J. Gynäkol. Endokrinol. CH 2022 · 25:131–135
https://doi.org/10.1007/s41975-022-00261-z
Angenommen: 22. August 2022
Online publiziert: 9. September 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Gazal Radner
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

Funktionelle Androgenisierung der Frau – Einteilung, Diagnostik und Therapieoptionen

Der Begriff Androgenisierung beschreibt die sero- oder phänotypische Veränderung eines weiblichen Individuums zu typischerweise männlich orientierten Charakteristika. Beispiele hierfür sind Hirsutismus, Alopezie, Akne oder Erhöhung des Serumspiegels von Androgenen. Differenzialdiagnostisch müssen verschiedene mögliche Ursachen in Betracht gezogen werden. Die Androgenisierung wird grundsätzlich ätiologisch in 3 Bereiche unterteilt [1]:

A. Funktionelle Androgenisierung (FA)
B. Tumoröse Androgenisierung (androgenproduzierende Tumoren)
C. Pharmakologische Androgenisierung (z. B. Einnahme von Anabolika; [2, 3])

Zur Diagnostik der Androgenisierung gehören Anamnese, körperliche Untersuchung, bildgebende Untersuchung (i. d. R. Vaginalsonographie) und Labordiagnostik.

Folgende Werte sollten im Rahmen der Labordiagnostik bestimmt werden: LH/FSH, TSH, Prolaktin, Östradiol, Gesamttestosteron, DHEAS, 17-OH-Progesteron [4]. Hierbei sollte auf eine frühfollikuläre Bestimmung der Werte geachtet werden. Bei Patientinnen mit Testosteronspiegeln > 1,5–2,0 ng/ml und/oder DHEAS-Spiegeln > 7 µg/ml muss an die Möglichkeit eines androgenproduzierenden Tumors gedacht werden [5]. Bei erhöhten Serumspiegeln von 17-OH-Progesteron muss zur weiteren Differenzierung und zum Ausschluss eines adrenogenitalen Syndroms (AGS) ein ACTH-Test durchgeführt werden.

Da es sich bei der funktionellen Androgenisierung um die häufigste Form handelt, soll im Folgenden näher darauf eingegangen werden.

Funktionelle Androgenisierung

Mit dem Begriff funktionelle Androgenisierung wird eine Gruppe komplexer endokriner Störungen beschrieben. Zur genaueren Klassifikation wird die funktionelle Androgenisierung in 5 Untergruppen unterteilt, wobei grundlegend zwischen der funktionellen kutanen Androgenisierung (FCA) und dem funktionell androgenisierenden Syndrom unterschieden werden muss [3]. Die Unterteilung der funktionellen Androgenisierung hilft zudem, das häufig zugrunde liegende polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) in seinen verschiedenen Ausprägungen zu differenzieren.

Funktionelle kutane Androgenisierung (FCA)

Bei der FCA handelt es sich um eine Androgenisierungserscheinung, die sich hauptsächlich auf die Haut beschränkt. Symptome wie Hirsutismus, Akne und Alopezie werden beschrieben. Die Symptome können einzeln oder kombiniert auftreten [6].

Molekularbiologische Untersuchungen haben ergeben, dass hier intrakutane molekulargenetische Dysregulationen an den Haarfollikeln und Talgdrüsen die Ursache sind [7]. In der Regel handelt es sich um Patientinnen mit regelmässigen Menstruationszyklen und normalen Hormonwerten [1]. Therapeutisch finden topische und systemische Behandlungsverfahren Anwendung. Auch kombinierte Therapieverfahren kommen zum Einsatz [8]. Zur Behandlung des Hirsutismus gelten Photoepilation und die Anwendung von Eflornithin als Therapie der ersten Wahl [9].

Funktionell androgenisierendes Syndrom (FAS)

FAS I

Das FAS I umfasst Androgenisierungserscheinungen bei schlanken Frauen mit PCOS ohne metabolische Beeinträchtigung. Man spricht auch von einer ausschliesslich ovariellen Androgenisierung. Die Patientinnen beklagen kutane Androgenisierungserscheinungen, Zyklusunregelmässigkeiten im Sinne von Oligo- oder Amenorrhö und Sterilität. Die Patientinnen zeigen zudem in der Sonographie häufig vergrösserte polyfollikuläre Ovarien [10]. Laborchemisch zeigen diese Patientinnen einen erhöhten LH/FSH-Quotienten, eine Hypertestosteronämie bei normalen 17-OH-Progesteron-Werten [1]. Bei der Therapieempfehlung sollte zwischen Pa-

Abkürzungen

AGS	Adrenogenitales Syndrom
FA	Funktionelle Androgenisierung
FAS	Funktionelles androgenisierendes Syndrom
FCA	Funktionelle kutane Androgenisierung
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom

tientinnen mit und ohne Kinderwunsch unterschieden werden.

Therapiemöglichkeiten bei Patientinnen ohne Kinderwunsch

Bei Wunsch nach Kontrazeption kommen häufig orale Kontrazeptiva mit antiandrogener Gestagenkomponente zum Einsatz, da diese eine Mitbehandlung der kutanen Erscheinungen möglich machen [1]. Sollte kein Wunsch nach Kontrazeption bestehen oder die Patientin Vorbehalte gegenüber oralen Kontrazeptiva haben, kann alternativ ab einer Endometriumdicke von > 5 mm alle 90 Tage eine 12-tägige Gestagentherapie zur Endometriumtransformation durchgeführt werden, z. B. mit Chlormadinonacetat 2 mg [11].

Zur Behandlung der kutanen Androgenisierungserscheinungen kommen wie bereits oben beschrieben topische und systemische Therapieoptionen infrage.

Therapiemöglichkeiten bei Patientinnen mit Kinderwunsch

Letrozol. Letrozol ist ein Aromataseinhibitor und Mittel der ersten Wahl zur Ovulationsinduktion bei Patientinnen mit PCOS. Obwohl die Wirksamkeit von Letrozol wissenschaftlich erwiesen ist, müssen die Patientinnen über den „off label use" aufgeklärt werden [12].

Clomifen. Clomifen ist ein Antiöstrogen und galt vor Anwendung von Letrozol lange als Stimulationsmedikament der ersten Wahl bei PCOS-Patientinnen. Allerdings konnten im Vergleich zu Letrozol niedrigere Schwangerschaftsraten dokumentiert werden [12, 13].

Gonadotropine. Gonadotropine (z. B. rekombinantes FSH) können bei fehlender Wirksamkeit der o. g. oralen Stimulationsmedikamente angewendet werden [1]. Um eine Überstimulation oder die Entstehung von Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden, sollte mit einer niedrig dosierten Stimulation begonnen werden [12].

FAS II

Das FAS II umfasst das „late onset" adrenogenitale Syndrom (AGS), bei dem der Ursprung der Hyperandrogenämie adrenal bedingt ist. Beim AGS handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbbare Erkrankung. Man unterscheidet die klassische von der nichtklassischen Form, auch „late onset" AGS genannt. Bei der klassischen Form kommt es bereits im Säuglingsalter zur Diagnosestellung, wohingegen die nichtklassische Form aufgrund der geringeren Ausprägung häufig erst später im Leben diagnostiziert wird [14].

Typischerweise kommt es bei diesen Patientinnen zu erhöhten Testosteron- oder DHEAS-Spiegeln. Metabolische Störungen liegen nicht vor. Der LH/FSH-Quotient ist nicht erhöht [1].

Zur Diagnosestellung wird bei serologischer Hyperandrogenämie das 17-OH-Progesteron bestimmt. Sollten sich erhöhte Serumspiegel zeigen, ist ein ACTH-Test indiziert, wobei sich bei Patientinnen mit „late onset" AGS ein Anstieg des 17-OH-Progesteron zeigt [15].

Während bei Kindern die Glukokortikoidsubstitution therapeutisch im Vordergrund steht, wird bei Patientinnen mit „late onset" AGS der Schwerpunkt auf die Behandlung der Androgenisierungserscheinung und die Zyklusregulation gelegt. Hierbei finden beispielsweise orale Kontrazeptiva Anwendung. Bei Kinderwunschpatientinnen kann eine Stimulationsbehandlung erforderlich sein [14]. Bei nachgewiesener Erkrankung sollte eine humangenetische Beratung und Testung des Partners empfohlen werden [1].

FAS III

In der Gruppe des FAS III werden PCOS-Patientinnen mit metabolischer Kompo-

Zusammenfassung · Résumé

J. Gynäkol. Endokrinol. CH 2022 · 25:131–135 https://doi.org/10.1007/s41975-022-00261-z
© Der/die Autor(en) 2022

G. Radner

Funktionelle Androgenisierung der Frau – Einteilung, Diagnostik und Therapieoptionen

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die funktionelle Androgenisierung der Frau und ihre Einteilung dargestellt. Bei der funktionellen Androgenisierung handelt es sich um eine Gruppe komplexer endokriner Störungen, zu denen das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) und das „late onset" adrenogenitale Syndrom (AGS) gehören. Man unterscheidet die funktionelle kutane Androgenisierung vom funktionell androgenisierenden Syndrom. Die Darstellung der verschiedenen Formen der funktionellen Androgenisierung kann Hilfestellung bei der Diagnostik und Therapie der heterogenen und komplexen Erkrankungsbilder leisten. Insbesondere in der Behandlung des PCOS kann hiermit gezielter auf die verschiedenen Symptombereiche eingegangen werden.

Schlüsselwörter

Endokrine Störung · Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) · Adrenogenitales Syndrom (AGS) · Akne · Hirsutismus

Androgénisation fonctionnelle chez la femme: classification, diagnostic et options thérapeutiques

Résumé

Ce travail décrit l'androgénisation fonctionnelle et sa classification chez la femme. L'androgénisation fonctionnelle est un groupe de troubles endocriniens complexes incluant le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et le syndrome adrénogénital de «late onset». On distingue l'androgénisation cutanée fonctionnelle du syndrome d'androgénisation fonctionnelle. La description des différentes formes d'androgénisation fonctionnelle peut faciliter le diagnostic et le traitement des situations pathologiques hétérogènes et complexes. En particulier le traitement du SOPK peut ainsi viser spécifiquement les différents types de symptômes.

Mots clés

Trouble endocrinien · Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Syndrome adrénogénital (AGS) · Acné · Hirsutisme

Hier steht eine Anzeige.

Springer

nente zusammengefasst. Bei den Patientinnen findet sich neben den klassischen Androgenisierungserscheinungen häufig ein erhöhter BMI. Zudem liegt ein gestörter Insulin-/Glukosemetabolismus vor [10]. Sonographisch zeigen sich polyfollikuläre Ovarien. Serologisch zeigen sich ein erhöhter LH/FSH-Quotient, eine Hyperandrogenämie, wobei vor allem das Testosteron erhöht ist, und ein erniedrigtes SHBG [1, 16].

Therapieoptionen

Neben den unter FAS I bereits aufgezeigten Therapieoptionen bei Patientinnen mit und ohne Kinderwunsch finden beim FAS III nachfolgende Therapieoptionen Anwendung.

Lebensstilmodifikation. Die Lebensstilmodifikation ist Grundlage der Therapie. Dazu gehören eine moderate Kalorienreduktion, ausgewogene Ernährung und körperliche Bewegung [17]. Hierbei sollte die Patientin messbare Ziele formulieren, die in einem realistischen Zeitrahmen erreicht werden können.

Medikamentöse Therapie. *Metformin.* Sollte eine Lebensstilmodifikation allein nicht ausreichen, kann eine medikamentöse Therapie indiziert sein. Metformin findet häufig Anwendung, um die Gewichtsreduktion weiter zu unterstützen, eine mögliche Insulinresistenz zu behandeln und den Androgenspiegel zu senken [9]. Metformin senkt die Androgenproduktion der Thekazellen durch Hemmung des PI3K/Akt-Signalwegs [18]. Metformin wird für diese Indikation im „off label use" verwendet, eine einschleichende Dosierung wird empfohlen.

Liraglutid. Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon mit Zulassung zur Gewichtsreduktion. Studien konnten zeigen, dass eine Behandlung mit Liraglutid in Kombination mit Metformin und Lebensstilveränderung zu einem signifikanten Gewichtsverlust bei übergewichtigen Patientinnen mit PCOS geführt hat [19].

FAS IV

Bei einigen Patientinnen ist eine eindeutige Zuordnung der Ursache der Androgenisierung nicht möglich. Diese Patientinnen werden unter dem FAS IV zusammengefasst. Bei diesen Patientinnen liegen häufig Kombinationen aus FCA (funktionelle kutane Androgenisierung), Adipositas und Hyperinsulinämie vor, die eine klare Einteilung nicht möglich machen [1]. Erkrankungen mit einem ähnlichen Symptomkomplex müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Die Wahl der Therapie richtet sich nach der führenden Symptomatik.

Fazit für die Praxis

Für die gynäkologische Praxis gewinnt die Diagnostik und Therapie des PCOS zunehmend an Bedeutung. Die Unterteilung der funktionellen Androgenisierung in ihre Untergruppen kann helfen, das heterogene Bild des PCOS und anderer mit einer Androgenisierung einhergehender Erkrankungen besser zu verstehen, um die individuell notwendige Diagnostik und Therapie einzuleiten. Die Einteilung kann zudem helfen, eine zu häufige Diagnosestellung des PCOS zu vermeiden. Insbesondere bei jungen Patientinnen mit FCA könnte aufgrund der altersentsprechend polyfollikulären Ovarien eine Fehldiagnose gestellt werden. Daher ist neben der Anamnese und der klinischen Beurteilung der Patientin eine Labordiagnostik unverzichtbar. Eine interdisziplinäre Behandlung der Patientinnen zusammengesetzt aus Gynäkologie, Endokrinologie und Dermatologie kann in einigen Fällen erforderlich und nützlich sein. Generell sollte man es vermeiden, den Patientinnen ein unnötiges Krankheitsgefühl zu vermitteln, und gerade im Hinblick auf einen möglichen Kinderwunsch motivierend auf die Patientinnen einwirken.

Korrespondenzadresse

Dr. Gazal Radner
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7, Haus 15, 60590 Frankfurt am Main, Deutschland
gazal.radner@kgu.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Radner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Ahrendt H, Buhling KJ (2006) Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. J Reprod Med Endocrinol 1:194–201
2. Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J, Rohde A, Geisthövel F (2006) Frauenheilkunde. Fortpflanzungsmedizin Geburtsmedizin Onkologie Psychosomatik
3. Geisthövel F, Rabe T (2007) The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS)—an extended critical analysis. Reprod Biomed Online 14:522–535. https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60902-9
4. von Wolff M (2013) Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
5. Ludwig M (2012) Gynäkologische Endokrinologie
6. Paus R, Cotsarelis G (1999) The biology of hair follicles. N Engl J Med 341(7):491–497
7. Magdolen U, Luther T, Magdolen V, Beckmann MW, Fasching PA, Dall P, Krüssel J-S, Niederacher D (2001) Molekulare Medizin in der Frauenheilkunde: Diagnostik und Therapie
8. Leyden JJ (2003) A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 49:200–210. https://doi.org/10.1067/S0190-9622(03)01154-X
9. Al Wattar BH, Fisher M, Bevington L, Talaulikar V, Davies M, Conway G et al (2021) Clinical practice guidelines on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and quality assessment study. J Clin Endocrinol

Metab 106:2436–2446. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab232
10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 81:19–25. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
11. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L et al (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 110:364–379. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
12. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L et al (2019) Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. Hum Reprod 2019(1):hoy21. https://doi.org/10.1093/hropen/hoy021
13. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P et al (2015) Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility. N Engl J Med 373:1230–1240. https://doi.org/10.1056/nejmoa1414827
14. Livadas S, Bothou C (2019) Management of the female with non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): a patient-oriented approach. Front Endocrinol (Lausanne) 10:366. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00366
15. Lehnert H (2010) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel
16. Geisthövel F, Geisthövel M (2019) Diagnostics of androgenization exemplified by "functional androgenization syndrome III" (≈"PCOS"). Gynäkologe 52:808–818. https://doi.org/10.1007/s00129-019-04522-0
17. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ (2003) Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88:812–819. https://doi.org/10.1210/jc.2002-020815
18. Ye W, Xie T, Song Y, Zhou L (2021) The role of androgen and its related signals in PCOS. J Cell Mol Med 25:1825–1837. https://doi.org/10.1111/jcmm.16205
19. Rasmussen CB, Lindenberg S (2014) The effect of liraglutide on weight loss in women with polycystic ovary syndrome: an observational study. Front Endocrinol (Lausanne) 5:5–10. https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00140

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

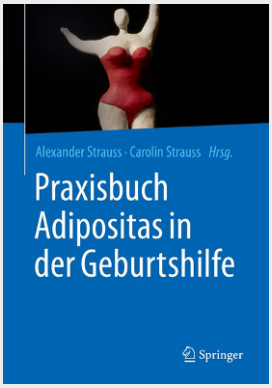
Buchbesprechung

Alexander Strauss, Carolin Strauss (Hrsg.)

Praxisbuch Adipositas in der Geburtshilfe

Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2022, 1. Auflage, 317 S., 16 Abb., (ISBN: *978-3-662-61905-6*), Softcover 59,99 EUR

Bei diesem Buch handelt es sich um das erfolgreiche Projekt einer Viel-Autoren-Kooperation zur Adipositas, einem der aktuell wichtigsten übergreifenden Themata insbesondere der Geburtshilfe.



Die sehr übersichtliche Gliederung zeigt, dass es sich um eine 360° Betrachtung handelt mit Einbezug von prä- und perikonzeptionellen Fragestellungen, über Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bis ins weitere Leben der Mutter einerseits sowie von multiplen Aspekten, die das Kind intrauterin, peripartal und postnatal betreffen andererseits bis hin zur intrauterinen Prägung.

Auch wenn jedes der Kapitel von Kennern der Materie gestaltet wurde, ist die Gemeinsamkeit der Zusammenhalt des Werks durch die Herausgeber unübersehbar; es erscheint wie aus einer Feder zu stammen.

Die Texte sind leicht lesbar und durch multiple informative Graphiken didaktisch eindrücklich gestaltet, und insbesondere die Zwischenzusammenfassungen erleichtern das Themen-Hopping je nach Fragestellung.

Angesichts der aktuellen Flut an widersprüchlichen und praxis-irrelevanten Informationen kann man sich hier auf ein praxisorientiertes gefiltertes Wissen verlassen, dem man zunächst einmal folgen kann, auch wenn im Einzelfall noch Unterfragen offen bleiben sollten, wie z.B. diejenige nach Überwachung der Schwangerschaft und insbesondere des Fetus angesichts der bariatrisch in einen Hungerzustand operierten Mutter. Das ist ein Spezialfeld jenseits eines derartigen Buches. Hier sind die Teams zum interdisziplinären Thema, die Subspezialisten insbesondere für das Leben nach der Operation einzubeziehen.

Zweifellos würde es sich für jede in der Geburtshilfe tätige Person lohnen, das gesamte Werk zu lesen, doch eignet sich das Buch ebenso als lexikalisches Rückgrat für einzelne Fragestellungen. Damit sollte dieses umfassende Buch zur Volksseuche Adipositas in der Geburtshilfe neben anderen Standard-Nachschlagewerken in Praxis und Klinik jederzeit greifbar sein.

K. Vetter (Berlin)