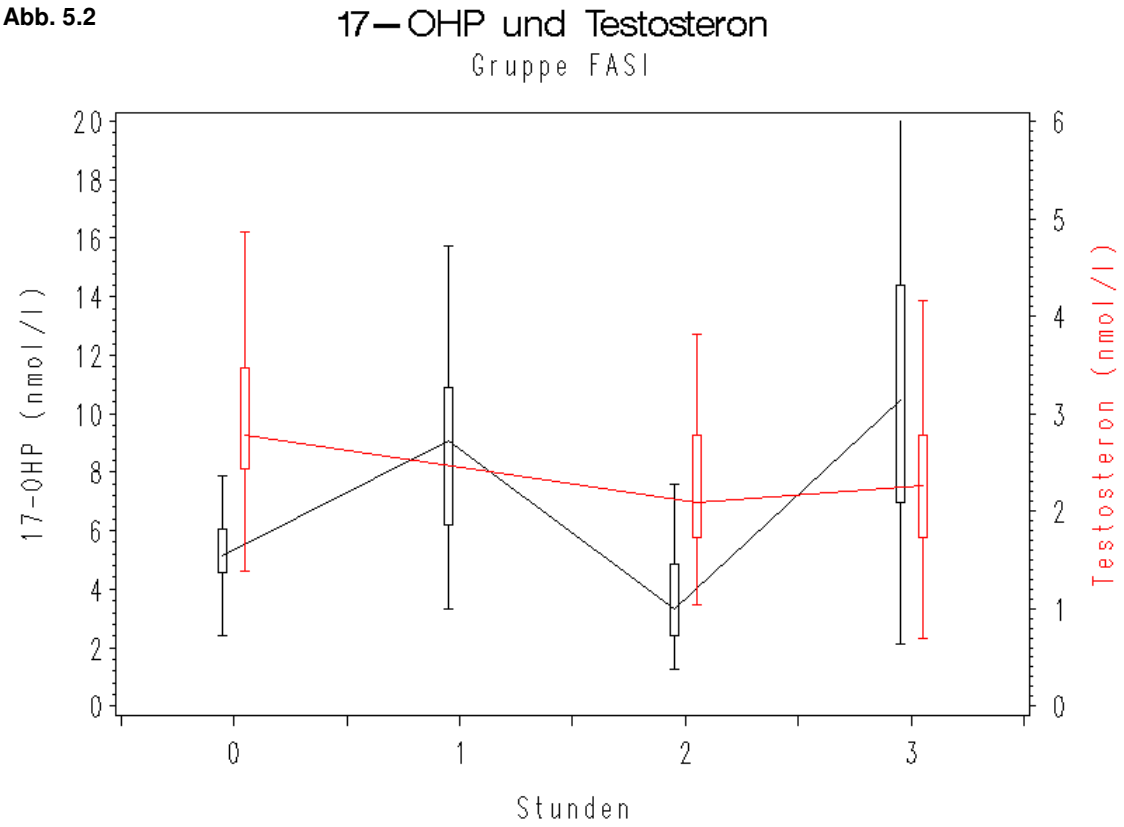


Abb. 5.3

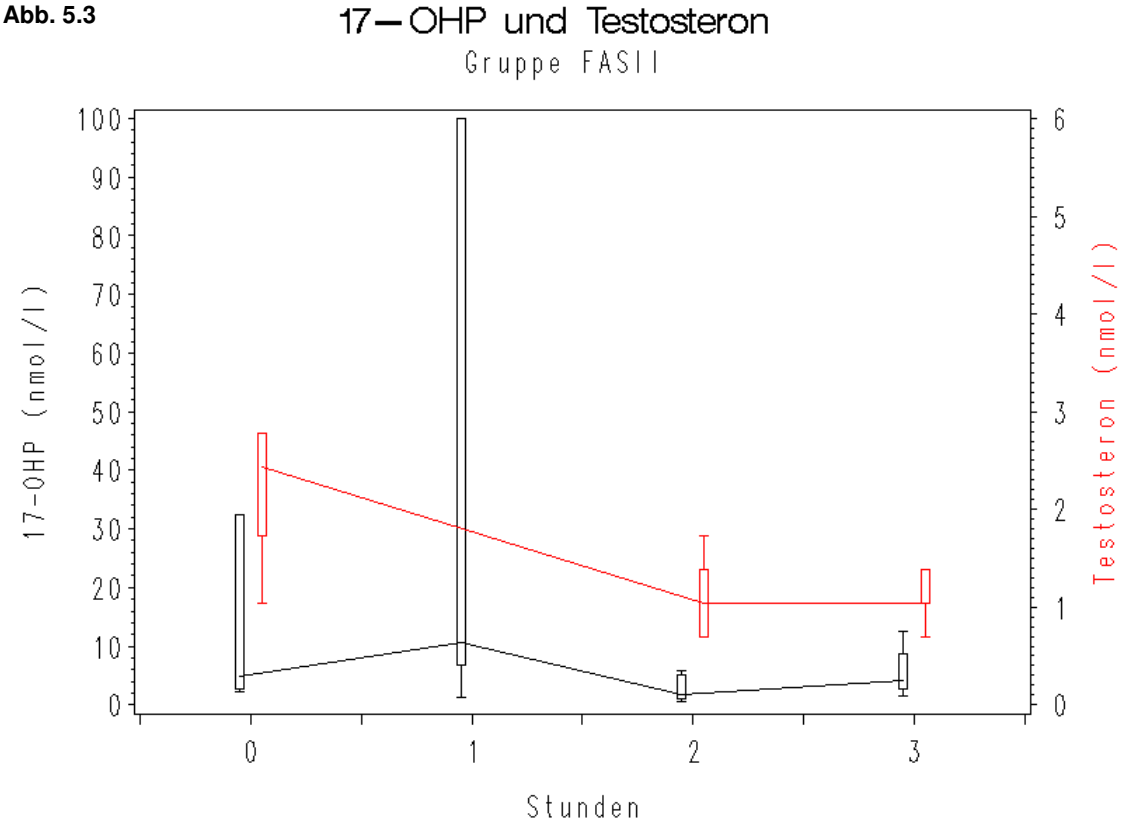

17—OHP und Testosteron
Gruppe FASII
17-OHP (nmol/l)
Testosteron (nmol/l)
Stunden
0
1
2
3
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
1
2
3
4
5
6

Abb. 5.4

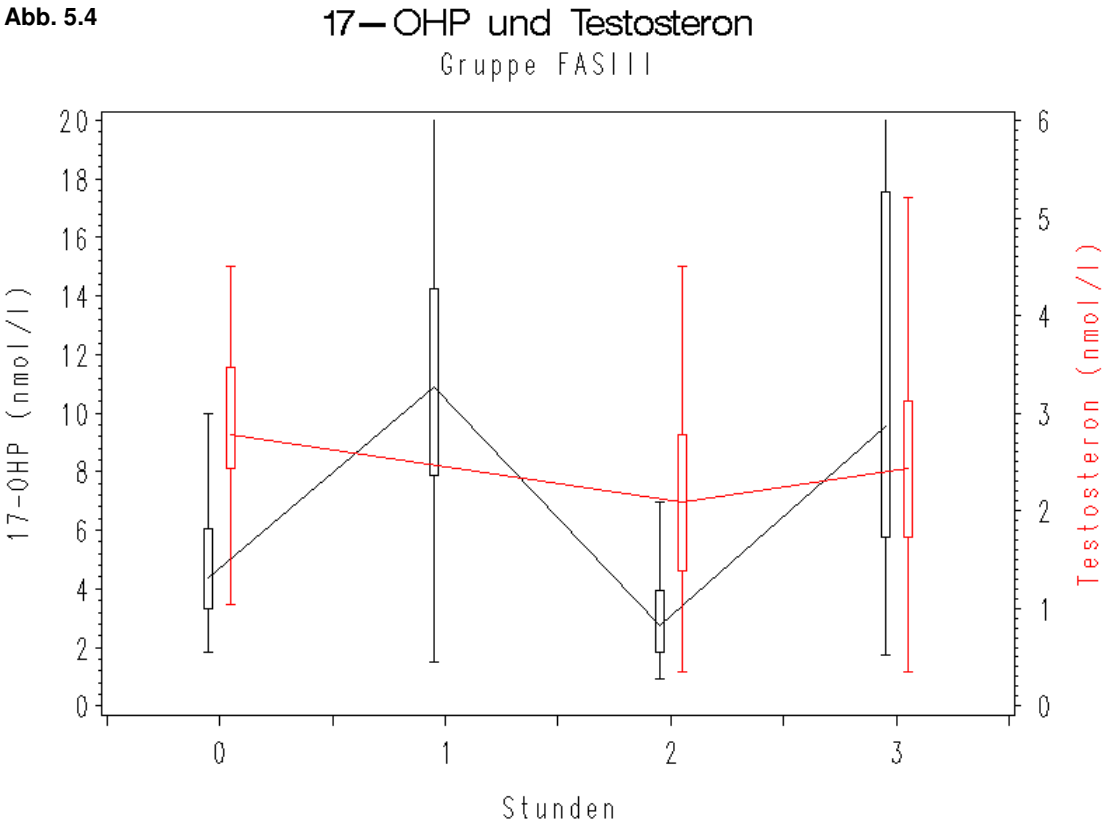
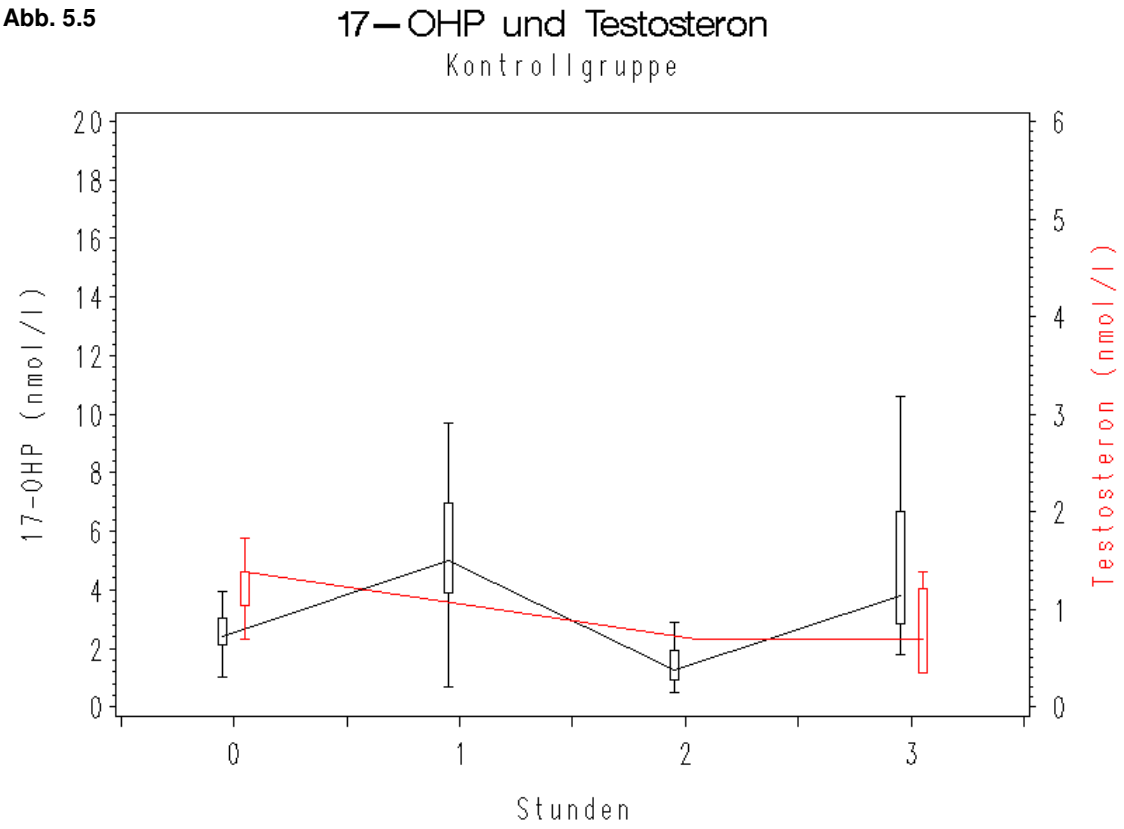

17—OHP und Testosteron
Gruppe FASIII
17-OHP (nmol/l)
Testosteron (nmol/l)
Stunden
0
1
2
3
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
0
1
2
3
4
5
6

Abb. 5.5



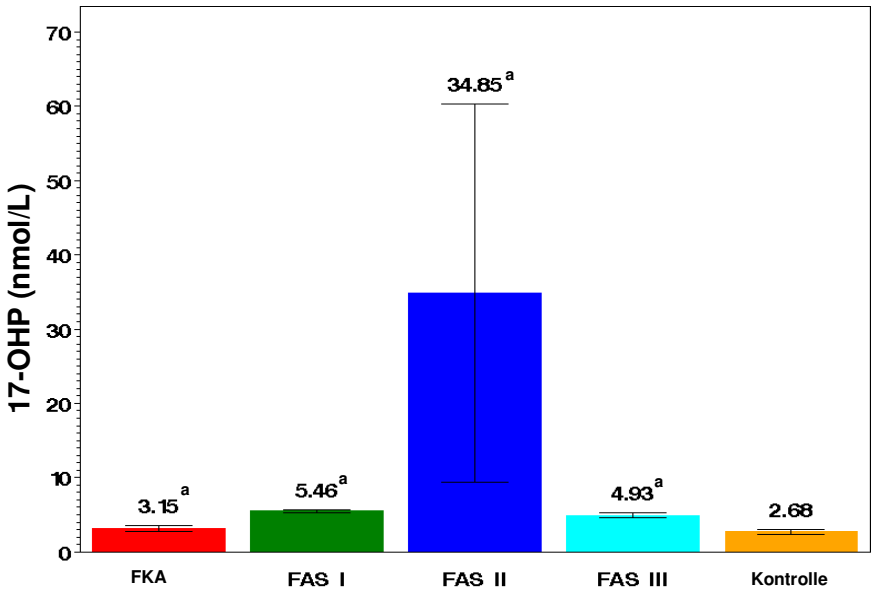


Abb 6: 17-OH Progesteron in FKA and FAS I-III
[a] signifikant höher vs. Kontrolle (*P*=.0001-0.03)

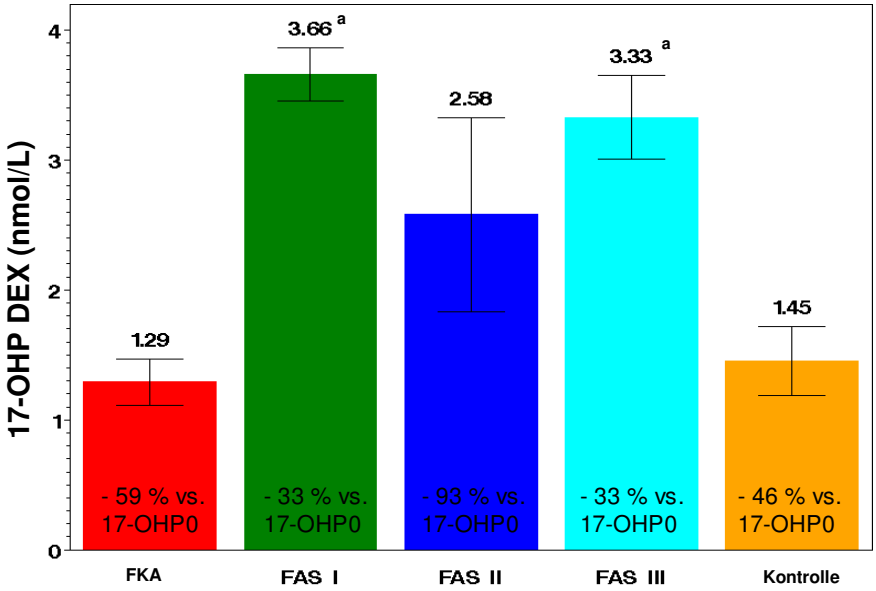


Abb. 7: Post DEX 17-OH Progesteron in FKA und FAS I-III
[a] FAS I und FAS III signifikant höher als FKA und Kontrolle (*P*=.0001-0.0003)

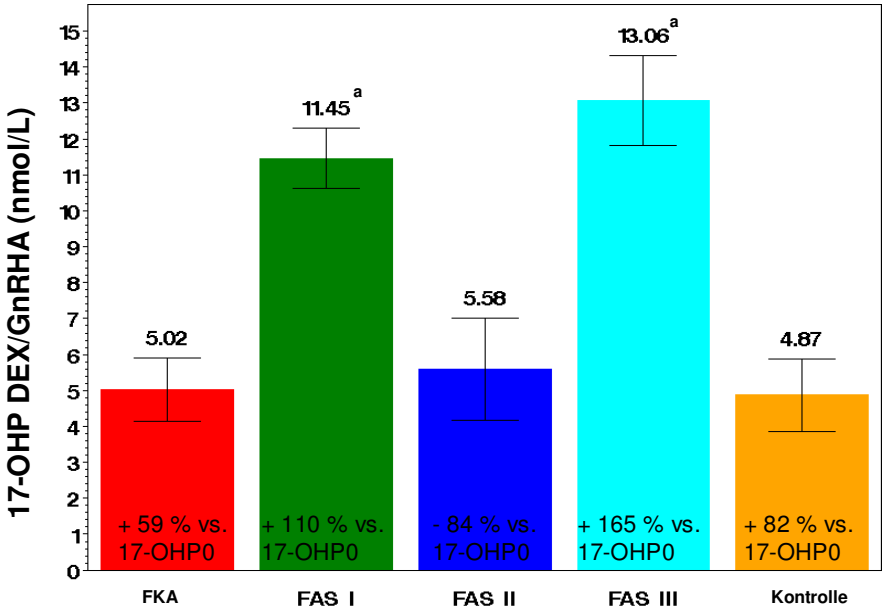


Abb. 8: Post DEX/GnRHA 17-OH Progesteron in FKA and FAS I-III
[a] signifikant höher als Gruppe FKA, FAS II, und Kontrolle (*P*=0.001 – 0.01)

Tabelle 11 Gruppenverteilung der Mutationen

Art der Mutation	Gruppen					
	FKA (n=11)	FAS I (n=56)	FAS II (n=7)	FAS III (n=62)	FAS IV (n=3)	Kontrolle (n=35)
Deletion Cyp21 B	1	9	1	3		4
Val281Leu		4	3	2		
Gln318T		1		3		
Gln318X		1		3		1
Val281Leu *		1		1		
Pro30Leu		1				1
Punktmutation 656 (G/C)	1					
Val281Leu+Gln318X		1				
Val281Leu+Pro453Ser *			1			
DelCyp21B+Del Cyp 21A				1		
Pro453Ser					1	1
Gln318X+Arg356Trp					1	
Pro30Leu; Punktmutation 656 (G/A) *		1				
Deletion Cyp21A						1
Deletion Cyp21 B * *		1				
Pro453Ser * *		1				
gesamt	2 (18,18%)	21 (37,5%)	5 (71,43%)	13 (20,97%)	2 (66,66%)	8 (22,9%)

* +Deletion 8 Basenpaare

* * homozygot

Tabelle 12 Einteilungskriterien FAS IV

Einteilungskriterien	Patientin I	Patientin II	Patientin III
BMI (kg/m$^{2)}$	34,84	20,05	22,49
Hirsutismus/Akne/Alopezie	+++	---	+ - +
LH/FSH	0,37	0,65	1,5
T 0 (nmol/L)	1,74	2,08	1,39
Red. T 0 zu T 2	80%	33%	50%
SHBG (nmol/L)	17,7	19,6	37,7
DHEAS (nmol/L)	7,2	10,62	10,5
OGTT	path	path	path
Ovarscore (mean)	-1,5	1,5	2

* OGTT normal: Glucose 0 < 5,6 nmol/l, Glucose 60 <7,7 nmol/l
Insulin 0 <109 nmol/l, Insulin 60 < 724 nmol/l
pathologisch: mindestens ein abweichender Wert

Tabelle 13 Abweichung der Einteilungskriterien FAS IV

Abweichung der Einteilungskriterien	Patientin I	Patientin II	Patientin III
FKA	4 Kriterien	5 Kriterien	5 Kriterien
FAS I	7 Kriterien	4 Kriterien	4 Kriterien
FAS II	3 Kriterien	4 Kriterien	4 Kriterien
FAS III	3 Kriterien	4 Kriterien	4 Kriterien

4 Diskussion

Die Funktionelle Androgenisierung (FA) besteht aus vielen verschiedenen Entitäten, die bisher alle mit dem Überbegriff des Polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS) zusammengefasst wurden. Nach bisheriger Datenlage wird in dieser Studie zum ersten Mal anhand einer Patientinnenpopulation von 139 Patientinnen mit FA eine neue Klassifikation mit genau definierten Einteilungskriterien vorgestellt, welche die Patientinnen je nach Hauptausprägungsmerkmal in fünf Gruppen einteilt und diese mit einer gesunden Kontrollgruppe vergleicht. Alle Patientinnen sowie Probandinnen wurden einem ausführlichen Testverfahren unterzogen, welches anthropometrische, endokrine, metabolische, dermatologische, genetische und sonographische Kriterien beinhaltet. Der Sinn dieser Klassifikation wird durch dynamische Tests bestätigt, durch die genauer zwischen ovarieller und adrenaler Genese der Hyperandrogenämie unterschieden werden kann. Zur Einteilung der Ovarmorphologie wird ein neu entwickeltes Verfahren angewendet, das je nach Morphologiestatus einen Ovarscore von -2 bis +2 vergibt.

4.1 Kritische Beurteilung der Definition des PCOS durch die ESHRE/ASRM

In der Einleitung wurde bereits erwähnt, dass die Diagnosekriterien für das PCOS seit dem Jahre seiner Entdeckung in ihrer Zusammensetzung immer wieder verändert wurden. Somit lassen sich bisher durchgeführte Studien schlecht miteinander vergleichen. Im Jahre 2003 wurden von der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) auf einer Konsensus-Konferenz die Diagnosekriterien für das sogenannte PCOS neu überarbeitet und definiert (Fauser, 2004). Demnach wird ein PCOS durch das Zutreffen von mindestens zwei der Definitionskriterien (1) Oligo-Anovulation, (2) Hyperandrogenismus (klinisch und/oder biochemisch) (3) polyzystische Ovarien definiert. Hiermit wollte man ein breiteres Spektrum an klinischen Ausprägungen in die Diagnose mit einbeziehen, da man die 1990 entstandene Definition der NICHD nicht für ausreichend hielt. Auch die Ovarmorphologie wurde als ein mögliches Kriterium wieder hinzugenommen. Somit wurden neue Phänotypen (**Tab. 1, 2; Kap. 1.1**) charakterisiert. Zum ersten Mal seit

1935 wurden Frauen mit regulären Zyklen, jedoch mit Zeichen von Hyperandrogenämie und polyzystischen Ovarien zu diesem Krankheitsbild hinzugezählt. Bei diesem Phänotyp wurde schon seit längerer Zeit vermutet, dass er zum Symptomenkreis des PCOS gehöre (Franks et al., 1989, Carmina and Lobo et al., 2001). Ein ebenso neuer Phänotyp dieses Syndroms sind Frauen ohne klinische oder biochemische Zeichen einer Hyperandrogenämie, jedoch mit Zyklusstörungen und polyzystischen Ovarien. Ob diese Phänotypen wirklich Patientinnen mit PCOS darstellen, wird auch in Fachkreisen kontrovers diskutiert und bleibt weiteren Studien überlassen (Azziz, 2004). Insgesamt werden durch diese „neuen" Definitionskriterien neun verschiedene Phänotypen (**Tab. 2**; Kap.1.1) zu der Diagnose PCOS zusammengefasst, ohne diese genauer zu differenzieren und zu definieren.

Dies führt nach Meinung der Autoren zu einer Überdiagnostik des PCOS, was an folgenden Beispielen verdeutlicht werden soll: So stellt z. B. die sog. „Pubertätsakne" nur ein vorübergehendes, harmloses Problem dar, würde aber zusammen mit einer, in diesem Alter ebenso häufig vorkommenden Oligo-Anovulation zu der Diagnose PCOS führen. Ähnlich würde es sich auch mit einer Frau zu Beginn der Menopause verhalten, bei der eine Oligo-Anovulation und eine, in diesem Alter häufig auftretende Alopezie besteht. Bei beiden Patientinnen würde allein durch die Kombination dieser zwei Symptome ein PCOS diagnostiziert werden, obwohl ihre Störform mit einem sogenannten „Polyzystischen Ovarsyndrom" nichts zu tun hat. Die drei auf der Konsensus-Konferenz im Jahr 2003 festgelegten Haupt-Diagnosekriterien der ESHRE/ASRM (Fauser, 2004) sind nach Meinung der Autoren zu unspezifisch. Eine zu große Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten der Diagnosekriterien birgt das Risiko einer Fehlinterpretation.

Neben dem Risiko einer Fehlinterpretation sind die „neuen" Definitionskriterien (1) Hyperandrogenismus (klin. / biochem.), (2) Oligo-Anovulation, (3) PCO zu unpräzise formuliert. Um diese These zu verdeutlichen, werden im nachfolgenden Abschnitt die beschriebenen Definitionskriterien kritisch beurteilt (Geisthövel, 2003).

Oligo-Anovulation ist ein Symptom, welches in vielen unterschiedlichen Krankheitsbildern (hypo- bzw. hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz, Hyperprolaktinämie) vertreten ist (Breckwoldt et al., 1989) und deswegen ein eher schwaches

Definitionskriterium. Weder durch die neuen Richtlinien der ESHRE/ASRM (Fauser, 2004), noch durch die Literatur gibt es eine klare Definition der Zyklusbeschaffenheit bei Oligo-Ovulation. Eine Oligo-, bzw. Anovulation ist in vielen Fällen nicht einfach zu diagnostizieren. Oftmals wird dieser Befund nur anamnestisch erhoben, weswegen einige Studien nur sehr eingeschränkt zu deuten sind. Viele Untersucher schlussfolgern der Einfachheit halber aus einer Oligomenorrhoe eine Oligo-Ovulation und übersehen dabei, daß eine Oligo-Ovulation auch bei angeblich regelmäßig zyklierenden Patientinnen nicht ausgeschlossen werden kann (Azziz et al., 1988). In genannter Studie von Azziz et al. (1988) mit hirsuten Frauen wurde bei ~40 % der Frauen, die anamnestisch eine regelmässige Blutung berichtet hatten, anhand einer basalen Temperaturkurve (BTK) und des Progesteronwerts eine Oligo-Ovulation festgestellt. Hierbei wird deutlich, dass die Ovulationsfunktion zusätzlich durch das Anlegen einer BTK bestätigt werden sollte (Geisthövel, 2003). Sollte das Anfertigen einer basalen Temperaturkurve zur Feststellung des Ovulationsstatus, z. B. aufgrund unregelmäßiger Schlafgewohnheiten der Patientin, nicht möglich sein, so ist eine Progesteronbestimmung am 22-24 ZT mit sonographischer Ovulationsbestätigung nötig. Dies ist allerdings ein recht zeit- und kostenaufwändiger Prozess. Da eine Oligo-Ovulation häufig mit Infertilität in Verbindung gebracht wird, ist dies bei Patientinnen mit Kinderwunsch durchaus zu vertreten, bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung jedoch unangebracht.

Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus sind ebenfalls problematische Einteilungskriterien. Hirsutismus, Alopezie und Akne sind klinische Manifestestationen der Hyperandrogenämie. Die Feststellung des Schweregrads dieser Manifestationen ist subjektiv und standardisierte Methoden werden von wenigen praktizierenden Ärzten verwendet (Fauser, 2004). Auch die neuen Richtlinien der ESHRE/ASRM (Fauser, 2004) geben weder eine standardisierte Methode, noch präzise Richtwerte zur Diagnose an, mit denen eine objektive Bewertung möglich wäre. Asiatische Frauen haben eine deutlich geringere Prävalenz an Hirsutismus, was beweist, dass ethnische Faktoren hier eine grosse Rolle spielen (Carmina et al., 1992). In Ländern mit einer hohen Prävalenz an Hirsutismus (z. B. Mittelmeerländer, Balkanstaaten, Indien), findet diese Störform eine weitaus höhere psychosoziale Akzeptanz, wird somit als weniger schwerwiegend empfunden und im Schweregrad der Ausprägung anders gewertet. In unseren Breitengraden wird

Hirsutismus zumeist von Patientinnen als starke psychische Belastung empfunden und kritischer gewertet. Zudem ist bezüglich Hirsutismus, Akne und Alopezie auch die untersuchte Altersgruppe von entscheidender Bedeutung. Hirsutismus ist in der Jugend weitaus weniger prävalent und nimmt mit dem mittleren Alter zu (Ruutiainen et al., 1988). Die Alopezie stellt eher ein Problem der Frau um die Menopause dar (Goldstein et al., 2006). Akne hingegen findet meist in der Pubertät ihre stärkste Ausprägung (Breckwoldt, 1994). Hiermit soll verdeutlicht werden, daß die kutane Manifestation einer Hyperandrogenämie von zu vielen Faktoren beeinflusst und zu unpräzise formuliert ist, um, außer in der Gruppe FKA, ein spezifisches Diagnosekriterium darzustellen.

Biochemischer Hyperandrogenismus wird anhand von zirkulierenden Androgenkonzentrationen gemessen. Aus der Konsensus-Konferenz der ESHRE/ASRM (Fauser, 2004) gehen jedoch keine präzisen biochemischen Definitionen einer Hyperandrogenämie hervor, womit wiederum ein Vergleich der Studienlage erschwert wird. Die Labormethoden, welche heutzutage zur Messung von Androgenkonzentrationen benutzt werden, sind oftmals inakkurat (Boots et al., 1988) Zudem wurden die von den Laboratorien festgelegten Normwerte ohne Berücksichtigung der Einflussfaktoren Alter und BMI (Moran et al., 1999; Bili et al., 2001) bestimmt. Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass Androgen-konzentrationen durch hormonelle Suppression sehr rasch fallen und in einigen Fällen nach Absetzen der Medikation längere Zeit benötigen, um wieder zu steigen (Fauser, 2004). Wie bei unserer Patientinnen- und Probandinnenpopulation sollte ein Zeitintervall von mindestens 3 Monaten nach Absetzen der Medikation abgewartet werden. Weil zirkulierende Hormone erheblichen Fluktuationen unterliegen, erfolgte in der vorliegenden Studie die Serumbestimmung aus einer gepoolten Probe (vgl. 2. Material und Methoden).

Die Ultraschallsonographie der Ovarien hat einen großen Anteil zur näheren Erforschung des PCO-Syndroms beigetragen und wird daher in der vorliegenden Arbeit als ein wichtiges diagnostisches Kriterium angesehen, welches unbedingt in die Definition miteinbezogen werden sollte. Die Technik ist nicht-invasiv und hat eine hohe Konkordanzrate mit der Laparoskopie und der histologischen Untersuchung (Eden, 1988; Takahashi et al., 1994; Battaglia, 2003). Adams et al. beschrieben 1986

das polyzystische Ovar durch einen transabdominell durchgeführten Ultraschall. Durch diese Technik kann die anatomische Struktur der Ovarien, durch z. B. Übergewicht, eine gefüllte Blase oder geblähte Darmschlingen, nicht adäquat beurteilt werden (Timor-Tritsch et al., 1988; Pache et al., 1992). Goldstandard ist heutzutage der transvaginale Zugang (Eden, 1988; Takahashi et al., 1994; Battaglia, 2003).

Die seit 1935 angewendete Bezeichnung „polyzystisches Ovar“ (Stein und Leventhal et al.) ist nach Meinung der Autoren dieser Arbeit unsachgemäß. Definitionsgemäß ist eine Zyste ein flüssigkeitsgefüllter, von einer Kapsel umgebener Hohlraum. Insbesondere aus gynäkologischer Sicht wird eine Zyste als eine pathologische Struktur angesehen, die in einigen Fällen auch die Gefahr einer malignen Entartung birgt. Zysten sind im Gegensatz zu ovariellen Follikeln in seltenen Fällen endokrin aktiv. Definiert man ein Ovar mit vielen Follikeln als „polyzystisch“, so ist diese Definition nur rein sonographisch entstanden, ohne die morphologisch-funktionellen Eigenschaften dieser Strukturen zu beachten. Bei diesen sog. „Zysten“ handelt es sich um antrale Follikel. In Anbetracht dieser Tatsache scheint es sinnvoll, den Begriff „zystisch“ durch „follikulär“ zu ersetzen (Geisthövel et al., 1983) und stattdessen den Terminus „polyfollikuläres Ovar“ zu benutzen (Geisthövel et al., 2000, Geisthövel et al., 2003a,b). Differentialdiagnostisch sollte die für physiologische Zyklen typische initiale polymikrofollikuläre Reaktion von einer über die ganze Zyklusdauer hinweg vertretenen polyfollikulären Ovarmorphologie abgegrenzt werden (Geisthövel et al., 1983). Um Verwechslungen zu vermeiden, sollte bis zur Diagnose eines polyfollikulären Ovars mehrmals ein vaginaler Ultraschall durchgeführt werden.

Um die Ovarmorphologie näher zu beschreiben, wird in dieser Arbeit ein neues Schema zur Einteilung des Morphologiestatus vorgestellt. Dieses Schema (=„Ovarscore“) ist nicht, wie von der ESHRE/ASRM (Fauser, 2004) vorgeschlagen, dichotom und unterscheidet zwischen polyzystisch oder nicht-polyzystisch, sondern differenziert, sowohl quantitativ als auch qualitativ. Anhand der in Kapitel 1.4.3 vorgestellten Tabelle (**Tab. 3**) wird bezüglich der Follikelzahl zwischen a-follikulär, oligo-follikulär, normo-follikulär und poly-follikulär unterschieden. Zudem wird auch der maximale Durchmesser und, anhand der Echodensität des Ovars, die ovarielle

Stromamenge zur Vergabe des Ovarscores hinzugezogen. Ein sogenanntes „+2 Ovar“ (Ovarscore=+2) hat in der vorliegenden Studie ≥8 Follikel. Die Anzahl der Follikel, die für die Diagnose eines polyzystischen Ovars herangezogen wird, variiert je nach Autor zwischen ≥5 - ≥15 (Adams et al., 1985; Yeh et al., 1987; Fox et al., 1991). Da in vielen Studien an gesunden Frauen die größte Anzahl atretischer Follikel bei ca. fünf liegt (Battaglia et al., 2004), erscheint bei Frauen mit polyzystischen Ovarien eine Anzahl von ≥8 Follikeln als Diagnosekriterium für ein „+2 Ovar“ für angemessen. Frauen mit polyzystischen Ovarien unterscheiden sich von gesunden Frauen nicht durch die Anzahl an großen Follikeln (6-9 mm), sondern durch eine große Anzahl an kleinen Follikeln (2-5 mm), welche basierend auf der Theorie des follikulären Arrests nicht mehr weiterreifen (Jonard et al.; 2003). Die für den Ovarscore beurteilten Follikel sind in dieser Studie auf <10 mm festgelegt. Auch der Hyperechogenität des ovariellen Stromas kommt eine bedeutende diagnostische Rolle zu. Frauen mit „polyzystischen“ Ovarien haben ein vergrößertes, hyperechogenes Stromavolumen, welches einer Studie von Robert et al. (1995) zufolge, mit einer Spezifität von 96 % jenseits der 95 Perzentile einer gesunden Kontrollgruppe lag. Eine alleinige Messung des Ovarvolumens, wie sie von der ESHRE/ASRM auf der Consensus Konferenz in Rotterdam 2003 vorgeschlagen wurde (Fauser, 2004), erscheint für den Rückschluss auf das Stromavolumen und somit für die Diagnose eines PCO unzureichend (Pache et al. 1992). In der vorliegenden Arbeit wird die stromale Echogenität in Beziehung zum gesamten Organ gesetzt (<1/3 oder >1/3 des Gesamtorgans). Das typische +2 Ovar weist, unseren Kriterien zufolge, eine Stromaechogenität auf, welche mehr als 1/3 des Gesamtorgans einnimmt. Diese neue Messmethode wurde 2001 auch von Fulghesu et al. für eine ultraschallsonographische Bewertung des Morphologiestatus vorgeschlagen, denn ihre Sensitivität, wie auch ihre Spezifität lag in der Studie von Fulghesu et al. (2001) bei 100%. Zudem lässt sie sich ohne großen Aufwand mittels eines vaginalen Ultraschallgeräts routinemäßig und kostensparend durchführen.

Wie bereits in Kap. 1.1 erwähnt, platziert der Begriff Polyzystisches Ovarsyndrom die Ovarmorphologie in den Mittelpunkt des Interesses. Da aber ein PCO nur bei 23 % der Frauen mit PCOS vorkommt (Polson et al., 1988), ist die ovarielle Dysmorphologie bei einer Reihe von Patientinnen nur von geringer Relevanz. PCOS dominiert *per definitionem* über pathogenetischen, ätiologischen und klinischen

Gesichtspunkten, die von größerer Relevanz sind als die Ovarmorphologie und kann konsekutiv zu fehlerhaften Rückschlüssen in Diagnose und Therapie führen. Beispielsweise kann die Diagnose „PCOS“ bei Patientinnen mit schweren metabolischen Problemen und gleichzeitig vorliegender polyfollikuärer Ovarmorphologie dazu führen, dass das Risiko der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes übersehen wird. Der diagnostizierende Arzt wird durch den Terminus PCOS zu sehr auf die ovarielle Dysmorphologie fokussiert, was vorschnell zu einer therapeutischen Intervention z. B. mit einem oralem Kontrazeptivum führen könnte. Dabei wäre es, gerade in Hinblick auf die Langzeitrisiken sinnvoller, zuerst die metabolische Dysfunktion zu therapieren. Gerade bei älteren Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung bringt die Diagnose PCOS ein Symptom (PCO) zutage, welches in diesem Zusammenhang irrelevant ist und die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen herunterspielt.

Anhand dieser Kritikpunkte wird die Notwendigkeit einer präzise formulierten Definition aufgezeigt. Zudem ist es von besonderer Bedeutung, die Vielzahl der von der ESHRE/ASRM (Fauser, 2004) festgelegten unspezifischen Symptom-konstellationen, die bisher ohne jede Differenzierung alle zu der Diagnose PCOS führten, genauer zu differenzieren und zu definieren. Auch ist ein weltweiter Konsensus nötig, damit Studien in Zukunft besser verglichen und beurteilt werden können. In der Onkologie beispielsweise gibt es für jedes Karzinom eine weltweit übereinstimmende und angewandte Klassifikation nach dem TNM-System. Dies gilt auch für internistische Erkankungen, wie z.B. Erkrankungen der Schilddrüse (hyper-, hypo-, oder euthyrote Struma; Thyreoditiden) oder der Nebenniere (Hypo-, Hyperaldosteronismus; Hypo-, Hyperkortisolismus), welche alle in weitere Untergruppen differenziert werden (Lehnert et al., 2003). Nur das PCOS umfasst verschiedene Entitäten und komplexe Ausprägungsformen der Androgenisierung, unter einem, zudem noch unzutreffend gewähltem Oberbegriff.

4.2 Diskussion der Klassifikation und Vergleich mit bisherigen Klassifikationensversuchen

In dieser Arbeit wird erstmals eine Klassifikation der Funktionellen Androgenisierung (FA) der Frau vorgestellt, welche nach einer organbezogenen Ätiologie der Androgenisierung unterscheidet. Je nach Genese bzw. Hauptausprägungsmerkmal wird zwischen 5 Untergruppen differenziert: Funktionelle Kutane Androgenisierung (FKA): Haut; Funktionell Androgenisierendes Syndrom I (FAS I): Ovar; FAS II: Nebennierenrinde; FAS III: Ovar, Fettgewebe, Pankreas und Funktionell Androgenisierendes Syndrom IV (FAS IV): nicht klassifizierbar; >2 Kriterien weichen von der Definition ab. Diese Einteilung ist nicht starr, sondern erlaubt eine Differenzierung in weitere Untergruppen (z.B. FAS I a oder b) wenn ≤2 Kriterien der Definition abweichen und das Hauptausprägungsmerkmal der jeweiligen Gruppe (z. B. Ovar, Ovarscore +2) im Vordergrund steht.

Schon mehrfach wurde versucht den Symptomenkomplex des PCOS in Untergruppen zu unterteilen. Leider wurden daraus bisher von der ESHRE/ASRM keine Konsequenzen hinsichtlich einer neuen genau definierten Klassifikation gezogen. Geisthövel et al. (1994) haben hyperandrogenämische Patientinnen anhand des BMI (adipös vs. schlank) in Gruppen klassifiziert und die Korrelation von Adipositas und Hypertestosteronämie mit Hyperinsulinämie und Dyslipidämie untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass Adipositas und Hypertestosteronämie beide voneinander unabhängig jedoch in synergistischer Weise mit einer Hyperinsulinämie und Dyslipidämie verknüpft sind. Taponen et al. (2003) haben Patientinnen mit typischen Symptomen des PCOS (Oligomenorrhoe und Hirsutismus) ebenfalls nach Gewichtsklassen klassifiziert und die hormonellen Unterschiede herausgearbeitet. In einer Studie von Chang et al. (2005) wurde der Frage nachgegangen, ob drei verschiedene Phänotypen des PCOS (Oligomenorrhoe (Oligo) + Hyperandrogenämie (HA) + Hirsutismus (Hirs); Oligo + HA; Oligo + Hirs) verschiedene Schweregrade derselben metabolischen Störung darstellen oder ob es sich hierbei um eigene Entitäten handeln könnte, was letztendlich auch bestätigt wurde. Azziz et al. haben 2004 die Androgenisierung der Frau in (a) spezifisch diagnostizierbare Erkrankungen (NCAH/CAH; HAIR-AN-Syndrom; ASN) und (b) Funktionelle Androgenisierung (PCOS; idiopathischer Hirsutismus (IH); HA+Hirs)

eingeteilt. Letztendlich blieb jedoch unklar, ob es sich beim HAIR-AN Syndrom wirklich um eine eigene Entität handelt, oder um eine durch metabolische Dysfunktion geprägte Untergruppe des PCOS. Ähnlich der vorliegenden Studie wurde bei Azziz et al. (2004) eine genauere Subunterteilung der Funktionellen Androgenisierung der Frau vorgenommen, jedoch blieb ebenfalls unklar, ob die Symptomkonstellation HA + Hirs eine eigene Untergruppe darstellt oder eher zum IH oder zum PCOS gehöre. Ein sicherer Vorteil der Studie von Azziz et al. ist die große Patientinnenpopulation (873 Patientinnen), ein Nachteil ist das Fehlen einer Kontrollgruppe und eine fehlende Klassifizierung nach BMI.

Die in dieser Studie vorgestellte Klassifikation der FA ist anhand der in Kap. 2.5 beschriebenen Definitionskriterien präziser als die oben beschriebenen festgelegt. Die in der oben genannten Literatur beschriebenen Phänotypen des PCOS entsprechen zum Teil den Untergruppen der FA-Klassifizierung. Oben genannte Patientinnen mit „idiopathischem Hirsutismus“ z. B. entsprechen der Gruppe FKA. Die Gruppe FKA wird bewusst vom FAS abgegrenzt, da es sich hier um Patientinnen handelt, welche alleinig bzw. weit überwiegend an einer kosmetischen Androgenisierung leiden und ihre Störung definitionsgemäß nicht einem Syndrom entspricht (Definition Syndrom, siehe Kap. 1.4.1). Nach Meinung der Autoren ist es wichtig, die FKA-Patientinnen trotz der rein dermatologischen Störung auch begrifflich in den Komplex der FA mit ein zu gliedern. Bezüglich der Langzeitrisiken, die im Folgenden noch genauer erläutert werden, sollten diese Patientinnen nicht nur rein dermatologisch, sondern interdisziplinarisch auch gynäkologisch weiter überwacht werden. Die Gruppe der Patientinnen mit dem sog. HAIR-AN-Syndrom werden in dieser Klassifikation den Patientinnen der Gruppe FAS III zugeordnet und sind somit ebenfalls, wie schon in der Studie von Azziz et al. (2004) vermutet, Teil des FAS. Die Gruppengröße dieser Studie ist zwar deutlich kleiner, die Patientinnen wurden allerdings im Gegensatz zu oben genannter Studie von Azziz et al. (2004) alle dem gleichen ausführlichen Testverfahren unterzogen, was eine exaktere Einteilung ermöglicht. Zudem wurden nicht nur adipöse, sondern auch schlanke FA-Patientinnen betrachtet, welche eine große Patientinnengruppe darstellen (FAS I).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Gruppen FAS I und FAS III waren in unserer Population am stärksten vertreten (40 % und 45 %), danach folgten FKA, FAS II und FAS IV (8 %, 5 % und 2 %) Das durchschnittliche Alter der Patientinnen unterschied sich nicht signifikant. Allerdings waren 61 % aller Patientinnen älter als 25 Jahre. Obwohl Androgenisierungserscheinungen bereits peripubertär auftreten, suchen viele Patientinnen relativ spät ärztliche Hilfe auf und können somit nicht rechtzeitig behandelt werden. Im folgenden Teil dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Gruppen FKA, FAS I und FAS IV im Vergleich zur Kontrollgruppe diskutiert. Da diese Art der Klassifikation in der bisherigen Literatur noch nicht beschrieben wurde, werden die Gruppen FKA, FAS I und FAS IV mit Untergruppen des PCOS verglichen, die diesen entsprechen könnten. Erläuterungen zu den Gruppen FAS II und FAS III sind der Promotionsarbeit von Hr. Andreas Wacker zu entnehmen.

4.3.1 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe FKA

Die Funktionelle Androgenisierung (FA) äußert sich rein in einer dermatologisch-androgenisierenden Störung ohne Hyperandrogenämie. Es treten Hirsutismus, Akne, Alopezie in Kombination miteinander oder alleine auf. Hirsutismus trat bei 73 % aller Patientinnen auf, Akne bei 64 % und Alopezie bei 27 % (**Tab. 7**, **Kap. 3.4**). Eine Kombination aus Hirsutismus und Akne trat am häufigsten auf.

Akne gilt vor allem als ein kosmetisches transientes Problem der Pubertät, welches ca. 90% der Adoleszenten betrifft, in fortgeschrittenem Alter jedoch stark abnimmt (3-10% der über 40 Jährigen) (Cunliffe et al., 1979; Bergfeld et al., 1996). Daher wurde von Scholl et al. (1984) vorgeschlagen, dass eine Akne bei älteren Patientinnen als pathologisch anzusehen ist, denn hier sei sie Grund eines Androgen Exzesses. In dieser Studie konnte bei 67 % der Patientinnen mit Akne gleichzeitig eine Hyperandrogenämie nachgewiesen werden. Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Slayden et al., 2001). Von den 33 % der Patientinnen ohne HA wurden 50 % in Gruppe FKA eingeteilt, da neben der Akne keine begleitende Problematik vorlag. Die Patientinnen der Gruppe FKA mit Akne sind alle über 20 Jahre, zum Teil

über 30 Jahre alt, was der These von Scholl et al. (1984) widersprechen würde. Ob der Ausprägungsgrad der Akne mit dem Schweregrad der HA zusammenhängt, wird weiterhin kontrovers diskutiert (Walton et al., 1995; Slayden et al., 2001). Pathogenetisch entscheidend für eine kutane Androgenisierung ist eine erhöhte Sensitivität der Haarfollikel gegenüber Androgenen in dieser spezifischen Region (Carmina et al., 2001). Diese wird einerseits durch eine Überexpression an Androgenrezeptoren (Hibberts, 1998) und im Falle der Akne durch eine erhöhte Konversion von Testosteron zu DHT durch das Enzym 5α-Reduktase *Typ I* bedingt. Ebenso pathogenetisch involviert sind die Enzyme 3ß-hydroxysteroid dehydrogenase und 17ß-hydroxysteroid dehydrogenase (Luderschmidt et al., 1980; Ebling, 1981; Chen et al., 2002). Diese erhöhte Sensitivität gegenüber Androgenen und somit eine Disposition zur Akne scheint genetisch determiniert zu sein, wie man durch das gleichzeitige Auftreten der Akne bei eineiigen Zwillingen beobachten konnte (Bataille et al., 2002).

Neben Akne galt vor allem Hirsutismus bislang als häufigste klinische Ausprägung und somit als stärkster Marker für eine bestehende Hyperandrogenämie (Diamanti-Kandarakis et al., 1999). Der Schweregrad des Hirsutismus korreliert, im Gegensatz zur Akne, positiv mit dem Ausmaß der Hyperandrogenämie (Lobo et al., 1983). In dieser Studie konnte bei 79 % aller hirsuten Patientinnen eine Hyperandrogenämie nachgewiesen werden. Als häufigste Ursache des Hirsutismus wird das PCOS genannt (Barbieri et al., 2006). Doch nicht alle Patientinnen mit Hirsutismus weisen eine Hyperandrogenämie, Oligo-Anovulation oder ein polyzystisches Ovar auf (Azziz et al., 2000). Diese Form des Hirsutismus wird in der Fachliteratur „idiopathischer Hirsutismus“ genannt. Bislang gibt es einige Unklarheiten über die genaue Definition des idiopthischen Hirsutismus, was leider häufig zu Fehldiagnosen führt. Einige Autoren definieren Hirsutismus in der Anwesenheit regulärer Zyklen als „idiopathisch“ (Marthur et al., 1981; Carter et al., 1983), andere setzen als zusätzliches Definitionskriterium normale Androgenspiegel voraus (Serafini et al., 1983, Couzinet et al., 1993). Im ersten Fall kann bei ca. 30 % aller hirsuten Frauen ein idiopathischer Hirsutismus diagnostiziert werden, im zweiten Fall nur noch bei 20 %. Die Bezeichnung „idiopathisch“ bedeutet soviel wie „ohne erklärbare Ursache“. Da aber als Ursache einer kutanen Androgenisierung eine erhöhte Sensibilität gegenüber Androgenen vermutet wird (Deplewsky et al., 2000), sowie eine Vielzahl intrakutan

wirksamer Cytodifferenzierungsfaktoren (EGF, IGF, FGF5, Stat3; vgl. Kap. 1.3.1 Haarzyklus) pathogenetisch involviert sind, scheint dieser Begriff unangemessen und vielmehr eine Zuordnung zum Formenkreis der Funktionellen Androgenisierung weitaus sinnvoller. In dieser Studie wird der Begriff „idiopathischer Hirsutismus“ nicht verwendet, sondern stattdessen Hirsutismus ohne weitere Pathologien (normaler Hormonstatus, Ovarscore <1,5, vgl. Einteilungskriterien Kap. 2.5.) der Gruppe der FKA zugeordnet.

Die Pathogenese der Alopezie wird, ebenso wie Hirsutismus und Akne häufig mit erhöhten Androgenspiegeln in Verbindung gebracht, doch dies ist nur bei 40 % aller Frauen mit Alopezie der Fall (Futterweit et al., 1988, Goldstein et al., 2006). In dieser Studie konnte bei der Hälfte der Patientinnen mit Alopezie (52 %) eine Hyperandrogenämie festgestellt werden; die andere Hälfte (48 %) hatten eine Alopezie in Abwesenheit erhöhter Androgenspiegel. Wie bei Hirsutismus und Akne scheinen eine erhöhte Androgenrezeptorzahl sowie eine erhöhte 5α-Reduktase Aktivität in dieser spezifischen Region eine Rolle zu spielen (Price et al., 1999; Carmina et al., 2001,). Individuen, die einen kongenitalen 5α-Reduktase-Mangel aufweisen, leiden nicht unter androgenetischer Alopezie (Kaufmann, 1996). Im Gegensatz zur androgenetischen Alopezie bei Männern, bei denen das Isoenzym *Typ II* der 5α-Reduktase erhöht ist, scheint bei Frauen vor allem das *Typ I* Isoenzym erhöht zu sein (Sawaja et al., 1997), was erklärt, dass einige 5α-Reduktase-Inhibitoren, wie z.B. Finasterid, bei Frauen kaum Wirkung zeigen (Carmina et al., 2003). Zu den erhöhten 5α-Reduktase Spiegeln konnte zusätzlich eine verminderte Aktivität der Cytochrom P-450 Aromatase nachgewiesen werden, ein Enzym, welches Androgene in Östrogene umwandelt und somit die Androgenwirkung an den Haarfollikeln abschwächt. Auch konnte bei Frauen mit androgenetischer Alopezie ein bestimmtes Muster erhöhter, 5α-konvertierter Androgenkonversion festgestellt werden. Hierbei war insbesondere 3α-Andostendiolsulfat erhöht (Legro et al., 1994).

Obwohl die Hormonwerte im definierten Normbereich lagen, konnten gewisse hormonelle Unterschiede zur Kontrollgruppe aufgezeigt werden. FKA-Patientinnen hatten tendenziell höhere Androgen- (T 0, fTest, 17-OHP 0), niedrigere SHBG- und höhere Insulinspiegel (Ins 0, Ins 60) als die Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu Studien

von Diamanti-Kandarakis et al. (1999) und Altuntas et al. (2003) waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Trotzdem sollten diese Patientinnen aufgrund der Abwesenheit klinisch relevanter Hormonstörungen deutlich von FAS I-IV abgegrenzt werden. Anhand der im Text dargestellten pathogenetischen Zusammenhänge und der Vielzahl der komplexen Zytodifferenzierungsfaktoren des Haarzyklus (vgl. 1.3.1) ist zu vermuten, dass die Dysfunktion auf Ebene der pilo-sebo-glandulären Einheit zu finden ist. Jedoch implizieren in Kap. 4.3.1. diskutierte Daten, dass es sich bei Frauen der Gruppe FKA um eine gewisse Risikogruppe handelt. Gerade bezüglich der Langzeitrisiken sollte das Augenmerk nicht nur auf die kutane Symptomatik gerichtet werden, sondern eine regelmäßige endokrinologische und gynäkologische Kontrolle erfolgen (Goldstein et al., 2006).

4.3.2 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe FAS I

Das Hauptausprägungsmerkmal der Gruppe FAS I ist das vergrößerte, polyfollikuläre Ovar (Ovarscore +2). Die Gruppe FAS I, deren BMI <25 ist, nimmt den zweitgrößten Anteil der Patientinnenpopulation mit FA ein. Trotzdem gibt es nach Meinung der Autoren kaum Studien, die einen schlanken Phänotyp des PCOS als eine eigene Entität abgrenzen. Trotz der Tatsache, dass diese Patientinnen schlank sind, scheinen dennoch Unterschiede in der Körperfettverteilung zu bestehen, vergleicht man diese Frauen mit einer schlanken Kontrollgruppe. Schlanke Frauen mit PCOS haben trotz ihres Normalgewichts einen größeren Anteil an Körperfett und neigen zu einem androiden Fettverteilungsmuster (Kichengast et al., 2001).

Bezüglich der kutanen Symptomatik der Androgenisierung (**Tab. 7**, **Kap. 3.4**) lag bei über der Hälfte (54 %) aller Patientinnen der Gruppe FAS I ein Hirsutismus vor. Die Prävalenz war allerdings niedriger als in Gruppe FAS III (65 %). Hingegen scheint Akne vornehmlich ein Problem schlanker Patientinnen mit FA zu sein, denn die Prävalenz (43 %) und auch der Schweregrad der Ausprägung war deutlich höher als in Gruppe FAS III (21 %). Alopezie hingegen kam eher selten vor (5 %).

Neben diesen anthropometrischen und klinischen Auffälligkeiten wiesen 90 % der Patientinnen der Gruppe FAS I Zyklusstörungen, vorwiegend Oligo- bzw. Amenorrhoe auf (**Tab. 5**; **Kap. 3.4**). In der hormonellen Untersuchung konnten typische mit „PCOS“ assoziierte Parameter gefunden werden (Fauser, 2004; Rosenfield RL, 2006): Der Testosteronspiegel (T 0 und fTest) war gegenüber der Kontrollgruppe und der Gruppe FKA signifikant (*P*<.0001) erhöht. Bezüglich der Serumspiegel des gebundenen Testosterons fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen schlanken und adipösen Patientinnen (FAS I vs. FAS III), das freie Testosteron war jedoch bei den schlanken Patientinnen signifikant niedriger (*P*=0.0102) und der SHBG Spiegel signifikant (*P*<.0001) höher. In einer Studie von Kiddy et al. (1990) hingegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Serumspiegel des freien und des gebundenen Testosterons bei schlanken und adipösen „PCOS“-Patientinnen. Der niedrigere Spiegel des freien Testosterons lässt sich in unserer Studie durch die SHBG-bedingte höhere Testosteron-Bindungskapazität erklären. Ein erhöhter LH/FSH Quotient sowie erhöhte LH-Spiegel sind eine typische hormonelle Auffälligkeit von schlanken „PCOS“-Patientinnen (Taylor et al., 1997; Fauser, 2004), wobei die LH-Spiegel invers mit dem BMI korreliert zu sein scheinen (Taylor et al., 1997). In Übereinstimmung mit der aktuellen Studienlage fanden wir in der Gruppe FAS I die höchsten LH-Konzentrationen (*P*<.0001-0.0002), sowie den höchsten LH/FSH Quotienten (*P*<.0001-0.0011). Über die möglichen negativen Einflüsse von LH auf die Fertilität wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren assoziieren eine niedrige Schwangerschaftsrate und eine hohe Fehlgeburtenquote mit erhöhten LH-Spiegeln (Balen et al., 1993), da LH einen schädigenden Effekt auf die Oozytenmaturation und -fertilisation ausübt (Tarlatzis et al., 1995); andere wiederum konnten der These von Tarlatzis et al. (1995) nicht zustimmen (Gordon et al., 2001, Mendoza et al., 2002).

In Übereinstimmung mit einer Studie von Pache et al. (1993) ergab sich bei der in der vorliegenden Studie untersuchten Patientinnenpopulation eine signifikant positive Korrelation zwischen Ovarscore und LH/FSH Quotient. Der Ovarscore der Gruppe FAS I war signifikant höher als in allen anderen Gruppen (*P*=<.0001-0.0058). Sowohl das rechte als auch das linke Ovar zeigte im Mittelwert einen größeren Durchmesser, eine größere Follikelanzahl und eine stärkere Echodensität (**Tab. 8**, **Kap. 3.4**). In einigen wenigen Studien (Conway et al., 1989; Pache et al., 1991; Fulghesu et al.,

2001) waren Testosteron-, 17-OHP- und Androstendionspiegel positiv mit dem ovariellen Stromavolumen assoziert, andere wiederum widerlegten diese These (Lobo et al., 1981, Parisi et al., 1984, Gadir et al., 1991, Ehrmann et al., 1995). In dieser Studie zeigte sich nur Testosteron mit dem rechten, im Mittelwert größeren Ovar korreliert. Für fTest/SHBG, sowie für Insulin 60, LDL/HDL und Triglyzeride/HDL ergaben sich keine Korrelationen mit dem Ovarscore.

Die derzeitige Datenlage lässt als Ursache der gesteigerten Follikelzahl eine intraovarielle Androgenproduktion vermuten, welche zu einer gesteigerten Follikulogenese führt (Barnes et al. 1989; Ehrmann et al. 1995). Zur Follikelapoptose finden sich in der Literatur kontroverse Erklärungsansätze. Einer Studie von Vendola et al. (1998) zufolge führt die gesteigerte Androgenproduktion zu einer Hemmung der Follikelapoptose. Dies passiert zuvorderst in kleinen Follikeln, welche die größte Menge an Androgenrezeptoren besitzen (Hillier et al.1997). Nach einer Hypothese von Yeh und Kim (1996) führt eine gesteigerte intraovarielle Androgensynthese zur Expression einer neuen Genkohorte, die in den Apoptoseprozess eingeschaltet ist. Einerseits können die Apoptose und die Atresie gesteigert sein, so dass eine Follikeldominanz nicht zustande kommt, andererseits könnte auch eine genetisch bedingte Verlangsamung der Apoptose eine Verlängerung der Lebensdauer der einzelnen, klein-antralen Follikel bedingen. Auch eine Überexpression von TGFα in einem Modell an transgenetischen Mäusen wird als pathogenetischer Faktor in der Entwicklung „polyzystischer Ovarien“ diskutiert (Ma et al., 1994). Es wurde auch gezeigt, dass Frauen mit „PCO“ Unterschiede in der Vaskularisierung des Ovars aufweisen (Battaglia et al., 1995). Während in normalen 28-tägigen Zyklen, intraovarielle Arterien nicht vor dem 8.-10. Zyklustag identifiziert werden, zeigen polyzystische Ovarien bereits am 3.–5. Zyklustag erste Anzeichen einer Vaskularisierung. Eine erhöhte LH-Sekretion, welche mit Thekazellhyperplasie und einer Hyperplasie des ovariellen Stromas assoziiert ist, wird als mögliche Ursache der Vaskularisierung vermutet (Battaglia et al., 2004). Eine alleinige Störung der Gonadotropinsekretion ist allerdings nicht mit „PCO“ assoziiert, wie bei gesunden Frauen mit „PCO“ festgestellt wurde (Carmina et al., 1997; Chang et al., 2000).

Frauen mit „PCO“ leiden häufiger unter Fehlgeburten als gesunde Frauen (Sagle et al., 1988), jedoch nur, wie später korrigiert wurde, wenn bei diesen Frauen auch ein

„PCOS“ vorliegt (Hassan et al., 2003). Wie sich in einer Studie von Adams et al. (2004) gezeigt hat, reagieren gesunde Frauen mit „PCO“ (Ovarscore = +2) deutlich stärker auf Stimulation durch Gonadotropine und hCG. Vor allem Gruppe FAS I weist eine Kombination der identifizierten Risikofaktoren für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auf: (i) Alter 35 Jahre (Golan et al., 1988), (ii) schlankes Erscheinungsbild (Asch et al., 1991), (iii) Hyperinsulinämie (Fulghesu et al., 1997). Bei Gruppe FAS I ließ sich keine Hyperinsulinämie, jedoch ein gewisser Trend zu erhöhten Insulinspiegeln feststellen. Durch eine genaue Differenzierung des ovariellen Morphologiestatus anhand in Kap. 1.2.4. vorgestellter Tabelle (**Tab. 3**) und Vergabe eines Ovarscores lässt sich ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom vermeiden und die individuell optimale therapeutische Dosis einstellen (siehe Promotionsarbeit von Fr. Annabel Maechtel).

Durch viele Studien ist mittlerweile bekannt, dass eine ovarielle Hyperandrogenämie sehr häufig mit einer peripheren Insulinresistenz und einer Hyperinsulinämie assoziiert ist (Burghen et al., 1980). Einer Studie von Legro et al. (1999) zufolge, hatten von 254 PCOS-Patientinnen, 31 % eine gestörte Glucosetoleranz und 7,5 % einen Typ 2 Diabetes. Dies entsprach einer dreifachen erhöhten Prävalenz im Gegensatz zur Normalbevölkerung (Harris et al., 1987). Auch dieses Phänomen hat man früher mit Adipositas in Verbindung gebracht, doch Insulinresistenz tritt, wie sich auch in dieser Studie gezeigt hat, unabhängig von der Adipositas in Erscheinung (Dunaif et al., 1989). Laut Osei et al. (1990) reagieren auch schlanke PCOS Patientinnen mit einer hyperinsulinämischen Antwort auf eine orale Glucosebelastung. Aus der Gruppe der schlanken Patientinnen zeigte sich bei 10,3 % eine gestörte Glucose Toleranz und bei 1,5 % ein Typ 2 Diabetes. Neben der Gruppe FAS III, die *per definitionem* metabolische Störungen aufweist, fand sich im OGTT auch bei Gruppe FAS I ein gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhter Insulinspiegel (P=0.0083), sowohl vor als auch nach der Glucosebelastung (P=0.0237; **Tab. 6**; **Kap. 3.4**). Im Gegensatz zur Gruppe FAS III, befanden sich die Serum-Insulinspiegel bei Gruppe FAS I allerdings alle im definierten Normbereich. Auch ließ sich zu keinem Zeitpunkt eine Hyperglykämie feststellen, was die Gruppe FAS I von der Gruppe FAS III abgrenzt. Im Gegensatz zur Gruppe FAS III, wurde für eine Insulinresistenz bei schlanken Patientinnen noch keine pathogenetische Erklärung gefunden. Doch es scheint, dass eine Hyperandrogenämie das Ausmaß

der Insulinresistenz negativ beeinflussen kann (Barbieri et al., 1988; Poretsky et al., 1994).

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kann Insulin die Androgenkonzentration auf vielerlei Weise erhöhen. Insulin erhöht indirekt die Konzentration freier Androgene, indem es die SHBG-Synthese hemmt. In den Thekazellen erhöht Insulin die Androgensynthese über eine Stimulation von Cytochrom P450c17α, wobei es seine Wirkung über den IGF-I Rezeptor entfaltet (Nestler et al., 1996). Die zellulären Mechanismen der Insulinresistenz bei Frauen mit „PCOS“ bleiben nach wie vor unklar. Eine reduzierte Rezeptorbindungsstärke (Jialal et al., 1987) oder ein reduzierter Insulin-vermittelter Glucosetransport (Dunaif et al., 1992) wird diskutiert. Auch ein direkter Zusammenhang zwischen Insulinspiegel und Zyklusstörungen wurde untersucht. Veränderungen der Insulinsensitivität traten allerdings nur in der Lutealphase ovulatorischer Zyklen auf (Ciaraldi et al., 1992). Eine chronische Hyperinsulinämie und Insulinresistenz scheint jedoch über eine Veränderung des Androgenhaushalts zu Zyklusstörungen zu führen (Geffner et al., 1986). Insulinresistenz tritt in erster Linie bei 2 Krankheitsbildern auf: Diabetes mellitus Typ 2 und „PCOS“. Einige Autoren allerdings betrachten die Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS als eine eigene Entität, welche mit einer herabgesetzten Insulinsensitivität in Muskel- und Fettgewebe, aber, im Gegensatz zum Typ II Diabetes, nicht mit einer hepatischen Insulinresistenz (Dunaif, 1993) einhergeht. Basierend auf der Kenntnis der Interaktion von Insulin und Androgenhaushalt setzt man therapeutisch Antidiabetika/Insulinsensitizer (Geisthövel et al., 1996; Dunaif et al., 1996) ein, die durch eine Regulation des Insulin- auch eine Regulation des Androgenhaushalts herbeiführen sollen. Maciel et al. (2004) haben herausgefunden, dass schlanke Frauen mit PCOS, entsprechend Gruppe FAS I, besser als adipöse auf eine Metformintherapie ansprechen. Durch Metformingabe konnte eine Besserung der Hyperandrogenämie erreicht werden, die SHBG-Serumspiegel hingegen blieben weitgehend unbeeinflusst. Bei den adipösen Patientinnen hingegen stiegen durch die Therapie die SHBG-Serumspiegel wieder an und Testosteron sank nur wenig ab. Nicht nur die Serumandrogenkonzentration, sondern auch das Ovarvolumen konnte vor allem bei schlanken PCOS Patientinnen durch eine Therapie mit Metformin vermindert werden (Zeyneloglu et al., 2004).

Der komplexe Zusammenhang zwischen Hyperandrogenämie, normaler Körperfettverteilung und Insulinresistenz bleibt in der Gruppe FAS I nach wie vor ungeklärt. Auch gibt es in der Literatur bisher keine Langzeit- bzw. follow-up Studien bezüglich der Entwicklung eines Diabetes mellitus oder etwaiger kardiovaskulärer Komplikationen bei schlanken PCOS Patientinnen. Jedoch sollte auch bei Gruppe FAS I, obwohl die Insulinspiegel im Normbereich lagen, einer gewissen Tendenz zur Insulinresistenz Beachtung geschenkt werden. Gerade in Hinblick auf metabolische und kardiovaskuläre Langzeitrisiken kann die Gruppe FAS I als eine gewisse Risikogruppe eingestuft werden. Der in dieser Studie durchgeführte OGTT eignet sich als Screeninguntersuchung am besten (Altuntas et al., 2003), denn hiermit können auch Patientinnen mit gestörter Glucosetoleranz frühzeitig erkannt und richtig therapiert werden.

4.3.3 Diskussion der Ergebnisse der dynamischen Tests und der genetischen Untersuchung der Gruppen FKA, FAS I-III und der Kontrollgruppe

In Anlehnung an die im Jahr 2001 von der American Association of Clinical Endocrinologists herausgegebenen diagnostischen Richtlinien zur Diagnose und Therapie hyperandrogenämischer Störungen sollten anhand dynamischer Funktionstests die Profile der zirkulierenden 17-OHP- und Testosteronspiegel erfasst werden (Goodman, 2001). Durch dieses Testverfahren soll die diagnostische Einteilung der einzelnen Gruppen im Hinblick auf eine ovarielle oder adrenale Genese der Hyperandrogenämie weiter unterstützt werden. Hierzu wurde ein kombinierter Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)-/Dexamethason (DEX)-/Gonadotropin Releasing Hormone Agonist (GnRHA)-Test durchgeführt (**Tab. 10**, **Abb. 5-8**; **Kap.3.4**). Der ACTH-Test dient dem Nachweis eines *CYP21B* Defekts (New et al., 1983) und soll nach oben genannten Richtlinien bei erhöhtem basalem 17-OHP-Spiegel (>6 nmol/L) durchgeführt werden (Azziz et al., 1994). Zur adrenalen Suppression wurde nachfolgend ein oraler 2 Tages-DEX-Test durchgeführt. In der älteren Literatur wird noch ein 4-6 Tages DEX Test empfohlen (Abraham et al., 1976), ein 2 Tages DEX-Test wird heutzutage aber als ausreichend angesehen (Goodman, 2001). Der DEX-Supressionstest wird in vielen Studien als Indikator für die Androgenquelle hyperandrogenämischer Frauen empfohlen (Abraham et al.,

1976; Hatch et al., 1981, Emans et al., 1988); daher ist er auch bei der hier dargestellten Gruppeneinteilung der Funktionellen Androgenisierung eingesetzt worden. Der GNRHA-Test wird als Bestätigung eines möglichen ovariellen Ursprungs einer gesteigerten Androgenproduktion angewendet (Barnes et al., 1989).

Die 17-OHP Testverläufe zeigten in den Gruppen FAS I-III gegenüber FKA und der Kontrollgruppe signifikant erhöhte Ausgangswerte (17-OHP 0). In oben genannter Studie von Azziz et al. 1994 wurde bei 20 % der Frauen mit basalen 17-OHP Werten >6nmol/L eine *CYP21B*-Mutationen/Deletionen gefunden, woraus sich oben genannte Indikationsstellung für den ACTH-Test ergab. In der vorliegenden Studie fand sich bei 41 % der Frauen mit 17-OHP 0 Spiegeln >6nmol/L eine *CYP21B*-Mutation/Deletion. Steigen die 17-OHP-Spiegel post ACTH-Applikation >30 nmol/L kann auf eine genetische Schwäche geschlossen werden, die konsekutiv eine funktionelle Abschwächung des CYP21B zur Folge hat. In diesem Fall kommt es durch ACTH-Stimulation zu einem massiven Anstieg des 17-OHP. Dies entspricht in der Literatur nach bisheriger Nomenklatur, einer nichtklassischen kongenitalen adrenalen Hyperplasie (NC-CAH; Dewailly et al., 1986; Azziz et al., 1989). Im ACTH-Test konnten bei 2 Patientinnen der Gruppe FAS II stimulierte 17-OHP-Spiegel (17-OHP 1) >30nmol/L nachgewiesen werden. Bei beiden Patientinnen wurde eine *CYP21B*-Mutationen/Deletionen gefunden. Die Gruppe FAS II besaß mit 71 % den höchsten Anteil an *CYP21B*-Mutationen/Deletionen (siehe Promotionsarbeit von Hr. Andreas Wacker). Mutationen/Deletionen des *CYP21B* konnten auch in den anderen Gruppen nachgewiesen werden, hier allerdings in sehr viel geringerer Zahl (FKA: 18 %, FAS I: 38%, FAS III: 21 %, Kontrolle: 23%; genauere Ausführungen weiter unten im Text). Nach DEX-Applikation zeigten die 17-OHP Spiegel signifikante Unterschiede in den einzelnen Gruppen. Der sehr stark erhöhte basale 17-OHP Spiegel (17-OHP 0) der Gruppe FAS II ließ sich durch DEX-Applikation deutlich, nämlich im Mittel um 93 %, supprimieren und war post DEX-Applikation (17-OHP 2) niedriger als die 17-OHP 2 Werte der Gruppen FAS I+III, deren Spiegel durch DEX nur um durchschnittlich jeweils 33 % supprimiert werden konnten (Δ17-OHP 0 zu 17-OHP 2 FAS II vs. FAS I,III P=0.0026-0.0182). Dies lässt eine adrenale Genese der Hyperandrogenämie in FAS II und eine ovarielle Genese in FAS I+III vermuten. Diese Annahme konnte durch den nachfolgenden DEX-/GnRHA-Test (17-OHP 3) bestätigt werden. Die Gruppen FAS I+III reagierten auf die ovarielle Stimulation mit

einem Anstieg des 17-OHP 3 Spiegels um 110% und 165 % gegenüber den Ausgangswerten, wohingegen der 17-OHP 3 Spiegel der Gruppe FAS II gegenüber den Ausgangswerten weiterhin einen Abfall um 84 % zeigte (Δ 17-OHP 0 zu 17-OHP 3 FAS I,III vs. FAS II *P*=0.0286-0.0147). Eine hochsensible Antwort des 17-OHP auf GnRHA-Applikation ist ein Charakteristikum einer ovariellen Hyperandrogenämie (Rosenfield et al., 1994; Ehrmann et al., 1995;, Ibanez et al., 1996). In einer Studie von Barnes et al. (1989) waren die post-GnRHA 17-OHP-Spiegel von PCOS Patientinnen sogar mit denen einer männlichen Kontrollgruppe vergleichbar.

Eine Reduktion des Testosteronspiegels (T 2) durch adrenale Suppression im DEX-Test um 40%-50% des basalen Ausgangswertes (T 0) bzw. eine Korrektur zu Normalwerten weist auf einen adrenalen Ursprung der Androgenproduktion hin (Kirschner et al., 1976; Karpas et al., 1984; Ehrmann et al., 1995). In der vorliegenden Studie diente eine Reduktion des Testosteronspiegels um ≥45% (T 2) im DEX-Test als Einteilungskriterium zu Gruppe FAS II (adrenale Gruppe). Ist es nicht möglich, den Testosteronspiegel durch adrenale Suppression im DEX-Test um diesen Betrag zu senken, so kann auf eine ovarielle Genese (Gruppen FAS I und III) der Androgenproduktion geschlossen werden (Rosenfield et al., 1972). Bezüglich der Testosteronspiegel ließ sich im Gegensatz zu oben beschriebenen 17-OHP 3 Spiegeln im DEX-/GnRHA-Test keine Aussage treffen, denn nach DEX/GnRHA-Applikation war nur eine sehr geringe bzw. keine Stimulation der Testosteronspiegel (T 3) möglich. Ehrmann et al. (1995) konnten jedoch eine Korrelation zwischen einer mangelnden Suppression der Testosteron-Spiegels im DEX-Test (T 2) und einer überschießenden Antwort des 17-OHP Spiegels (17-OHP 3) auf DEX-/GnRHA-Applikation bei ovarieller Hyperandrogenämie nachweisen. In 85% der Fälle konnte in oben genannter Studie eine mangelnde Testosteron-Suppression im DEX-Test das Ergebnis des GnRHA-Test voraussagen. Das Testosteron und 17-OHP Hormonprofil im kombinierten DEX-/GnRHA-Test wird von einigen Autoren als besseres diagnostisches Kriterium für ein PCOS angesehen als z. B. der LH-Serumspiegel oder die derzeit zur Definition verwendeten Ultraschallkriterien (Ehrmann et al., 1995). Auch die LH-Serumspiegel von PCOS Patientinnen reagierten mit einer überschießenden Antwort auf GnRHA-Applikation, allerdings konnte kein direkter Zusammenhang zwischen LH- und 17-OHP-Antwort nachgewiesen werden (Ibanez et al., 1996).

Der kombinierte ACTH-/DEX-/GnRHA-Test eignet sich laut einer Studie von Chang et al. (2000) insbesondere auch zur Diagnose von subklinischen Formen einer Androgenisierung. Frauen mit Hirsutismus ohne biochemische Zeichen einer Hyperandrogenämie, entsprechend Gruppe FKA, fielen in anderen Studien durch eine überschießende 17-OHP Antwort nach GnRHA Applikation auf, was eine ovarielle Genese der Androgenproduktion vermuten lässt (Ambrosi et al., 1996; Bidzinska et al., 2000; Chang et al., 2000). In der vorliegenden Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Das 17-OHP- bzw. Testosteronprofil der Gruppe FKA ähnelte am ehesten dem der Kontrollgruppe. 17-OHP 1 Werte waren nach ACTH-Applikation ≤30 nmol/L, was eine normale Steroidbiosynthese vermuten ließ, sowie keinen Anhalt für eine mögliche *CYP21B*-Mutation/Deletion gab. Testosteronspiegel waren im DEX-Test wenig supprimierbar (21%) und ließen somit auf eine ovarielle Genese der Androgenproduktion schließen. Der Ausgangswert der Testosteronspiegel bei diesen Patientinnen lag definitionsgemäß im Normbereich, weswegen mit einer Testosteron Suppression ≥45 % nicht zu rechnen war. Ein DEX-Suppressionstest ist bei dieser Patientinnengruppe nicht geeignet. Entsprechend zeigte sich nach GnRHA- Applikation eine unauffällige 17-OHP 3 Antwort. Bei der Gruppe FKA lässt sich keine eindeutige Zuordnung zu einer ovariellen oder adrenalen Genese der Androgenproduktion treffen. Dies legt nahe, dass die Pathogenese der Funktionellen Kutanen Androgenisierung vor allem durch Dysregulation der in der Einleitung beschriebenen zahlreichen Wachstums- und Zytodifferenzierungsfaktoren der pilo-sebo-glandulären Einheit bedingt ist.

Anhand oben dargestellter Daten lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Logik der FA-Klassifikation durch den kombinierten ACTH-/DEX-/GnRHA-Test bestätigt wurde. Die Ergebnisse dieses Testverfahrens sind aus wissenschaftlicher Sicht von großem Interesse, jedoch scheint aus diagnostischen und prospektiv therapeutischen Gesichtspunkten ein reiner ACTH-/DEX-Test ausreichend. Die Dynamik der 17-OHP Spiegel im ACTH Test stellen die Funktionalität bzw. Dysfunktionalität der Steroidbiosynthese dar und dienen als Hinweis auf einen möglichen Gendefekt. Aus der Suppression der Testosteronspiegel (T 2 < bzw. ≥45 %) im DEX-Test kann auf den Ursprung der Hyperandrogenämie geschlossen werden und eine organbezogene Therapie eingeleitet werden. Die 17-OHP Spiegel

im GnRHA-Test dienen als ergänzende Bestätigung des DEX-Test, haben jedoch aus klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten keine weitere Relevanz.

Auf der Suche nach einer genetischen Grundlage der Funktionellen Androgenisierung wurde bei allen Patientinnen und bei einer erweiterten Kontrollgruppe (35 Probandinnen) das *CYP21B*-Gen auf Mutationen und Deletionen gescreent. Ein 21-Hydroxylasemangel ist mit einem Heterozygotenstatus von 1/60 bei kaukasischen Frauen eine der am häufigsten vererbten Enzymdefekte (Speiser et al., 1985; Knochenhauer et al., 1997). In dieser Studie wurden 16 verschiedene Formen von *CYP21B*-Mutationen/Deletionen gefunden. Am häufigsten war eine Deletion des *CYP21B* mit 10,1 % (Kontrolle 11,4 %), gefolgt von Val281Leu mit 6,5 %. Die prozentuale Verteilung der Mutationen/Deletionen unter den Gruppen FKA, FAS I-III und in der Kontrollgruppe war: 18, 38, 71, 21, 23 %. Die Gruppen FKA und FAS III zeigen eine annähernd gleiche Mutations/Deletionsrate wie die Kontrollgruppe. In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass Frauen mit heterozygoten *CYP21B*-Mutationen/Deletionen auf einen ACTH-Test mit stark erhöhten 17-OHP-Serumspiegeln reagieren (Lee et al., 1975; Knorr et al., 1976; Peter et al., 1990) und es wurde vermutet, daß eine solche Mutation/Deletion zur Entwicklung hyperandrogenämischer Störungen beiträgt (Azziz et al., 1991, Honour et al., 1994). In dieser Studie reagierte, wie oben im Text bereits erwähnt, nur Gruppe FAS II mit einer überhöhten Antwort auf ACTH und besaß gegenüber Gruppe FAS III und der Kontrollgruppe den höchsten Anteil an Mutationen/Deletionen (P=0.011-0.0239). Ein ACTH-Test kann jedoch nicht als Marker für eine FA verwendet werden, denn die Frequenz des heterozygoten Carrierstatus konnte annähernd gleichermaßen bei Patientinnen mit FA und bei gesunden Kontrollen gefunden werden (Knochenhauer et al., 1998). Somit haben heterozygote Träger einer *CYP21B*-Mutationen/Deletionen kein erhöhtes Risiko, hyperandrogenämische Symptome zu entwickeln (Knochenhauer et al., 1997). Neben Gruppe FAS II, fiel besonders die hohe Mutations/Deletionsrate der Gruppe FAS I auf, in welcher auch als einzige Gruppe 2 Patientinnen mit einer homozygoten Mutation (Deletion *CYP21B* und Pro453Ser) vorkamen. Da bei diesen Patientinnen keine Symptome eines NC-CAH nachgewiesen werden konnten (siehe hierzu Promotionsarbeit von Hr. Andreas Wacker), ist der durch die Mutation/Deletion verursachte Schweregrad des Enzymdefekts vermutlich sehr gering.

4.3.4 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe FAS IV

Aufgrund der großen Vielzahl an individuellen Dysfunktionen konnten nicht alle Patientinnen einer der Gruppen FKA, FAS I-III zugeordnet werden. Da die Einteilung in den meisten Fällen eindeutig war, wurden nur 2,2 % (3 Patientinnen) des Patientenguts der Gruppe FAS IV zugeordnet (**Tab. 12, Kap. 3.4**). Diese Patientinnen wiesen ein ausgeprägtes Mischbild auf, so dass kein dominantes Hauptausprägungsorgan identifiziert werden konnte. Differentialdiagnostisch sollten einige andere Krankheitsbilder mit Begleit-Androgenisierung ausgeschlossen werden. An erster Stelle steht ein Diabetes Mellitus Typ II, der über eine Hyperinsulinämie zu einer Erhöhung der Androgene führt. Alle drei Patientinnen wiesen beim OGTT leicht pathologische Werte auf und könnten somit als prädiabetisch bezeichnet werden. Eine damit verbundene Androgenerhöhung war jedoch nicht nachzuweisen. Bei einer Patientin lag eine Adipositas vor. Eine Differentialdiagnose dazu wäre, neben bereits genanntem Diabetes, ein Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom), welcher unter anderem mit einer diabetogenen Stoffwechsellage und einer Stammfettsucht einhergeht. Dies ließ sich jedoch durch eine gute Supprimierbarkeit des Kortisols im DEX-Test ausschließen. Eine weiteres mit extremer Adipositas assoziiertes Syndrom ist das Prader-Labhardt-Willi-Syndrom, welches bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patientinnen ebenfalls ausgeschlossen werden konnte, denn es handelt sich hier um ein paternal vererbtes chromosomales Mikrodeletionssyndrom mit Minderwuchs, muskulärer Hypotonie, mentaler und somatischer Entwicklungsverzögerung mit hypogonadotropem Hypogonadismus. Alle drei Patientinnen litten an einer kutanen Androgenisierung. Als Differentialdiagnose zur Akne wurden die in der Einleitung angeführten dermatologischen Krankheitsbilder ausgeschlossen (Kap. 1.4.8). Als Ursache von diffuser Alopezie und Hirsutismus kann eine Hypo- oder Hyperthyreose in Betracht gezogen werden (Niepomniszcze et al., 2001). Anhand des TSH Spiegels konnte dies jedoch ausgeschlossen werden. Eine Hypothyreose kann neben kutaner Symptomatik, wie an einem Tiermodell von Bagavandoss et al. (1998) gezeigt, zu einer transienten Entwicklung von polyzystischen Ovarien und Hyperandrogenämie führen. Laut einer Studie von Sridhar et al. (1993) scheint eine Hypothyreose mit erniedrigten SHBG-Spiegeln und einer erhöhten Konversions- und Aromatisierungsrate von Androstendion über Testosteron zu Östradiol

einherzugehen. Dabei blieb unklar, ob eine Hypothyreose ein PCOS auszulösen oder nur verschlimmern kann. Auch eine Fallstudie von Chattopadhyay et al (2003) berichtete von einer Assoziation von Hypothyreose, prämaturer Pubarche und polyzystischen Ovarien - das seltene „Van Wyk und Grumbach Syndrom“. Eine weitere wichtige Differentialdiagnose einer Androgenisierung ist die klassische (CAH) oder nicht-klassische kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie (NC-CAH) als Ursache einer gesteigerten adrenalen Androgenproduktion. Bei zwei Patientinnen der Gruppe FAS IV liegt zusätzlich eine heterozygote *CYP21B*-Mutation vor, was aber wie oben bereits erläutert, nicht mit einem erhöhtem Risiko von Androgenisierungserscheinungen zusammenhängt. Ein NC-CAH konnte durch einen ACTH-Test ausgeschlossen werden (17-OHP ≤30 nmol/L). Es stehen noch weitere differentialdiagnostische Krankheitsbilder zur Diskussion, doch es seien an dieser Stelle nur die wichtigsten aufgezählt.

4.4 Schlussfolgerung

Durch genaue Definition und präzise Klassifikation des Patientinnenkollektivs konnten die verschiedenen ätiologischen Entitäten der Funktionellen Androgenisierung dargestellt werden. Unterstützt wird diese These durch spezifische serotypische Testverfahren und sonographische Befunde, welche die Logik dieser Klassifizierung bestätigen und wesentlich zur Klärung des Ursprungsorgans beitragen. Anhand dieser Daten soll ersichtlich werden, dass eine Trennung nach ätiologischen, organbezogenen Entitäten der Funktionellen Androgenisierung ganz besonders in Hinblick auf die Wahl der therapeutischen Möglichkeiten aus endokrinologischer und reproduktionsmedizinischer Sicht dringend durchgeführt werden sollte. Durch Ersatz der Termini „polyzystisch“ durch „polyfollikulär“ sowie „PCOS“ durch die Klassifikation der „FA“, wie sie nach bisheriger Datenlage erstmalig durchgeführt wurde, soll einen einheitlicher Konsensus geschaffen und die Vergleichbarkeit weiterer Studien verbessert werden.

5 Zusammenfassung

139 präzise selektionierte Frauen mit Funktioneller Androgenisierung (FA) wurden anhand anthropometrischer, endokriner, metabolischer, dermatologischer und sonographischer Kriterien untersucht und je nach Entität bzw. Hauptausprägungsmerkmal der Androgenisierung in fünf Gruppen klassifiziert:: Funktionelle Kutane Androgenisierung (FKA): Haut; Funktionell Androgenisierendes Syndrom I (FAS I): Ovar; FAS II: Nebennierenrinde; FAS III: Ovar, Fettgewebe, Pankreas und FAS IV: nicht klassifizierbar. In dieser Arbeit wird bezüglich Pathogenese und Ergebnissen im Besonderen auf die Gruppen FKA, FAS I und FAS IV eingegangen.

Das Hauptausprägungsmerkmal der Gruppe FKA ist eine rein kutane Androgenisierung in Form von Hirsutismus und/oder Akne und/oder Alopezie. Die Hormonparameter der Gruppe FKA liegen alle im Normbereich, weswegen diese Gruppe klar von den Gruppen I-IV des FAS abzugrenzen ist. Jedoch erscheint aufgrund klinischer und therapeutischer Gesichtspunkte eine Zuordnung zum Symptomenkomplex der FA sinnvoll.

Anhand des Hormonprofils der Gruppe FAS I erfolgt eine differenzierte Darstellung der Charakteristika einer funktionellen ovariellen Androgenisierung. Aufgrund des normalen BMI und der fehlenden metabolischen Problematik kann diese Gruppe deutlich von der Gruppe FAS III abgegrenzt werden.

Patientinnen, bei denen aufgrund eines sehr ausgeprägten Mischbilds an Symptomen keine Zuordnung zu FKA oder FAS I-III möglich ist, werden der Gruppe FAS IV zugeordnet. Hierbei werden differentialdiagnostische Krankheitsbilder vorgestellt, deren Symptome sich mit der FA überschneiden.

Unter kritischer Beleuchtung des Konsensus der ESHRE/ASRM (2003) soll der Begriff des PCOS neu geprägt werden. Es wird vorgeschlagen, den Terminus „polyzystisch“ durch „polyfollikulär“ zu ersetzen und statt „PCOS“ den Begriff „Funktionelle Androgenisierung“ in Anwendung oben dargestellter Klassifikation zu verwenden. Die Klassifikation soll einen Konsensus bezüglich Diagnostik und adäquater Therapieplanung schaffen, sowie die Vergleichbakeit wissenschaftlicher Studien verbessern.

6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1 Definitionskriterien 3
Tabelle 2 Symptomkonstellationen 4
Tabelle 3 Ovarscore 19
Tabelle 4 Einteilungskriterien für Gruppeneinteilung der FKA 32
Tabelle 5 Gruppenvergleich der endokrinen und allgemeinen Daten 45
Tabelle 6 Gruppenvergleich des OGTT und der Lipidelektrophorese 46
Tabelle 7 Gruppenvergleich der kutanen Symptomatik 46
Tabelle 8 Gruppenvergleich des Ovarscores 47
Tabelle 9 Gruppenvergleich aller Daten der Gruppe FAS Ia und FAS I b 48
Tabelle 10 Gruppenvergleich der 17-OHP- und Testosteronverläufe 49
Tabelle 11 Gruppenverteilung der Mutationen 54
Tabelle 12 Einteilungskriterien FAS IV 54
Tabelle 13 Abweichung der Einteilungskriterien FAS IV 54

Abbildung 1 Hauptursachen der Androgenisierung 17
Abbildung 2 Ferriman-Gallwey Score 25
Abbildung 3 Zeitlicher Ablauf des Testverfahrens 28
Abbildung 4 Übersicht Ovarscore 47
Abbildung 5.1 17-OHP- und Testosteronverläufe der Gruppe FKA 50
Abbildung 5.2 17-OHP- und Testosteronverläufe der Gruppe FAS I 50
Abbildung 5.3 17-OHP- und Testosteronverläufe der Gruppe FAS II 51
Abbildung 5.4 17-OHP- und Testosteronverläufe der Gruppe FAS III 51
Abbildung 5.5 17-OHP- und Testosteronverläufe der Kontrollgruppe 52
Abbildung 6 17-OH Progesteron in FKA, FAS I-III und Kontrolle 52
Abbildung 7 Post DEX 17-OH Progesteron in FKA, FAS I-III und Kontrolle 53
Abbildung 8 Post DEX/GnRHA 17-OH Progesteron in FKA, FAS I-III und Kontrolle 53

7 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ASN	Androgenisierende Neoplasien
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
AGS	Adrenogenitales Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
BTK	Basale Temperaturkurve
C	Kortisol
CAH	Klassische kongenitale adrenale Hyperplasie
Chol	Gesamtcholesterin
CERF	Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
CYP21	21-Hydroxylase-Gen
DEX	Dexamethason
DHEA(S)	Dehydroepiandrosteron(sulfat)
DHT	Dihydrotestosteron
E2	Östradiol
EGF	Epidermal Growth Factor
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FA	Funktionelle Androgenisierung
FAS	Funktionelles Androgenisierendes Syndrom
FKA	Funktionelle Kutane Androgenisierung
FGF	Fibroblast Growth Factor
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fT	Freies Testosteron
Glu	Glukose
GnRHA	Gonadotropin Releasing Hormon Agonist
HA	Hyperandrogenämie
HAIR-AN-Syndrom	Hyperandrogenämie Insulinresistenz-Acanthosis Nigricans-Syndrom
HDL	High Density Lipoprotein
hCG	Humanes Choriongonadotropin

Hirs	Hirsutismus
Ins	Insulin
IGF	Insulin-like Growth Factor
IH	Idiopathischer Hirsutismus
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
NC-CAH	Nicht-klassische kongenitale adrenale Hyperplasie
NICHD	National Institut of Child Health and Human Development
NNR	Nebennierenrinde
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
Oligo	Oligomenorrhoe
Prog	Progesteron
PCO(S)	Polyzystisches Ovar(syndrom)
PLWS	Prader-Labhardt-Willi Syndrom
PRL	Prolaktin
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
Stat	Signal transducer and activator of transcription
T	Totales Testosteron
TG	Triglyceride
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
ZT	Zyklustag
17-OHP	17-Hydroxyprogesteron

8 Literaturverzeichnis

Abraham GE, Maroulis GB, Buster JE, Chang RJ, Marshall JR (1976) Effect of dexamethason on serum cortisol and androgen levels in hirsute patients. Obstet Gynecol **47**: 395-402

Adams J, Polson DW, Franks S (1986) Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. BMJ **293**: 355-359

Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Hall JE (2004) Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: Insights into the phathophysiology of polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab **89**: 4343-4350

Adams J, Franks S, Polson DW, Malson HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS (1985) Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. Lancet **ii**: 1375-1378

Adams J, Polson DW, Franks S (1986) Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. BMJ **293**: 335-359

Ahmad W, Faiyaz ul Haque M, Brancolini V, Tsou HC, ul Haque S et al. (1998) Alopecia universalis associated with a mutation in the human hairless gene. Science **279**: 720-724

Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S (2003) Comparison of various simple insulin sensitivity and β-cell function in lean hyperandroenemic and normoandrogenemic young hirsute women. FertStert **80**: 133-142

Ambrosi B, Re T, Passini E, Bochicchio D, Ferrario R (1996) Value of buserelin testing in the evaluation of hirsute women. J Endocrinol Invest **19:** 204-209

Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC (1991) Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk group. Hum Reprod **6**: 1395-1399

Asuncion M, Calvo RM, San Milian JL, Sancho J, Avilla S, Escobar-Morreale HF (2000) A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrom in unselected Caucasian women in Spain. J Clin Endocrinol Metab**85**: 2434–2438.

Azziz R (2003) Androgen excess is the key element in PCOS. Fertil Steril **80**: 252-254

Azziz R (2003) The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol **101**: 995-1007

Azziz R (2004) PCOS: a diagnostic challenge. Reprod Biomed Online **8**: 644-648

Azziz R, Carmina E, Sawaya ME (2000) Idiopathic hirsutism. Endocr Rev **21**: 347-362

Azziz R, Dewailly D, Owerbach D (1994) Nonclassical adrenal hyperplasia: Current concepts. J Clin Endocrinol Metab**78**: 810.

Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR (2004) Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab**89**: 453-462

Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR (1998) Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. Fertil Steril **70**: 274-278

Azziz R, Wells G, Zacur HA, Acton Jr RT (1991) Abnormalities of 21-hydroxylase gene ratio and adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with an exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to acute adrenal stimulation. J Clin Endocrinol Metab**73**:1327–1331.

Azziz R, Zacur HA 1989 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. J Clin Endocrinol Metab**69**: 577-84

Bagavandoss P, England B, Asirvatham A, Bruot BC (1998) Transient induction of polycystic ovary-like syndrome in immature hypothyroid rats. Proc Soc Exp Biol Med **219**: 77-84

Balen AH, Tan SL, Mc Dougall J, Jacobs HS (1993) Miscarriage rates and following IVF are increased in women with PCO and reduced pituitary desensitization with buserelin. Hum Reprod **10**: 2107-2111

Barbieri RL (2006) Evaluation of women with hirsutism. http://www.uptdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=r_endo_f/67...

Barbieri RL (1994) Clinical aspects of the hyperandrogenism-insulin resistance-acanthosis nigricans syndrome. Semin Reprod Endocrinol **12**: 26

Barbieri RL, Hornstein MD (1988) Hyperinsulinemia and ovarian Hyperandrogenism – cause and effect. Endocrinol Metab Clin North Am **17**: 685

Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ (1984) Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. Obstet Gynecol **64**: Supplement, 73S-80S

Barnes R, Rosenfield RL (1989) The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. Ann Intern Med **110**: 386-399

Barnes R, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA 1989 Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med **320**:559-65.

Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ (1988) The role of hyperandrogenism in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. Fertil Steril **50**: 197

Battaglia C, Genazzani AD, Salvatori M, Giulini S, Artini PG (1995) The role of color Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovarian syndrome. Am J Obstet Gynecol **172**: 108-113

Battaglia C (2003) The role of ultrasound and Doppler analysis in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Ultrasounds in Obstet Gynecol **22**: 225-232

Battaglia C, Mancini F, Persico N, Zaccaria V, de Aloysio D (2004) Ultrasound evaluation of PCO, PCOS and OHSS. Reprod Biomed Online **9**: 614-619

Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD (2002) The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. Journal of Investigative Dermatology **119**: 1317-1322

Bergfeld WF, Odom RB (1996) New perspectives on acne. Clinician **12**: 4

Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T (1993) Regulation of androgen production in cultured human theca cells by insulin-like growth factor I and insulin. Fertil Steril **59**: 323-331

Bidginska B, Tworowska U, Demissie M, Milewicz A (2000) Modified dexamethasone and gonadotropin releasing hormone agonist (Dx-GnRHa) test in the evaluation of androgen source(s) in hirsute women. Przegl Lek. **57**: 393-396.

Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC (2001) Age related differences in features associated with PCOS in normogonadotropic oligo-amenorrheic infertile women of reproductive years. Eur J of Endocrinol **145**: 749-755

Brailly S, Gougeon A, Milgrom E, Bomsel-Helmreich O, Papiernik E (1981) Androgens and progestins in the human ovarian follicle: differences in the evolution of preovulatory, healthy nonovulatory and atretic follicles. J Clin Endocrinol Metab**53:** 128-134

Breckwoldt M, Beier M, Neumann F, Bräuer H (1994) Exempla endocrinologica. Bildatlas zu Aspekten der Pathophysiologie des endokrinen Systems, Bd 2, Schering AG, Berlin, S 70-79

Breckwoldt M (1989) Störungen der Ovarialfunktion. In: Bettendorf G, Breckwoldt M (eds) Reproduktionsmedizin. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, S. 258-266

Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsch PC, Brook CG (1993) Standards for ovarian volume in childhood and puberty. Fertil Steril **60**: 456-60

Burghen, G.A., Givens, J.R. and Kitabchi, A.E. (1980) Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. Journal of Clin Endocrinol and Metabolism **50**: 113–116

Carey AH, Chan KL, Short F (1993) Evidence for single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. Clin Endocrinol **38**: 653-658

Carmina E and Lobo RA (2001) Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. Am J Med **111**: 602-606

Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA (1992) Does ethnity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Am J Obstet Gynecol **167**: 1807-1812

Carmina E, Lobo RA (2001) Hirsutism, alopecia and acne. In: Becker KL (ed). Principles and practice of endocrinology and metabolism, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, pp 991-1008

Carmina E, Rosato F, Maggione M, Gagliano AM, Indovina D, Janni A. (1984) Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome: correlation with the steroid pattern. Acta endocrinologica (Copenhagen) **105**: 99-104

Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ, Lobo RA (1997) Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. Hum Reprod **12**: 905-909

Carter GD, Holland SM, Alaghband-Zadeh J, Rayman G, Dorrington-Ward P, Wise PH (1983) Investigation of hirsutism: testosterone is not enough. Clin Biochem **20**: 262–263.

Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L, Carmina E, Sauer MV, Lobo RA (2000) Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormon-agonist testing. J Clin Endocrinol Metab **85**: 995-1000

Chang RJ, Nakamura RM, Judd HI, Kaplan SA (1983) Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovararian disease. J Clin Endocrinol Metab **57**: 356-359

Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R (2005) Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. Fertil Steril **83**: 1717-1723

Chattopadhyay A, Kumar V, Marulaiah M (2003) Polycystic ovaries, precocoius puberty and acquired hypothyroidism: The Van Wyk and Grumbach syndrome. J Pediatr Surg **38**: 1390-1392

Chen WC, Thiboutot D, Zouboulis CC (2002) Cutaneous Androgen Metabolism: Basic Research and Clinical Perspectives. J Invest Dermatol **119**: 992-1007

Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC 1992 Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab **75**: 577-583

Clark AF (1986) Androgen biosynthesis, production and transport in the normal and hyperandrogenic women. Semin Reprod Endocrinol **4**: 77

Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW (1992) How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? Clin Endocrinol (Oxf), **37**: 127-134.

Conway GS, Honour JW, Jakobs HS (1989) Heterogenity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and unltrasound features 556 patients. Clin Endocrinol (Oxford) **31**: 87-120

Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD (1968) Heriditary factors in Stein-Leventhal-Syndrome. Obstet Gynecol **100**: 371-382

Couzinet B, Pholsena M, Young J, Schaison G (1993) The impact of a pure anti-androgen (flutamide) on LH, FSH, androgens and clinical status in idiopathic hirsutism. Clin Endocrinol (Oxf) **39**: 157– 62.

Cunliffe WJ, Gould DJ. 1979 Prevalence of facial acne vulgaris in late adoloscence and in adults. BMJ **1**, 1109-1110

Danilenko DM, Ring BD, Pierce GF (1996) Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling: recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. Mol Med Today **2**: 460-467

Deplewsky D, Rosenfield RL (2000) Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev **21**: 363

De Vane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SCC (1975) Circulating gonadotropins, estrogens and androgens ins polycystic ovararian desease. Am J Obstet Gynecol **121**: 496-500

Dewailly D, Vantygghem-Haudiquet MC, Sainsard C, Bouvat J, Cappoen JP (1986) Clinical and biochemichal phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab **63**: 418-423

Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Zapanti ED 1999 Polymorphism T→C (-34bp) of gene CYP17 promoter in greek patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril **71**: 425-430

Diamanti-Kandarakis E, Koulie CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI (1999) A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek Island of Lesbos: a hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab **84**: 4006-4011

Diedrich K, Birkhäuser M (1990) Die Behandlung des PCO-Syndroms durch ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen (HMG, reines FSH). In: Diedrich K (ed), Neue Wege in Diagnostik und Therapie der Sterilität. Bücherei des Frauenarztes **25**, Enke, Stuttgart, S 55-62

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A (1989) A profound perpiheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes **38**: 1165-1174

Dunaif A (1993) Insulin resistance and ovarian dysfunction. In: Moller D (ed). Insulin resistance, John Wiley, New York, pp 301-325

Dunaif A, Scott D, Finegood D et al. (1996) The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab **81**: 3299

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobranjsky A (1989) Profound peripheral insulin resistence, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes **38**: 1165

Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Dobrjansky A, Licholai T (1992) Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes **41**: 1257-1266

Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G (1993) Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decrease in insulin action in Carribean-Hispanic women. Diabetes **42**: 1462-1468

Ebling FJ (1981) Hormonal Control of hair growth. In: Orfanos CE, Monatagna W Stüttgen G (eds) Hair research. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 195

Eden JA (1988) Wich is the best way to detect the polycystic ovary? Clin Endocrinol **28**: 221-224

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL (1995) Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endocr Rev **16**: 322-353

Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB Brigell DF, Sheikh Z (1992) Detection of funktional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. N Engl J Med **327**: 157-162

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL (1995) Polycystic Ovary Syndrome as a Form of Functional Ovarian Hyperandrogenism Due to Dysregulation of Androgen Secretion. Endocr Rev **16**: 322-353

Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, Gruters A, Simoni M (2006) Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart- Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab **91**: 892-898

Emmans SJ, Grace E, Woods ER, Mansfield J, Crigher Jr JF (1988) Treatment with dexamethasone of androgen excess in adolescent patients. J Pediatr **112**: 821-826

Erickson GF (1992) Folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G (eds) Current Issues in Endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome. Blackwell Scientific, Cambridge, MA, pp 111-142

Falsetti L, Rosina B, de Fusco D (1998) Serum levels of 3α-androstendiol glucuronide in hirsute and non hirsute women. Europ J Endocrinol **138**: 421-424

Fauser BC (2004) “Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). The Rotterdam

ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Hum Reprod **19**: 41-47

Ferriman D, Gallwey JD (1961) Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab **21**: 1440-1447

Ferriman D. and Purdie AW (1979) The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. Clin Endocrinol **11**: 291-300.

Fox R, Corrigan E, Thomas PA et al. (1991) the diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoe: predictive power of endocrine tests. Clin Endocrinol **34**: 127-131

Franks S (1989) Polycystic ovary syndrom: a changing perspective (review). Clin Endocrinol **31**: 87-120

Franks S, Gharani N, Waterworth D et al. (1998) Genetics of polycystic ovary syndrome. Mol Cell Endocrinol **145**: 123-128

Franks S, Gilling-Smith C, Gharani N, McCarthy M (2003) Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: evidence for a genetically determined disorder of ovarian androgen production. Hum Fertil **3**: 77-79

Franks S, White D, Gilling-Smith C, Carey A, Waterworth D, Williamson R (1996) Hypersecretion of androgens by polycystic ovaries: the role of genetic factors in the regulation of cytochrome P450c17 alpha. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **10**: 193-203.

Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C et al. (2001) A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. Fertil Steril **76**: 326-331

Fulghesu AM, Villa P, Pavone V et al. (1997) The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab **82**: 644-648

Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P (1988) The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. J Am Acad Dermatol **19**: 831-836

Futterweit W, Krieger DT (1979) Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and polycystic ovary disease. Fertil Steril **31**: 608

Gadir AA, Khatim MS, Mowafi RS, Alnaser HMI, Azaid HGN Shaw RW (1991) Polycystic ovaries: do these represent a specific endocrinopathy? Obstet Gynecol **98**: 300-305

Geisthövel F (2003) A comment on the European Society of Hum Reprod and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. RBM online **7**: 602-605

Geisthövel F (2003) Funktioneller Hyperandrogenismus (sog."Syndrom polyzystischer Ovarien") Neue Aspekte zur Klassifizierung, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. Der Gynäkologe **35**: 48-63

Geisthövel F (2003) Fundctioneel Hyperandrogenisme (zogeaamd 'Polycstisch Ovarium Syndroom': een nieuwe claasificatie9. Deel I Gunaikeia **8**, 201-5

Geisthövel F (2003) Fundctioneel Hyperandrogenisme (zogeaamd 'Polycstisch Ovarium Syndroom': een nieuwe claasificatie). Deel II Gunaikeia, in press

Geisthövel F, Forath B, Brabant G (1996) Acarbose reduces elevant testosterone serum concentrations in hyperinsulinaemic premenopausal women: a pilot study. Hum Reprod **11**: 2377-2381

Geisthövel F, Olbrich, Forath B, Thiemann M, Weitzell R (1994) Obesity and hypertestosteronaemia are independently and synergistically associated with elevated insulin concentrations and dyslipidaemia in pre-menopausal women. Hum Reprod **9**: 610-616.

Geisthövel F, Schulze E (2000) Funktionell ovarielle Hyperandrogenämie, Adipositas, Hyperinsulinämie und weitere assoziierte Dysfunktionen. www.gyn-endo-handbuch.de.foha_lv/index.html

Geisthövel F, Skubsch U, Zabel G et al. (1983) Ultrasonographic and hormonal studies in physiological and insufficient menstrual cycles. Fertil Steril **39**: 277-283

Geisthövel F, Spinner DM, Babbel B, Schulte E (2002) Genetic and endocrine parameters in hyperandrogenaemic, hyperinsulinaemic and/or obese premenopausal women. (submitted)

Gerffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Landaw EM, Chang RJ. (1986) Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian desease after inhibition of ovarian steroid secretion. Fertil Steril **45**: 327-333

Givens JR, Andersen RN, Umstot ES, Wiser WL (1976) Clinical findings and hormonal responses in patients with polycystic ovarian disease with normal versus elevated LH levels. Obstet Gynecol **47**: 388-394

Golan A, Ron-El R, Herman A (1988) Ovarian hyperstimulation syndrome following D-Trp-6 luteinising hormone releasing hormone microcapsules and menotrophin for in vitro fertilization. Fertil Steril **50**: 912-916

Govind A, Obhrai MS, Clayton RN (1999) Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. J Clin Endocrinol Metab **84**: 38-43

Goldzieher JW, Green JA (1962) The polycystic ovary - Clinical and histological features. J Clin Endocrinol **22**: 326-38

Goldstein BG, Goldstein AO (2006) Androgenetic Alopecia. http://www.uptdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=pri_derm/13...

Goodman NF, Bledsoe MB, Futterweit W, Goldzieher JW, Petak SM et al. (2001) American Association of Clinical Endocrinologists, Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. Endocr Pract **7**: 121-134

Gordon UD, Harrison RF, Hennely B (2001) A randomized prospective assessor-blind evaluation of LH dosage and IVF. Fertil Steril **75**: 324-331

Gregory SJ, Kaiser UB (2004) Regilation of gonadotropins by inhibin and activin. Semin of Reprod Med **22**: 253

Haffner SM, Valdez RA, Moralez PA, Hazuda HP, Stern MP (1993) Decreased sex hormone-binding globulinepredicts noninsulin-dependent dianetes mellitus in women but not in men. J Clin Endocrinol Metab **77**: 56

Hague WM, Adams J, Algar V, Drummond V, Schwarz G, Bottazzo GF, Jacobs HS (1990) HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol **32**: 407-415

Hansen LA, Alexander N, Hogan ME, Sundberq JP, Dlugosz A (1997) Genetically null mice reveal a central role for epidermal growth factor receptor in the diiferentiation of the hair follicle and normal hair development. Am J Pathol **150**: 1959-1975

Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH (1987) Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. Diabetes **36**: 523–534.

Hassan M, Killick SR (2003) Ultrasound diagnosis of polyystic ovaries in women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfecundity or subfertility. Fertil Steril **80**: 966-975

Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D (1981) Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol **98**: 300-305

Herbert JM, Rosenquist T, Gotz J, Martin GR (1994) FGF_5 as regulator of the hair growth cycle: evidencefrom targeted and spontaneous mutations. Cell **78**: 1017-1025

Hibberts NA, Howell AE, Randall VA (1998) Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. J Endocrinol **156**: 59-65

Hillier S, Tetsuka M, Fraser H (1997) Location and developmental regulation of androgen receptor in primate ovary. Hum Reprod **12**: 107-111

Hillier S, Wickings EJ, Illingworth PI, Baird DT, Schwall RH, Mason AJ (1991) Effect of recombinant activin on androgen synthesis in cultured human theca cells. Clin Endocrinol
35: 71

Hsueh AJ, Dahl KD, Vaughan J, Tucker E, Rivier J (1987) Heterodimers and homodimers of inhibin subunits have different paracrine action in the modulation of luteinizing hormone-stimulated androgen biosynthesis. Proc Natl Acad Sci USA **84**, 5082

Honour JW, Rumsby G, Holownia P, Ostlere L, Rustin MHA. (1994) High prevalence of carriers for steroid 21-hydroxylase deficiency in females with post-adolescent acne Proc of the 76th Annual Meet of the Endocr Soc: 221.

Hutton C, Clark F (1984) Polycystic ovarian syndrom in identical twins. Postgrad Med J **59**: 64-65

Ibanez L, Hall JE, Potau N, Carrascosa A, Prat N, Taylor AE (1996) Ovarian 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist challenge in women with polycystic ovary syndrome is not mediated by luteinizing hormone hypersecretion: evidence from GnRH agonis and human chorionic gonadotropin stimulation testing. J Clin Endocrinol Metab **81**: 4103-4107

Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppälä M, Nguyen TV (1995) A twin study of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril **63**: 478-486

Jialal I, Naiker P, Reddi K, Moodley J, Joubert SM (1987) Evidence for insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary disease. J Clin Endocrinol Metab **64**: 1066-1069

Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D (2003) Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? Hum Reprod **18**: 598-603

Judd HI, Scully RE, Herbst AL, Yen SS, Ingersol FM, Kliman B (1973) Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic findings with polycystic ovarian disease. Am J Obstet Gynecol **117**: 976

Karpas AE, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E (1984) Effect of acute and chronic androgen suppression by glucocorticoids on gonadotropin levels in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab **59**: 780-784

Kahsar-Miller M, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R (2004) Prevalence of polycystic ovary syndrome in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril **75**: 53-57

Kaufmann KD 1996 Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. Clin Dermatol **14**: 697-711

Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S (1990) Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. Clin Endocrinol **32**: 213-220

Kirchengast S, Huber J (2001) Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod **16**: 1255-1260

Kirschner MA, Zucker IR, Jesperson D (1976) Idiopathic hirsutism - an ovarian abnormality. N Engl J Med **294**: 637-640

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner WD, Boots LR, Azziz R (1998) Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. J Clin Endocrinol Metab **83**: 3078-3082

Knochenhauer ES; Cortet-Rudelli C, Cunnigham RD, Conway-Myers BA, Dewailly D, Azziz R (1997) Carriers of 21-Hydroxylase Deficiency are not at increased risk for hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab **82**: 479-85

Knorr D, Bidingmaier F, Butenandt O, von Schnakenburg K, Wagner W. (1976) Test for heterozygosity of congenital adrenal hyperplasia. Acta Endocrinol (Copenh). **88**: 495–500.

Knorr K, Knorr-Gartner H, Uebele-Kallhardt B (1969) Chromosome analysis findings in the Stein-Leventhal syndrome (etiology of the Stein-Leventhal syndrome). Endocrinology **54**: 364-373

Kopelman PG (1994) Hormones and obesity. Ballières Clin Endocrinol Metab **8**: 549

Kutten F, Mauvais-Jarvisi P (1975) Testosterone 5α-reduction in the skin of normal subjects and in patients with abnormal sex development. Acta Endocrinol **79**: 164-75

Kutten R, Mowszowicz I, Schaison G, Mauvais-Jarvais P (1977) Androgen Production and skin metabolism in hirsutism. J Endocrinol **75**: 83-91

Lee PA, Gareis FJ. (1975) Evidence for partial 21-hydroxylase deficiency among heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab **41**: 415–418

Legro RS, Carmina E, Stanczyk FZ, Gentzschein E, Lobo RA (1994) Alterations in androgen conjugate levels in women and men with alopecia. Fertil Steril **62**: 744-750

Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A (1999) Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab **84**:165-169

Lehnert H et al. (2003) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 47-86; S. 137-171

Leidenberger FA (1998) Störungen des Androgenhaushalts. In: Leidenberger FA, (ed) Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 336

Lindner G, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Ling G, van der Veen C, Paus R (1997) Analysis of apoptosis during hair follicle regression. Am J Pathol **151**: 1601-1617

Lobo RA, Goebelsmann U Evidence for a reduced 3 beta-ol-hydroxysteroid dehydrogenase activity in some hirsute women thought to have polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab **53**; 394-400

Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R (1983) Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab **57**; 393-397

Luderschmidt C, Plewig G (1980) Clinical and experimental parameters in dermatology for studying the efficacy of sex hormones. In: Hammerstein J et al. (eds) Androgenization in women. Excerpta medica, Amsterdam Oxford Princton, p 193

Lunde O, Magnus P, Sandvik L (1989) Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. Gynecol Obstet Invest **28**: 23-30

Ma YR, Dissen GA, Merlino G, Coquelin A, Ojeda SR (1994) Overexpression of a uman transforming growth factor alpha (TGFα) transgene reveals a dual antagonistic role of TGF alpha in female sexual development. Endocrinology **135**: 1392-1400

Mandel FP, Chang RJ, Dupont B, Pollack MS, Levine LS, New MI, Lu JK, Judd HL (1983) HLA genotyping in familiy members and patients with familial polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab **56**: 862-864

Mathur RS, Moody LO, Landgrebe S, Williamson HO (1981) Plasma androgens and sex hormone binding globulin in the evaluation of hirsute females. Fertil Steril **35**: 29 –35.

McKenna TJ (19889 Current concepts: Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. N Engl J Med **318**: 558-562

Mendoza C, Ruiz E, Ortega E, Cremades N, Martines F, Bernabeu R, Greco E, Tesarik J (2002) Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. Hum Reprod **17**: 1017-1022

Moore JW, Bulbrook R (1988) The epidemiology and function of sex hormone-binding globulin. In: Clarke JR (ed) Oxford reviews of reproductive biology **10**, p 180

Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R (1999) Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. Fertil Steril **71**: 671-674

Nagami M, Lingold JC, Gomez LG, Garcia J (1981) Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. Fertil Steril **36**: 326

Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. (1991) A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab **72**: 83-89

Nestler JE, Jakubowicz DJ (1996) Decreseses in ovarian cytochrome P450c17α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. N Engl J Med **335**: 617-623

New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE (1983) Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. J Clin Endocrinol Metab **57**: 320-326

Osei K (1990) Predicting type II diabetes in persons at risk. Intern Med **113**: 905-907.

Niepomniszcze H, Amd RH (2001) Skin disorders and thyroid diseases. J Endocrinol Invest **24**: 628-38

O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC (1994) A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. Clin Endocrinol **41**: 231-236.

Pache TD, Chada S, Gooren LJG, Hop WCJ, Jaarsma KW, Dommerholt HBR, Fauser BC (1991) Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovary syndrome? Histopathology **19**: 445-452

Pache TD, Wladimiroff JW, Hopp WCJ, Fauser BC (1992) How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. Radiology **183**: 421-423

Panteleyev AA, van der Veen C, Rosenbach T, Muller-Rover S, Sokolov VE, Paus R (1998) Towards defining the pathogenesis of the hairless phenotyp. Journal of Investigative Dermatology **110**: 902-907

Parker F (1981) Skin and hormones. In: William textbook of endocrinology. Saunders, Philadelphia, p 1080

Parker R, Ming PM, Rajan R, Goodner DM, Reme G (1980) Clinical and cytogenetic studies of patients with polycystic ovary disease. Am J Obstet Gynecol **137**: 656-660

Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloi JA et al. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibitionby estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab **83**: 582

Pearlman WH, Crepy O (1967) Steroid protein interaction with particular reference to testosterone binding by human serum. J Biol Chem **242**, 182

Peter M, Sippell WG, Lorenzen F, Willig RP, Westphal E, Grosse-Wilde H. (1990) Improved test to identify heterozygotes for congenital adrenal hyperplasia without index case examination. Lancet **335**: 1296–1299

Plewig G (1979) Nichthormonale Therapie der Akne.In: Hammerstein J, Lachnit-Fixson U, Neumann F, Plewig G (Ed) Androgenisierungserscheinungen bei der Frau. Excerpta Medica, Amsterdam, S. 129

Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S (1988) Polycystic ovaries: a common finding in normal women. Lancet **1**: 870-2

Poretsky L, Piper B (1994) Insulin resistance, hypersectretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol **84**: 613

Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F (1976) Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. Journal of Clinical Investigation **57**: 1320-1329

Robert Y, Dubrulle F, Gaillandre L et al. (1995) Ultrasound assessment of ovarian stroma hypertrophy in hyperandrogenism and ovulation disorders : visual ananlysis versus computerized quantification. Fertil Steril **64**: 307-312

Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA (1994) Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab **79**: 1686-1692

Rosenfield RL, Ehrlich EN, Cleary R (1972) Adrenal and ovarian contributions to the elevated to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. J Clin Endocrinol **34**: 92-98

Rosenfield RL (2006) Definition, pathogenesis, and etiology of polycystic ovary syndrome in adolescents.
http://www.uptdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=pediendo/10611

Rosenfield RL (2006) Clinical features and diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. . http://www.uptdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=pediendo/8213

Ruutiainen K, Erkkola R, Gronroos MA, Irjala K (1988) Influence of Body mass index and age on the grade of hair growth in hirsute women of reproductive ages. Fertil Steril **50**: 260-265

Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M et al. (1988) Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. Obstet Gynecol **297**: 1027-1028

Sano S, Itami S, Takeda K, Tarutani M, Yamaquchi Y et al. (1999) Keratinocyte-specific ablation of $Stat_3$ exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis. EMBO J **18**: 4657-4668

Sano S, Kira M, Takagi S, Yoshikawa K, Takeda J, Itami S (2000) Two distinct signaling pathways in hair cycle induction: $Stat_3$ –dependent and –independent pathways. Proc Natl acad Sci USA **97**: 13824-13829

Sawaya ME, Price VH (1997) Different levels of 5α-Reduktase type I and II, aromatase and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopcia. J Invest Dermatol **109**: 296-300

Scholl GM, Wu CH, Leyden J (1983) Androgen excess in women with acne. Obstet Gynecol **64**: 683-688

Serafini P, Lobo RA (1985) Increased 5a reductase activity in idiopathic hirsutism. Fertil Steril **43**: 74–8.

Shimasaki S, Shimonaka M, Ui M, Inouy S, Shibata F, Ling N (1990) Structural characterization of a follicle-stimulating hormone action inhibitor in porcine ovarian follicle fluid. J Biol Chem **265**: 2198-2202

Slayden SM, Moran C, Sams WM, Boots LR, Azziz R (2001) Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. Fertil Steril **75**: 889-892

Slayden SM, Moran MD, Sams WM, Boots LR, Azziz R (2001) Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. Fertil Steril **75**: 889-892

Speiser PW, Dupont B, Rubienstein P, Piazza A, Kastelan A, New ML (1985) High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet **37**: 650-667

Steinberger E, Smith KD, Rodriguez-Rigau LJ (1984) Testosterone, dehydroepiandrosteone, and dehydroepiandrosteronesulfate in hyperandrogenic women. J Clin Endocrinol Metab **59**: 471-477

Stein IF, Leventhal ML (1935) Amenorrhoe associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol **29**: 181-191

Stenn KS, Combates NJ, Eilertsen KJ, et al. (1996) Hair follicle growth controls. Am J Clinl Dermatol **14**: 543-558

Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Uchida A, Kitao M (1994) Relationship between ultrasonography and histopathological changes in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod **9**: 2255-2258

Taponen S, Martikainen H, Järvelin MR, Laitinen J, Roukonen A (2003) Hormonal Profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhoe and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. J Clin Endocrinol Metab **88**: 141-147

Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, Bontis J, Spanos E, Mantalenakis S (1995) The prognostic value of basal Lh:FSH ratio in the treatment of patients with PCOS by assisted reproduction. Hum Reprod **10**: 2545-2549

Taylor AE, Mc Court B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D, Hall J (1997) Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. J Clin Endocrinol Metab **82**: 2248-2256

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril **81**: 19-25

Timor-Tritsch IE, Bar-Yam Y, Egali S, Rottem S (1988) The technique of transvaginal sonography with the use of 6.5.MHz probe. Am J Obstet Gynecol **158**: 1019-1024

Toprak S, Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal O, Ozata M, et al. (2001) Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. Horm Res **55**: 65-70

Trakakis E, Laggas D, Salamalekis E, Creatsas G (2005) 21-Hydroxylase deficiency: from molecular genetics to clinical presentation. J Endocrinol **28**: 187-92.

Vendola K, Zhou J, Adesanya O, Wiel S, Bondy C (1998) Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. J Clin Invest **101**: 2622-2629

Vermeulen A, Verdonck L (1968) Studies on the binding of testosterone to human plasma. Steroids **11**: 609

Vermeulen A, Verdonck L, van der Straaten M, Orie M (1969) Capacity of the testosterone binding globulin un human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate. J Clin Endocrinol Metab **29**: 1470

Vrbikova J, Bendlova B, Hill M, Vankova M, Vondra K, Starka L (2002) Insulin sensitivity and beta-cell function in women with polycystic ovary syndrom. Diabetes Care **25**: 1217-1222

Welt CK, Taylor AE, Fox J, Messerlian GM, Adams JM, Schneyer AL (2005) Follicular Arrest in Polycystic Ovary Syndrome is Associated with Deficient Inhibin A and B Biosynthesis. J Clin Endocrinol Metab; Rapid Electronic Publication first published on Jul 19, 2005 as doi:10.1210/jc.2005-0695. (Epub ahead of print)

Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Maragar R et al. (2003) Formation and early development of folllicles in the polycystic ovary. Lancet **362**: 1017

Westphal U. Sex steroid-binding protein. (1986) In: Westphal U, (ed) Steroid-protein interactions II. New York, Springer Verlag, pp 198-264

Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR (2001) The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. Aust N Z J Obstet Gynaecol **41**: 202-206.

Whiting DA (1996) Chronic telogen effluvium. New concepts and review. Clin Dermatol **14**: 723

Wilroy RS, Givens JR, Wiser WL, Coleman SA, Andersen RN, Fish SA (1962) Hyperthecosis an inheritance form of polycystic ovary. Clinical and histological features. J Clin Endocrinol **22**: 326-328

Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Smith R, Hoffman EP (1998) 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase dysregulation is not caused by mutations in the coding regions of CYP17. J Pediatr Adolesc Gynecol **11**: 133-7

Yeh HC, Futterweit W, Thornton JC (1987) Polycystic ovarian disease: US features in 104 patients. Radiology **163**: 111-169

YehJ, Kim HH (1996) Polycystic ovary syndrome (PCOS): the possible role of apoptose in human granulose cells. In: ChangJ (ed) Polycystic ovary syndrome. Syrono Symposia USA Norwell, Massachusetts. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, pp 51-70

Yilmaz S, Fahrettin K (2004) Medical treatment regimens of hirsutism. RBM Online **8**: 538-546

Zeyneloglu HB, Haydardedeoglu B, Bagis T, Kilicdag E (2004) Metformin decreases ovarian volume in lean patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) Fertil Steril **80**: 114

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Franz Geisthövel für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und die professionelle Einführung in die wissenschaftliche Arbeitsweise. Vielen Dank auch für ihr besonderes Engagement und ihre fortwährende Unterstützung während der Anfertigung. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht vorstellen können!

Danken möchte ich ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. K. O. Schwab für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Besonderer Dank gilt auch:

Frau Dr. med. M. Thiemann, Herrn Dr. med. R. Weitzell, Frau Dr. med. B. Wetzka und allen Mitarbeitern des Zentrums für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Freiburg i. Br. (CERF) für ihre große Hilfsbereitschaft insbesondere bei der Mitarbeit bezüglich der Probandinnengruppe,

Herrn PD Dr. med. E. Schulze und Mitarbeitern des Molekulargenetischen Labors Raue/Hentze/Schulze in Heidelberg,

Frau Silke Hörsch und Frau Marina Tetyusheva der Dr. Köhler GmbH Freiburg für die statistische Anleitung und Betreuung,

meinen Eltern und Freunden für ihre große Hilfsbereitschaft und geduldige Unterstützung während allen Höhen und Tiefen dieser Arbeit.

10 Curriculum vitae

Name	Friederike Botsch
Geburtsdatum	19.August.1980
Geburtsort	München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

AUSBILDUNG

1986 – 1990	Besuch der Redhill Private School / Johannesburg / Südafrika
1991 – 2000	Besuch des Albert-Einstein Gymnasium, München
2000	Abitur (Durchschnittsnote 1,7)

WEITERFÜHRENDE AUSBILDUNG

2000 – 2001	Studium der Humanmedizin an der Uni München (LMU)
2001 - 2006	Studium der Humanmedizin an der Uni Freiburg
2006 - 2007	Studium der Humanmedizin an der Uni München (LMU)
04/2007	Abschluss der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote 1,8

PRAKTISCHE ERFAHRUNG

Praktisches Jahr

1. Tertial	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York (Innere Medizin)
1. Tertial	Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern, Gastroenterologie (Innere Medizin)
2. Tertial	Krankenhaus Neuperlach, München (Chirurgie)
3. Tertial	Krankenhaus Starnberg,München (Gynäkologie und Geburtshilfe)

Famulaturen

2003	Gynäkologie und Geburtshilfe (Prof. Dr. W. Eiermann, Frauenklinik vom Roten Kreuz, München)
2003	Dermatologie (Dr. med. Ulrich Voigt, München):
2004	Gynäkologie und Geburtshilfe (Dr. med Angela Nitsche):
2004	Gynäkologie und Geburtshilfe mit Schwerpunkt auf gynäkologischer Endokrinologie (Prof. Dr. J. Huber, AKH, Vienna)
2005	Herz-, Thoraxchirurgie (Prof. Dr. Peter Zilla, Chris Barnard Division of Cardiothoracic Surgery/Groote Schuur Hospital/ Capetown)

PUBLIKATIONEN

“A novel classification of functional androgenization (FA) in women”
Geisthövel F., Botsch F., Wacker A., Maechtel A., Ochsner A.
Human Reproduction 2005, Volume **20** / Supplement

„A novel sonographic ovarian scoring predicts ovarian response in first ART cycles“
Wetzka B, Maechtel A, Botsch F, Wacker A, Ochsner A, Geisthövel F
Human Reproduction 2005, Volume **20** / Supplement

Poster:
“Ovarieller und Adrenaler Anteil bei der Funktionellen Androgenisierung (FA) der Frau”
Botsch F, Wacker A, Ochsner A, Babbel B, Schulze E, Geisthövel F
Poster *DVR Kongress* Münster, Dezember 2005

„Glukose- und Insulinstoffwechsel beim Funktionell Androgenisierndem Syndrom (FAS) III der Frau“ Wacker A, Botsch F, Maechtel A, Ochsner A, Geisthövel F
Poster *DVR Kongress* Münster, Dezember 2005

„Erfassung der ovariellen Funktionsreserve (oFR) durch funktionell-sonographischen Ovarscore (OS)“ Maechtel A, Botsch F, Wacker A, Ochsner A, Wetzka B, Geisthövel F
Poster *DVR Kongress* Münster, Dezember 2005

“On-line program for a novel individual classification of female functional androgenization (FA) using algorithmic group-specific parameter clusters” Geisthövel F, Schwarzer H, Wacker A, Botsch F, Maechtel A, Ochsner A
Poster *Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, ASRM 2006*, October 2006, in New Orleans, Louisiana.

FREMDSPRACHEN

English, fliessend
Französisch, fliessend