

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

Pharmakokinetik und Biokonversion
von Dehydroepiandrosteron nach Dexamethason-Vorbehandlung
bei Frauen mit dem Syndrom der polyzystischen Ovarien

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Nadine Schlenz
aus Basel

Würzburg, Oktober 2004

Referent: Prof. Dr. med. B. Allolio

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Sütterlin

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 2005

Die Promovendin ist Ärztin

Meiner Mutter in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 PCO-Syndrom.....	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	1
1.1.2 Symptomatik.....	1
1.1.3 Diagnostik.....	3
1.1.4 Hypothesen zur Genese des PCO-Syndroms	4
1.1.5 Therapie	8
1.2 Die Rolle von DHEA in der Sexualsteroid-Biosynthese.....	9
1.2.1 Die Steroid-Biosynthese im Allgemeinen.....	9
1.2.2 Dehydroepiandrosteron (DHEA) – Biosynthese und Wirkmechanismen.....	12
2 Fragestellungen	17
3 Probandinnen und Methoden	18
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.2 Charakteristika der Probandinnen	20
3.3 Studienablauf	20
3.4 Studienmedikation	22
3.4.1 Dexamethason.....	22
3.4.2 Dehydroepiandrosteron (DHEA)	23
3.4.3 Placebo.....	23
3.5 Steroidmessungen	23
3.5.1 Messung der Serumsteroiden	23
3.5.2 Messung der Urinsteroid-Metaboliten.....	25
3.6 Statistik	26
4 Ergebnisse	27
4.1 Serumhormonkonzentrationen am Kontrolltag.....	27
4.2 Serumhormonkonzentrationen nach Dexamethason-Vorbehandlung und Placebo-Einnahme	29
4.3 Serumhormonkonzentrationen nach Dexamethason-Vorbehandlung und DHEA-Einnahme.....	30
4.4 Urinsteroid-Metaboliten.....	35

5	Diskussion.....	38
5.1	Effekte der Dexamethason-Suppression auf die Androgenkonzentrationen	38
5.2	Androgen-Biosynthese und -Metabolismus	39
5.3	DHEA als Beispiel für das intrakrinologische Prinzip.....	40
5.4	Liegt die Ursache des PCO-Syndroms in der Peripherie?.....	41
5.5	Klinische Implikation.....	45
6	Zusammenfassung	47
7	Literaturverzeichnis	49

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

A	<u>A</u> ndrostendion
ACTH	<u>A</u> drenocorticotropes <u>H</u> ormon
ADG	5 α - <u>A</u> ndrostan-3 α ,17 β -diol-17- <u>G</u> lucuronid
AGS	<u>A</u> drenogenitales <u>S</u> yndrom
AUC	<u>a</u> rea <u>u</u> nder the <u>c</u> urve (engl.; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, als Ausdruck der Gesamtmenge im Messzeitraum)
BMI	<u>b</u> ody <u>m</u> ass <u>i</u> ndex (engl.; Körpermasseindex)
C	<u>C</u> ortol
Cl	<u>C</u> ortol <u>o</u> n
Dex	<u>D</u> examethason
DHEA	<u>D</u> ehydroepiandrosteron
DHEAS	<u>D</u> ehydroepiandrosteron- <u>S</u> ulfat
DHT	5 α - <u>D</u> ihydrotestosteron
DOC	11- <u>D</u> esoxycorticosteron
E2	17 β -Östradiol
FSH	<u>F</u> ollikel <u>s</u> timulierendes <u>H</u> ormon
GnRH	<u>g</u> onadotropin <u>r</u> eleasing <u>h</u> ormone (engl.; Gonadotropin freisetzendes Hormon)
HCG	<u>H</u> umanes <u>C</u> horiongonadotropin
HDL	<u>h</u> igh- <u>d</u> ensity <u>l</u> ipoprotein (engl.; Lipoprotein mit hoher Dichte)
Hg	<u>H</u> ydargyrum (lat.; chemisches Symbol für Quecksilber)
HMG	<u>H</u> umanes <u>M</u> enopausengonadotropin
HPLC	<u>h</u> igh <u>p</u> erformance <u>l</u> iquid <u>c</u> hromatography (engl.; Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie)
3 β -HSD	3 β - <u>H</u> ydroxysteroid- <u>D</u> ehydrogenase
11 β -HSD-1	11 β - <u>H</u> ydroxysteroid- <u>D</u> ehydrogenase Isoenzym 1
11 β -HSD-2	11 β - <u>H</u> ydroxysteroid- <u>D</u> ehydrogenase Isoenzym 2
17 β -HSD	17 β - <u>H</u> ydroxysteroid- <u>D</u> ehydrogenase
IGF-I	<u>i</u> nsulin-like <u>g</u> rowth <u>f</u> actor I (engl.; Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor I)

Abkürzungsverzeichnis

i. v.	intravenös
LH	<u>L</u> uteinisierendes <u>H</u> ormon
NIH	<u>N</u> ational <u>I</u> nstitutes of <u>H</u> ealth (ein dem amerikanischen Gesundheitsministerium unterstelltes Forschungszentrum)
NNR	<u>N</u> ebennieren <u>r</u> inde
n. s.	nicht signifikant
17-OHP	17 α - <u>O</u> H- <u>P</u> rogesteron
P450aro	P450- <u>A</u> romatase
P450c11	P450-11 β -Hydroxylase
P450c17	P450-17 α -Hydroxylase und P450-17,20-Lyase
P450c21	P450-21-Hydroxylase
P450scc	P450 <u>s</u> ide- <u>c</u> hain- <u>c</u> leavage enzyme (engl.; Seitenketten abspaltendes Enzym)
PCOS	<u>p</u> olyc <u>y</u> stic <u>o</u> vary <u>s</u> ndrome (engl.; Syndrom der polyzystischen Ovarien)
17-Preg	17 α -OH- <u>P</u> regnenolon
RIA	<u>R</u> adio <u>i</u> mmuno <u>a</u> ssay
SEM	<u>s</u> tandard <u>e</u> rror of the <u>m</u> ean (engl.; Standardfehler des Mittelwertes)
SHBG	<u>s</u> ex hormone <u>b</u> inding <u>g</u> lobulin (engl.; Sexualhormon bindendes Globulin)
T	<u>T</u> estosteron
THA	<u>T</u> etra <u>h</u> ydro-11-dehydrocorticosteron
THB	<u>T</u> etra <u>h</u> ydrocorticosteron
α -THB	5 α - <u>T</u> etra <u>h</u> ydrocorticosteron
THE	<u>T</u> etra <u>h</u> ydrocortison
THF	<u>T</u> etra <u>h</u> ydrocortisol
α -THF	5 α - <u>T</u> etra <u>h</u> ydrocortisol
vs.	versus (lat.; gegen, gegenüber)
ZNS	<u>Z</u> entrales <u>N</u> ervensystem

1 Einleitung

1.1 PCO-Syndrom

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) stellt ein sehr heterogenes Krankheitsbild dar. Der Begriff polyzystisches Ovar-Syndrom wurde 1935 von Stein und Leventhal geprägt, die dieses Krankheitsbild mit den Symptomen Hirsutismus, Adipositas, Oligo-/Amenorrhö und polyzystischen Ovarien erstmals beschrieben.¹ Sie stellten fest, dass die charakteristischen Symptome dieser Funktionsstörung häufig mit dem morphologischen Bild polyzystischer Ovarien einhergehen. Da sie dem Erscheinungsbild der Eierstöcke eine ursächliche Bedeutung für die Entstehung dieser Störung gaben, benannten sie das Krankheitsbild nach ihrem Aussehen. Aus heutiger Sicht ist die Krankheitsbezeichnung allerdings nicht ganz zutreffend. Zum einen handelt es sich nicht um Zysten im eigentlichen Sinn, sondern um Follikel, so dass es besser polyfollikuläres Ovar-Syndrom heißen müsste. Zum anderen ist die charakteristische Veränderung der Ovarien kein zwingendes Diagnose-Kriterium für die Erkrankung, da sie auch bei gesunden Frauen auftreten kann.

Nach den National-Institutes-of-Health (NIH)-Konsensus-Richtlinien ist das Vorliegen eines PCO-Syndroms klinisch definiert durch das gleichzeitige Vorkommen von Hyperandrogenämie und chronischer Anovulation. Dabei müssen spezielle Erkrankungen der Ovarien, der Nebennieren und der Hypophyse, wie z. B. ein Adrenogenitales Syndrom (AGS) oder ein Prolaktinom, als Ursache ausgeschlossen werden.

Das PCOS zählt zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen, betrifft 5 - 10 % aller Frauen und stellt die häufigste Ursache für weibliche Infertilität dar.²⁻⁵

1.1.2 Symptomatik

Die Hyperandrogenämie kann sich klinisch durch Veränderungen an der Haut mit Hirsutismus, Akne und Alopezie manifestieren (kutane androgenisierende Symptomatik).

Die chronische Anovulation tritt häufig als Zyklusstörung in Erscheinung, wobei Oligomenorrhö, (meist sekundäre) Amenorrhö, dysfunktionelle Blutungen oder Infertilität die führenden Symptome sind. Bei eingetretener Schwangerschaft sind erhöhte Komplikationsraten und vermehrte Aborte insbesondere während der Frühschwangerschaft beschrieben worden.⁶

Bei vielen Patientinnen sind Merkmale des metabolischen Syndroms wie Hyperinsulinämie,^{7,8} Adipositas, Dys- und Hyperlipidämie sowie arterielle Hypertonie mit dem PCOS assoziiert.⁹ Bei etwa 50 - 60 % der PCOS-Patientinnen besteht eine Insulinresistenz,^{10,11} in der Normalbevölkerung beträgt die Prävalenz dagegen nur 10 - 25 %.¹²⁻¹⁴ Die Insulinresistenz führt zur kompensatorischen Entwicklung einer Hyperinsulinämie, welche nicht nur den hepatischen und peripheren Lipid-Metabolismus beeinträchtigt, sondern auch zu vermehrter Androgen-Produktion und über eine Stimulation der Basalzellen in der Haut zu einer Acanthosis nigricans führen kann.¹⁵ Das Risiko für Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und koronare Herzerkrankung ist bei Patientinnen mit PCOS erhöht.¹⁶⁻²⁰

Es gibt Hinweise darauf, dass bei Frauen mit PCOS ein erhöhtes Risiko dafür besteht, an Endometrium-, Ovarial-²¹ und Mamma-Karzinom zu erkranken.²² Außerdem scheint es eine Beziehung zu Essstörungen und anderen psychischen Erkrankungen zu geben.²³

Häufig sind polyzystische Ovarien im Ultraschall nachweisbar, doch gehören sie nach den oben genannten NIH-Konsensus-Richtlinien nicht zu den krankheitsdefinierenden Kriterien, da sich polyzystische Ovarien in etwa 10 - 20 % der Fälle auch bei gesunden Frauen finden.⁹

Adipositas ist bei annähernd 50 % der Patientinnen mit PCOS vorhanden und trägt dann noch zu der klinischen Symptomatik bei, indem es die Insulinresistenz erhöht und die Hyperandrogenämie verstärkt.⁶ Dabei scheint das Fettverteilungsmuster von besonderer Bedeutung zu sein, mit einer Betonung der Fettablagerung in abdominalen und intraperitonealen („androgenoiden“) Arealen. Charakteristischerweise beträgt das Verhältnis von Bauch- zu Hüftumfang $> 0,8$.

Die Initiierung der Funktionsstörung kann bereits in der präpuberalen Phase mit Manifestation um die Menarche erfolgen. Einmal festgelegt scheint der Prozess irreversibel zu sein und sich selbst durch einen Circulus vitiosus noch zu verstärken.

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik des polyzystischen Ovar-Syndroms basiert in der Regel auf einer Kombination aus klinischen, biochemischen und sonographischen Kriterien.

Zur endokrinologischen Diagnostik gehört die Bestimmung mehrerer Hormone im Serum. Eine Hyperandrogenämie liegt bei erhöhten Serumkonzentrationen von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS), Androstendion und/oder Testosteron vor. Dabei scheinen erhöhte Serumspiegel von DHEAS eher auf einen adrenalen und erhöhte Serumspiegel von Testosteron eher auf einen ovariellen Ursprung der Androgen-Produktion hinzuweisen. Exzessiv erhöhte DHEAS- und Testosteronwerte können auf Androgen sezernierende Neoplasmen hinweisen. Die biologische Wirksamkeit von Testosteron ist außerdem von der Konzentration an sex hormone binding globulin (SHBG) im Serum abhängig, da dieses die Clearance^a und Bioverfügbarkeit von Testosteron maßgeblich beeinflusst. Bei Frauen mit PCOS ist SHBG im Serum meist erniedrigt, wodurch der biologisch aktive Anteil des Testosterons, nämlich das freie Testosteron, erhöht ist und so für verstärkte Androgeneffekte an den Zielorganen sorgen kann. Charakteristisch für das PCOS ist eine veränderte Gonadotropin-Sekretion, es finden sich vor allem tonisch erhöhte Spiegel des luteinisierenden Hormons (LH) mit erhöhter LH/FSH (Follikel stimulierendes Hormon)-Ratio.^{4,24,25} Frauen mit PCOS zeigen häufig ein verändertes Östrogen-Sekretionsmuster, insbesondere fehlt der präovulatorische Östradiol-Anstieg. Die zyklische Progesteron-Sekretion ist ebenfalls beeinträchtigt.⁴

Das PCO-Syndrom ist häufig mit dem metabolischen Syndrom assoziiert, und bestimmte Stoffwechselbedingungen können sich auf das endokrine und klinische Bild auswirken und umgekehrt. Daher wird in der Regel das Vorliegen einer Insulinresistenz und einer Hyperinsulinämie abgeklärt sowie ein Lipidprofil erstellt.

Die morphologischen Veränderungen der Eierstöcke lassen sich am besten im transvaginalen Ultraschall nachweisen, für die Klassifikation dieser Veränderungen existieren spezielle Kriterien:²⁶

^a Clearance (englisch Reinigung, Klärung): Bezeichnung für diejenige Plasmamenge, die pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanzmenge befreit wird.

1. Subkapsulär gelegene Follikel (> 10 Follikel am unstimulierten Ovar) mit mikrofollikulärer (< 10 mm Durchmesser) Reaktion
2. Ovaromegalie (> 30 mm maximaler Gesamtdurchmesser des Ovars)
3. Zentrale Hyperfibrose (> 1/3 des Gesamtorgans)

Es bestehen also zwei dysmorphologische Komponenten, nämlich eine polyfollikuläre und eine bindegewebige, die jede für sich zur Ovarvergrößerung beitragen. Die Lokalisation dieser Veränderungen ist meist bilateral.

Als Differentialdiagnosen kommen Erkrankungen unterschiedlicher Organe in Betracht, die mit einer ähnlichen Symptomatik wie Zyklusstörungen und Zeichen einer Hyperandrogenämie einhergehen.

Erkrankungen der Nebenniere sind z. B. das Adrenogenitale Syndrom (AGS) mit Störung der adrenalen Steroid-Synthese und Androgen sezernierende Neoplasmen der Nebenniere.

Krankheitsprozesse, die von den Ovarien ausgehen, sind Hormon produzierende Tumoren und ovarielle Hyperthekosis.

Einer Hyperprolaktinämie und dem M. Cushing mit erhöhter ACTH-Produktion und damit konsekutiver Stimulation der adrenalen Synthese von Androgen-Präkursoren liegen Störungen der Hypophyse zugrunde.

1.1.4 Hypothesen zur Genese des PCO-Syndroms

Der Ursprung der Hyperandrogenämie, dem zentralen Charakteristikum des PCOS, ist bisher noch nicht eindeutig identifiziert.²⁷

Für einen ovariellen Androgen-Exzess sprechen erhöhte Androstendion- und Testosteron-Syntheseraten in Zellen polyzystischer Ovarien in vitro,²⁸ die Abnahme von Androstendion- und Testosteronkonzentrationen durch Verabreichung von lang wirksamen gonadotropin releasing hormone (GnRH)-Analoga^{29,30} oder durch Entfernung Androgen produzierenden Gewebes in den Ovarien.³¹ Des Weiteren weisen direkte Hormonmessungen in den venösen Nebennieren- und Ovarialgefäßen auf die Ovarien als Hauptandrogenquelle hin.^{32,33}

Hinweise auf die Nebennierenrinde als Androgenquelle geben erhöhte Konzentrationen von DHEAS, einem überwiegend in der NNR synthetisierten Steroid, ansteigende 17-OHP-, DHEAS-, Androstendion- und Testosteronwerte nach ACTH-Stimulation (sowohl nach exogener Verabreichung^{34,35} als auch endogen nach Metyrapon^b-Gabe³⁶) und die Supprimierbarkeit von DHEAS, Androstendion und Testosteron durch Dexamethason.³⁶⁻³⁹

Allerdings kann ACTH nicht nur die NNR, sondern auch die Ovarien beeinflussen: Zum einen stimuliert ACTH ovarielle Thekazellen in vitro und beeinflusst die LH-Spiegel,⁴⁰ zum anderen kann Dexamethason die LH-Sekretion und damit die ovarielle Steroid-Synthese supprimieren.⁴¹

Bisher ist es trotz intensiver Forschung noch nicht gelungen, die Ätiologie und Pathogenese des PCO-Syndroms hinreichend aufzuklären. Es existiert jedoch eine Vielzahl von Erklärungsmodellen und Hypothesen zur Pathogenese dieser Erkrankung, von denen nachfolgend die wichtigsten genannt werden:

A) Östron-Hypothese

Bei dieser Hypothese steht eine Störung in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse mit charakteristischer Veränderung von Hormonkonzentrationen im Vordergrund. Da diese Hormon-Achse durch ein empfindliches Rückkopplungssystem reguliert wird, führt ein hormonelles Ungleichgewicht wieder zu abweichender Hormon-Sekretion. Es besteht also ein komplexer Circulus vitiosus, in dessen Zentrum die periphere Bildung von Östron aus Androstendion steht.

Gemäß der Theorie regt Östron die Hypophyse an, exzessive Mengen an LH freizusetzen⁴² und sensibilisiert gleichzeitig die Hypophyse für GnRH. Durch den LH-Exzess werden die ovariellen Thekazellen stimuliert und produzieren vermehrt Androgene, vor allem Androstendion. Im Verhältnis dazu produzieren die FSH-abhängigen Granulosazellen weniger Östrogene, woraus ein Ungleichgewicht zugunsten der Androgene entsteht.

^b Metyrapon vermindert die Cortisol-Produktion über eine Hemmung der 11 β -Hydroxylase, was über eine positive Rückkopplung zu einer vermehrten ACTH-Sekretion führt.

Die Entstehung der Hyperöstronämie ist nun auf mehreren Wegen möglich: Östron wird in beträchtlichem Maße durch periphere Konversion aus Androstendion gebildet. Das Enzym Aromatase, das hauptsächlich im Fettgewebe vorkommt, vermittelt diese Umwandlung. Zum einen ist daher bei adipösen Menschen die durch Aromatase vermittelte Östron-Produktion gesteigert. Zum anderen können erhöhte Konzentrationen von Androstendion auch bei normalgewichtigen Frauen zu erhöhten Östronspiegeln führen.

Die chronische LH-Erhöpfung bei relativer FSH-Erniedrigung im Serum kann aber auch durch andere Mechanismen als – wie beschrieben – durch Hyperöstronämie hervorgerufen werden. Bei einigen PCOS-Patientinnen ist die LH-Pulsfrequenz, bei anderen die LH-Pulsamplitude erhöht.⁴³ Experimente mit Primaten weisen auf einen veränderten gonadotropin releasing hormone (GnRH)-Pulsgenerator hin. Sowohl eine gesteigerte GnRH-Pulsfrequenz als auch eine erhöhte GnRH-Pulsamplitude führten zu einer Steigerung der LH-Sekretion.⁴⁴

Ein weiterer Effekt des chronischen LH-Einflusses ist neben der Thekazell-Stimulation der Verlust der physiologischen zyklischen LH-Erhöpfung: Dadurch ist bei Frauen mit PCOS die Follikelreifung und -differenzierung gestört, so dass viele kleine Follikel entstehen, die sich weder zu einem dominanten Follikel differenzieren, noch zugrunde gehen.

Inzwischen sind allerdings einige Beobachtungen gemacht worden, die gegen die Östron-Hypothese sprechen: So kam es z. B. nach Gabe von Nafarelin, einem GnRH-Agonisten, zu einem rascheren und steileren Anstieg von Östron als von Androstendion. Diese Tatsache steht im Widerspruch zu der Annahme, dass Östron in erster Linie durch periphere Konversion aus Androstendion hervorgeht, einem zentralen Punkt der Östron-Hypothese.⁴⁵

B) Cytochrom-P450c17-Hypothese

Die entscheidenden Schritte der Androgen-Biosynthese werden von dem Enzym Cytochrom P450c17 vermittelt, welches sich in den Hoden,⁴⁶ in den Ovarien⁴⁷ und in den Nebennieren nachweisen lässt. Da sich dieses Enzym bei Frauen also nicht nur in den ovariellen Thekazellen, sondern auch in der Nebennierenrinde (NNR) befindet,

könnte eine vermehrte P450c17-Aktivität eine Erklärung für die ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie bei Frauen mit PCOS darstellen.

Verschiedene Faktoren können zu einer erhöhten Enzymaktivität in den ovariellen Thekazellen führen: Übermäßige LH-Stimulation, mangelnde Desensibilisierung der Thekazellen gegenüber LH und Stimulation durch Insulin oder insulin-like growth factor (IGF-I). Da das Androgen-Sekretionsmuster mit vermehrtem Ansprechen auf Gonadotropine dem normalen Sekretionsmuster bei Männern entspricht, wird diese Enzym-Dysregulation auch als „maskuline Dysregulation“ bezeichnet.⁴⁵

In ähnlicher Weise scheint in der Nebennierenrinde die Enzymaktivität des Cytochrom P450c17 durch übersteigertes Ansprechen auf Stimulation durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) erhöht zu sein.⁴⁵

C) Insulin-Hypothese

Hyperinsulinämie ist nicht nur häufig mit dem PCO-Syndrom assoziiert, sondern scheint für dessen Pathogenese eine entscheidende Rolle zu spielen. So konnte beobachtet werden, dass eine Hyperinsulinämie bei Frauen mit PCOS sowohl die basale als auch die LH-stimulierte Androgen-Produktion verstärkt, und dass diese Effekte signifikant vermindert werden, wenn Insulin senkende Pharmaka eingesetzt werden.^{9,48,49} In gleicher Weise scheint eine Hyperinsulinämie zur adrenalen Hyperandrogenämie beizutragen, indem sie die Empfindlichkeit für ACTH erhöht.⁹ Auch die Serumspiegel des hauptsächlich in der NNR produzierten Androgens DHEAS sinken, wenn der Insulinspiegel durch Insulin sensibilisierende Medikamente verringert wird.⁹ Zusätzlich bewirkt Insulin⁵⁰ ebenso wie Androgene und Adipositas eine Abnahme der SHBG-Produktion in der Leber, wodurch der Anteil an freiem Testosteron im Serum steigt und sich die Hyperandrogenämie klinisch verstärkt.

Versuche an isolierten Thekazellen ergaben, dass diese Zellen von Frauen mit PCOS basal und nach LH-Stimulation signifikant höhere Mengen an Androgenen sezernieren als solche von gesunden Frauen.^{4,51} Auch andere Arbeitsgruppen konnten in Thekazellen aus Langzeit-Kulturen bei PCOS-Frauen eine erhöhte Aktivität vieler Steroid-Biosyntheseenzyme und eine vermehrte Androgen-Produktion nachweisen.⁵² Insgesamt deuten diese Befunde auf einen intrinsischen Defekt der ovariellen und adrenalen Steroid-Biosynthese hin, der am ehesten durch die Dysregulation eines gemeinsamen

Enzyms verursacht wird. Wahrscheinlich bildet diese Enzym-Dysregulation die Grundlage für die Insulin-stimulierte Androgen-Produktion, da erhöhte Insulinspiegel bei gesunden Frauen keine Veränderungen der Androgenspiegel bewirken.⁹

Interessanterweise konnte bei PCOS-Patientinnen eine vermehrte Phosphorylierung von Serinresten in der Insulinrezeptor- β -Kette nachgewiesen werden, was zu einer verminderten Signaltransduktion am Rezeptor und zur Insulinresistenz führt.⁵³ Gleichzeitig ist gezeigt worden, dass eine Serin-Hyperphosphorylierung des P450c17-Enzyms zu einer selektiven Zunahme der 17,20-Lyase-Aktivität und damit der DHEA- und Androgen-Biosynthese führt.^{54,55} Somit könnte möglicherweise eine hyperaktive Serinkinase sowohl zu Hyperinsulinämie wie Hyperandrogenämie führen und damit diese beim PCOS assoziiert vorkommenden Symptome monogenetisch erklären. Allerdings ist unklar, ob diese beiden Befunde tatsächlich zusammenhängen, da in Versuchen mit Fibroblasten-Primärkulturen von PCOS-Patientinnen zwar eine Hyperphosphorylierung der Insulinrezeptor- β -Kette, jedoch keine gleichzeitig erhöhte 17,20-Lyase-Aktivität festgestellt werden konnte.⁵⁶

D) 5 α -Reduktase-Hypothese

Einer weiteren Hypothese nach wird postuliert, dass eine verstärkte Aktivität der 5 α -Reduktase dem polyzystischen Ovar-Syndrom zugrunde liegt. Die 5 α -Reduktase ist ein Enzym, das in vielen Geweben exprimiert wird. In der Haut konvertiert es Testosteron in das potentere Androgen Dihydrotestosteron (DHT) und kann dadurch den Hirsutismus verursachen. Des Weiteren ist die 5 α -Reduktase vor allem in der Leber am Androgen-, Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Metabolismus beteiligt.

In einer klinischen Studie beschrieben Stewart et al. bei Frauen mit PCOS bereits eine signifikant gesteigerte basale Urin-Ausscheidung an 5 α -reduzierten Androgen- und Glukokortikoid-Metaboliten.⁵⁷ Diese Befunde könnten auf eine erhöhte Aktivität der peripheren 5 α -Reduktase hinweisen.

1.1.5 Therapie

Entsprechend der heterogenen Symptomatik des PCO-Syndroms existiert auch kein einheitliches Therapiekonzept. Vielmehr richtet sich die Behandlung gegen die beiden Hauptprobleme Hirsutismus und Anovulation und muss je nach Beschwerdebild individuell auf die Patientin abgestimmt werden. Aber nicht nur die Symptome selbst,

sondern auch die möglichen Langzeitfolgen des PCOS, insbesondere die Auswirkungen des metabolischen Syndroms, sollten bedacht und gegebenenfalls therapiert werden.

Bei der Behandlung der Hyperandrogenämie und bekannter Androgenquelle wäre es theoretisch sinnvoll, diese zu blockieren. Adrenale Enzymdefekte könnten mit Dexamethason oder Hydrocortison behandelt werden, allerdings ist dies häufig mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Bei ovarieller Genese der Androgene eignen sich therapeutisch orale Kontrazeptiva oder GnRH-Analoga. Orale Kontrazeptiva wirken der Hyperandrogenämie aber nicht nur durch Suppression der Gonadotropine LH und FSH entgegen, sondern sie führen außerdem zu einer Steigerung des SHBG und senken dadurch die Verfügbarkeit der Androgene.⁵⁸ Pillenpräparate, die Gestagene mit antiandrogener Partialwirkung enthalten (Cyproteronacetat, Dienogest, Drospironon, Chlormadinonacetat etc.) wirken sich zusätzlich günstig aus. Schließlich können allein oder zusätzlich weitere Antiandrogene (Cyproteronacetat, Spironolacton und Flutamid) verabreicht werden. 5 α -Reduktase-Hemmer wie Finasterid verhindern die Konversion von Testosteron zu Dihydrotestosteron und wirken dadurch der Hyperandrogenämie entgegen. Allerdings haben Finasterid, Spironolacton und Insulinsensitizer in Deutschland für die Therapie eines PCO-Syndroms bisher keine Zulassung. Jedoch wurden in jüngster Vergangenheit bei vielen Frauen mit PCOS, insbesondere bei Vorliegen einer Insulinresistenz, Insulinsensitizer (Metformin, Troglitazone) erfolgreich eingesetzt.⁵⁹

Bei bestehendem Kinderwunsch hat sich Clomifen zur Ovulationsauslösung bewährt.^{60,61} Bei Erfolglosigkeit kann durch niedrig dosierte FSH-Gabe eine Follikelstimulation induziert werden.⁶² Nur noch selten werden humanes Menopausen-gonadotropin (HMG), humanes Choriongonadotropin (HCG), pulsatile GnRH-Gabe oder die ovarielle Keilexzision des Ovars eingesetzt.

1.2 Die Rolle von DHEA in der Sexualsteroid-Biosynthese

1.2.1 Die Steroid-Biosynthese im Allgemeinen

Die Ausgangssubstanz aller Steroidhormone ist das Cholesterin, das sowohl mit der Nahrung aufgenommen als auch endogen synthetisiert werden kann.⁶³ Es besteht aus 27 Kohlenstoffatomen und besitzt drei zusammenhängende C-6-Ringstrukturen, die mit

einem C-5-Ring verbunden sind sowie eine Kohlenstoffseitenkette und zwei Methylgruppen. Vereinbarungsgemäß werden die Kohlenstoffatome aller Steroide durchnummeriert und die Ringstrukturen mit Buchstaben gekennzeichnet. Dadurch wird eine genaue Bezeichnung in Bezug auf Seitenketten oder auf Angriffspunkte von Enzymen ermöglicht (siehe Abb. 1).

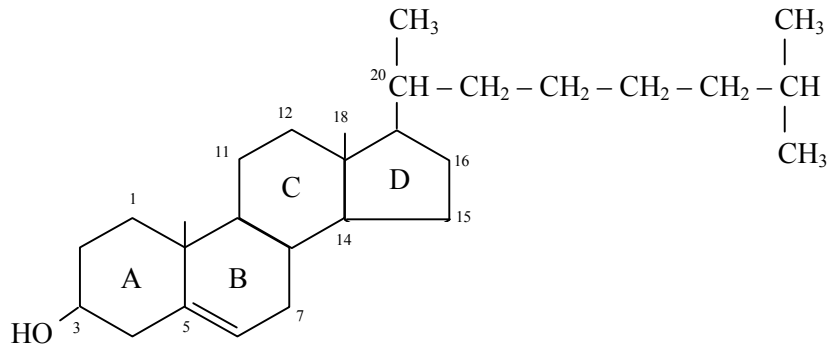


Abbildung 1: Strukturformel von Cholesterin

Bei Frauen werden Sexualsteroiden zum einen in den Ovarien produziert. Die Hormonsynthese des dominanten Follikels findet in den Theka- und Granulosazellen statt, die dabei eine funktionelle Einheit bilden. Die Thekazellen bilden die äußere Schicht des Follikels und stehen, getrennt durch eine Basalmembran, mit der nach innen angrenzenden Granulosazellschicht in Kontakt. Die durch LH stimulierten Thekazellen bilden Gestagene, aus denen wiederum Androgene synthetisiert werden. Das Androgen Androstendion diffundiert durch die Basalmembran in die Granulosazelle, wo die enzymatische Umwandlung zu den weiteren Androgenen stattfindet. Die Aromatisierung der Androgene zu den Östrogenen erfolgt ebenfalls in den Granulosazellen und wird durch FSH gefördert.

Die Nebennierenrinde (NNR) ist neben den Gonaden der zweite zentrale Ort der Steroid-Biosynthese. Die NNR weist durch typische Anordnung der Parenchymzellen und der Architektur des Gefäßbindegewebes eine charakteristische Dreischichtung auf. In jeder der drei Zonen wird dabei eine bestimmte Gruppe von Steroidhormonen gebildet: In der

subkapsulären Zona glomerulosa werden bevorzugt Mineralokortikoide (Endprodukt: Aldosteron) synthetisiert. In der daran angrenzenden Zona fasciculata werden die Glukokortikoide (Endprodukt: Cortisol) gebildet, und in der marknahen Zona reticularis findet die Synthese der adrenalen Androgene (Endprodukt: DHEA) statt.

Die Synthese der unterschiedlichen NNR-Hormone in den jeweiligen Zonen erfolgt durch charakteristische Verteilung und Aktivität der verschiedenen Steroid-Biosynthesenzyme (siehe Abb. 2).

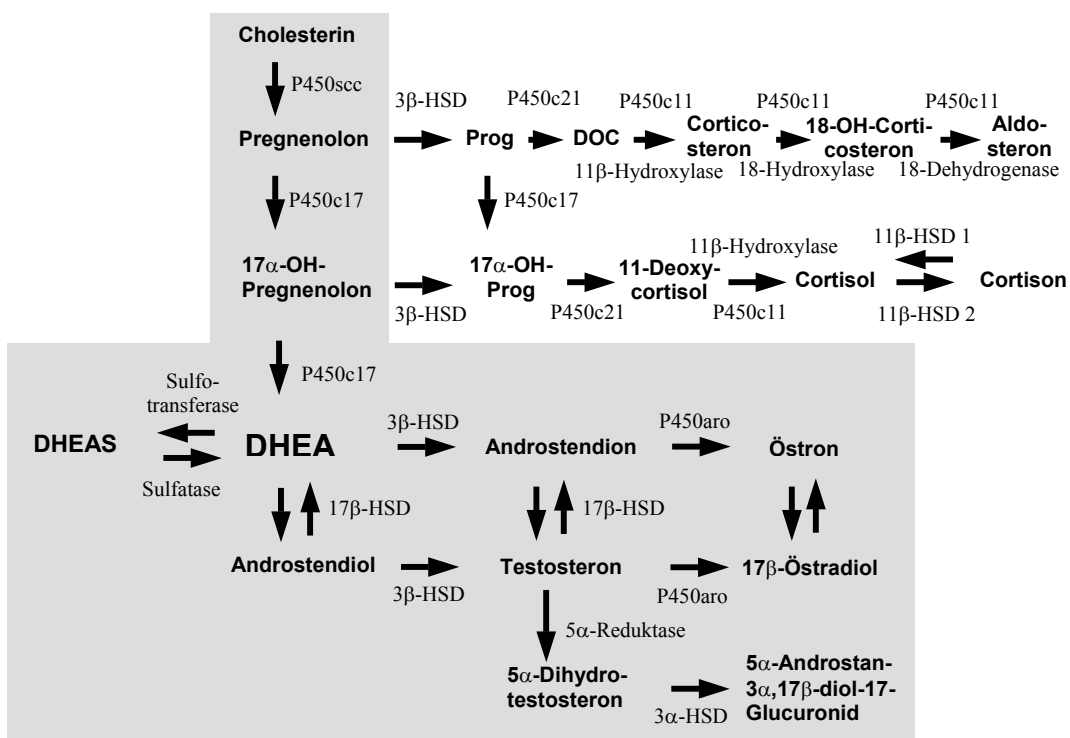


Abbildung 2: Steroid-Biosyntheseweg von Cholesterin zu Androgenen und Östrogenen (unterlegt dargestellt) sowie zu Mineralo- und Glukokortikoiden. Die enzymatischen Reaktionen zu den Sexualsteroiden finden in der adrenalen Zona reticularis, im Ovar und Hoden sowie im peripheren Androgen- und Östrogenzielgewebe statt.

Die Mineralokortikoide mit Aldosteron als ihrem wichtigsten Vertreter besitzen im Organismus zwei Hauptaufgaben: Sie sind maßgeblich an der Regulation des Kaliumstoffwechsels beteiligt und steuern das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen, wodurch sie unter anderem an der Blutdruckregulation beteiligt sind. Die Aldosteronfreisetzung wird hauptsächlich durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-

System sowie zusätzlich durch den Kalium- und den ACTH-Spiegel im Serum kontrolliert.

Die Glukokortikoid-Biosynthese ist von vitaler Bedeutung für die schnelle und adäquate Reaktion des Körpers auf Belastungssituationen. Daneben dienen die Glukokortikoide der Regulation des Proteinstoffwechsels (vorwiegend katabol), des Glukosestoffwechsels (Blutzucker steigernd), des Lipidstoffwechsels (Fettsäure mobilisierend) und des Nukleinsäurestoffwechsels und wirken außerdem entzündungshemmend. Die Sekretion von Cortisol wird hauptsächlich neuroendokrin über die Ausschüttung von ACTH aus der Hypophyse gesteuert und unterliegt einer ausgeprägten Tagesrhythmik.⁶⁴

Auf die Funktion und Regulation der adrenalen Androgene sowie DHEA als deren Hauptvertreter wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

1.2.2 Dehydroepiandrosteron (DHEA) – Biosynthese und Wirkmechanismen

Die Bedeutung der adrenalen Androgene für den Organismus ist trotz ihrer Menge, in der sie im Körper vorhanden sind, noch kaum bekannt. So stellen die beiden Hauptvertreter Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seine in ca. 500facher Konzentration vorliegende hydrophile Speicherform, der Sulfatester DHEAS, die quantitativ bedeutsamsten Produkte der Steroid-Biosynthese in der humanen Zirkulation dar. Die DHEAS-Serumkonzentration beträgt bei jungen gesunden Erwachsenen etwa 5 - 10 $\mu\text{mol/l}$ bei relativ breiten interindividuellen Abweichungen. Damit zirkuliert DHEAS in 20mal höherer Konzentration im Blut als jedes andere Steroidhormon.⁶⁵ Die Androgene regulieren unter anderem die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale und können bei Frauen bei gesteigerter Produktion die Symptome einer Virilisierung auslösen.

Die Regulation der adrenalen Androgene ist noch ungeklärt, ein intraadrenaler Mechanismus könnte eine entscheidende Rolle spielen.⁶⁶ Die DHEAS-Sekretion kann in jedem Lebensalter durch ACTH stimuliert werden.^{67,68} Beim hypophysektomierten und gonadektomierten Schimpansen führt jedoch eine ACTH-Gabe nur zur Wiederherstellung der Cortisol-Sekretion, nicht aber der von DHEA.⁶⁹ Dies weist eindeutig auf eine zum Teil ACTH-unabhängige Regulation der DHEA-Synthese hin,

ein spezifischer hypothalamo-hypophysärer Faktor konnte bisher jedoch nicht identifiziert werden.

Anders als bei Gluko- und Mineralokortikoiden findet sich für die Sekretion von DHEA beim Menschen wie auch bei höheren Primaten eine Abhängigkeit vom Lebensalter.⁷⁰ Unmittelbar nach der Geburt werden sehr hohe DHEA- und DHEAS-Serumkonzentrationen gemessen, die im Laufe des ersten Lebensjahres auf kaum messbare Werte abfallen.⁷¹ Erst um das sechste bis zehnte Lebensjahr steigen sie wieder deutlich an („Adrenarche“),^{72,73} erreichen ihre Maximalkonzentrationen zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und fallen dann wieder stetig ab bis auf 10 - 20 % der Maximalwerte im hohen Alter („Adrenopause“).⁶⁵

An der Androgen-Produktion beteiligen sich das Ovar, die Nebennierenrinde (NNR) und die Peripherie, hier vor allem das Fettgewebe durch Konversion von Androgenvorstufen. Diese Organe haben an den jeweiligen Syntheseprodukten unterschiedliche Anteile, einen Überblick über die Herkunft der zirkulierenden Androgene gibt die Abb. 3.

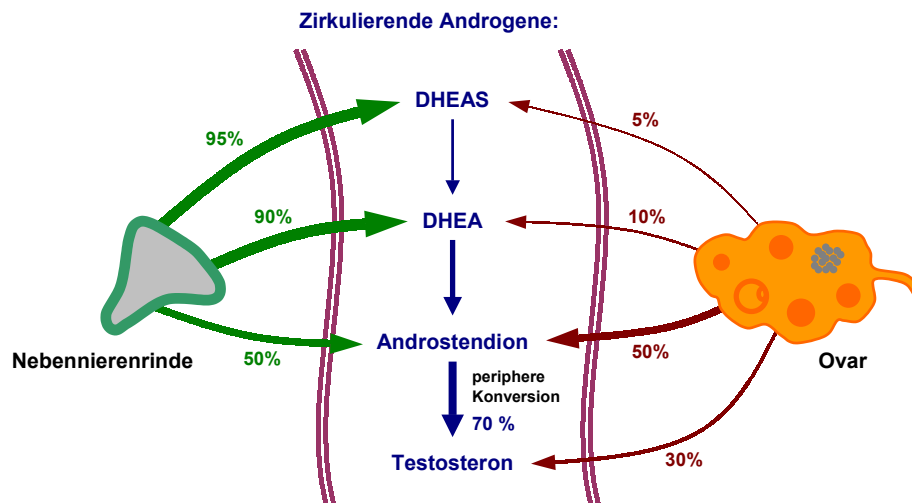


Abbildung 3: Dargestellt ist der Syntheseweg von DHEAS über verschiedene Zwischenstufen zu Testosteron. Die jeweiligen Syntheseprodukte werden zu unterschiedlichen Anteilen von Nebennierenrinde und Ovar gebildet, was durch Pfeildicke und Prozentangaben verdeutlicht ist (modifiziert nach Breckwoldt⁷⁴).

Dass die Nebennierenrinde tatsächlich die Hauptquelle der DHEA-Sekretion darstellt, geht aus Untersuchungen an gesunden Frauen und Patienten mit NNR-Insuffizienz eindeutig hervor: Eine adrenale Suppression durch Dexamethason führte bei Gesunden zu einem über 90%igen Abfall der DHEAS-Sekretion,⁷⁵ bei NNR-insuffizienten Patienten konnten pathologisch niedrige DHEA-Serumkonzentrationen nachgewiesen werden,^{72,76,77} unabhängig von ihrer Gonadenfunktion.⁷⁸

In Studien zur Pharmakokinetik und Biokonversion von DHEA zeigte sich nach DHEA-Gabe ein sexuell dimorphes Biokonversionsmuster, mit einer signifikanten Zunahme der zirkulierenden Androgene bei der Frau⁷⁵ und der zirkulierenden Östrogene beim Mann.⁷⁹ Die erstgenannte Studie wurde an gesunden Frauen durchgeführt, nach vorübergehender adrener Suppression durch Dexamethason kam es nach oraler Gabe von DHEA zu einem Wiederanstieg der zirkulierenden Androgene.

Die entscheidenden Schritte in der DHEA-Biosynthese werden von dem Enzym P450c17 vermittelt, das sowohl eine 17 α -Hydroxylase-Aktivität wie eine 17,20-Lyase-Aktivität besitzt. Obwohl P450c17 zwei sehr unterschiedliche enzymatische Reaktionen katalysiert, wird beim Menschen nur eine Form dieses Enzyms exprimiert, die durch ein einziges Gen codiert wird.⁸⁰ P450c17 konvertiert durch seine 17 α -Hydroxylase-Aktivität Pregnenolon zu 17 α -OH-Pregnenolon (17-Preg) bzw. Progesteron zu 17 α -OH-Progesteron (17-OHP) und 17-Preg dann mittels seiner 17,20-Lyase-Aktivität zu DHEA. Das humane P450c17-Enzym konvertiert jedoch 17-OHP nur mit äußerst niedriger Effizienz zu Androstendion.⁸¹ Diese Reaktion findet in relevantem Umfang nur bei pathologischem Überangebot von 17-OHP statt, wie z. B. beim 21-Hydroxylase-Mangel. Physiologischerweise erfolgt daher beim Menschen die Biosynthese von Androstendion ausschließlich aus DHEA durch die enzymatische Aktivität der 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 β -HSD) (siehe Abb. 4). Androstendion wird dann durch die Isoenzyme der 17 β -HSD und durch die P450-Aromatase weiter zu Testosteron bzw. Östradiol konvertiert.

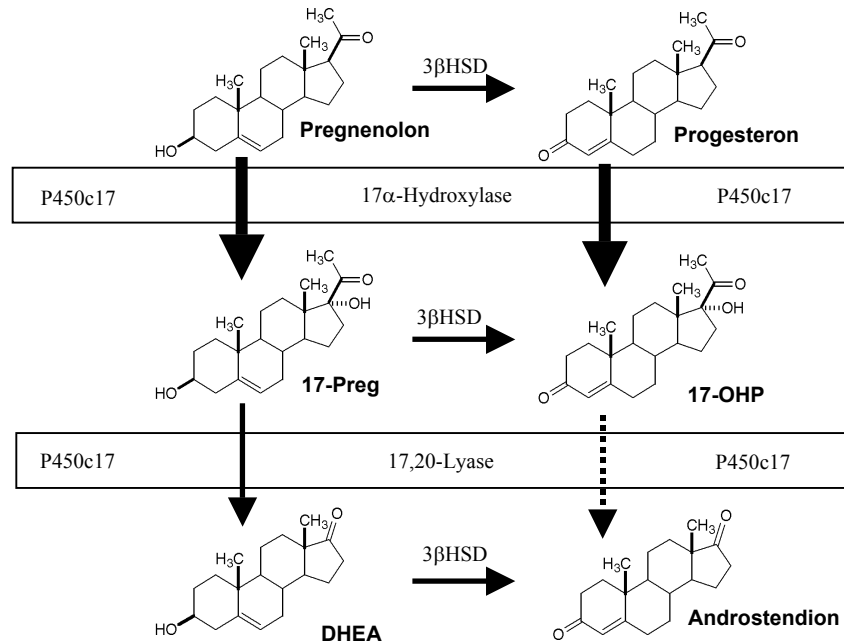


Abbildung 4: Relative katalytische Effizienz der 17α -Hydroxylase (Pregnenolon→17-Preg/Progesteron→17-OHP) und $17,20$ -Lyase-Aktivität (17-Preg→DHEA/17-OHP→Androstendion) des P450c17-Enzyms. Setzt man die 17α -Hydroxylase gleich 100, läuft bei identischer Substratkonzentration die Konversion 17-Preg→DHEA mit einer relativen Geschwindigkeit von 10 und 17-OHP→Androstendion mit lediglich 0,1.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Dexamethason eine deutliche adrenale Suppression bewirkt, exogen verabreichtes DHEA bei Frauen zu Androgenen konvertiert wird und DHEA die obligate Ausgangssubstanz für jegliche Androgen-Produktion beim Menschen darstellt. Daher scheint die orale Einmalgabe von DHEA nach vorausgegangener Dexamethason-Vorbehandlung ein geeignetes diagnostisches Instrument zu sein, um die Konversion dieser Vorstufe zu den Androgenen zu untersuchen.

Die Wirkmechanismen von DHEA sind vielfältig. Zum einen besitzt es indirekte, endokrin und intrakrin vermittelte Effekte nach Biokonversion zu Androgenen, Östrogenen und Intermediär-Steroiden. Da DHEA also zu einem bedeutenden Anteil erst intrakrin und gewebsspezifisch konvertiert wird, können die tatsächlichen Hormonkonzentrationen in der Peripherie genauer durch die Messung der Hormon-

Metaboliten beurteilt werden. Hierzu eignet sich besonders die Messung von 5 α -Androstan-3 α ,17 β -diol-17-Glucuronid (ADG), dem Hauptmetaboliten von Dihydrotestosteron,^{82,83} dessen Synthese im peripheren Androgen-Zielgewebe stattfindet.

Zum anderen verfügt DHEA über direkte Effekte auf verschiedene Organsysteme. Da sowohl seine Synthese wie seine Wirkung im zentralen Nervensystem (ZNS) erfolgen kann, erfüllt es die Kriterien eines klassischen Neurosteroids.⁸⁴⁻⁸⁷ In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass DHEA selektiv mit verschiedenen Neurotransmitterrezeptoren im Gehirn interagieren kann.⁸⁸⁻⁹¹ Klinische Studien an verschiedenen Patientengruppen ließen erkennen, dass DHEA Wohlbefinden, Stimmung und Sexualität positiv beeinflussen kann. Zumindest bei Patienten, die eine pathologisch niedrige DHEA-Serumkonzentration besitzen^{92,93} oder Zustände mit eingeschränkter oder gestörter Stimmung^{94,95} und Sexualität⁹⁶ aufweisen, waren diese Effekte signifikant.

Des Weiteren gibt es Hinweise für direkte und indirekte Interaktionen von DHEA mit dem Immunsystem.⁹⁷⁻¹⁰² In zahlreichen klinischen Studien mit exogener DHEA-Gabe konnte die Wirkung von DHEA auf unterschiedliche Organsysteme nachgewiesen werden: Bei Verabreichung von 100 mg DHEA pro Tag fand sich bei Frauen ein signifikanter Abfall von Apolipoprotein A1^{103,104} und HDL-Cholesterin,^{92,103-106} jedoch nicht bei Männern.^{104,105} In einigen Arbeiten wurde beschrieben, dass sich die DHEA-Gabe beim Menschen auf die Körperzusammensetzung auswirkt, jedoch waren diese Veränderungen an Muskel und Fettgewebe nicht in allen Studien nachweisbar.^{103,105-111} Dagegen zeigten sich die Effekte von DHEA an der Haut bei Frauen mit einem signifikanten Anstieg der Sebum-Produktion¹¹² und mit einer Zunahme von Hautunreinheiten bei Frauen mit NNR-Insuffizienz,⁹² die mit DHEA behandelt wurden. Schließlich wird vermutet, dass DHEA über einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel verfügt, die Ergebnisse von bisher dazu durchgeführten Untersuchungen sind allerdings uneinheitlich.^{103,104,112}

2 Fragestellungen

Das polyzystische Ovar-Syndrom stellt die häufigste endokrine Funktionsstörung bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter dar. Es ist bekannt, dass die Hyperandrogenämie als zugrunde liegende hormonelle Abweichung für das klinische Erscheinungsbild mit androgenisierenden Merkmalen und Zyklusstörungen verantwortlich ist.

Dennoch konnte bis heute die Pathogenese dieses Krankheitsbildes und insbesondere der Ursprung der übermäßigen Androgen-Produktion nicht hinreichend geklärt werden. Wie in der Einleitung ausgeführt, gelten zwar Ovar und Nebennierenrinde als Hauptorte der Androgen-Synthese im weiblichen Organismus, aber weder eine Unterdrückung der Ovarialfunktion durch lang wirksame GnRH-Agonisten noch eine Suppression der Nebennierenrinde durch Dexamethason vermag den Androgen-Exzess bei Frauen mit PCOS vollständig aufzuheben. Allerdings führen eine akute Stimulation der Ovarien mittels GnRH-Agonisten sowie eine Förderung der adrenalen Hormon-Produktion durch ACTH bei Patientinnen mit PCO-Syndrom verglichen mit gesunden Frauen zu einer überschießenden Androgen-Produktion. Daher wird vermutet, dass Ovarien und NNR zur Hyperandrogenämie bei Frauen mit PCOS beitragen, jedoch periphere Organe im Androgen-Metabolismus ebenfalls eine entscheidende Rolle spielen.

Zur Klärung dieser Hypothese verwendeten wir daher nach weitgehender Suppression der endogenen Androgene durch Dexamethason eine orale Einmalgabe von DHEA als diagnostisches Werkzeug, um Unterschiede im peripheren Steroid-Metabolismus zwischen gesunden Frauen und Frauen mit PCOS aufzudecken. Im Einzelnen ergaben sich dabei folgende Fragestellungen:

2.1 Welche Effekte hat eine Dexamethason-Vorbehandlung auf die Androgenkonzentrationen im Serum bei Frauen mit PCO-Syndrom im Vergleich zu gesunden Frauen?

2.2 Gibt es Unterschiede in der Androgen-Biosynthese bzw. im Androgen-Metabolismus nach exogener DHEA-Gabe zwischen Frauen mit PCO-Syndrom und gesunden Frauen nach Suppression der endogenen DHEA-Synthese durch Dexamethason?

3 Probandinnen und Methoden

Die Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigte das Studienprotokoll und es wurde eine Patientenversicherung abgeschlossen. Die an der Studie teilnehmenden Probandinnen wurden schriftlich und mündlich ausführlich aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung für die Untersuchung ab.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

A) Einschlusskriterien

Für die Teilnahme an der Studie mussten alle Untersuchungspersonen folgende Bedingungen erfüllen:

- Weibliches Geschlecht
- Alter zwischen 18 und 35 Jahren

Um in die PCOS-Gruppe eingeschlossen werden zu können, musste die Diagnose des PCO-Syndroms anhand folgender Kriterien gesichert werden:

- Definitiver Nachweis einer Hyperandrogenämie durch erhöhte Serumkonzentrationen von DHEAS und/oder Androstendion und/oder freiem Testosteron^c oberhalb der entsprechenden Normalwerte für Frauen
- Nachweis eines erhöhten LH/FSH-Quotienten (basal $> 1,5$ und/oder nach Stimulation mit $100 \mu\text{g GnRH i. v.} > 3$)
- Klinik mit Hirsutismus (Quantifizierung nach Ferriman-Gallwey,¹¹³ Score $> 7/36$ Punkten) und/oder Oligo-/Amenorrhö

Bei den gesunden Frauen, die als Kontrollgruppe dienten, mussten folgende Voraussetzungen vorliegen:

^c In den Screeninguntersuchungen zum Einschluss in die Studie wurde das freie Testosteron als Marker für die biologisch wirksame Hyperandrogenämie gemessen. Bei den späteren Untersuchungen über die Konversion von DHEA zu den potenten Androgenen wurde dagegen das Gesamt-Testosteron bestimmt, da sich akute Androgenanstiege hiermit unabhängig von der SHBG-Konzentration beurteilen lassen.

- Normale Serumkonzentrationen von DHEAS, Androstendion und freiem Testosteron
- Ausschluss eines Hirsutismus
- Regelmäßiger Menstruationszyklus

B) Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Frauen, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Nachweis eines AGS mit 21-Hydroxylase-Mangel oder 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel (17-OH-Progesteron basal und 60 min nach 250 μ g ACTH i. v. oberhalb der Normalwerte)
- Nachweis einer Hyperprolaktinämie (Prolaktin basal > 30 ng/ml)
- Einnahme von oralen Kontrazeptiva und/oder Medikamenten mit antiandrogener Wirkkomponente in den letzten zwei Monaten
- Einnahme von Glukokortikoiden innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn
- Einnahme von Medikamenten, die zu einer Induktion der hepatischen P450-Enzyme führen
- Bestehen einer Schwangerschaft oder Stillzeit
- Vorliegen von chronischen Erkrankungen, insbesondere Leberparenchymschäden (Erhöhung von SGOT und/oder SGPT und/oder γ GT auf mehr als das Zweifache der oberen Normgrenze), Nierenerkrankungen (Kreatinin > 1,2 mg/dl), die Magen-Darm-Passage beeinträchtigende Erkrankungen, Anämie (Hämoglobin < 11 g/dl), arterielle Hypertonie (mit Ausnahme von nicht medikamentös oder monotherapeutisch behandelte), Diabetes mellitus (außer Typ-2-Diabetes, der ausschließlich diätetisch therapiert wird) und Hypo- oder Hyperthyreose (mit Ausnahme medikamentös gut eingestellter Schilddrüsenfunktionsstörungen)
- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten sechs Monate oder parallel zu dieser Studie

3.2 Charakteristika der Probandinnen

Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ergab sich hinsichtlich des Alters und des BMIs kein signifikanter Unterschied, die gemessenen Blutdruckwerte waren dagegen in der PCOS-Gruppe signifikant höher. Die nachfolgende Tabelle fasst die wichtigsten Charakteristika und die erhobenen Daten der Probandinnen zusammen:

Tabelle 1: Charakteristika der Probandinnen

	PCOS	Kontrollen	P	Power
Anzahl	8	8		
Klinische Parameter				
Alter (Jahre) *	27,0 (21-33)	23,5 (18-25)	n. s.	0,34
BMI (kg/m ²) *	25,5 (20,3-41,3) †	23,9 (19,8-37,8)	n. s.	0,05
Systolischer Blutdruck (mm Hg) *	115 (110-130) ‡	100 (90-115)	0,048 **	
Diastolischer Blutdruck (mm Hg) *	80 (80) ‡	70 (65-80)	0,048 **	
Hirsutismus	7	0		
Oligo-/Amenorrhö	5	0		
Biochemische Parameter				
Hyperandrogenämie				
DHEAS	5	0		
Androstendion	7	0		
Freies Testosteron	6	0		
Erhöhter LH/FSH-Quotient	8	0		

* Median (min - max)

** Mann-Whitney-U-Test

† Werte von 7 Probandinnen.

‡ Blutdruckwerte nur bei vier Patientinnen gemessen.

3.3 Studienablauf

Die Untersuchung wurde als prospektive, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Der Studienablauf bei den Frauen mit PCO-Syndrom war mit dem der gesunden Frauen identisch. Die Studienteilnehmerinnen wurden in drei aufeinander folgenden Zyklen, also an insgesamt drei Studientagen, untersucht. Bei den PCOS-Patientinnen mit Zyklusunregelmäßigkeiten wurde der Abstand entsprechend einer normalen Zyklusdauer von ca. vier Wochen willkürlich bestimmt. Bei den Frauen mit regelmäßigem Menstruationszyklus fand der Studientag jeweils innerhalb der ersten acht Tage nach

Einsetzen der Blutung, also während der Follikelphase, statt. Dadurch sollte eine mögliche Interferenz des zu erwartenden Androgenanstiegs durch die DHEA-Einnahme mit dem endogenen LH-abhängigen Anstieg der ovariellen Androgene zur Zyklusmitte hin vermieden werden.

An allen Studientagen wurden die Teilnehmerinnen mittels Blutentnahmen zu definierten Zeitpunkten und Sammeln von 8-h-Urinen an dem Studientag untersucht. Der Studientag 1 diente der Basalwertbestimmung (Baseline) und fand somit ohne jegliche Medikation statt, vor den Studientagen 2 und 3 erfolgte jeweils eine viertägige Vorbehandlung mit oralen Dexamethason-Gaben. An den Studientagen 2 und 3 wurden einmalig Placebo bzw. DHEA verabreicht.

Jeweils zu Beginn des Studientages (8.00 Uhr) wurden Körpergröße und -gewicht sowie Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Anschließend erfolgte die Anlage eines intravenösen Zuganges mittels einer Plastikverweilkanüle, die eine schonende und zuverlässige Blutentnahme zu den definierten Zeitpunkten erlaubte. Zum Offenhalten des Zuganges diente eine langsam tropfende Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung (500 ml NaCl 0,9 % über 8 h). Die Studienteilnehmerinnen mussten zu Beginn eines jeden Untersuchungstages nüchtern sein und nahmen um 10.30 Uhr ein standardisiertes Frühstück ein.

Die Blutentnahmen erfolgten innerhalb der ersten dreieinhalb Stunden halbstündlich [Zeitpunkte -30' (= 8.30 Uhr), 0', 30', 60', 90', 120', 150', 180'], anschließend über weitere drei Stunden stündlich [Zeitpunkte 240', 300', 360'] und zum Zeitpunkt 480', d. h. zu insgesamt zwölf verschiedenen Messpunkten. Bei jeder Blutentnahme wurden jeweils 15 ml Nativblut entnommen und bei 4000 U/min fünf Minuten zentrifugiert. Das Serum konnte dann in Aliquots aufgeteilt und bis zur weiteren Analyse bei -20° C tiefgefroren werden.

An jedem Studientag sammelten die Studienteilnehmerinnen einen 8-h-Urin (von 9.00 Uhr bis 17.00 Uhr). Von diesem Sammelurin wurde das Gesamtvolumen bestimmt und eine Probe mit 200 ml Urin bei -20° C tiefgefroren.

Die nachfolgende Abbildung gibt einen schematischen Überblick über das Studiendesign:

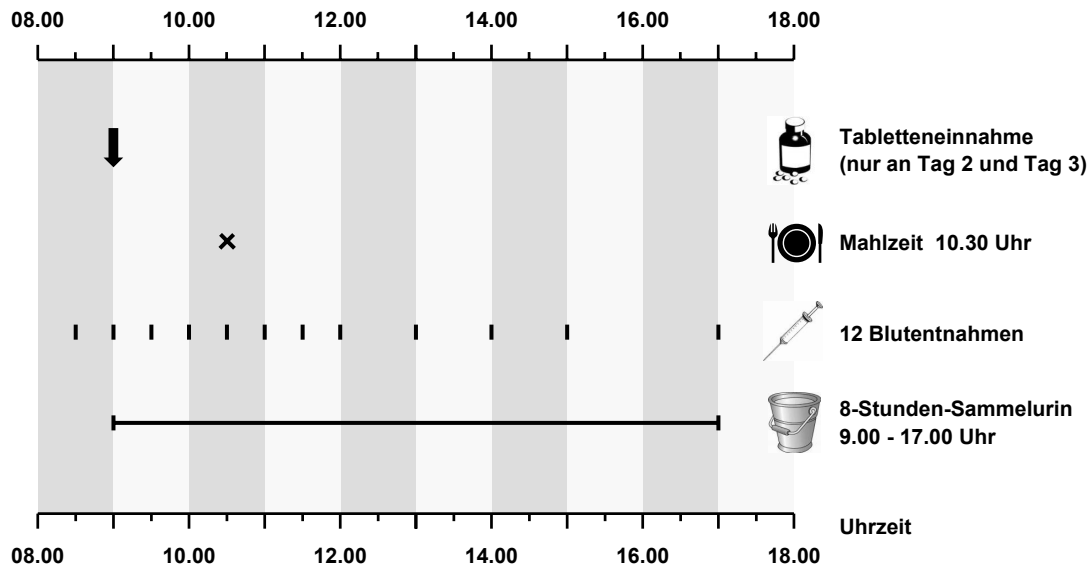


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Studientages. Der Ablauf aller drei Untersuchungstage war bis auf die Tabletteneinnahme identisch. An Tag 1 erfolgte keine Einnahme, an Tag 2 wurde Placebo und an Tag 3 DHEA eingenommen.

3.4 Studienmedikation

3.4.1 Dexamethason

Dexamethason ist ein halogeniertes Glukokortikoid und zählt zu den synthetischen Steroiden. Es gehört zu den lang wirksamen Substanzen mit einer Wirkdauer von etwa 48 Stunden und besitzt keine relevante mineralokortikoide Wirkung. Wir verwendeten ein langjährig zugelassenes Präparat zur oralen Einnahme in Tablettenform (Fortecortin[®], Firma Merck).

Vor den Studientagen 2 und 3 nahmen die Probandinnen Dexamethason in einer täglichen Dosis von 4 x 0,5 mg über vier Tage ein. Die täglichen Einnahmezeitpunkte waren 7.00 Uhr, 13.00 Uhr, 18.00 Uhr und 23.00 Uhr. Diese Dosis entspricht einer Dosierung, die in der endokrinologischen Funktionsdiagnostik Verwendung findet. In einer vorangegangenen Studie der Arbeitsgruppe war gezeigt worden, dass eine viertägige Suppression mit 4 x 0,5 mg Dexamethason täglich zu einer nahezu

vollständigen Suppression der zirkulierenden DHEA- und DHEAS-Serumkonzentrationen führt.⁷⁵

3.4.2 Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Es wurden 100 mg DHEA der Firma Natrol, USA, in Kapselform (4 x 25 mg) verabreicht. Dieses Präparat entspricht hinsichtlich Reinheit und Galenik dem pharmazeutischen Standard, dazu gehört die regelmäßige Überprüfung des DHEA-Gehaltes der Kapseln durch den Hersteller mittels high performance liquid chromatography (HPLC)-Messanalytik. Die orale Einnahme von 100 mg DHEA fand am Studientag 3 zum Zeitpunkt 0' (= 9.00 Uhr) statt.

Aus früheren Studien geht hervor, dass 100 mg DHEA geeignet sind, um nach Dexamethason-Suppression die Androgenkonzentrationen bei Frauen wieder auf physiologische bzw. supraphysiologische Werte anzuheben.⁷⁵ Diese Dosis ist mehrfach in klinischen Studien verwendet worden, selbst bei der chronischen Anwendung von 2,2 g DHEA pro Tag konnten keine signifikanten Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

3.4.3 Placebo

Zum Einsatz kamen Placebo-Kapseln, die in äußerer Form und Inhalt bis auf das Fehlen von DHEA mit den DHEA-Kapseln identisch waren.

Am Studientag 2 nahmen alle Studienteilnehmerinnen 4 Placebo-Kapseln zum Zeitpunkt 0' (= 9.00 Uhr) oral ein.

3.5 Steroidmessungen

3.5.1 Messung der Serumsteroid

Die Hormone im Serum wurden mittels handelsüblicher Radioimmunoassays (RIAs) gemessen. Diese Messmethode beruht auf dem folgenden Prinzip: Das zu messende Hormon (Antigen) im Serum des Patienten wird mit einer bestimmten Menge an radioaktiv markiertem Hormon (Tracer) vermischt, danach werden dieser Mischung hochspezifische Antikörper im Unterschuss zugesetzt. Nun konkurrieren die Hormone aus dem Serum (beziehungsweise Standard- und Kontrollproben) mit den radioaktiv markierten Hormonen um eine begrenzte Anzahl von Bindungsstellen der

hochspezifischen Antikörper. Da die Antikörper markiertes und unmarkiertes Hormon im Verhältnis ihrer Konzentrationen binden, wird umso mehr radioaktiv markiertes Hormon gebunden, je weniger unmarkiertes Hormon im Serum vorhanden ist und umgekehrt. Durch die Messung der an den Antikörper gebundenen Radioaktivität wird der Hormongehalt im Serum also indirekt bestimmt. Die genaue Hormonkonzentration kann dann anhand einer Eichkurve aus Standardproben mit bekannten Hormonkonzentrationen errechnet werden.

Bei allen Hormonanalysen wurde streng nach dem Arbeitsprotokoll des Herstellers gearbeitet. Die Messung der Radioaktivität und Umrechnung in Hormonkonzentrationen erfolgte an einem γ -Szintillationszähler. Als Tracer diente jeweils ein mit ^{125}Jod markiertes Steroid. Die Messungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt, aus denen dann der Mittelwert berechnet wurde. Dabei wurden stets alle Serumproben einer Patientin innerhalb eines Assay-Ansatzes gemessen. Im Einzelnen kamen folgende RIAs zum Einsatz:

Cortisol: Diagnostic Systems Laboratories (DSL), Sinsheim, Deutschland; Kreuzreaktivitäten zu DHEA 0,02 %, Testosteron 0,14 % und 17β -Östradiol (E2) 0,02 %.

DHEA: Diagnostic Systems Laboratories (DSL), Sinsheim, Deutschland; Kreuzreaktivitäten zu DHEAS 0,04 %, Androstendion 0,46 % und Testosteron 0,03 %.

DHEA-Sulfat (DHEAS): DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland; Kreuzreaktivitäten zu DHEA 0,08 %, Androstendion 0,12 %, Testosteron 0,10 %, E2 0,03 % und Östriol 0,03 %.

4-Androsten-3,17-dion (Androstendion): DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland; Kreuzreaktivitäten zu DHEA 0,02 %, 5α -Dihydrotestosteron (DHT) 0,05 % und Östron 0,08 %.

Testosteron: DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland; Kreuzreaktivitäten zu Androstendion 0,50 %, DHT 3,10 % und E2 0,02 %.

5α -Dihydrotestosteron (DHT): Diagnostic Systems Laboratories (DSL), Sinsheim, Deutschland; Kreuzreaktivitäten zu Testosteron 0,02 %, Androstendion 1,90 %, ADG 0,19 % und E2 1,41 %.

5 α -Androstan-3 α ,17 β -diol-17-Glucuronid (ADG): Diagnostic Systems Laboratories (DSL), Sinsheim, Deutschland; Kreuzreaktivitäten zu DHT-Glucuronid 1,2 %, keine Kreuzreaktivitäten zu 5 α -Androstan-3 β ,17 β -diol-17-Glucuronid oder 5 α -Androstan-3 α ,17 β -diol-3-Glucuronid. Die Kreuzreaktivitäten zu anderen in dieser Studie relevanten Steroiden betragen < 0,01 %.

Bei allen Assays waren die Intra- bzw. Interassay-Varianzen geringer als 8 % bzw. 12 %.

3.5.2 Messung der Urinsteroid-Metaboliten

Die Bestimmung der Steroid-Metaboliten im Urin erfolgte mittels massenspektrometrischer Gaschromatographie, wie sie von Shackleton¹¹⁴ beschrieben wurde.

Etwas vereinfacht dargestellt, wurden zunächst freie und konjugierte Urin-Steroide extrahiert. Die Konjugate wurden enzymatisch hydrolysiert, danach wurden die aufgetrennten Steroide durch Sep-Pak-Extraktion wieder gewonnen. Zu jeder Probe wurde nun eine definierte Menge dreier interner Standards (5 α -Androstan-3 α ,17 α -diol, Stigmasterol und Cholesteryl-Butyrat) gegeben, anschließend wurde Methyloxim-trimethylsilyl-Ether gebildet. Die Gaschromatographie wurde mit einer Säule aus Optima-1 verschmolzenem Silikat und Helium als Trägergas durchgeführt. Die initialen Probenaufnahmen im Gaschromatographie-Ofen erfolgten bei einer Temperatur von 80 °C. Nach zwei Minuten wurde die Temperatur um 20 °C pro Minute auf 190 °C (1 min) erhöht. Um die Steroide aufzutrennen, wurde die Temperatur schließlich in 2,5-Grad-Schritten bis auf 272 °C erhöht.

Ein Massenspektrometer war direkt an den Gaschromatographen gekoppelt. Durch Analyse eines Referenzgemisches, das bekannte Mengen der zu untersuchenden Substanzen enthielt, wurde das Gerät kalibriert. Die Menge der individuell ausgeschiedenen Steroide wurde schließlich anhand der internen Standardkurve ermittelt.

3.6 Statistik

Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Daten als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) beschrieben. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC 0-8 h) für die gemessenen Serumsteroidhormone errechnete sich aus Mittelwerten von Trapezoid-Integralen.

Im Allgemeinen erfolgte die schließende Statistik mittels des t-Testes für verbundene bzw. unverbundene Proben. Lagen die Voraussetzungen für ein parametrisches Testverfahren, d. h. Normalverteilung und Gleichheit der Varianzen, nicht vor, wurde der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney angewandt. Die Signifikanz wurde definiert als $P < 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Serumhormonkonzentrationen am Kontrolltag

Wie erwartet, wiesen die Patientinnen mit PCO-Syndrom gegenüber den gesunden Kontrollpersonen signifikant höhere Serumkonzentrationen von DHEA, Androstendion und Testosteron auf. Die Serumkonzentrationen von DHEAS, DHT und ADG waren gegenüber den gesunden Frauen ebenfalls erhöht, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (Tabelle 2).

Ergebnisse

Tabelle 2: AUCs von Messungen über acht Stunden (AUC 0-8 h) der einzelnen Steroide im Serum (Mittelwert \pm SEM) bei den Frauen mit PCOS (n = 8) und bei den gesunden Frauen (n = 8) am Kontrolltag (Baseline), nach vier Tagen Dexamethason-Vorbehandlung (Dex) (4 x 0,5 mg/d), nach vier Tagen Dexamethason-Vorbehandlung und einer oralen Einmaldosis von 100 mg DHEA (Dex + DHEA) und nach Korrektur durch Abzug des Dexamethasoneffektes (Δ (Dex + DHEA) - Dex).

Steroidhormone	Gruppe	Baseline	Dex	Dex + DHEA	Δ (Dex + DHEA) - Dex
AUC 0-8 h DHEA (nmol/l x h)	Kontrollen	254 \pm 39	58 \pm 13**	278 \pm 28	246 \pm 28
	PCOS	481 \pm 84 †	76 \pm 14***	317 \pm 57	241 \pm 54
AUC 0-8 h DHEAS (μmol/l x h)	Kontrollen	50 \pm 7	9 \pm 1***	87 \pm 6*	79 \pm 6
	PCOS	75 \pm 11 (P = 0,072)	12 \pm 3***	88 \pm 12	76 \pm 10
AUC 0-8 h Androstendion (nmol/l x h)	Kontrollen	60 \pm 5	27 \pm 2***	116 \pm 11**	89 \pm 12
	PCOS	91 \pm 10 †	42 \pm 8**	103 \pm 22	62 \pm 20
AUC 0-8 h Testosteron (nmol/l x h)	Kontrollen	5,8 \pm 0,9	1,5 \pm 0,4***	5,2 \pm 1,2	3,6 \pm 1,2
	PCOS	16,9 \pm 2,1 †††	8,2 \pm 2,8*** †	11,8 \pm 2,5** †	3,6 \pm 1,1
AUC 0-8 h Dihydro- testosteron (nmol/l x h)	Kontrollen	4,2 \pm 0,6	1,2 \pm 0,1**	5,1 \pm 0,7	3,9 \pm 0,6
	PCOS	6,5 \pm 1,0 (P = 0,06)	2,5 \pm 0,8***	10,5 \pm 1,6** ††	8,0 \pm 1,0 ††
AUC 0-8 h Androstandiol- Glucuronid (nmol/l x h)	Kontrollen	91 \pm 31	18 \pm 5*	91 \pm 13	73 \pm 14
	PCOS	123 \pm 23	38 \pm 7** †	160 \pm 13 ††	121 \pm 13 †

* P < 0,05, ** P < 0,01 und *** P < 0,001 für den Vergleich Dex-Vorbehandlung vs. Baseline bzw. Dex + DHEA vs. Baseline.

† P < 0,05, †† P < 0,01 und ††† P < 0,001 für den Vergleich PCOS vs. Kontrollen.

4.2 Serumhormonkonzentrationen nach Dexamethason-Vorbehandlung und Placebo-Einnahme

Sowohl die Frauen mit PCO-Syndrom als auch die gesunden Frauen zeigten nach Dexamethason-Vorbehandlung eine deutliche Suppression von DHEA, DHEAS, Androstendion, Testosteron, DHT und ADG (Tabelle 2).

Im Vergleich der Mittelwerte der AUCs 0-8 h nach Dexamethason-Vorbehandlung waren die DHEA-Serumkonzentrationen bei den Frauen mit PCOS relativ gesehen etwas stärker supprimiert, und zwar auf 16 % des Ausgangswertes im Vergleich zu 26 % des Basalwertes bei den gesunden Frauen ($P < 0,05$). Die DHEAS- und Androstendion-Serumkonzentrationen zeigten eine etwa gleich starke Suppression in beiden Kollektiven, für DHEAS fanden sich Reduktionen auf 16 % des Ausgangswertes bei den PCOS-Frauen und auf 18 % bei der Kontrollgruppe, bei Androstendion fielen die Serumspiegel in beiden Gruppen auf 41 % des Basalwertes ab (Tabelle 3). Die relative Suppression der Serumkonzentrationen von Testosteron, DHT und ADG fiel in der PCOS-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe etwas geringer aus. Für Testosteron war nur ein Abfall auf 28 % des Ausgangswertes im Vergleich zu 23 % bei den gesunden Frauen und für DHT eine Suppression auf 38 % im Gegensatz zu 32 % bei der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Auch die Serumkonzentrationen von ADG, dem Hauptmetaboliten von DHT, ließen sich bei den Frauen mit PCOS schlechter als bei den Gesunden supprimieren, und zwar auf etwa 40 % des Ausgangswertes im Vergleich zu 21 % bei der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Hinsichtlich der absoluten Serumhormonwerte nach Dexamethason-Gabe ließen sich zwischen PCOS- und gesunden Frauen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Eine Ausnahme bildeten hier lediglich die Serumwerte von Testosteron (AUC 0-8 h PCOS vs. Kontrollen: $8,2 \pm 2,8$ vs. $1,5 \pm 0,4$ nmol/l x h, $P < 0,05$) und von ADG, dem Hauptmetaboliten von DHT (38 ± 7 vs. 18 ± 5 nmol/l x h, $P < 0,05$), welche beide bei den PCOS-Frauen signifikant höher blieben (Tabelle 2).

Tabelle 3: Effekte der Dexamethason-Vorbehandlung (4 x 0,5 mg/d) auf die AUCs von Messungen über acht Stunden (AUC 0-8 h) der einzelnen Steroide im Serum (Median, Bereich (min - max)) bei Frauen mit PCOS (n = 8) und bei gesunden Frauen (n = 8).

Steroidhormone	Gruppe	Mediane prozentuale Hormonkonzentration nach Dex-Suppression (% von AUC 0-8 h am Kontrolltag)	Bereich der medianen prozentualen Hormonkonzentration nach Dex-Suppression (min - max) (% von AUC 0-8 h am Kontrolltag)
DHEA	Kontrollen	26	14 - 39
	PCOS	16*	9 - 28
DHEAS	Kontrollen	18	12 - 25
	PCOS	16	3 - 23
Androstendion	Kontrollen	41	37 - 72
	PCOS	41	20 - 105
Testosteron	Kontrollen	23	9 - 49
	PCOS	28	11 - 103
Dihydrotestosteron	Kontrollen	32	14 - 48
	PCOS	38	7 - 63
Androstandiol-Glucuronid	Kontrollen	21	11 - 34
	PCOS	40	9 - 66

* P < 0,05 für den Vergleich PCOS vs. Kontrollen

4.3 Serumhormonkonzentrationen nach Dexamethason-Vorbehandlung und DHEA-Einnahme

Nach einer oralen Einmalgabe von 100 mg DHEA stiegen die Serumwerte von DHEA, DHEAS und Androstendion sowohl bei der PCOS- als auch bei der Kontrollgruppe in ähnlichem Ausmaß an (Abb. 6 - 8).

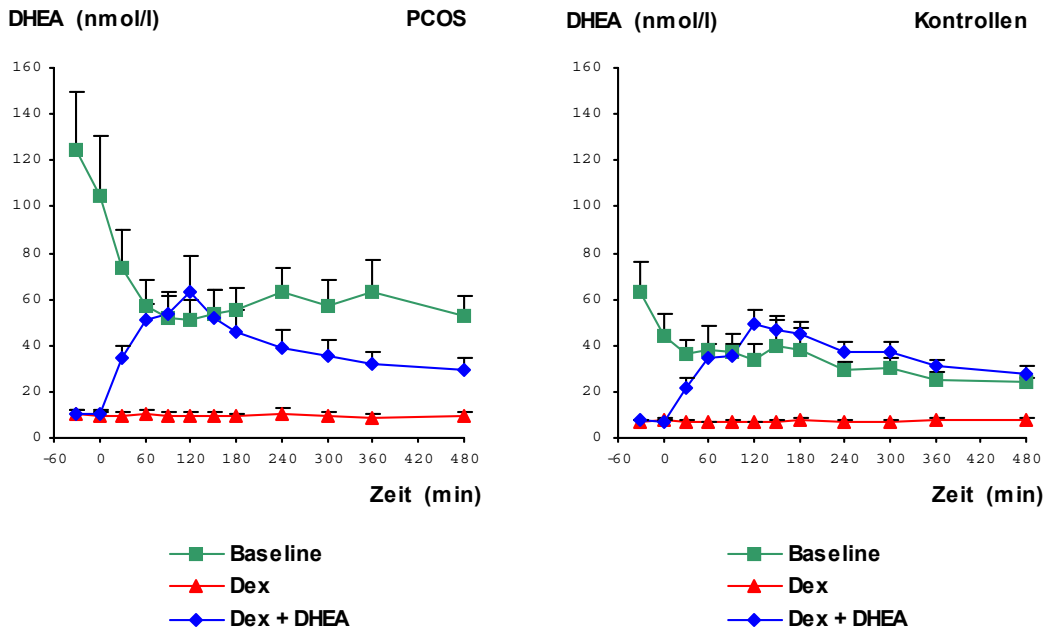


Abbildung 6: Durchschnittliche Serumkonzentrationen (\pm SEM) von DHEA bei Frauen mit PCOS ($n = 8$) und bei gesunden Frauen ($n = 8$) am Kontrolltag (Baseline) (-■-), nach 4 Tagen Dexamethason (Dex) ($4 \times 0,5$ mg/d) (-▲-) und nach 4 Tagen Dexamethason + Einmalgabe von 100 mg DHEA (-◆-).

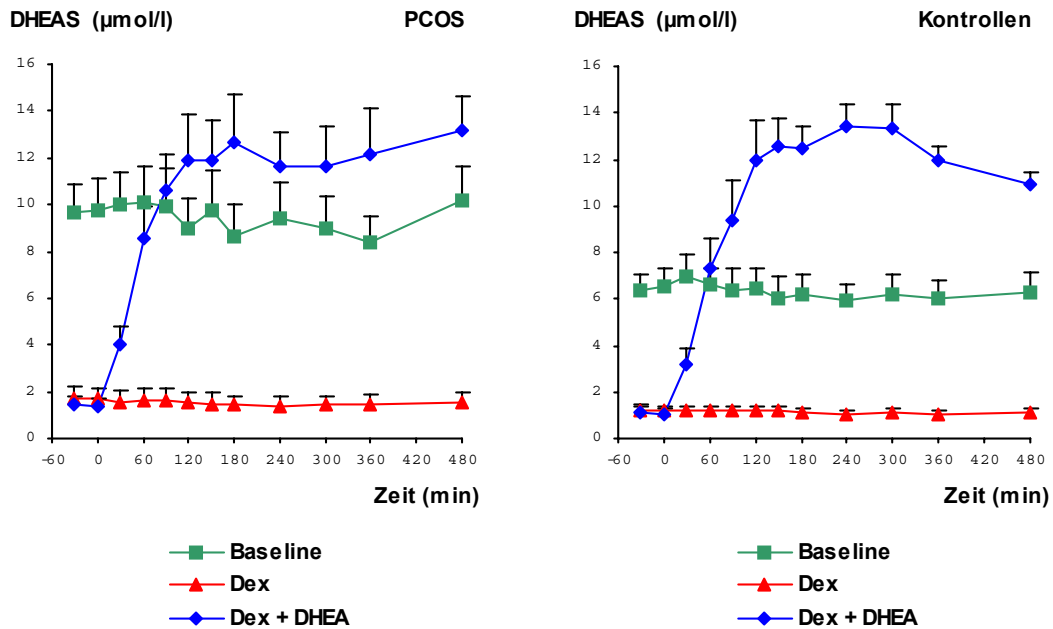


Abbildung 7: Durchschnittliche Serumkonzentrationen (\pm SEM) von DHEAS bei Frauen mit PCOS ($n = 8$) und bei gesunden Frauen ($n = 8$) am Kontrolltag (Baseline) (-■-), nach 4 Tagen Dexamethason (Dex) ($4 \times 0,5$ mg/d) (-▲-) und nach 4 Tagen Dexamethason + Einmalgabe von 100 mg DHEA (-◆-).

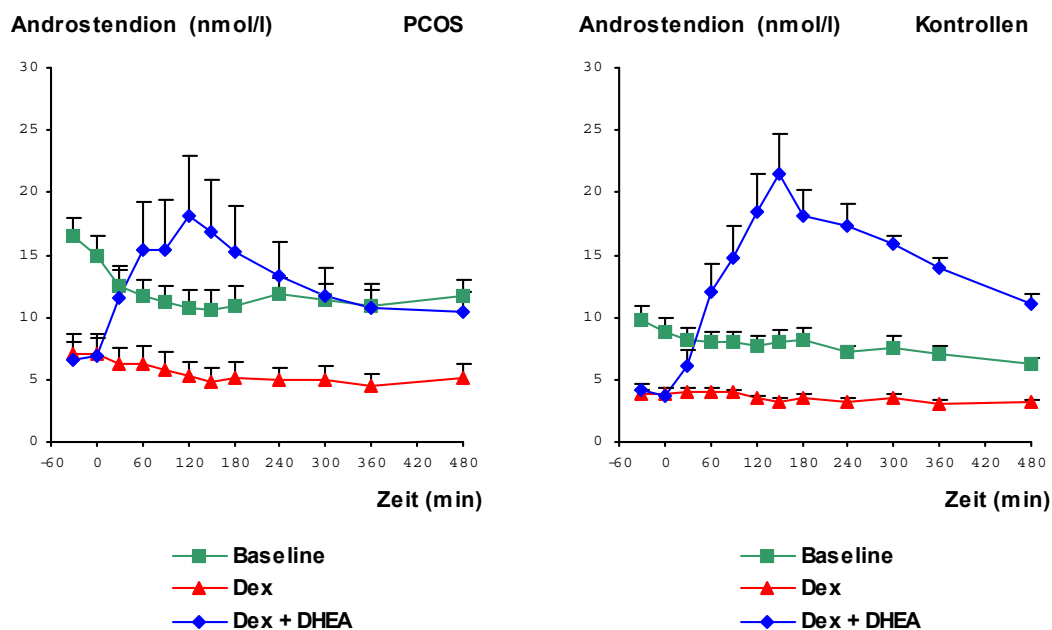


Abbildung 8: Durchschnittliche Serumkonzentrationen (\pm SEM) von Androstendion bei Frauen mit PCOS ($n = 8$) und bei gesunden Frauen ($n = 8$) am Kontrolltag (Baseline) (-■-), nach 4 Tagen Dexamethason (Dex) ($4 \times 0,5$ mg/d) (-▲-) und nach 4 Tagen Dexamethason + Einmalgabe von 100 mg DHEA (-◆-).

Auch die AUCs 0-8 h nach Abzug des Dexamethasoneffektes ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 2). Der nach DHEA-Einnahme erwartete Anstieg der Serumwerte für Testosteron war bei PCOS und gesunden Frauen ebenfalls fast identisch (Abb. 9).

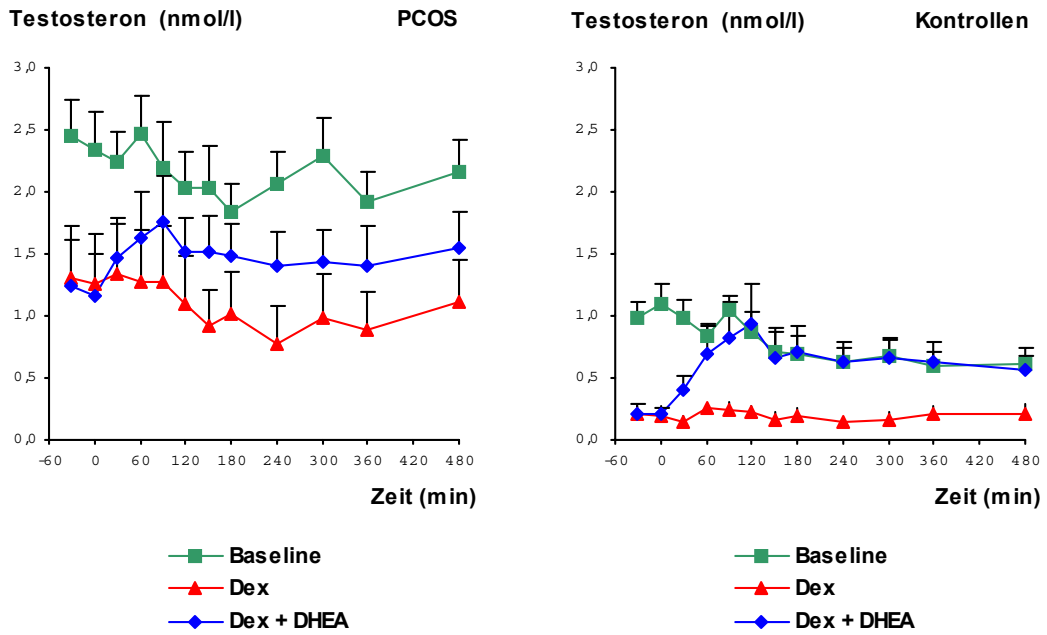


Abbildung 9: Durchschnittliche Serumkonzentrationen (\pm SEM) von Testosteron bei Frauen mit PCOS ($n = 8$) und bei gesunden Frauen ($n = 8$) am Kontrolltag (Baseline) (-■-), nach 4 Tagen Dexamethason (Dex) ($4 \times 0,5$ mg/d) (-▲-) und nach 4 Tagen Dexamethason + Einmalgabe von 100 mg DHEA (-◆-).

Im Gegensatz dazu zeigte sich nach DHEA-Einnahme bei den Patientinnen mit PCOS im Vergleich zu den gesunden Probandinnen ein signifikant höherer Anstieg der Serumwerte für DHT ($P < 0,01$) und der Serumwerte für ADG, dem Hauptmetaboliten von DHT ($P < 0,05$) (Abb. 10 - 11).

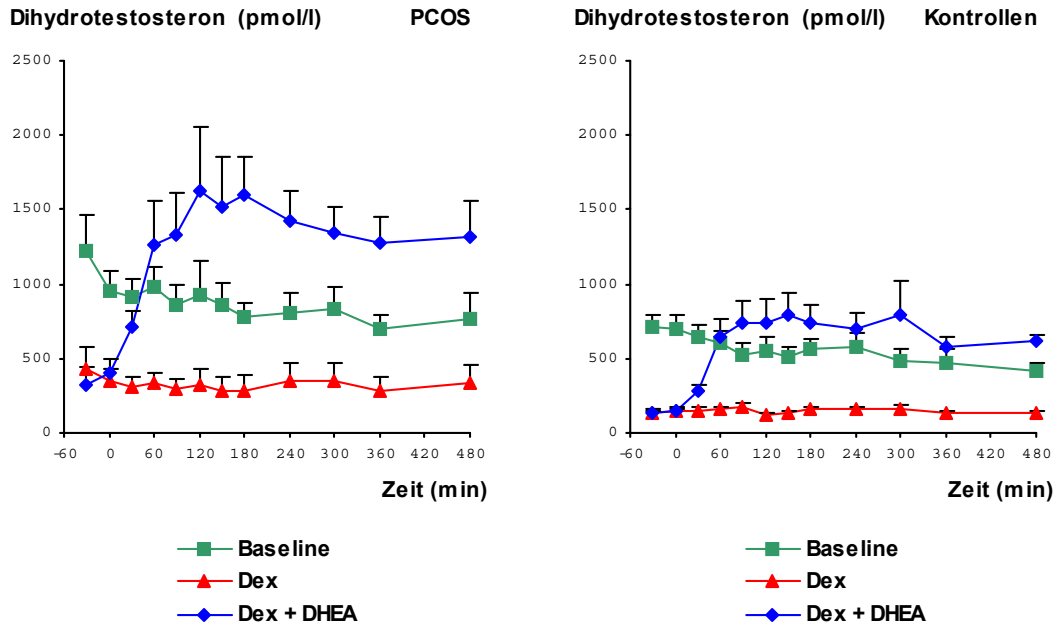


Abbildung 10: Durchschnittliche Serumkonzentrationen (\pm SEM) von DHT bei Frauen mit PCOS ($n = 8$) und bei gesunden Frauen ($n = 8$) am Kontrolltag (Baseline) (-■-), nach 4 Tagen Dexamethason (Dex) ($4 \times 0,5$ mg/d) (-▲-) und nach 4 Tagen Dexamethason + Einmalgabe von 100 mg DHEA (-◆-).

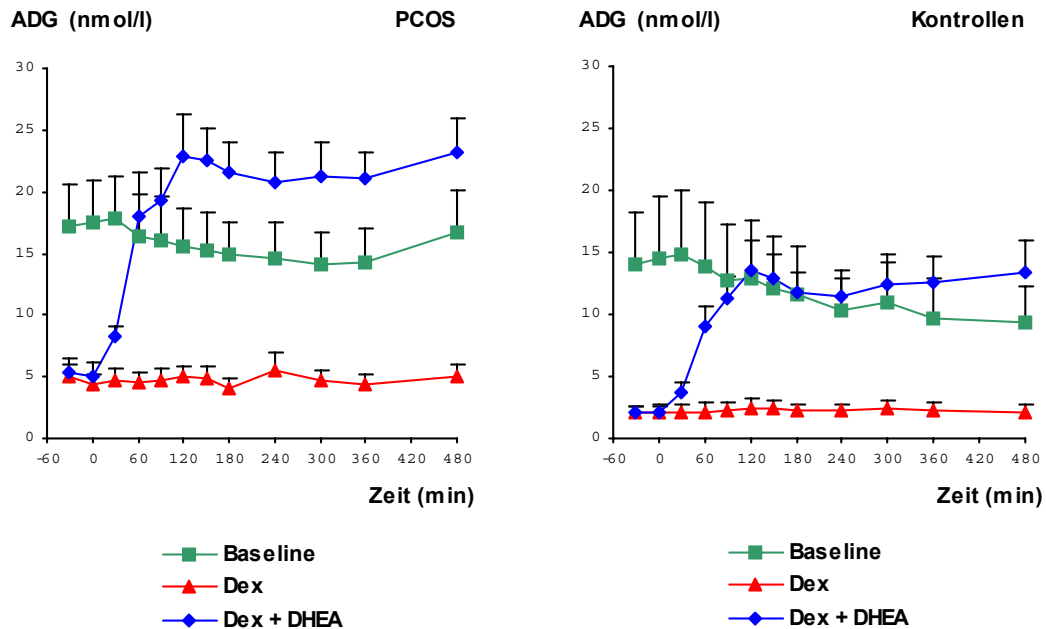


Abbildung 11: Durchschnittliche Serumkonzentrationen (\pm SEM) von ADG bei Frauen mit PCOS ($n = 8$) und bei gesunden Frauen ($n = 8$) am Kontrolltag (Baseline) (-■-), nach 4 Tagen Dexamethason (Dex) ($4 \times 0,5$ mg/d) (-▲-) und nach 4 Tagen Dexamethason + Einmalgabe von 100 mg DHEA (-◆-).

Die durch Abzug des gruppenspezifischen Dexamethasoneffektes korrigierten Werte verdeutlichen diesen Unterschied bezüglich der Serumkonzentrationen von DHT und ADG (Abb. 12).

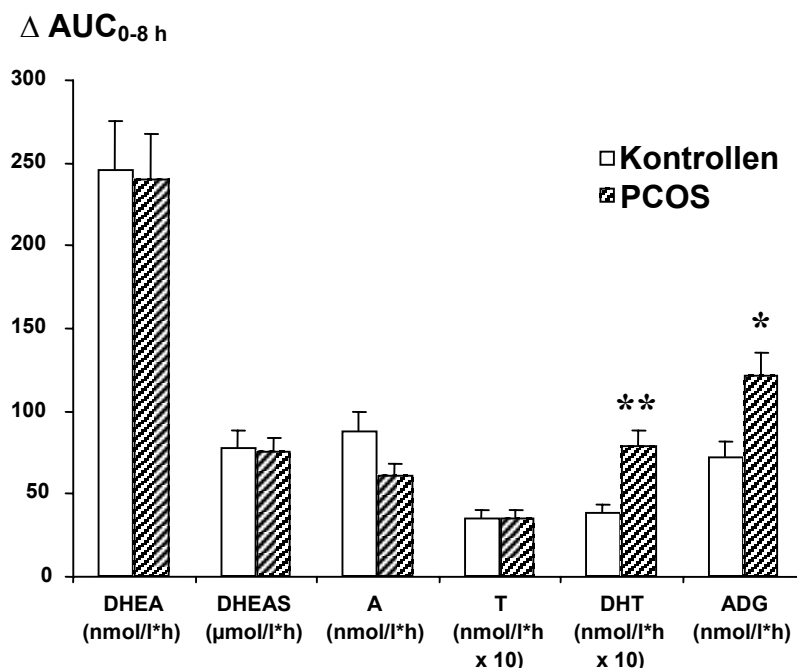


Abbildung 12: Mittlere AUC 0-8 h (\pm SEM) für die Serumsteroidkonzentrationen bei Frauen mit PCOS (n = 8) und bei gesunden Frauen (n = 8) nach 4 Tagen Dexamethason (4 x 0,5 mg/d) gefolgt von 100 mg DHEA am Untersuchungstag (nach Abzug der Dexamethason-supprimierten Baseline).

* P < 0,05; ** P < 0,01 für den Vergleich PCOS vs. Kontrollen.

4.4 Urinsteroid-Metaboliten

Wie erwartet, war die Ausscheidung der Androgen-Metaboliten im Urin am Kontrolltag in der PCOS-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Androsteron + Etiocholanolon: 5940 ± 1161 vs. 2030 ± 385 $\mu\text{g}/8$ h, P < 0,05). Dies spiegelt die signifikant höheren Androgenspiegel im Serum der PCOS-Frauen wider. Die Ausscheidung an Glukokortikoid-Metaboliten (die Summe aus THE, THF, 5 α -THF, Cortol und Cortolon; Abb. 13) wie auch an Mineralokortikoid-Metaboliten (die Summe aus THA, THB und 5 α -THB; Abb. 14) war am Kontrolltag bei den Frauen mit PCOS ebenfalls signifikant höher, obwohl sich die AUCs 0-8 h für Serumcortisol in beiden

Gruppen nicht signifikant unterschieden (PCOS vs. Kontrollen: AUC 0-8 h 2611 ± 156 vs. 2403 ± 214 nmol/l x h, n. s.).

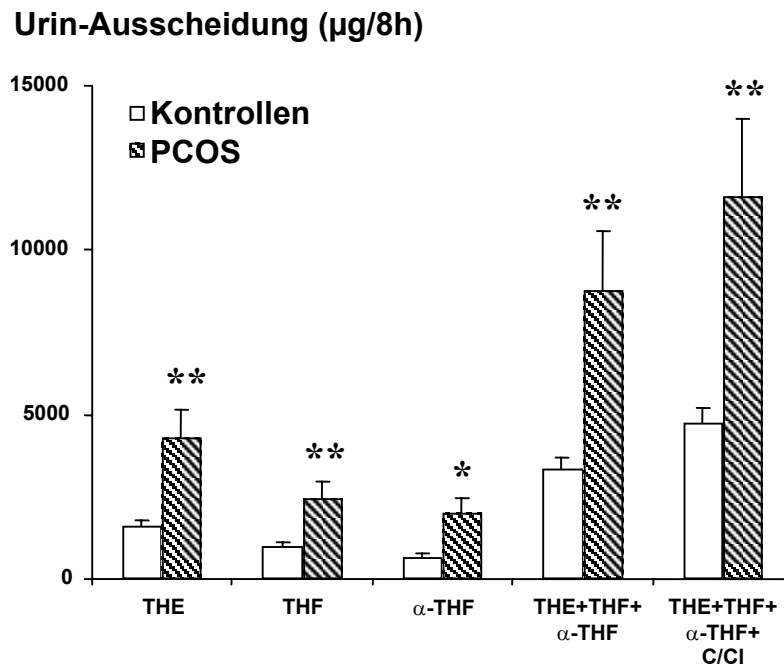


Abbildung 13: Urin-Ausscheidung der Glukokortikoid-Metaboliten (Mittelwert \pm SEM) am Kontrolltag bei Frauen mit PCOS (n = 8) und bei gesunden Frauen (n = 8).

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ für den Vergleich PCOS vs. Kontrollen.

Urin-Ausscheidung ($\mu\text{g}/8\text{h}$)

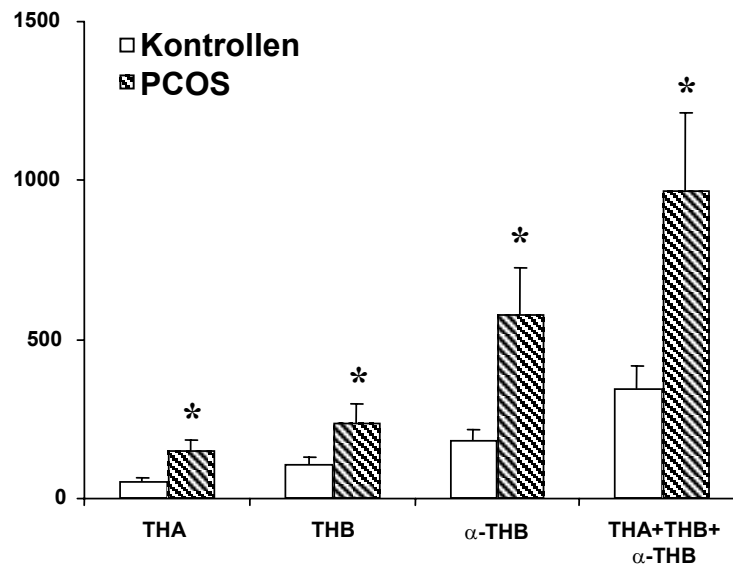


Abbildung 14: Urin-Ausscheidung der Mineralokortikoid-Metaboliten (Mittelwert \pm SEM) am Kontrolltag bei Frauen mit PCOS ($n = 8$) und bei gesunden Frauen ($n = 8$).

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ für den Vergleich PCOS vs. Kontrollen.

Nach Dexamethason-Vorbehandlung waren in beiden Gruppen die Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Metaboliten auf ungefähr 10 % der Basalwerte supprimiert, und die Androgen-Metaboliten fielen auf etwa 15 - 30 % der Ausgangsspiegel ab.

Nach oraler Verabreichung von DHEA ließ sich bei den Frauen mit PCOS im Vergleich zu den Gesunden ein signifikant höherer Anstieg des 5α -reduzierten Androgen-Metaboliten Androsteron nachweisen (5308 ± 1130 vs. $2633 \pm 337 \mu\text{g}/8 \text{ h}$, $P < 0,05$). Dagegen war der Anstieg des 5β -reduzierten Androgen-Metaboliten Etiocholanolon nicht signifikant. Die Berechnung der Quotienten von 5α -THF und 5β -THF sowie von Androsteron und Etiocholanolon, welche man als Maß für die Netto- 5α -Reduktase-Aktivität betrachten kann, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen PCOS- und Kontrollgruppe.

5 Diskussion

5.1 Effekte der Dexamethason-Suppression auf die Androgenkonzentrationen

Vergleicht man die Serumspiegel der einzelnen Androgene zwischen gesunden Frauen und Frauen mit PCO-Syndrom, so fällt auf, dass bereits am Kontrolltag die PCOS-Frauen deutlich erhöhte Androgenspiegel besaßen. Diese Ergebnisse waren insofern zu erwarten, als dass es sich bei der Hyperandrogenämie schließlich um ein Hauptmerkmal des polyzystischen Ovar-Syndroms handelt.

Nach einer viertägigen Vorbehandlung mit Dexamethason, einem synthetischen Glukokortikoid, zeigte sich bei beiden Gruppen eine deutliche Suppression der Serumkonzentrationen von DHEA, DHEAS, Androstendion, Testosteron, DHT und ADG. Daraus wird ersichtlich, dass die zirkulierenden Androgene zu einem beträchtlichen Maße adrenalen Ursprungs sind und einer zentralen Regulation durch ACTH unterliegen. Denn die Gabe von Dexamethason führt durch negative Rückkopplung zu einer verminderten ACTH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen und folglich zu einer reduzierten Stimulation der NNR mit herabgesetzter Synthese von Glukokortikoiden und adrenalen Androgenen.

Das Ausmaß der Supprimierbarkeit der einzelnen Androgene bzw. des Metaboliten ADG fiel in den beiden Untersuchungsgruppen jedoch unterschiedlich aus: Für DHEA ergab sich relativ gesehen eine signifikant stärkere Suppression bei den Frauen mit PCOS im Vergleich zu den gesunden Frauen. Die DHEAS- und Androstendionkonzentrationen ließen sich in beiden Kollektiven dagegen in ähnlichem Umfang supprimieren. Bei den PCOS-Frauen war relativ gesehen eine geringere Suppression der Serumkonzentrationen von Testosteron, DHT und ADG als bei den Gesunden nachweisbar. Allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant, da besonders die Frauen mit PCO-Syndrom auf die Dexamethason-Gabe mit einer beträchtlichen interindividuellen Variabilität reagierten (Tabelle 2). Dies dürfte auch erklären, warum sich – abgesehen von Testosteron und ADG – hinsichtlich der absoluten Serumhormonwerte nach Dexamethason-Gabe zwischen PCOS- und gesunden Frauen kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen zum einen, dass die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse auch bei den Frauen mit PCO-Syndrom intakt ist, denn die oralen Dexamethason-Gaben wurden hier ebenfalls mit einem Abfall der Androgenkonzentrationen beantwortet. Allerdings wird deutlich, dass bei den PCOS-Patientinnen der Suppressionseffekt für die Androgene Testosteron und DHT sowie für den Androgen-Metaboliten ADG geringer war. Offensichtlich werden diese Androgene nur teilweise durch ACTH reguliert, und der nicht ACTH-abhängige Androgen-Anteil ist bei den Frauen mit PCOS absolut gesehen größer.

Zum anderen bildet die Suppression der endogenen Androgene durch Dexamethason die Voraussetzung dafür, den Effekt einer exogenen DHEA-Gabe auf DHEA-Weiterkonversion und Androgen-Biosynthese untersuchen zu können, was in der vorliegenden Arbeit genutzt wurde.

5.2 Androgen-Biosynthese und -Metabolismus

DHEA ist die obligate Ausgangssubstanz jeglicher Sexualsteroid-Biosynthese beim Menschen. Daher eignet sich die exogene Verabreichung von DHEA nach vorausgegangener Suppression der endogenen Androgene mittels Dexamethason in idealer Weise, um Unterschiede in der peripheren Androgenaktivierung zwischen Frauen mit PCOS und gesunden Frauen aufzudecken.

Nach oraler Gabe von 100 mg DHEA am dritten Studientag kam es sowohl in der PCOS-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe zu einem vergleichbaren Anstieg der Serumwerte für DHEA, DHEAS und Androstendion. Auch die Serumkonzentrationen für Testosteron nahmen in beiden Gruppen um fast identische Beträge zu. Betrachtet man jedoch die Serumkonzentrationen von DHT und dessen Hauptmetaboliten ADG nach der DHEA-Gabe, so fallen zwischen den beiden Kollektiven klare Unterschiede auf: Sowohl für DHT als auch für ADG fanden sich bei den Frauen mit PCOS im Vergleich zu den gesunden Frauen signifikant höhere Anstiege der Serumwerte.

Wenn man sich den Androgen-Biosyntheseweg ansieht (Abb. 2), wird deutlich, dass der Weg vom DHEA bis zum Testosteron bei beiden Gruppen nahezu identisch verläuft. Erst jenseits der Umwandlung von Testosteron zu DHT, welche durch das Enzym

5 α -Reduktase katalysiert wird, finden sich bei den PCOS-Frauen deutlich erhöhte Serumkonzentrationen.

Auch beim Vergleich der Steroid-Metaboliten im Sammelurin lassen sich Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven erkennen: Am Basaltag, also ohne jegliche Medikamenteneinnahme, schieden die Frauen mit PCOS signifikant größere Mengen der Androgen-Metaboliten Androsteron und Etiocholanolon als die Gesunden aus. Diese Befunde korrelieren mit den ebenfalls erhöhten Konzentrationen der Serumandrogene bei der PCOS-Gruppe. Allerdings war am Kontrolltag auch die Ausscheidung der Glukokortikoid- und der Mineralokortikoid-Gesamtmetaboliten bei den PCOS-Frauen im Vergleich zu den gesunden Frauen signifikant erhöht, obwohl die AUCs 0-8 h für Serumcortisol in beiden Gruppen ähnlich waren. Daher liegt die Vermutung nahe, dass bei Frauen mit PCO-Syndrom der Cortisol-Abbau gesteigert ist und durch eine verstärkte Glukokortikoid-Produktion kompensiert wird.

5.3 DHEA als Beispiel für das intrakrinologische Prinzip

Unter dem Begriff „Intrakrinologie“ versteht man das Stattfinden von Synthese/Konversion, Wirkung und Metabolisierung von Steroidhormonen innerhalb ein- und derselben Zielzelle der Körperperipherie. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass DHEA paradigmatisch für dieses Modell steht, denn einige Wirkungen von DHEA entstehen erst nach gewebspezifischer Modulation durch verschiedene Steroid-Biosyntheseenzyme. Damit ergänzt das Konzept der Intrakrinologie die traditionelle „Drüsen“-Endokrinologie um eine entscheidende neue Sichtweise.

Die im Serum gemessenen Androgenkonzentrationen geben kein aussagekräftiges Bild über die tatsächlich an bzw. in der Zielzelle wirkenden Hormonmengen ab. Dies kommt dadurch zustande, dass die Androgene zum Großteil erst vor Ort durch die dort exprimierten Enzyme in ihre eigentliche Wirkform umgewandelt werden. Testosteron wird also hauptsächlich peripher durch die 5 α -Reduktase in das potentere Androgen 5 α -Dihydrotestosteron umgewandelt. Ein viel genaueres Maß für die erfolgte Androgenwirkung stellt daher die Bestimmung des Hauptabbauproduktes ADG dar, da der DHT-Metabolit von den Zielzellen wieder in die Blutbahn abgegeben wird und so messbar wird.

In unserer Studie war nach exogener DHEA-Gabe der Anstieg der Testosteronkonzentrationen im Serum beider Gruppen nahezu identisch. Erst die Messung von DHT und insbesondere von ADG belegte die verstärkte Umwandlung von DHEA zu den potenten Androgenen bei den Frauen mit PCOS, was mit der Manifestation androgenetischer Merkmale korreliert. Diese Befunde werden durch die Beobachtungen vorausgehender Studien gestützt, in denen eine erhöhte 5 α -Reduktase-Aktivität in Hautbiopsaten hirsuter Frauen nachgewiesen werden konnte,^{115,116} die mit einer erhöhten Produktion von ADG einherging.¹¹⁷

Bei vielen Frauen mit idiopathischem Hirsutismus (Hirsutismus und/oder Alopezie bei normalen Serumandrogenkonzentrationen) ließen sich vermutlich ebenfalls erhöhte Androgen-Metaboliten messen. Zumindest haben mehrere Studien an hirsuten Frauen belegt, dass nicht nur bei Patientinnen mit PCOS, sondern auch bei Frauen mit idiopathischem Hirsutismus die Aktivität der 5 α -Reduktase in der Genitalhaut erhöht ist.^{57,118-120} Falsetti et al. zeigten in einer Studie, dass sich im Serum hirsuter Patientinnen stark erhöhte ADG-Konzentrationen nachweisen lassen, die mit der 5 α -Reduktase-Aktivität und der DHT-Produktion korrelieren, von Serumandrogenkonzentrationen und BMI jedoch unabhängig sind.¹²¹

Die ADG-Konzentration im Serum stellt also ein geeignetes Maß für die intrakrine Androgenaktivierung dar, die aus Umwandlung von Testosteron zu DHT und Abbau zu ADG innerhalb einer peripheren Zelle besteht. Somit steht die vorgestellte Studie zur Pharmakokinetik und Biokonversion von DHEA beispielhaft für die intrakrine Wirkungsweise von Hormonen.

5.4 Liegt die Ursache des PCO-Syndroms in der Peripherie?

Der Ursprung des Androgen-Exzesses, dem Kardinalsymptom des PCO-Syndroms, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Ovar und Nebennierenrinde stellen die Hauptorte der weiblichen Androgen-Synthese dar, ihr Beitrag an der Androgen-Überproduktion beim PCOS ist allerdings unklar. Die Rolle anderer Organe wie Leber, Haut etc. (im Weiteren aus Sicht der Steroidorgane Ovar und NNR als „Peripherie“ bezeichnet) für die Pathogenese des PCO-Syndroms wurde bisher weniger beachtet.

Alterationen von Enzymaktivitäten, die für den Cortisol-Metabolismus verantwortlich sind, können zu einem erhöhten Cortisol-Abbau führen. Es existieren mindestens zwei Isoenzyme der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β -HSD), die in den einzelnen Organsystemen (Leber, Niere, Haut, Fettgewebe, u. a.) unterschiedlich verteilt sind. So konvertiert die 11 β -HSD Typ 2 in der Niere das metabolisch aktive Cortisol in das inaktive Cortison, um den Mineralokortikoidrezeptor gegen hohe Cortisolkonzentrationen zu schützen. An diesem Rezeptor kann Cortisol nämlich ebenso wie Aldosteron binden und auf diese Weise eine Hypertonie induzieren. In der Leber katalysiert die 11 β -HSD Typ 1 hauptsächlich die Gegenrichtung und aktiviert Cortisol aus Cortison, der entgegengesetzte Weg von Cortisol zu Cortison ist jedoch ebenfalls möglich. Aber nicht nur die 11 β -HSD, sondern auch die 5 α -Reduktase beteiligt sich am Cortisol-Metabolismus, indem sie das Cortisol zum inaktiven 5 α -Dihydrocortisol umwandelt. Auch hier gibt es zwei Isoenzyme, 5 α -Reduktase Typ 1 und Typ 2. Die 5 α -Reduktase 1 ist ubiquitär exprimiert, während die 5 α -Reduktase 2 hauptsächlich gonadal exprimiert wird, beide Isoenzyme werden hepatisch exprimiert.¹²² Eine gesteigerte Cortisol-Clearance kann daher aus einer veränderten relativen Aktivität der katabolen Enzyme resultieren. Um bei gesteigertem Cortisol-Abbau normale Plasmacortisolspiegel aufrecht zu erhalten, könnte kompensatorisch die ACTH-Ausschüttung erhöht sein und zu adrener Überstimulation mit konsekutivem Androgen-Exzess führen. So wiesen beispielsweise Kondoh et al. erhöhte ACTH-Konzentrationen im Plasma von Frauen mit PCOS nach, allerdings gingen diese auch mit gesteigerter Cortisol-Produktion einher.¹²³ Über diesen Kompensations-Mechanismus lassen sich auch der mit einer Phenytoin-Therapie oder einer Hyperthyreose assoziierte Hirsutismus erklären: Phenytoin induziert den Cortisol-Metabolismus durch verstärkte 6 β -Hydroxylation¹²⁴ und Schilddrüsenhormone steigern die 11 β -HSD-Aktivität.¹²⁵

Der Steroid-Metabolismus bei Patientinnen mit PCO-Syndrom wurde von mehreren Arbeitsgruppen untersucht, allerdings sind die gefundenen Resultate uneinheitlich: Rodin et al. beobachteten bei Frauen mit PCOS eine gesteigerte adrenale Cortisol- und Androgen-Sekretion mit erhöhter Ausscheidung von Androgen-, Cortisol- und C19-Steroid-Metaboliten im Urin. Dabei war das Verhältnis von 11-Oxo- zu 11-Hydroxy-Metaboliten sowohl für Cortisol als auch für Corticosteron bei den PCOS-Frauen signifikant erhöht, ein Phänomen, dass sich durch eine veränderte 11 β -HSD-Aktivität

erklären lässt. Im Gegensatz dazu konnten Rodin et al. hinsichtlich des Quotienten aus 5α - und 5β -reduzierten Steroid-Metaboliten zwischen PCOS und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede finden.¹²⁶

Andere Beobachtungen machte die Arbeitsgruppe um Stewart. Sie konnte bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu gesunden Frauen ein signifikant höheres Verhältnis von 5α - zu 5β -reduzierten Glukokortikoid- und Androgen-Metaboliten nachweisen, was sich mit einer erhöhten 5α -Reduktase-Aktivität gut vereinbaren lässt. Demgegenüber konnten die Untersucher keine erhöhte Konversionsrate von Cortisol zu Cortison bei den PCOS-Patientinnen finden. Damit plädieren Stewart et al. für eine erhöhte 5α -Reduktase-Aktivität als fundamentalen Defekt bei vielen Frauen mit PCOS, da diese Enzymalteration sowohl die gesteigerte DHT-Produktion mit daraus resultierendem Hirsutismus als auch den verstärkten hepatischen Cortisol-Metabolismus gleichzeitig erklärt.⁵⁷ Die aufrechterhaltenen Plasmacortisolspiegel und eine übermäßige Androgen-Produktion ließen sich durch eine kompensatorisch erhöhte ACTH-Sekretion erklären. In der Nachfolgestudie konnten Stewart et al. jedoch keine erhöhten ACTH-Serumkonzentrationen bei Frauen mit PCO-Syndrom nachweisen.¹²⁷

Betrachtet man eine erhöhte Enzymaktivität – sei es nun der 11β -HSD oder der 5α -Reduktase – als dem PCO-Syndrom zugrunde liegenden Defekt, so muss berücksichtigt werden, dass beide Enzyme durch verschiedene Faktoren reguliert werden. So ist beispielsweise bekannt, dass die Aktivität der 5α -Reduktase nicht nur durch Androgene, sondern auch durch genetische Faktoren,¹²⁸ Insulin und das insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor-binding protein (IGF-I/IGFBP)-System¹²⁹ stimuliert werden kann. Auch die Aktivität der 11β -HSD könnte sowohl durch Hyperandrogenämie als auch durch Hyperinsulinämie gesteigert werden. Gegen die Hyperandrogenämie als hochregulierenden Faktor spricht allerdings die Tatsache, dass sich bei gesunden Männern, die physiologischerweise etwa die 10fache Konzentration an Testosteron im Vergleich zu Frauen besitzen, kein erhöhtes Verhältnis von 11-Oxo- zu 11-Hydroxy-Cortisol-Metaboliten nachweisen lässt.¹²⁶

Noch einmal zusammengefasst, bestehen die wesentlichen Ergebnisse unserer Studie aus einer erhöhten Syntheserate an DHT und seinem Hauptmetaboliten ADG nach exogener

DHEA-Gabe, der gleichzeitig gesteigerten Urin-Ausscheidung von dem 5α -reduzierten Androgen-Metaboliten Androsteron sowie der basal signifikant höheren Ausscheidung von 5α -reduzierten Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Metaboliten bei den Frauen mit PCO-Syndrom. Das Verhältnis von 5α - zu 5β -reduzierten Steroid-Metaboliten war allerdings nicht signifikant, möglicherweise aufgrund von beträchtlichen interindividuellen Abweichungen bei den Ausscheidungsraten der Steroid-Metaboliten und kleiner Teilnehmerzahl ($n = 8$).

Diese Beobachtungen lassen sich zu einem gemeinsamen Konzept verbinden: Die Reaktionen werden alle durch das gleiche Enzymsystem, nämlich die 5α -Reduktase, katalysiert, so dass die dargestellten Befunde insgesamt für eine gesteigerte periphere 5α -Reduktase-Aktivität bei Frauen mit PCO-Syndrom sprechen (Abb. 15).

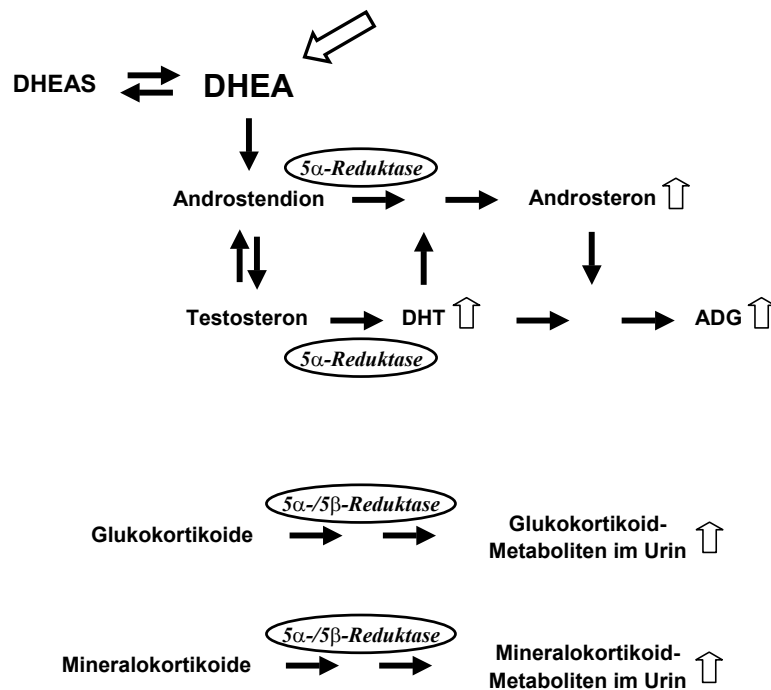


Abbildung 15: Schematische Darstellung der beobachteten Unterschiede zwischen Frauen mit PCOS und gesunden Frauen (Serumsteroiden nach Dexamethason-Vorbehandlung und einer oralen DHEA-Gabe; Urinsteroid-Ausscheidung am Kontrolltag).

Die 5α -Reduktase ist ein Enzym, das in vielen Geweben exprimiert wird. In der Haut konvertiert es Testosteron zu dem potenteren 5α -Dihydrotestosteron, was Erscheinungen

wie Hirsutismus, Akne und Alopezie erklärt. In der Leber ist die 5 α -Reduktase maßgeblich am Glukokortikoid-Metabolismus beteiligt, und erstmals konnte in unserer Studie auch eine erhöhte Ausscheidung an Mineralokortikoid-Metaboliten nachgewiesen werden. Dennoch bleiben die pathophysiologischen Konsequenzen eines vermehrten Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Metabolismus schwer fassbar. Möglicherweise gleichen gesteigerte Syntheseraten an Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden deren schnelleren Abbau aus. Ob der größere Umsatz dieser NNR-Hormone zu einer Zunahme der biologisch wirksamen Rezeptorbindung führt und auf diese Weise Glukosetoleranz und Blutdruck beeinflusst, ist bisher unklar. Da aber Hyperinsulinämie und arterielle Hypertonie sehr häufig mit dem PCO-Syndrom assoziiert sind, wäre diese Theorie durchaus denkbar.

Die aufgezeigten Befunde unterstreichen die Bedeutung der Leber und der Peripherie an der Steroid-Synthese und -Metabolisierung. Durch das ubiquitäre Vorkommen der 5 α -Reduktase-Isoenzyme in Leber, Haut und anderen peripheren Zielzellen für die Androgenwirkung erfolgt hinsichtlich der Pathogenese des polyzystischen Ovar-Syndroms möglicherweise ein Paradigmenwechsel: Die zugrunde liegende Störung ist vermutlich nicht ausschließlich in Ovar und Nebennierenrinde lokalisiert, sondern es scheint sich vielmehr um eine systemische Beeinträchtigung spezifischer Steroid-Biosyntheseschritte zu handeln.

5.5 Klinische Implikation

Wie schon in der Einleitung besprochen, besteht das PCO-Syndrom aus einem Symptomkomplex, dessen einzelne Faktoren individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können.

Ein wichtiges Therapieziel ist die Behandlung der Hyperandrogenämie, die sich klinisch in der Regel durch androgenisierende Erscheinungen an der Haut sowie durch Zyklusstörungen manifestiert. Bisher war eine kausale Therapie nicht möglich, da der Ursprung des Androgen-Exzesses nicht eindeutig geklärt war. Allerdings existieren klinische Erfahrungswerte, die zeigen, dass zumindest in Bezug auf den Hirsutismus Antiandrogene wirksamer sind, als die Suppression der ovariellen oder adrenalen Androgen-Sekretion.⁵⁸ Als Antiandrogene bezeichnet man Substanzen, die die Bindung

von Testosteron und Dihydrotestosteron am Androgenrezeptor kompetitiv inhibieren. Sie beeinflussen daher nicht die Konzentration der zirkulierenden Androgene, sondern hemmen lediglich die periphere Androgenwirkung. Bei den Androgenrezeptor-Blockern unterscheidet man steroidale (z. B. Cyproteronacetat und Chlormadinonacetat) von nicht-steroidalen (beispielsweise Spironolacton und Flutamid) Androgenrezeptor-Blockern.

Sollte sich in weiteren Untersuchungen die Hypothese bestätigen, dass eine verstärkte Aktivität der 5α -Reduktase dem polyzystischen Ovar-Syndrom zugrunde liegt, so könnte man diese Funktionsstörung durch Einsatz von 5α -Reduktase-Hemmern erstmals kausal behandeln. Die periphere Konversion von Testosteron zu Dihydrotestosteron würde vermindert werden, des Weiteren könnte so dem vermutlich gesteigerten Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Abbau entgegengewirkt werden. Damit fiel wiederum die kompensatorisch gesteigerte Synthese der NNR-Hormone weg, was sich günstig auf Glukosestoffwechsel und Blutdruckregulation auswirken könnte.

Finasterid ist der einzige zur Zeit verfügbare 5α -Reduktase-Blocker und wird zur Behandlung der benignen Prostata-Hyperplasie eingesetzt. Als Nebenwirkungen bei Männern sind gelegentlich verminderte Libido und selten Gynäkomastie und Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben worden. In kontrollierten Studien ist Finasterid bei Frauen erfolgreich zur Hirsutismus-Therapie eingesetzt worden.¹³⁰ Allerdings entwickelten die männlichen Nachkommen von mit Finasterid behandelten, schwangeren Ratten ein zwittriges Genitale.⁵⁸ Da dieses Ergebnis möglicherweise auf den Menschen übertragen werden kann, muss bei der Therapie mit 5α -Reduktase-Hemmern eine Antikonzeption gewährleistet sein. Finasterid ist jedoch ein Inhibitor vor allem der gonadalen 5α -Reduktase Typ 2, und die Entwicklung von Inhibitoren der ubiquitär-peripher lokalisierten 5α -Reduktase 1 bzw. von potenten Inhibitoren beider Isoenzyme befindet sich derzeit noch weitgehend im präklinischen Stadium.

6 Zusammenfassung

Die Hyperandrogenämie, Kardinalsymptom des polyzystischen Ovar-Syndroms (PCOS), tritt klinisch meistens in Form von Hirsutismus und/oder Zyklusstörungen mit chronischer Anovulation in Erscheinung. Ovar und Nebennierenrinde stellen die Hauptorte der weiblichen Androgen-Biosynthese dar und galten bisher als Quelle des Androgen-Exzesses. Um den Beitrag der peripheren Steroid-Biosynthese an der Androgen-Produktion zu untersuchen, verwendeten wir eine orale Gabe von Dehydroepiandrosteron (DHEA), dem obligaten Präkursor jeglicher Sexualsteroid-Biosynthese beim Menschen. Unter Suppression der endogenen Steroide analysierten wir die periphere Biokonversion von DHEA zu den Androgenen.

An der prospektiven Studie nahmen acht Frauen mit PCOS im Alter von 21 bis 33 Jahren und einem body mass index von 20 bis 41 kg/m² sowie acht gesunde Frauen, die hinsichtlich Alter und body mass index vergleichbar waren, teil. In drei aufeinander folgenden Menstruationszyklen wurden jeweils in Serum und Sammelurin Steroidprofile bestimmt. Tag 1 diente der Basalwertbestimmung, an den Tagen 2 und 3 erfolgte nach einer viertägigen Vorbehandlung mit Dexamethason (4 x 0,5 mg/d) die Einnahme von Placebo bzw. von 100 mg DHEA.

Gemäß Einschlusskriterien wiesen die Frauen mit PCO-Syndrom am Basaltag deutlich erhöhte Androgenspiegel auf. In beiden Gruppen führte Dexamethason zu einer deutlichen, signifikanten Suppression der zirkulierenden Steroide. Die orale DHEA-Gabe bewirkte in beiden Kollektiven eine ähnliche, signifikante Zunahme der Serumkonzentrationen für DHEA, DHEAS, Androstendion und Testosteron in der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. Allerdings waren nach DHEA-Einnahme die Anstiege bei den PCOS-Frauen für 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) (P < 0,01) und dessen Hauptmetaboliten 5 α -Androstan-3 α ,17 β -diol-17-Glucuronid (ADG) im Serum (P < 0,05) sowie für den 5 α -reduzierten Androgen-Metaboliten Androsteron im Urin (P < 0,05) signifikant höher. Des Weiteren war bei den Frauen mit PCOS eine signifikant erhöhte basale Ausscheidung an 5 α -reduzierten Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Metaboliten im Urin nachweisbar (P < 0,05).

Insgesamt sprechen die erhobenen Befunde für eine erhöhte Aktivität der 5 α -Reduktase bei Frauen mit PCO-Syndrom. Dieses Enzym wird in vielen Geweben exprimiert und

bewirkt beispielsweise in der Haut die Konversion von Testosteron zu 5α -Dihydrotestosteron und in der Leber den Abbau von Cortisol. Damit ergibt sich hinsichtlich der Pathogenese des polyzystischen Ovar-Syndroms eine neue Sichtweise: Es tragen wahrscheinlich nicht nur Ovar und Nebennierenrinde, sondern auch Leber und periphere Zielzellen zu den Steroidveränderungen bei Patientinnen mit PCO-Syndrom bei.

7 Literaturverzeichnis

- 1 **Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-191.
- 2 **Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R.** Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):3078-3082.
- 3 **Nestler JE.** Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil Steril* 1998; 70(5):811-812.
- 4 **Franks S.** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333(13):853-861.
- 5 **Dunaif A, Thomas A.** Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52:401-419.
- 6 **Carmina E, Lobo RA.** Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):1897-1899.
- 7 **Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE.** Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50(1):113-116.
- 8 **Barbieri RL, Ryan KJ.** Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147(1):90-101.
- 9 **Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6):774-800.
- 10 **Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A.** Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38(9):1165-1174.
- 11 **Legro RS, Finegood D, Dunaif A.** A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8):2694-2698.

- 12 **Burchfiel CM, Curb JD, Arakaki R et al.** Cardiovascular risk factors and hyperinsulinemia in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Ann Epidemiol* 1996; 6(6):490-497.

- 13 **Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G.** Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 100(5):1166-1173.

- 14 **Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al.** Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47(10):1643-1649.

- 15 **Azziz R.** Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and molecular defects of insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4085-4087.

- 16 **Birdsall MA, Farquhar CM, White HD.** Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126(1):32-35.

- 17 **Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS.** Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37(2):119-125.

- 18 **Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A.** Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71(8):599-604.

- 19 **Talbott E, Guzick D, Clerici A et al.** Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(7):821-826.

- 20 **Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A.** Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1):165-169.

- 21 **Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C.** Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88(4 Pt 1):554-559.

- 22 **Weiss JM, Ortman O.** Das Karzinomrisiko von Frauen mit Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS). *Gynäkologe* 2002;(35):31-35.

- 23 **Schweiger U, Ortmann O.** Das Syndrom der polyzystischen Ovarien - Neuroendokrinologie, metabolisches Syndrom und psychische Störungen. *Gynäkologe* 2002;(35):36-40.
- 24 **Yen SS, Vela P, Rankin J.** Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30(4):435-442.
- 25 **Franks S.** Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31(1):87-120.
- 26 **Geisthovel F.** [Functional hyperandrogenism--classification, etiology, diagnosis and therapy]. *Ther Umsch* 2002; 59(4):163-173.
- 27 **Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL.** Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16(3):322-353.
- 28 **Axelrod LR, Goldzieher JW.** The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22:431-440.
- 29 **Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA.** Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320(9):559-565.
- 30 **Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z.** Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992; 327(3):157-162.
- 31 **Gadir AA, Khatim MS, Mowafi RS, Alnaser HM, Alzaid HG, Shaw RW.** Hormonal changes in patients with polycystic ovarian disease after ovarian electrocautery or pituitary desensitization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32(6):749-754.
- 32 **Wajchenberg BL, Achando SS, Okada H et al.** Determination of the source(s) of androgen overproduction in hirsutism associated with polycystic ovary syndrome by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. Comparison with the dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(5):1204-1210.
- 33 **Kirschner MA, Jacobs JB.** Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site(s) of androgen overproduction in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33(2):199-209.

- 34 **Lachelin GC, Barnett M, Hopper BR, Brink G, Yen SS.** Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49(6):892-898.
- 35 **Kandee FR, London DR, Butt WR et al.** Adrenal function in subgroups of the PCO syndrome assessed by a long ACTH test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 13(6):601-612.
- 36 **Loughlin T, Cunningham S, Moore A, Culliton M, Smyth PP, McKenna TJ.** Adrenal abnormalities in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(1):142-147.
- 37 **Bardin CW, Hembree WC, Lipsett MB.** Suppression of testosterone and androstenedione production rates with dexamethasone in women with idiopathic hirsutism and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28(9):1300-1306.
- 38 **Lachelin GC, Judd HL, Swanson SC, Hauck ME, Parker DC, Yen SS.** Long term effects of nightly dexamethasone administration in patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55(4):768-773.
- 39 **Rittmaster RS, Thompson DL.** Effect of leuprolide and dexamethasone on hair growth and hormone levels in hirsute women: the relative importance of the ovary and the adrenal in the pathogenesis of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(4):1096-1102.
- 40 **Wilson EA, Erickson GF, Zarutski P, Finn AE, Tulchinsky D, Ryan KJ.** Endocrine studies of normal and polycystic ovarian tissues in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134(1):56-63.
- 41 **Givens JR, Andersen RN, Ragland JB, Wiser WL, Umstot ES.** Adrenal function in hirsutism I. Diurnal change and response of plasma androstenedione, testosterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, LH and FSH to dexamethasone and 1/2 unit of ACTH. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40(6):988-1000.
- 42 **Yen SS, Lasley B, Wang C, Ehara Y.** Steroid modulation of the hypothalamic-pituitary system in the secretion of reproductive hormones. *J Steroid Biochem* 1975; 6(6):1047-1053.
- 43 **Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F.** Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57(5):1320-1329.

- 44 **Weiss JM, Diedrich K, Ortman O.** Die gestörte Gonadotropinsekretion beim Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) und Erklärungsmodelle aus In-vitro-Experimenten. *Gynäkologe* 2002;(35):10-14.
- 45 **Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW.** Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53(5):785-791.
- 46 **Chung BC, Picado-Leonard J, Haniu M et al.** Cytochrome P450c17 (steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase): cloning of human adrenal and testis cDNAs indicates the same gene is expressed in both tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(2):407-411.
- 47 **Voutilainen R, Tapanainen J, Chung BC, Matteson KJ, Miller WL.** Hormonal regulation of P450scc (20,22-desmolase) and P450c17 (17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase) in cultured human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(1):202-207.
- 48 **Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R.** Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(26):1876-1880.
- 49 **Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G.** Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340(17):1314-1320.
- 50 **Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Fortini A, Caruso A, Mancuso S.** Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril* 1992; 58(2):296-301.
- 51 **Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D.** Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(2):361-378.
- 52 **Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, III, McAllister JM.** Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999; 13(6):946-957.
- 53 **Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z.** Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96(2):801-810.

- 54 **Lin D, Black SM, Nagahama Y, Miller WL.** Steroid 17 alpha-hydroxylase and 17,20-lyase activities of P450c17: contributions of serine106 and P450 reductase. *Endocrinology* 1993; 132(6):2498-2506.
- 55 **Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL.** Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(23):10619-10623.
- 56 **Martens JW, Geller DH, Arlt W et al.** Enzymatic activities of P450c17 stably expressed in fibroblasts from patients with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):4338-4346.
- 57 **Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR.** 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990; 335(8687):431-433.
- 58 **Rittmaster RS.** Clinical review 73: Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(9):2559-2563.
- 59 **Azziz R, Ehrmann D, Legro RS et al.** Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4):1626-1632.
- 60 **Franks S, Adams J, Mason H, Polson D.** Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1985; 12(3):605-632.
- 61 **Hull MGR.** The causes of infertility and relative effectiveness of treatment. In: Templeton AA, Drife JO, Hrsg. *Infertility*. London: Springer-Verlag, 1992: 33-62.
- 62 **McKenna TJ.** Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318(9):558-562.
- 63 **Orth D, Kovacs W, DeBold C.** The Adrenal Cortex. In: Wilson J, Foster D, Hrsg. *William Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1992: 489-621.
- 64 **Esteban NV, Yergey AL.** Cortisol production rates measured by liquid chromatography/mass spectrometry. *Steroids* 1990; 55(4):152-158.

- 65 **Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH.** Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59(3):551-555.
- 66 **Alesci S, Bornstein SR.** Intraadrenal mechanisms of DHEA regulation: a hypothesis for adrenopause. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(2):75-82.
- 67 **Huhtaniemi I.** Studies on steroidogenesis and its regulation in human fetal adrenal and testis. *J Steroid Biochem* 1977; 8(5):491-497.
- 68 **Carr BR, Parker CR, Jr., Milewich L, Porter JC, MacDonald PC, Simpson ER.** Steroid secretion by ACTH-stimulated human fetal adrenal tissue during the first week in organ culture. *Steroids* 1980; 36(5):563-574.
- 69 **Albertson BD, Hobson WC, Burnett BS et al.** Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in the hypophysectomized, adrenocorticotropin-replaced chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59(1):13-18.
- 70 **Cutler GB, Jr., Glenn M, Bush M, Hodgen GD, Graham CE, Loriaux DL.** Adrenarche: a survey of rodents, domestic animals, and primates. *Endocrinology* 1978; 103(6):2112-2118.
- 71 **Genazzani AR, Facchinetti F, Pintor C et al.** Proopiomelanocortin-related peptide plasma levels throughout prepuberty and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(1):56-61.
- 72 **Sizonenko PC, Paunier L.** Hormonal changes in puberty III: Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41(5):894-904.
- 73 **Forest MG, de Peretti E, David M, Sempe M.** [Does adrenarche really play a determining role in pubertal development? A study of the dissociations between adrenarche and gonadarche. The failure of dehydroepiandrosterone sulfate treatment in delayed adrenarche]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1982; 43(6):465-495.
- 74 **Breckwoldt M.** Geschlechtsspezifische Funktionen und Störungen. In: Pfeleiderer A, Breckwoldt M, Martius G, Hrsg. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000: 47-77.

- 75 **Arlt W, Justl HG, Callies F et al.** Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(6):1928-1934.
- 76 **Cutler GB, Jr., Davis SE, Johnsonbaugh RE, Loriaux DL.** Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in patients with secondary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49(4):604-609.
- 77 **Yamaji T, Ishibashi M, Takaku F, Itabashi A, Katayama S, Ishii J.** Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in secondary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(3):448-451.
- 78 **Urban MD, Lee PA, Gutai JP, Migeon CJ.** Androgens in pubertal males with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51(4):925-929.
- 79 **Arlt W, Haas J, Callies F et al.** Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):2170-2176.
- 80 **Picado-Leonard J, Miller WL.** Cloning and sequence of the human gene for P450c17 (steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase): similarity with the gene for P450c21. *DNA* 1987; 6(5):439-448.
- 81 **Auchus RJ, Lee TC, Miller WL.** Cytochrome b5 augments the 17,20-lyase activity of human P450c17 without direct electron transfer. *J Biol Chem* 1998; 273(6):3158-3165.
- 82 **Moghissi E, Ablan F, Horton R.** Origin of plasma androstenediol glucuronide in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59(3):417-421.
- 83 **Giagulli VA, Verdonck L, Giorgino R, Vermeulen A.** Precursors of plasma androstane. *J Steroid Biochem* 1989; 33(5):935-940.
- 84 **Corpechot C, Robel P, Axelson M, Sjovall J, Baulieu EE.** Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78(8):4704-4707.
- 85 **Compagnone NA, Bulfone A, Rubenstein JL, Mellon SH.** Steroidogenic enzyme P450c17 is expressed in the embryonic central nervous system. *Endocrinology* 1995; 136(11):5212-5223.
- 86 **Zwain IH, Yen SS.** Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology* 1999; 140(2):880-887.

- 87 **Zwain IH, Yen SS.** Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. *Endocrinology* 1999; 140(8):3843-3852.
- 88 **Compagnone NA, Mellon SH.** Dehydroepiandrosterone: a potential signalling molecule for neocortical organization during development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(8):4678-4683.
- 89 **Bergeron R, de Montigny C, Debonnel G.** Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: effects mediated via sigma receptors. *J Neurosci* 1996; 16(3):1193-1202.
- 90 **Majewska MD, Demirgoren S, Spivak CE, London ED.** The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. *Brain Res* 1990; 526(1):143-146.
- 91 **Demirgoren S, Majewska MD, Spivak CE, London ED.** Receptor binding and electrophysiological effects of dehydroepiandrosterone sulfate, an antagonist of the GABAA receptor. *Neuroscience* 1991; 45(1):127-135.
- 92 **Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC et al.** Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341(14):1013-1020.
- 93 **Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA et al.** Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4650-4656.
- 94 **Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A et al.** Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4):646-649.
- 95 **Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR.** Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999; 45(12):1533-1541.
- 96 **Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G et al.** Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Urology* 1999; 53(3):590-594.
- 97 **Svec F, Porter JR.** The actions of exogenous dehydroepiandrosterone in experimental animals and humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 218(3):174-191.

- 98 **McLachlan JA, Serkin CD, Bakouche O.** Dehydroepiandrosterone modulation of lipopolysaccharide-stimulated monocyte cytotoxicity. *J Immunol* 1996; 156(1):328-335.
- 99 **Delpedro AD, Barjavel MJ, Mamdouh Z, Bakouche O.** Activation of human monocytes by LPS and DHEA. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18(2):125-135.
- 100 **Daynes RA, Dudley DJ, Araneo BA.** Regulation of murine lymphokine production in vivo. II. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells. *Eur J Immunol* 1990; 20(4):793-802.
- 101 **Straub RH, Konecna L, Hrach S et al.** Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(6):2012-2017.
- 102 **Schmidt M, Kreutz M, Loffler G, Scholmerich J, Straub RH.** Conversion of dehydroepiandrosterone to downstream steroid hormones in macrophages. *J Endocrinol* 2000; 164(2):161-169.
- 103 **Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch K et al.** Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial. *Fertil Steril* 1998; 70(1):107-110.
- 104 **Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS.** The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(4):421-432.
- 105 **Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS.** Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(6):1360-1367.
- 106 **Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F.** Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *J Endocrinol* 1996; 150 Suppl:S43-S50.

- 107 **Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, Allen S, Krause G.** Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5):1527-1533.
- 108 **Arlt W, Callies F, Koehler I et al.** Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4686-4692.
- 109 **Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM.** Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(5):561-568.
- 110 **Yen SS, Morales AJ, Khorram O.** Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 774:128-142.
- 111 **Callies F, Fassnacht M, van Vlijmen JC et al.** Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency: effects on body composition, serum leptin, bone turnover, and exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):1968-1972.
- 112 **Baulieu EE, Thomas G, Legrain S et al.** Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(8):4279-4284.
- 113 **Ferriman D, Gallwey JD.** Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
- 114 **Shackleton CH.** Mass spectrometry in the diagnosis of steroid-related disorders and in hypertension research. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45(1-3):127-140.
- 115 **Mowszowicz I, Melanitou E, Doukani A, Wright F, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P.** Androgen binding capacity and 5 alpha-reductase activity in pubic skin fibroblasts from hirsute patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56(6):1209-1213.
- 116 **Serafini P, Ablan F, Lobo RA.** 5 alpha-Reductase activity in the genital skin of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(2):349-355.
- 117 **Paulson RJ, Serafini PC, Catalino JA, Lobo RA.** Measurements of 3 alpha,17 beta-androstane diol glucuronide in serum and urine and the correlation with skin 5 alpha-reductase activity. *Fertil Steril* 1986; 46(2):222-226.

- 118 **Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R.** Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(2):393-397.
- 119 **Serafini P, Lobo RA.** Increased 5 alpha-reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1985; 43(1):74-78.
- 120 **Kuttenn F, Mowszowicz I, Schaison G, Mauvais-Jarvis P.** Androgen production and skin metabolism in hirsutism. *J Endocrinol* 1977; 75(1):83-91.
- 121 **Falsetti L, Rosina B, De Fusco D.** Serum levels of 3alpha-androstanediol glucuronide in hirsute and non hirsute women. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(4):421-424.
- 122 **Wilson JD, Griffin JE, Russell DW.** Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev* 1993; 14(5):577-593.
- 123 **Kondoh Y, Uemura T, Ishikawa M, Yokoi N, Hirahara F.** Classification of polycystic ovary syndrome into three types according to response to human corticotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1999; 72(1):15-20.
- 124 **Werk EE, Jr., MacGee J, Sholiton LJ.** Effect of diphenylhydantoin on cortisol metabolism in man. *J Clin Invest* 1964; 43:1824-1835.
- 125 **Zumoff B, Bradlow HL, Levin J, Fukushima DK.** Influence of thyroid function on the in vivo cortisol in equilibrium cortisone equilibrium in man. *J Steroid Biochem* 1983; 18(4):437-440.
- 126 **Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R.** Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med* 1994; 330(7):460-465.
- 127 **Stewart PM, Penn R, Holder R, Parton A, Ratcliffe JG, London DR.** The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38(4):387-391.
- 128 **Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV.** A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63(3):478-486.

- 129 **Lobo RA.** Hirsutism in polycystic ovary syndrome: current concepts. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(4):817-826.
- 130 **Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA.** A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(1):233-238.

Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich Frau Priv.-Doz. Dr. med. Wiebke Arlt und Herrn Prof. Dr. med. Bruno Allolio für die Überlassung des Forschungsthemas und die kompetente Anleitung sowie für die positive Arbeitsatmosphäre in der Endokrinologischen Forschungsgruppe der Universitätsklinik Würzburg aussprechen.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Martin Faßnacht, für die wertvollen Diskussionen, die vielen praktischen Tipps und die kontinuierliche Motivierung, mit denen er mir selbst über teilweise große räumliche Distanz stets zur Seite gestanden hat.

Mein großer Dank gilt selbstverständlich auch den Teilnehmerinnen dieser Studie, die durch ihre bereitwillige und zuverlässige Mitarbeit wesentlich zum reibungslosen praktischen Ablauf beigetragen haben.

Für die Überlassung der Arbeitsmaterialien danke ich der Endokrinologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, für die labortechnische Anleitung und die freundliche Zusammenarbeit möchte ich mich bei den medizinisch-technischen Assistentinnen des Endokrinologischen Labors bedanken.

Helge Züllich danke ich herzlich für das Korrekturlesen meines Manuskriptes und die vielen hilfreichen Anregungen.

Lebenslauf

Name		Nadine Schlenz
Geburtsdatum		30. September 1975
Geburtsort		Basel
Staatsangehörigkeit		deutsch
Familienstand		ledig
Schulbildung	8/82-7/86	Grundschule in Karben
	8/86-7/95	St.-Lioba-Gymnasium, Bad Nauheim
	6/95	Abitur
Hochschulausbildung	5/96-11/02	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
	3/98	Ärztliche Vorprüfung
	3/99	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	9/01	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr	10/01-2/02	Chirurgie Spital Bülach, Bülach, Schweiz
	2/02-6/02	Gynäkologie und Geburtshilfe Sanitätsbetrieb Brixen, Brixen, Italien
	6/02-9/02	Innere Medizin Medizinische Universitätsklinik, Würzburg
	11/02	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufliche Tätigkeit	2/03-8/04	Ärztin im Praktikum am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
	seit 8/04	Assistenzärztin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck