

Sabine Johanna Scheffer  
Dr. med.

## **Das Syndrom der polycystischen Ovarien – Bedeutung zweier genetischer Polymorphismen in den Genen LHB und CYP11A**

Geboren am 05.09.1974 in Dortmund  
Reifeprüfung am 10.06.1994 in Kassel  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2002/2003  
Physikum am 10.09.1997 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 06.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. U. Schwabe

Eine der häufigsten endokrinen Störungen bei Frauen ist das PCO-Syndrom. Es wird für einen Großteil der Fälle von Infertilität verantwortlich gemacht. Weitere Symptome umfassen Hyperandrogenämie, Hirsutismus, Alopezie und Akne, polycystische Ovarien, Oligo-Amenorrhoe, erhöhte LH-Serumspiegel bzw. ein erhöhtes Verhältnis von LH zu FSH und ein sogenanntes metabolisches Syndrom mit Adipositas, Dyslipoproteinämie, Hyperinsulinämie und peripherer Insulinresistenz bis hin zum Diabetes mellitus Typ II. Wie genau das PCO-Syndrom diagnostiziert werden soll, darüber herrscht jedoch genauso wenig Einigkeit wie darüber, welche Pathogenese der Entstehung der Symptome zugrunde liegt.

Seit längerem wird ein genetischer Hintergrund des Syndroms diskutiert, da eine familiäre Häufung der Symptome beobachtet wurde. In unserer Studie sollte der Einfluss zweier Kandidatengene untersucht werden. Es handelt sich dabei um das Gen für die  $\beta$ -Kette des gonadotropen Hormons LH, in dem zwei Punktmutationen untersucht wurden, und um die Promoterregion des Gens CYP11A, das für das cholesterol side chain cleavage-Enzym codiert, ein Schrittmacherenzym der Steroidbiosynthese. Hierzu wurden Blutproben von 208 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik molekulargenetisch untersucht, außerdem wurden klinische und biochemische Daten dieser Frauen retrospektiv evaluiert.

Für verschiedene Genotypen in der Promoterregion des Gens CYP11A wurden keine Einflüsse auf den Phänotyp oder hormonelle Parameter der Patientinnen gefunden. Lediglich der Serumspiegel von 17-Hydroxypregnenolon nach Stimulation durch ACTH war bei Frauen mit Genotyp „214+“ sowie „214 homozygot“ niedriger als bei Frauen mit Genotyp „214-“. Ebenso zeigten Frauen mit Genotyp „214 heterozygot“ einen höheren Body Mass Index als solche mit Genotyp „214-“. Hierbei scheint es sich jedoch um Verfälschungen durch zu kleine Untersuchungsgruppen zu handeln, da ein Vergleich mit anderen Parametern keine schlüssige Erklärung zulässt und die genannten Einflüsse auch bei in der Literatur untersuchten Patientinnen bisher nicht beschrieben wurden.

Die Punktmutationen Trp8Arg und Thr15Ile im LHB-Gen zeigten keinerlei Einfluss auf die von uns untersuchten klinischen oder biochemischen Befunde der Patientinnen. Die Prävalenz der Mutationen in unserer Untersuchungsgruppe (13,9%) ähnelt den in der Literatur genannten Daten weitestgehend, von Populationen mit deutlich höherer (bis zu 53,3%) oder geringerer (bis zu 0%) Prävalenz abgesehen. Höhere Prävalenzen wurden zum Beispiel mehrfach in Finnland beschrieben, seltener scheint die Mutation in Südamerika vorzukommen.

Unsere Daten sprechen gegen eine Beteiligung der untersuchten genetischen Polymorphismen an der Pathogenese des PCO-Syndroms. Aufgrund der Komplexität dieses Krankheitsbildes lässt sich ein Einfluss jedoch letztendlich nicht ausschließen.

Für verschiedene Symptome des PCO-Syndroms konnten wir postulierte Zusammenhänge bestätigen. So deuten sowohl Zyklusstörungen als auch die mit ihnen assoziierten polycystisch veränderten Ovarien auf eine Funktionsstörung der Ovarien hin, die sich in veränderten Serumspiegeln der Steroidhormone (z.B. 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesteron, Androstendion, Testosteron) zeigt. Als Ursache hierfür kommen hypothalamisch-hypophysäre Veränderungen in Betracht, denn die LH-Serumspiegel sind bei diesen Patientinnen erhöht. Eine adrenale Pathogenese der Symptome kann nach unseren Daten ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Bei übergewichtigen Frauen scheint die erhöhte Körperfettmasse eine wichtige Rolle für die Entwicklung der Hyperandrogenämie und ovariellen Funktionsstörung zu spielen. Dies kann an der Beteiligung des Fettgewebes am Stoffwechsel der Steroidhormone liegen oder an einer peripheren Insulinresistenz, in deren Folge sich eine Hyperinsulinämie entwickelt. Insulin wiederum hat LH-ähnliche Wirkungen am Ovar.

Wie in dieser Arbeit ausführlich diskutiert wurde, kann ein besseres Verständnis der Pathogenese des PCO-Syndroms nur durch die Untersuchung von sehr sorgfältig ausgewählten Patientinnengruppen erreicht werden. Eine fundierte Unterteilung des Syndroms in Krankheiten verschiedener Ätiologie ist sowohl aus wissenschaftlichen wie auch aus therapeutischen Gründen anzustreben.

In zukünftigen Studien sollten möglichst viele hormonelle und klinische Symptome genau erfasst und untersucht werden, im Falle untersucherabhängiger Diagnostik wie Ultraschall oder Einschätzung des Schweregrades von Hirsutismus, Akne oder Alopezie sollte die Anzahl der untersuchenden Personen möglichst gering gehalten werden bei gleichzeitig hoher Anzahl von Patientinnen. Solche Bedingungen kann eine retrospektiv durchgeführte Studie wie die unsere kaum erfüllen, darum ist zu fordern, dass hier sorgfältig geplante prospektive Studien mit großen Fallzahlen durchgeführt werden. Angesichts der Häufigkeit der Symptomatik und der Bedeutung für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch, aber auch hinsichtlich der noch wenig bekannten metabolischen Auswirkungen des Krankheitskomplexes mit möglicherweise schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen erscheint dieser Aufwand gerechtfertigt.