

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und
Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Androgenserumkonzentrationen, polyzystische Ovarien
und internistische Komorbidität bei Frauen mit einer
Borderline Persönlichkeitsstörung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia-Maleen Kronsbein
aus Marburg a.d. Lahn

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. Ion-George Anghelescu
 2. Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger
 3. Priv.-Doz. Dr. med. Peter Neu

Datum der Promotion: 3. September 2010

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	9
1 EINLEITUNG	10
1.1 DIE BORDERLINE PERSÖNLICHKEITSSTÖRUNG.....	10
1.1.1 <i>Charakteristik und Diagnostik</i>	11
1.1.2 <i>Ätiologie und Genese</i>	12
1.1.3 <i>Neurobiologie</i>	12
1.1.4 <i>Komorbidität in der Borderline Persönlichkeitsstörung</i>	13
1.2 METABOLISCHES SYNDROM UND ANDROGENMETABOLISMUS	15
1.2.1 <i>Definition des Metabolischen Syndroms</i>	15
1.2.2 <i>Rolle des viszeralen Fettgewebes</i>	16
1.2.3 <i>Das Polyzystische Ovarialsyndrom</i>	17
1.3 ANDROGENE UND PSYCHOPATHOLOGISCHE MERKMALE.....	22
1.3.1 <i>„Challenge-Hypothese“: Wechselwirkung zwischen Testosteron und Aggressivität</i>	22
1.3.2 <i>Impulsivität und Aggressivität bei der BPS</i>	24
1.3.3 <i>Major Depression und Testosteron</i>	25
1.4 ANDROGENE BEI DER FRAU	26
1.4.1 <i>Überblick über die Androgene bei der Frau</i>	26
1.4.2 <i>Funktion der Androgene bei der Frau</i>	26
1.4.3 <i>Produktion der weiblichen Androgene</i>	28
1.4.4 <i>Bioaktive Androgene</i>	29
1.5 EINFLUSS PSYCHOTROPER MEDIKATION.....	29
1.5.1 <i>Atypische Neuroleptika und Serotoninwiederaufnahmehemmer</i>	29

Inhaltsverzeichnis

1.5.2 <i>Valproat</i>	30
1.6 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	30
2 MATERIAL UND METHODEN.....	32
2.1 STUDIENDESIGN.....	32
2.2 STUDIENTEILNEHMERINNEN.....	33
2.2.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	33
2.2.2 <i>Patientengruppe</i>	34
2.2.3 <i>Kontrollgruppe</i>	34
2.3 KLINISCHE ANAMNESE UND UNTERSUCHUNG.....	35
2.4 DIAGNOSTIK POLYZYSTISCHER OVARIEN	36
2.5 HORMONKONZENTRATIONEN	37
2.5.1 <i>Blutentnahme</i>	37
2.5.2 <i>Laborchemische Hormonanalyse</i>	38
2.6 PSYCHOPATHOLOGISCHE DIAGNOSTIK	39
2.7 STATISTISCHE METHODEN DER DATENANALYSE.....	41
3 ERGEBNISSE.....	44
3.1 ALLGEMEINE MERKMALE AUS DER KLINISCHEN ANAMNESE UND UNTERSUCHUNG	44
3.2 PRÄVALENZ POLYZYSTISCHER OVARIEN	48
3.2.1 <i>Gruppenvergleich</i>	48
3.2.2 <i>PCO-Status in der Gruppe der BPS-Patientinnen</i>	49
3.3 ANDROGENSERUMKONZENTRATIONEN	51
3.3.1 <i>Gruppenvergleich</i>	51
3.3.2 <i>Einflussfaktoren der Hormonserumkonzentrationen</i>	53
3.3.3 <i>Korrelation Effektorhormone mit Vorläufersubstraten</i>	56
3.3.4 <i>Einfluss der Medikation auf die Hormonserumkonzentrationen und auf BMI und WHR</i>	56

Inhaltsverzeichnis

3.4 PSYCHOPATHOLOGIE	59
3.4.1 Gruppenvergleich.....	59
3.4.2 Einfluss von Testosteron und BMI auf die Psychopathologie.....	61
4 DISKUSSION	63
4.1 ÜBERBLICK	63
4.1.1 Die Studienergebnisse als Diskussionsgrundlage.....	63
4.1.2 Zusammenhang der Ergebnisse	64
4.2 POLYZYSTISCHE OVARIEN BEI FRAUEN MIT EINER BPS	65
4.3 ANDROGENEXZESS BEI FRAUEN MIT EINER BPS	67
4.3.1 Rolle der Insulinresistenz und Hyperinsulinämie.....	67
4.3.2 Rolle des abdominalen Fettgewebes	69
4.4 METABOLISCHES SYNDROM UND MULTIMORBIDITÄT BEI FRAUEN MIT EINER BPS	70
4.4.1 Metabolisches Syndrom und Polyzystisches Ovarialsyndrom bei Frauen mit einer BPS.....	70
4.4.2 Sexualsteroiden und polyzystische Ovarien bei Frauen mit einer BPS.....	72
4.5 KONSEQUENZEN PSYCHOTROPER MEDIKATION	73
4.6 ASPEKTE DES POLYZYSTISCHEN OVARIALSYNDROMS BEI ESSSTÖRUNGEN UND BEI DER BPS	75
4.7 ANDROGENE UND PSYCHISCHE GESUNDHEIT	77
4.8 SCHLUSSFOLGERUNG	78
4.8.1 Zusammenhänge und erweiterte Komorbidität.....	78
4.8.2 Klinische Relevanz der Untersuchungsergebnisse	80
4.9 LIMITATIONEN	82
4.10 AUSBLICK	82
5 ZUSAMMENFASSUNG	84
6 LITERATURVERZEICHNIS	86
LEBENS LAUF	100

Inhaltsverzeichnis

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	101
DANKSAGUNG	102

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer zingulärer Kortex (Anterior Cingulate Cortex)
aNL	atypische Neuroleptika
BAT	Bioverfügbares Testosteron (Bioavailable Testosterone)
BIS	Barratt Impulsiveness Scale
BMI	Body Mass Index
BPS	Borderline Persönlichkeitsstörung
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DHT	Dihydrotestosteron
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, vierte Ausgabe (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition)
EDI-2	Eating Disorder Inventory-2
ESHRE/ASRM	European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society of Reproductive Medicine
FAF	Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren
FAI	Free Androgen Index
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fT	freies Testosteron
HAMD	Hamilton Depression Scale
HDL	High-Density-Lipoprotein
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision (International Classification of Diseases, tenth revision)
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleukin-6
IR/HI	Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie

Abkürzungsverzeichnis

LDL	Low-Density-Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
MANCOVA	multivariate Kovarianzanalyse (Multivariate Analysis of Covariance)
MBS	Metabolisches Syndrom
MD	Major Depression
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
NCEP	National Cholesterol Education Program
NNR	Nebennierenrinde
p	Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz (-niveau)
PCO	polyzystische Ovarien
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
r	Korrelationskoeffizient
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Serotonin- Noradrenalin Reuptake Inhibitor)
SSRI	Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
TiZ	Theka interna-Zellen
TNF α	Tumornekrosefaktor α
WHO	World Health Organisation
WHR	Tailen-Hüft-Verhältnis (Waist-to-Hip-Ratio)
ZAN-BPD	Zanarini Beurteilungsskala zur Borderline Persönlichkeitsstörung (Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder)

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1	Androgenbiosynthese
Abbildung 2	Alter
Abbildung 3	BMI
Abbildung 4	WHR
Abbildung 5	Interaktionsmodell

Tabellen

Tabelle 1	Alter, BMI, WHR, Taillenumfang, Hüftumfang
Tabelle 2a	Klinische Anamnese und Untersuchung I
Tabelle 2b	Klinische Anamnese und Untersuchung II
Tabelle 3	PCO-Prävalenz
Tabelle 4	Gruppenvergleich der Ovarvolumina
Tabelle 5	Prävalenz von Achse I-Störungen und PCO
Tabelle 6	Adipositasmaße in Abhängigkeit vom PCO-Status
Tabelle 7	Gruppenvergleich der Hormonserumkonzentrationen
Tabelle 8a	Einflussfaktoren auf die Hormonserumkonzentrationen
Tabelle 8b	Einzelergebnisse für die Abhängigkeit der Hormone von den Merkmalen Gruppenzugehörigkeit, PCO und BMI
Tabelle 9	Hormonserumkonzentrationen der Gruppen Patienten und Kontrollen unterteilt nach dem Merkmal PCO-Status
Tabelle 10	Gruppenvergleich unter Ausschluss der Patienten mit atypischen Neuroleptika
Tabelle 11	Gruppenvergleich unter Ausschluss der Patienten mit Medikation
Tabelle 12	Gruppenvergleich der Psychopathologie
Tabelle 13	Einfluss von Testosteron und BMI auf die Psychopathologie

1 Einleitung

1.1 Die Borderline Persönlichkeitsstörung

Die Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS) ist eine psychiatrische Störung aus dem Bereich der Persönlichkeitsstörungen. Es handelt sich dabei um ein schweres Störungsbild, in dessen Kern nach aktuellem wissenschaftlichen Konsens eine generalisierte Störung der Affektregulation steht (Bohus und Schmahl 2007, Schmahl und Bremner 2006). Diese Störung findet Ausdruck in emotionaler Instabilität, mangelnder Impulskontrolle, gestörten zwischenmenschlichen Beziehungen, stark beeinträchtigtem Selbstbild und mangelndem Selbstwert. Suizidalität (in 8 - 10 % der Fälle erfolgreicher Suizid, in bis zu 81 % der Fälle Suizidversuche) und Selbstverletzungen (in bis zu über 80 % der Fälle) spielen eine wichtige Rolle (Oldham 2006, Zanarini et al. 2003a, Bohus und Schmahl 2007). Die Mortalität aufgrund von Suiziden ist mit 8 - 10 % um ein Vielfaches höher als in der Allgemeinbevölkerung (Lieb et al. 2004, American Psychiatric Association Practice Guidelines 2001).

Die Prävalenz der BPS in der Allgemeinbevölkerung beträgt 1 - 2 % mit ethnischen Schwankungen zwischen 0,7 % in Norwegen und 1,8 % in den USA (Torgersen et al. 2001, Widiger und Weissman 1991). Ca. 10 % der ambulanten und ca. 20 % der stationären psychiatrischen Patienten sind von dieser Erkrankung betroffen (Lieb et al. 2004). Dabei veranlassen diese Patienten etwa 30 % der stationären psychiatrischen Behandlungskosten in der BRD (Bohus und Schmahl 2007), da sie ein hohes Inanspruchnahmeverhalten gesundheitlicher Dienstleistungen zeigen (Lieb et al. 2004, Frankenburg und Zanarini 2006b).

Dennoch befinden sich vermutlich nur 50 % der Betroffenen in psychiatrisch-psychotherapeutischer Behandlung, wovon der überwiegende Teil (70 %) der stationär Behandelten Frauen sind (Bohus und Schmahl 2007). Aufgrund geschlechterspezifischer unterschiedlicher Manifestation des aggressiv-impulsiven Verhaltens bei der BPS, welches sich eher in Selbstaggression bei Frauen und Fremdaggression bei Männern äußert, wird davon ausgegangen, dass der größte Teil der männlichen BPS-Patienten sich in Justizvollzugs- oder in forensischen Anstalten befindet (Bohus und Schmahl 2007).

1.1.1 Charakteristik und Diagnostik

Zur genaueren Charakteristik der BPS können entsprechend der diagnostischen Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen, vierte Ausgabe (DSM-IV, „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition“) zunächst vier psychopathologische Hauptdimensionen unterschieden werden: (1) affektive Störungen, (2) Störungen der Kognition, (3) Störungen der Impulsivität und (4) Störungen im Bereich zwischenmenschlicher Beziehungen (Bohus und Schmahl 2007, Lieb et al. 2004).

Ad (1) Affektive Störungen betreffen vor allem Gefühle von starker innerer Spannung, Wut, Scham, Panik, Angst, Leiden, chronische Gefühle innerer Leere und starke Schwankungen emotionalen Erlebens und überschießende Reaktionen auf emotionales Erleben.

Ad (2) Die kognitiven Störungen betreffen überbewertete Ideen schlecht und böse zu sein (Lieb et al. 2004), paranoide Vorstellungen, schwere dissoziative Zustände mit Derealisation und Depersonalisation, außerdem Identitätsstörungen in Form ausgeprägter Instabilität des Selbstbildes und des Gefühls für sich selbst (Bohus und Schmahl 2007).

Ad (3) Die Impulsivität der BPS zeigt sich in zwei potentiell selbstschädigenden Formen. Zum einen betrifft es den Bereich der Selbstverletzung und suizidale Handlungen bzw. Androhungen des Suizides, zum anderen sind es Verhaltensweisen wie Substanzmissbrauch, Fressanfälle, rücksichtsloses Fahren, sexuelle Exzesse, kaufrauschartiges Geldausgeben oder ungebremste Wutausbrüche und gewalttätiges oder kriminelles Verhalten (Lieb et al. 2004).

Ad (4) Die gestörten zwischenmenschlichen Beziehungen sind gekennzeichnet durch Schwierigkeiten bei der Regulation von Nähe und Distanz. Im Zentrum steht die extreme Angst des Verlassenwerdens und Alleinseins. Diese Angst wird mit einem verzweifelten Bemühen, ein reales oder imaginäres Verlassenwerden zu verhindern, ausagiert. Dieser Angst gegenüber steht, dass das Erleben von Nähe und Geborgenheit bei den Patienten Gefühle von Angst, Scham und Schuld auslösen. Resultierend sind die zwischenmenschlichen Beziehungen geprägt von häufigen Streits, wiederholten Trennungen und Wiederannäherungen (Bohus und Schmahl 2007, Lieb et al. 2004).

Einleitung

Zur Diagnostik der BPS stehen verschiedene standardisierte klinische Interviews zur Verfügung. Von Bedeutung sind die „International Personality Disorder Examination“ (IPDE) der „World Health Organisation“ (WHO; Loranger 1999), das „Structured Interview for DSM-IV Personality“ (SKID II; Wittchen et al. 1997) und das „Diagnostic Interview for DSM-IV Personality Disorders“ (DIPD-IV) von Mary Zanarini (Zanarini et al. 1996). Für die Schweregradbestimmung und Verlaufskontrolle der BPS-Symptomatik dienen die „Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder“ (ZAN-BPD; Zanarini et al. 2003b), der „Borderline Personality Disorder Severity Index“ (BPDSI; Arntz et al. 2003) oder die Borderline-Symptom-Liste (BSL; Bohus et al. 2001). (Vergleiche Bohus und Schmahl 2007.)

1.1.2 Ätiologie und Genese

Die Ätiologie und Genese der Erkrankung ist durch die Interaktion verschiedener Faktoren bedingt (Skodol et al. 2002, Siever et al. 2002, Bohus und Schmahl 2007, Lieb et al. 2004). Nach einem neurobehavioralen Entstehungsmodell der BPS verursachen genetische Prädisposition und psychosoziale Belastungsfaktoren, meist in Form traumatischer Kindheitserfahrungen, Störungen der Affektregulation und Impulsivität (Bohus und Schmahl 2007, Lieb et al. 2004). Diese wiederum führen zu dysfunktionalen Verhaltensweisen und psychischen Konflikten mit einem erneut die Störung der Affektregulation und Impulsivität verstärkenden Effekt im Sinne einer negativen Rückkopplung (Lieb et al. 2004, Skodol et al. 2002). Bei den psychosozialen Belastungsfaktoren handelt es sich in der Regel um traumatische Kindheitserfahrungen wie wiederholter sexueller Missbrauch, körperliche Misshandlung oder emotionale und körperliche Vernachlässigung (ausführlicher hierzu Zanarini et al. 1997).

1.1.3 Neurobiologie

Bis heute sind die neurobiologischen Faktoren der Affektregulationsstörung und der Impulsivität der BPS wenig verstanden. Dennoch haben jüngste Forschungsergebnisse mit struktureller und funktioneller neuronaler Bildgebung einige Erkenntnisse hervorgebracht. Eine wesentliche Rolle bei der Vermittlung der BPS-spezifischen Symptomatik scheint ein dysfunktionales neuronales Netzwerk in frontolimbischen Anteilen des Gehirns zu spielen (Lieb et al. 2004). Zu diesem Netzwerk gehören der anteriore zinguläre Kortex (ACC), der orbitofrontale und dorsolateral präfrontale Kortex

sowie der Hippocampus und die Amygdala (Lieb et al. 2004, Schmahl und Bremner 2006).

Strukturell haben sich reduzierte Volumina im Bereich des frontalen und orbitofrontalen Kortex gezeigt, sowie ein reduziertes hippocampales und Amygdalavolumen.

Funktionelle Bildgebung zeigt bei Patienten mit einer BPS eine veränderte basale Stoffwechselaktivität der präfrontalen Gehirnregionen inklusive des ACC (Schmahl 2006, Lieb et al. 2004). Außerdem scheinen diese Gehirnregionen in eine Funktionsstörung der serotonergen Neurotransmission involviert zu sein, von der man weiß, dass sie mit enthemmtem impulsiv-aggressiven Verhalten bei BPS-Patienten assoziiert ist (Lieb et al. 2004). Der orbitofrontale Kortex und der ACC scheinen dabei eine inhibitorische Rolle in der Aggressionsregulation zu spielen (Schmahl und Bremner 2006). Provokationsstudien haben eine Deaktivierung bzw. Fehlaktivität des ACC bei Patienten mit BPS gezeigt. Vergleiche dazu ausführlicher die Übersichtsarbeiten von Schmahl und Bremner (2006) und Skodol et al. (2002).

Die Amygdala scheint an der Emotionsregulationsstörung der BPS-Patienten beteiligt zu sein. Aus Arbeiten an Tieren ist die Rolle der Amygdala in der Emotionsregulation bekannt (Fanselow und Gale 2003). Emotionsprovokationsstudien mit funktioneller Bildgebung haben diese Rolle als eine gestörte Emotionsregulation bei Patienten mit einer BPS bestätigt. Verschiedene Studien, in denen über visuelles Provozieren Emotionen der Probanden hervorgerufen wurden, zeigten eine erhöhte Aktivität der Amygdala bei BPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Schmahl und Bremner 2006, Lieb et al. 2004).

Die oben genannten Erkenntnisse zur Fehlsteuerung der frontolimbischen Gehirnareale, die an BPS-Patienten gewonnen wurden, sind anstatt einem bestimmten Krankheitsbild vermutlich speziellen psychopathologischen Clustern, wie sie beispielsweise die BPS bietet, zuzuordnen (Schmahl und Bremner 2006).

1.1.4 Komorbidität in der Borderline Persönlichkeitsstörung

Die Patienten mit einer BPS sind oft zusätzlich von verschiedenen komorbiden psychischen Störungen und/oder internistischen Erkrankungen betroffen.

1.1.4.1 Psychische Komorbidität

Neben den diagnostischen Kriterien für die BPS erfüllen die Betroffenen häufig auch die Bedingungen für komorbide psychiatrische Erkrankungen. Bezüglich der Störungen nach Achse I des DSM-IV zeigen sie vor allem die Merkmale der Major Depression (MD) in 71 - 87 % der Fälle, der Dysthymie in 12 - 45 % der Fälle, der Sozialen Phobie in 19 - 50 % der Fälle, des Substanzmissbrauchs in 62 - 66 % der Fälle, der Posttraumatischen Belastungsstörung in 46 - 58 % der Fälle, der Panikstörungen in 32 - 48 % der Fälle und der Essstörungen in 29 - 54 % der Fälle (Zanarini et al. 1998a, Zimmerman und Mattia 1999, McGlashan et al. 2000, Zanarini et al. 2004). Bei komorbiden Persönlichkeitsstörungen (Achse II des DSM-IV) stehen die dependente Persönlichkeitsstörung (16 - 51%), die ängstlich-vermeidende (43 - 47 %), die paranoide (14 - 30 %) und die antisoziale (15 - 23 %) Persönlichkeitsstörung mit den in Klammern genannten Häufigkeiten im Vordergrund (Zanarini et al. 1998b, McGlashan et al. 2000).

1.1.4.2 Internistische Komorbidität und Adipositas

Neuere wissenschaftliche Ergebnisse haben den klinischen Verdacht bestätigt, dass Menschen, die an psychiatrischen Erkrankungen leiden, häufig auch unter größeren gesundheitlichen Beeinträchtigungen stehen als psychisch Gesunde (Frankenburg und Zanarini 2006b, Frankenburg und Zanarini 2004, Kahl et al. 2005, Simon et al. 2006). In einer Teilstudie der großen Längsschnittstudie an BPS-Patienten, der „McLean Study of Adult Development“ (Zanarini et al. 2003a) haben Frankenburg und Zanarini gezeigt, dass Patienten mit einer nicht-remittierten BPS häufiger an chronischen Syndromen leiden wie dem chronischen Müdigkeitssyndrom, der Fibromyalgie, dem Temporomandibularsyndrom als remittierte BPS-Patienten (Frankenburg und Zanarini 2006b). Ein weiteres wichtiges Ergebnis war, dass die nicht-remittierten Patienten ein wesentlich höheres Risiko für Adipositas haben und dass Erkrankungen, die mit Adipositas assoziiert sind wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Osteoarthritis, chronischer Rückenschmerz, Harninkontinenz, gastroösophagealer Reflux und Asthma bei diesen Patienten signifikant häufiger vorkommen (Frankenburg und Zanarini 2006a, Frankenburg und Zanarini 2004). Kahl und Mitarbeiter zeigten, dass Patientinnen mit einer MD mit und ohne komorbide BPS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und einer Kontrollgruppe von Frauen mit BPS ohne MD vermehrt viszerales Fettgewebe aufweisen. Die Teilgruppe der Frauen mit MD und komorbider BPS zeigte

eine stärkere Ausprägung der viszeralen Fettgewebsummehrung. Zusätzlich wies diese Teilgruppe eine erhöhte Prävalenz an verminderter Insulinsensitivität auf (Kahl et al. 2005). Damit bestätigen Kahl und Mitarbeiter ältere Ergebnisse, die bei depressiven Patienten einen gestörten Glukosemetabolismus aufdeckten (Winokur et al. 1988). Die Untersuchung von Simon und Mitarbeitern (2006), eine Querschnitterhebung an über 9.000 Personen der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung, zeigte die Assoziation von Adipositas mit psychiatrischen Erkrankungen. Besonders auffallend war hier der Zusammenhang bei Menschen mit affektiven Störungen und Angsterkrankungen mit einem 25 % höheren Risiko für Adipositas. Dabei konnten keine konkreten Hinweise zu den Einflussfaktoren und der Wirkungsrichtung gegeben werden. Auch Wildes und Mitarbeiter (2006) kommen in ihrer Übersichtsarbeit zum Zusammenhang von Adipositas und Bipolarer Störung zu dem Ergebnis, dass die Fettleibigkeit bei den psychiatrischen Patienten zu einer höheren internistischen Komorbidität und einem schlechteren psychiatrischen Krankheitsverlauf und geringerem Behandlungserfolg führt.

Bemerkenswert für die Verknüpfung der psychiatrischen und allgemein-somatischen Erkrankungen ist, dass eine Remission der psychiatrischen Störung mit einer Besserung der allgemeinen körperlichen Gesundheit einhergeht. Schmidt und Telch (1997) belegten dies in einer Studie an Patienten mit einer Panik-Störung, die die allgemein-medizinische Komorbidität im Zusammenhang mit der Genesung von der Panikstörung untersuchte. Ein solches Resultat zeigten auch die Untersuchungen von Frankenburg und Zanarini: Übergewicht, Schmerzsyndrome, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Harninkontinenz waren signifikant seltener bei Patienten mit remittierter BPS als bei den Patienten mit der aktiven Störung (Frankenburg und Zanarini 2004).

1.2 Metabolisches Syndrom und Androgenmetabolismus

1.2.1 Definition des Metabolischen Syndroms

Das metabolische Syndrom (MBS) ist durch die Merkmale abdominale Adipositas, Insulinresistenz bzw. Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und Bluthochdruck gekennzeichnet (Reaven 1988). Für eine genaue Definition liegen von verschiedenen medizinischen Vereinigungen wie der WHO, des „National Cholesterol Education Program“ (NCEP) oder der „International Diabetes Federation“ (IDF) etwas modifizierte

Grenzwerte und Gewichtungen für die Feststellung der jeweiligen Merkmale vor (Kanjilal et al. 2008, Eddy et al. 2008). Zuletzt wurde die Definition des „NCEP - Adult Treatment Panel III 2001“ im Jahre 2005 durch die IDF angepasst. Dabei gibt es für die Definition des MBS fünf Kriterien, von denen das Vorliegen der abdominalen Adipositas mit einem Taillenumfang von ≥ 94 cm für Männer bzw. ≥ 80 cm für Frauen (Maße gelten für europäisch stämmige Bevölkerung) obligatorisches Kriterium ist. Dazu sollen zwei der folgenden vier Kriterien vorliegen: erhöhte Triglyzeride mit > 150 mg/dl, erniedrigtes High-Density-Lipoprotein (HDL) mit < 40 mg/dl bei Männern bzw. < 50 mg/dl bei Frauen, erhöhter Blutdruck mit $\geq 130/85$ mmHg und eine erhöhte Nüchternplasmaglukosekonzentration von ≥ 100 mg/dl (Alberti et al. 2005).

Weiterführend ist das MBS, ebenso wie einzelne seiner Teilaspekte, prädisponierend für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus (Alberti et al. 2005, Ballantyne et al. 2008, Wilson et al. 2005). Eine groß angelegte (7.735 Teilnehmer) prospektive britische Studie (The British Regional Study; Shaper et al. 1981) zeigte, dass das Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus zu erkranken, bei Patienten mit dem MBS signifikant erhöht ist im Vergleich zu Personen ohne MBS und mit zunehmender Anzahl einzelner Teilaspekte des MBS steigt (Wannamethee 2008). An der Entstehung des kardiovaskulären Risikos sind vermutlich der Bluthochdruck, die Hyperlipidämie und die pro-inflammatorischen Zytokinausschüttungen des viszeralen Fettgewebes beteiligt. Der Diabetes mellitus wird dabei vermutlich durch die zunehmende Insulinresistenz über die Mediatoren des viszeralen Fettgewebes vermittelt.

1.2.2 Rolle des viszeralen Fettgewebes

Das MBS ist definitionsgemäß eng mit abdominaler Adipositas und damit mit einem erhöhten Anteil viszeralen Fettgewebes verbunden. Das viszerale Fettgewebe ist ein endokrinologisch und metabolisch hochaktives Gewebe (Kershaw und Flier 2004, Wajchenberg 2000). Es weist eine hohe lipolytische Aktivität auf. Viszerales Fett reagiert auf Katecholamine mit einer höheren Lipolyse als periphere Fettdepots, was möglicherweise an der Entstehung der Dyslipidämie mitwirkt (Wajchenberg 2000). Zusätzlich trägt es über die Sezernierung von Zytokinen und von Adipokinen auch maßgeblich zur Insulinresistenz bei. Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor α (TNF α), und freie Fettsäuren vermindern die Insulinsensitivität (Wajchenberg 2000, Kershaw

und Flier 2004), Adiponectin wirkt als Insulinsensitizer (Fasshauer et al. 2004, Kershaw und Flier 2004), wird aber von gefüllten Fettzellen vermindert produziert und sezerniert.

Wie oben bereits gezeigt, haben Patienten mit einer BPS ein erhöhtes Risiko für vermehrtes viszerales Fett und zeigen eine reduzierte Insulinsensitivität (Kahl et al. 2005). IL-6 und $\text{TNF}\alpha$ waren dabei signifikant erhöht und die reduzierte Insulinsensitivität war mit dem Anteil an viszeralem Fett und den Serumkonzentrationen an IL-6 korreliert (Kahl et al. 2005).

Neben diesen Effekten sind die stoffwechselaktiven Adipozyten auch über die Ausschüttung von Zytokinen und Adipokinen wie z.B. $\text{TNF}\alpha$, IL-6 und Leptin an der ovariellen und adrenalen Androgenproduktion beteiligt (Pasquali et al. 2006, Escobar-Morreale und San Millán 2007). Die Mitwirkung des Fettgewebes an der Steroidogenese findet darüber hinaus über zahlreiche Enzyme, unter anderem die Cytochrom P450-abhängige Aromatase, 3β -Hydroxysteroiddehydrogenase, 7α - und 17α -Hydroxylase, 5α -Reduktase und die UDP-Glukuronosyltransferase, die vom Fettgewebe gebildet werden, statt (Kershaw und Flier 2004).

Als Messwerte für Adipositas und abdominale Fettverteilung stehen der Body Mass Index (BMI), das Taillen-Hüft-Verhältnis (WHR, „Waist-to-Hip-Ratio“) und der Taillenumfang zur Verfügung. Dabei hat sich der Taillenumfang, als Messwert für die Abbildung des Ausmaßes viszeralen Fettgewebes, als am besten mit der Menge viszeralen Fettgewebes und assoziierten metabolischen Veränderungen korreliert gezeigt (Wajchenberg 2000).

1.2.3 Das Polyzystische Ovarialsyndrom

Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist eine der häufigsten Endokrinopathien bei Frauen (Dunaif und Thomas 2001, Gambineri et al. 2002) und die häufigste ovarielle Ursache für eine Hyperandrogenämie (Pugeat et al. 2000, Fanks 1995). Die Prävalenz variiert ethnisch und kann im Durchschnitt mit 4 - 8 % angegeben werden (Knochenhauer et al. 1998, Gambineri et al. 2002, Barbieri und Ehrmann 2008, Pasquali und Gambineri 2006). Im Zentrum der Erkrankung steht der Androgenexzess, der sich klinisch und/oder laborchemisch in Zeichen der Hyperandrogenämie darstellt. Bei den klinischen Zeichen handelt es sich um Hirsutismus, Akne und Alopezie, laborchemisch sind es erhöhte Androgenserumkonzentrationen. Weitere wichtige Symptome sind Irregularitäten im Menstruationszyklus (Oligo- und Anovulation) und Infertilität

Einleitung

(Barbieri und Ehrmann 2008) neben einer Vielzahl an metabolischen Störungen. Dabei weisen aktuelle Arbeiten zum PCOS verstärkt auf die Assoziation mit den metabolischen Störungen hin (vergleiche beispielsweise Ehrmann et al. 2006, Pasquali und Gambineri 2006, Barbieri und Ehrmann 2008).

Demnach handelt es sich beim PCOS um ein multifaktorielles Krankheitsbild, das nicht mehr nur gynäkologische (Menstruationsirregularitäten, Infertilität) und ästhetische Fragestellungen (Hirsutismus, Akne, Alopezie) betrifft. Die letzten Jahre Forschung haben gezeigt, dass das PCOS mit weit reichenden metabolischen Konsequenzen assoziiert ist, sowie psychische Korrelate aufweist (Escobar-Morreale und San Millán 2007, Himelein und Thatcher 2006). Betroffene Patientinnen sind insulinresistent, hyperinsulinämisch und adipös mit viszeralem Fettverteilungsmuster. Die Patientinnen haben Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und tragen das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ II zu erkranken (Pasquali et al. 2006, Escobar-Morreale und San Millán 2007, Ehrmann 2005). Zudem leiden sie an depressiven Stimmungen, Ängstlichkeit, sexueller Unzufriedenheit, Essstörungen und körperlichem Unbehagen (Escobar-Morreale und San Millán 2007, Himelein und Thatcher 2006, Hollinrake et al. 2007).

1.2.3.1 Definition und Diagnostik des PCOS

Das PCOS wird definiert über das Vorliegen klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenämie, Amenorrhoe bzw. anovulatorischer Zyklen und Vergrößerung der Ovarien durch Bildung multipler subkapsulärer Zysten und Vermehrung des ovariellen Stromas. Die Zysten lassen sich im Ultraschall darstellen und als polyzystische Ovarien (PCO) diagnostizieren. Das morphologische Korrelat der PCO ist nicht gleichzusetzen mit dem Krankheitsbild des PCOS.

Die Diagnose des PCOS ist nach der jüngsten Vereinbarung der ESHRE/ASRM („European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society of Reproductive Medicine“) im Jahre 2003, den so genannten Rotterdam-Kriterien, auf das Vorliegen von mindestens zwei aus drei Kriterien festgelegt worden:

- (1) Oligo- und/oder Anovulation
- (2) PCO im Ultraschall
- (3) klinische und/oder laborchemische Hyperandrogenämie

(The Rotterdam ESHRE/ASRM 2004).

Einleitung

Im Jahre 2006 hat die „Androgen Excess Association“ aufgrund der nachhaltigen Erkenntnis, dass im Zentrum dieser Erkrankung ein Defekt der ovariellen Steroidogenese mit der Folge einer exzessiven Androgenproduktion steht (Azziz 2003), eine Korrektur vorgenommen. Das Kriterium der klinischen und/oder laborchemischen Hyperandrogenämie ist notwendiges Kriterium, das zusätzlich zu mindestens einem der beiden anderen vorliegen muss (Azziz et al. 2006, Escobar-Morreale und San Millán 2007).

Auch für das Vorliegen von PCO hat die Rotterdamer Konsensuskonferenz Kriterien für die Ultraschalldiagnostik festgeschrieben. Danach sollen in mindestens einem Ovar

- mindestens 12 Follikelzysten mit einem Durchmesser von 2 bis 9 mm
- und/oder eine Ovarvergrößerung auf mindestens 10 ml Volumen

Befund gebend sein. Das ovarielle Volumen ist mit der Formel $\text{Ovarvolumen} = 0,5 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe}$ zu berechnen. (Vergleiche Barbieri und Ehrmann 2008, The Rotterdam ESHRE/ASRM 2004.)

Die Prävalenz von PCO bei normal menstruierenden Frauen der Allgemeinbevölkerung beträgt ca. 20 % (Franks 2002, Norman et al. 2002).

Klinische Zeichen für Hyperandrogenämie sind Hirsutismus, Akne und Alopezie mit androgenem Muster (Barbieri und Ehrmann 2008, The Rotterdam ESHRE/ASRM 2004, Franks 1995, Pugeat et al. 2000, Escobar-Morreale und San Millán 2007, Azziz et al. 2006). Die Merkmale können in unterschiedlicher Kombination und Ausprägung auftreten, auch unabhängig von der absoluten Höhe der Androgenserumkonzentrationen. In diesem Fall ist die individuelle Sensitivität der androgenrezeptiven Gewebe Symptom gebend.

Erhöhte Serumwerte für Testosteron, freies Testosteron (fT), Androstendion und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) bestimmen die laborchemische Hyperandrogenämie (Knochenhauer et al. 1998, Escobar-Morreale und San Millán 2007, Azziz et al. 2006). Auch führen erniedrigte Serumkonzentrationen des Sexualhormon bindenden Globulins (SHBG) zu höheren Werten an freien bzw. bioverfügbaren Androgenen, also auch bei normalen Gesamttestosteronwerten. Bei der laborchemischen Hormonanalyse können sich auch die Gonadotropine verändert zeigen; dies vermutlich als ein Rückkopplungsdefekt der erhöhten Androgenserumkonzentrationen. Das Luteinisierende Hormon (LH) ist hier bei normalem Follikelstimulierenden Hormon (FSH) erhöht. Damit

resultiert ein erhöhter LH/FSH-Quotient (Franks 1995, Franks 2002, Barbieri und Ehrmann 2008, Dunaif und Thomas 2001).

1.2.3.2 Ätiologie des PCOS

Die genaue Ätiologie des PCOS ist bis heute unklar. Man geht von einer Kombination einer genetischen Disposition und dem Einfluss von umgebungsbedingten Faktoren aus (Norman 2002, Ehrmann 2005). Zu diesen Faktoren gehören insbesondere die Insulinresistenz sowie die Adipositas mit Schwerpunkt auf dem viszeralen Fettverteilungstypus (Norman et al. 2002, Gambineri et al. 2002, Pasquali et al. 2006). Auch einem Androgenexzess bereits intrauterin oder zumindest in der frühen Kindheit ausgesetzt zu sein, wird als Ausgangspunkt für die späteren endokrinologischen und metabolischen Konsequenzen des PCOS diskutiert (Franks 2002, Escobar-Morreale und San Millán 2007).

Ein konsolidierender Ansatz von Escobar-Morreale und San Millán (2007) geht in der Ätiologie des PCOS davon aus, dass ein primärer Defekt der Steroidogenese vorliegt, der entweder ausreichend ist, den Androgenexzess auszulösen oder der durch externe Auslöser wie abdominale Adipositas und Insulinresistenz in Gang gesetzt wird. Über einen Circulus vitiosus tragen Insulinresistenz und Adipositas zur Aufrechterhaltung und Verstärkung der Hyperandrogenämie bei (Escobar-Morreale und San Millán 2007). Dabei vermuten die Autoren, dass sowohl dem primären Defekt der Steroidogenese als auch den auslösenden Faktoren eine genetische Disposition zugrunde liegt. So kann das PCOS als eine Störung mit oligogenetischer Basis betrachtet werden, bei der die Interaktion einer kleinen Anzahl von Schlüsselgenen untereinander und bestimmter Umgebungsfaktoren in dem typischen heterogenen klinischen und biochemischen Bild des PCOS resultieren (Franks 2002).

Darüber hinaus konnte beobachtet werden und wurde am Tiermodell gezeigt, dass die frühe Exposition gegenüber Androgenen – insbesondere fetal, aber auch in der Kindheit – ebenso zur Ausbildung phänotypischer Merkmale des PCOS begleitet von abdominaler Fettverteilung und Insulinresistenz im Erwachsenenalter führen kann (Franks 2002, Escobar-Morreale und San Millán 2007). In seiner Übersichtsarbeit kommt Franks (2002) zu dem Schluss, dass die Exposition der fetalen Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse gegenüber Androgenen ebenfalls ein Modell der Ätiologie des PCOS mit seinen endokrinologischen und metabolischen Konsequenzen darstellt.

1.2.3.3 Metabolische Dysfunktionen im PCOS

Insulinresistenz und Hyperinsulinämie spielen eine zentrale Rolle in der Genese und der Aufrechterhaltung des PCOS (Gambineri et al. 2002, Dunaif 1997). Insulin und LH wirken synergistisch fördernd auf die ovarielle Steroidogenese (Ehrmann 2005). Die Insulinresistenz betrifft die Rezeptoren der peripheren Energiestoffwechselorgane wie Fettgewebe, Muskel und Leber, nicht jedoch diejenigen der endokrinologisch aktiven Ovarien (Gambineri et al. 2002, Pasquali et al. 2006). Die aus der peripheren Insulinresistenz resultierende Hyperinsulinämie führt so zu einer ovariellen Androgenüberproduktion. Zusätzlicher Effekt ist die Hemmung der SHBG-Produktion in der Leber durch Insulin. Durch den geringeren Anteil der an SHBG gebundenen Androgene wird die Serumkonzentration der bioaktiven Androgene erhöht (Pasquali et al. 2006, Franks 1995, Gambineri et al. 2002).

Die Adipositas, besonders der abdominale Verteilungstyp, ist per se ein Zustand, der das hormonelle Gleichgewicht aus der Balance bringt. Die verschiedenen Mediatoren des Fettgewebes (Zytokine und Adipokine) tragen indirekt über eine Verstärkung der Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie mit der Folge der Stimulation der ovariellen Thekazellen zur Androgenproduktion bei (Pasquali et al. 2006, Escobar-Morreale et al. 2006). Zusätzlich ist das Fettgewebe durch seine Bereitstellung verschiedener an der Steroidogenese beteiligter Enzyme in den Androgenmetabolismus involviert (Pasquali et al. 2006). Die Relevanz des Fettgewebes wird auch dadurch deutlich, dass sich die adipösen PCOS-Patientinnen von den normalgewichtigen durch gravierendere Beeinträchtigungen im Androgenmetabolismus und metabolischen Stoffwechselgeschehen (Insulinresistenz, Hyperinsulinämie) sowie gynäkologischen Merkmalen (Menstruationsirregularitäten, Infertilität) unterscheiden (Pasquali et al. 2006, Norman et al. 2002, Gambineri et al. 2002). Die Adipositas, insbesondere der abdominale Verteilungstyp, spielt eine bedeutende Rolle in der Komorbidität des PCOS. In nahezu 50 % der Fälle sind die betroffenen Frauen adipös. (Vergleiche hierzu Gambineri et al. 2002, Pasquali et al. 2006, Franks 2002.)

1.3 Androgene und psychopathologische Merkmale

Im vorangehenden Abschnitt wurde die Verbindung von metabolischen Dysfunktionen mit dem Androgenmetabolismus aufgezeigt. Im nun folgenden Abschnitt soll die Verbindung des Androgen- bzw. Testosteronhaushaltes mit psychischen Merkmalen und Verhaltensauffälligkeiten dargestellt werden. Betrachtet werden dabei Aggressivität, Impulsivität, Depressivität und deren Verbindung zur BPS.

1.3.1 „Challenge-Hypothese“: Wechselwirkung zwischen Testosteron und Aggressivität

Die „Challenge-Hypothese“, ursprünglich entwickelt am Tiermodell monogamer Vögel (Wingfield et al. 1990), beschreibt die Wechselwirkung von Testosteron und Aggression. Nach dieser Hypothese steigt die Testosteronserumkonzentration, wenn den Tieren bestimmte Anforderungen bevorstehen (Brutsaison, Territoriumsverteidigung) oder wenn sie mit aggressiven und kompetitiven Begegnungen konfrontiert werden. Umgekehrt führen erhöhte Testosteronserumkonzentrationen zu verstärkt aggressivem Verhalten (Archer 2006). Dieser Wirkungszusammenhang hat sich für andere Tierarten, auch Säugetiere, bestätigt und ein ähnlicher Wirkungszusammenhang wird für den Menschen angenommen (Archer 1991, Higley et al. 1996, Bing et al. 1998, Archer 2006).

Für den Menschen hat sich in verschiedenen, nachfolgend näher beschriebenen Untersuchungen gezeigt, dass aggressives, gewalttätiges und unkontrolliert impulsives Verhalten im Zusammenhang mit veränderten Androgen- bzw. Testosteronserumkonzentrationen steht. Jedoch sind die Arbeiten zur Abhängigkeit von Testosteron und Aggression bzw. gewalttätigen und triebhaften Verhaltensweisen beim Menschen in ihrer Aussage nicht eindeutig.

Wie Rubinow und Schmidt (1996) und vorher Archer (1991) in ihren Übersichtsarbeiten zusammenfassen, gibt es sowohl Studien, die zeigen, dass Gruppen von Menschen, die durch gewalttätiges und aggressives Verhalten auffallen, signifikant höhere Testosteronserumkonzentrationen aufweisen, wie auch solche Studien, die keine höheren Testosteronserumkonzentrationen bei diesen Personengruppen nachweisen konnten. Ebenso scheint die Assoziation von Testosteron und aggressivem Verhalten Kontext abhängig zu sein (Rubinow und Schmidt 1996). Unbestritten ist dennoch, dass konkrete

Einleitung

Effekte der Androgene auf das menschliche Gehirn bestehen. Diese Effekte sind zum einen struktureller Art. Das heißt, sie beeinflussen die Entwicklung des Gehirns wie die Größe von Hirnarealen, die Anzahl der enthaltenen Neuronen und neuronalen Verbindungen (Gorski 1991) bzw. die Entwicklung von Verhaltensstrukturen. Zum anderen sind die Effekte bzw. Zusammenhänge reaktiver Art. Sie bestehen also zwischen konkreten Verhaltenseffekten (Aggressivität, Feinseligkeit, sexuelle Triebhaftigkeit) und den aktuellen Androgenserumkonzentrationen des jeweiligen Individuums (ausführlicher dazu Rubinow und Schmidt 1996).

Die Untersuchungen des Zusammenhangs von Androgenserumkonzentrationen und Aggressivität bzw. assoziierten Verhaltensweisen fanden hauptsächlich an Männern statt. Dennoch gibt es mittlerweile Untersuchungen, die geschlechtsbezogen die Effekte von Testosteron auf aggressives Verhalten betrachten. Solche Untersuchungen zeigen, dass sich die aggressive Reaktion von Männern und Frauen als auszuwählendes Verhalten, aggressive Abwehr versus Fluchtreaktion, nicht wesentlich unterscheiden (Allen et al. 1996). Auch konnte in der gleichen Studie bei Frauen eine positive Korrelation zwischen Testosteron und aggressivem Verhalten unter Laborbedingungen gezeigt werden. Dougherty und Mitarbeiter (1997) zeigten bei Frauen die Abhängigkeit von aggressivem Verhalten von Testosteron im Verlauf des Menstruationszyklus. Das Ergebnis einer positiven Korrelation von Aggressivität und Testosteron zeigte sich dabei lediglich in der mittleren Follikelphase. Eine weitere Studie an gesunden Frauen unterstützt den vermuteten Zusammenhang von Testosteron, Impulsivität und Aggressivität (Bjork et al. 2001). Diese Arbeit zeigte die Abhängigkeit von unter Laborbedingungen provozierten impulsiv-aggressiven Reaktionen und der Testosteronplasmakonzentration.

In anderen Studien wird ein Zusammenhang bei Frauen mit speziellen psychischen, insbesondere aggressiven und kriminellen Auffälligkeiten untersucht. Beispielsweise konnte bei adoleszenten Frauen mit einer aggressiven Verhaltensstörung eine erhöhte Serumkonzentration an fT und eine erniedrigte an SHBG im Vergleich zu jungen Frauen mit nicht-aggressiven Verhaltensstörungen gezeigt werden (Pajer et al. 2006). Eine Studie an Gefängnisinsassinnen zeigte den Zusammenhang von höheren Testosteronserumkonzentrationen mit gewalttätigem und dominant-aggressivem Verhalten (Dabbs und Hargrove 1997). Auch bei der Bulimie, einer Essstörung, deren Symptomatologie mit einem gestörten Impulskontrollverhalten (Waller et al. 1996) und

aggressiven Verhaltensauffälligkeiten (Cotrufo et al. 2000) einhergeht und die häufig im Rahmen einer Borderline Persönlichkeitsstörung auftritt (Zanarini et al. 2004), konnten in den Studien von Sundblad, Naessén und Cotrufo erhöhte Testosteronplasmakonzentrationen bzw. eine erhöhte Androgensensitivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden (Sundblad et al. 1994, Cotrufo et al. 2000, Naessén et al. 2006). Cotrufo wies darüber hinaus nach, dass bei diesen Patientinnen die Testosteronplasmakonzentrationen mit der gemessenen Aggressivität signifikant positiv korrelierten (Cotrufo et al. 2000).

1.3.2 Impulsivität und Aggressivität bei der BPS

Impulsivität und Aggressivität sind Persönlichkeits- und Verhaltensmerkmale, die sich in unterschiedlichen Aspekten psychopathologischer Variablen wieder finden. Gewalttätigkeit gegen andere, Sachbeschädigung, Selbstverletzung, unkontrollierte Wutausbrüche und Fressattacken sind dafür Beispiele, die bei Patienten mit einer BPS auffallen. Auch die diagnostischen Richtlinien, sowohl des DSM-IV (American Psychiatric Association 2000) als auch der ICD-10 („International Classification of Diseases, tenth revision“; Dilling et al. 2005), sehen für die Diagnose der BPS diese Merkmale als Kriterien vor.

Dabei sind diese beiden Merkmale für die BPS aus unterschiedlichen Perspektiven der Störung von Relevanz. Zum einen spielen sie eine wichtige Rolle als psychopathologisches Konstrukt der Störung. Beispielsweise haben Critchfield und Mitarbeiter (2004) den Zusammenhang der Konstrukte von Aggressivität, Impulsivität und impulsiv-aggressiven Verhaltens an BPS-Patienten untersucht. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass Aggressivität und Impulsivität in der BPS unabhängige Dimensionen sind, und dass das impulsiv-aggressive Verhalten letztlich dem Merkmal der Aggressivität entspricht, ausgenommen der Subskala der geplanten Aggressivität (Critchfield et al. 2004). Fossati und Mitarbeiter (2004) haben in ihrer Studie an 747 Universitätsstudenten verschiedene Subskalen von Aggressivität und Impulsivität als Vorhersagewerte für die Diagnose einer BPS und antisozialen Persönlichkeitsstörung untersucht und nachgewiesen.

Ein anderer Aspekt sind die neurobiologischen und neuroanatomischen Korrelate, die sich aus den Merkmalen der Impulsivität und Aggressivität ergeben. Goodman und New (2000) berichten in ihrem Review über impulsiv-aggressives Verhalten als eines der Kernmerkmale der BPS. Als neurobiologisches Korrelat dieses Verhaltens haben die

oben genannten Autoren eine Dysfunktion in der zentralen Serotoninaktivität herausgearbeitet. Eine andere Untersuchung stellt den Zusammenhang von Impulsivität in der BPS mit Funktionsstörungen im orbitofrontalen Kortex dar (Berlin et al. 2005). Berlin und Mitarbeiter haben in dieser Studie bei neurologischen Patienten mit Läsionen im orbitofrontalen Kortex und bei Patienten mit einer BPS ähnliche Verhaltensauffälligkeiten von Impulsivität, Wut und negativer Stimmung im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Patienten mit präfrontalen kortikalen Läsionen außerhalb des orbitofrontalen Kortex gefunden.

1.3.3 Major Depression und Testosteron

Die MD oder das psychiatrische Merkmal der Depressivität, eine in der BPS häufig vorliegende Komorbidität, steht im Zusammenhang mit Veränderungen im Androgenhaushalt. Verschiedene Studien haben dabei eine Abhängigkeit von Testosteronserumkonzentrationen und depressiver Stimmung gezeigt (Rohr 2002, Weiner et al. 2004, Schweiger et al. 1999).

Beispielsweise hat Rohr (2002) in seiner Übersichtsarbeit die Effekte von Testosteron auf depressive Symptome und allgemein gesundheitliches Befinden bei Frauen differenziert dargestellt. Danach gehen erhöhte Testosteronwerte mit aggressiven und depressiven Stimmungen, gesteigerter Libido, Substanzmissbrauch ebenso wie mit somatischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Brustkrebs und kardiovaskulären Risiken einher. Auch Weiner und Mitarbeiter (2004) haben in ihrer Studie an Frauen mit PCOS einen parabolischen Zusammenhang zwischen depressiver Stimmung und Testosteronplasmakonzentrationen gefunden. Die stärksten depressiven Symptome wurden bei etwas über die Normwerte erhöhten Testosteronserumkonzentrationen gefunden. Sehr hohe und normale Konzentrationen waren mit wenig depressiven Symptomen verbunden (Weiner et al. 2004). Abhängigkeiten von Testosteron und der MD bei Männern zeigten Schweiger und Mitarbeiter (1999). Hier ließen sich im Unterschied zu oben genannten Studienergebnissen an Frauen signifikant niedrigere Testosteronwerte zusammen mit einer gesenkten Pulsfrequenz für die LH-Sekretion bei den depressiven Männern im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellen (Schweiger et al. 1999).

1.4 Androgene bei der Frau

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie werden die Serumkonzentrationen verschiedener Androgene und ihrer Vorstufen bei Frauen mit einer BPS untersucht. Einleitend sollen hier die allgemeine Funktion und Produktion der Androgene bei der Frau dargestellt werden.

1.4.1 Überblick über die Androgene bei der Frau

Zu den Sexualhormonen der Frau gehören neben den Östrogenen auch die Androgene. Sie liegen sogar in einem höheren Anteil vor als die Östrogene (ca. 500 pg/ml Testosteron versus 300 - 500 pg/ml im präovulatorischen Peak der Östrogenausschüttung; Aloisi 2007), da sie auch die Vorstufe für die periphere Konversion in Östrogene darstellen. Die Sexualhormon produzierenden Drüsen der Frau sind das Ovar und die Nebennierenrinde (NNR). Zusätzlich sind einige spezielle Gewebe in der Lage, zirkulierende Vorläuferandrogene, die vom Ovar bzw. der NNR produziert wurden, in androgene Effektorhormone umzuwandeln. Dazu gehören die Leber, das Fettgewebe und die Haut. Die Hauptandrogene und deren Vorstufen sind Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) bzw. Dehydroepiandrosteron (DHEA), Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) in absteigender Serumkonzentration (Burger 2002) und absteigender androgener Potenz (Meng und Ziegler 1997). An den Androgenrezeptor binden Testosteron und DHT, DHT mit einer vielfach höheren Affinität zum Androgenrezeptor als Testosteron (Maras et al. 2003, Bender et al. 2001). Die drei Erstgenannten sind als Vorläufersubstanzen zu betrachten mit zum Teil geringen androgenen Effekten; dabei ist das DHEAS die biologische inaktive Form des DHEA. Testosteron und DHT sind die potentesten Androgene. (Vergleiche Bachmann et al. 2002.)

1.4.2 Funktion der Androgene bei der Frau

Zunächst wirken die Androgene an der Reifung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale mit. Sie dienen der extraglandulären Östrogenproduktion durch periphere Konversion im Fettgewebe. Darüber hinaus entfalten Androgene ihre Wirkung bei der Frau in verschiedenen Organen: Sie steigern die Knochendichte des Skeletts, die Masse und Kraft der Muskulatur (anabole Wirkung). Sie prägen das Verteilungsmuster des Körperfettes (abdominaler Fettverteilungstypus). In der Leber senken sie

Einleitung

die Synthese von SHBG, Thyroxin bindendem Globulin, HDL, Apolipoprotein A und steigern die Synthese von Low-Density-Lipoprotein (LDL) und Apolipoprotein B (Bender et al. 2001). Damit führen sie zu Veränderungen im Fettstoffwechsel und den Blutfettwerten. Die Gonadenhormone wirken auch auf das Zentrale Nervensystem, dort im Hypothalamus und limbischen System, zum Teil finden sich ihre Rezeptoren auch im Kortex und anderen subkortikalen Kerngebieten. Ein bekannter Angriffspunkt ist die hippocampale Formation, dort sind sie in Lern- und Gedächtnisprozesse involviert (Aloisi 2007). Sie steigern die Libido, beeinflussen Stimmung, Energie und psychisches Wohlbefinden. An der Haut führen sie zur Umwandlung der weichen Vellushaare in grobe Haare vor allem an männlichen Prädilektionsstellen und stimulieren die Aktivität der Talgdrüsen. (Vergleiche hierzu Bachmann et al. 2002, Kiechle 2007, Aloisi 2007.)

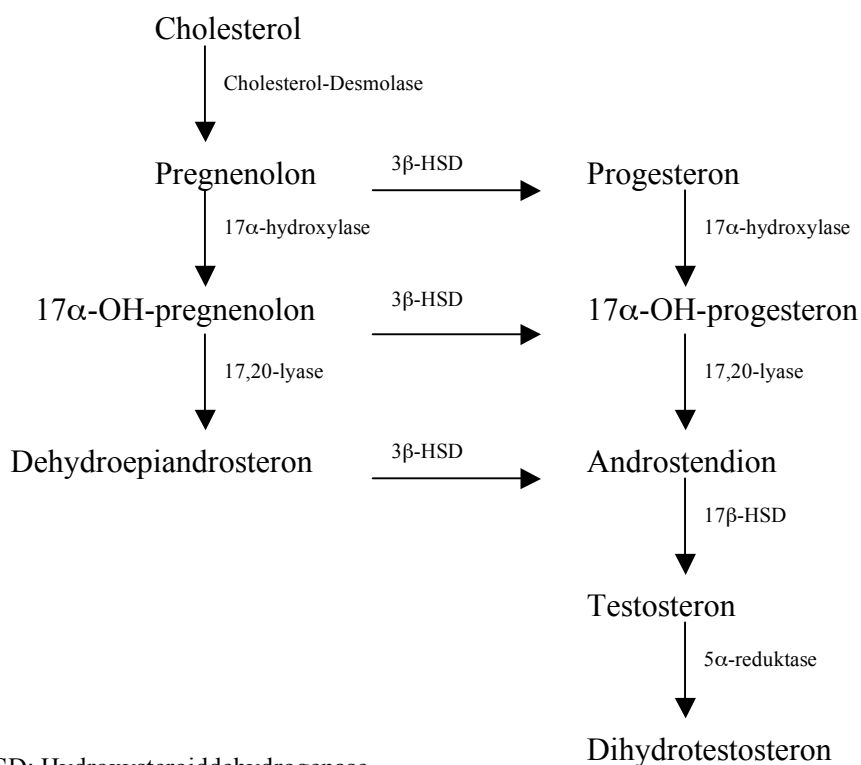
Die Sexualhormone entfalten im Organismus ihre Wirkung über zwei Prinzipien. Zum einen handelt es sich um genomische Wirkprozesse. D.h. das Hormon bindet an seinen Rezeptor und entfaltet in dieser Bindung im Zellkern durch seine Funktion als Transkriptionsfaktor seine Wirkung. Transkription und Translation führen zu neuen Genprodukten. Der Vorgang dauert oft mehrere Stunden bis zur Entfaltung seiner Wirkung. Zum anderen können Sexualhormone ihre Effekte auf die Körperzellen über nicht-genomische Prozesse bewirken. Die Effekte treten relativ schnell ein und beruhen auf Ionenbewegungen. Beteiligt hieran sind G-Proteine, Kalziummobilisation, Adenylatzyklase, Phospholipase C oder Tyrosinkinase (Aloisi 2007).

Die Rezeptoren der Sexualhormone sind der Androgenrezeptor für Androgene und zwei Subtypen des Östrogenrezeptors ($ER\alpha$ und $ER\beta$) für Östrogene mit unterschiedlicher Verteilung in den Zielorganen (Aloisi 2007). Im Gegensatz zu anderen Steroidhormonrezeptoren wird die Anzahl der Androgenrezeptoren durch die Präsenz von Androgenen hochreguliert. Die Dichte der Östrogenrezeptoren jedoch kann, gerade im ZNS, durch die Präsenz von Androgenen herunterreguliert werden (Brown et al. 1996). Die Wirkung von Androgenen wird jedoch nicht nur durch Bindung an den Androgenrezeptor im Zielorgan erreicht. Sie wird zu einem Teil auch durch deren intrazelluläre Aromatisierung von Testosteron zu Östrogen über den Östrogenrezeptor vermittelt. Ebenso kontrollieren Androgene die Aktivität dieser Aromatase (dem Enzym zur Umwandlung von Androgen in Östrogen), womit sie zusätzlich einen indirekten Einfluss auf die Effekte von Östrogenen nehmen (Aloisi 2007).

1.4.3 Produktion der weiblichen Androgene

In den Regulationskreislauf für die Androgenproduktion und -sekretion sind die hypophysären Regulatorhormone adrenokortikotropes Hormon für die NNR-Steuerung und LH für die Steuerung der ovariellen Produktion und Sekretion eingebunden. Übergeordnet regulieren das hypothalamische „Corticotropin Releasing Hormone“ bzw. „Gonadotropin Releasing Hormone“. (Vergleiche Burger 2002, Silbernagl und Despopoulos 2003.)

Der Ablauf der Androgenbiosynthese ist nachfolgend dargestellt:



HSD: Hydroxysteroiddehydrogenase

Abbildung 1: Androgenbiosynthese

DHEAS wird fast ausschließlich in der NNR, in der Zona reticularis, gebildet (Braunstein 2002) und stellt seinerseits eine wichtige Quelle für die periphere Androgenproduktion dar. DHEA kommt zu 50 % aus der NNR, zu 20 % wird es im Ovar aus Pregnenolon gebildet, die restlichen 30 % werden peripher aus zirkulierendem DHEAS gewonnen. Androstendion kommt zu gleichen Teilen aus der NNR und dem Ovar, Testosteron zu 25 % aus der NNR, Zona fasciculata, zu 25 % aus ovariellen Gewebe, die restlichen 50 % werden aus zirkulierenden Androgenen, hauptsächlich Androstendion gebildet

(Rivera-Woll et al. 2004). DHT ist bis auf einen kleinen Teil, der in der NNR direkt gebildet wird, ein Produkt peripherer Konversion von Testosteron. Für die periphere Bildung von den androgenen Effektorhormonen ist letztlich zirkulierendes DHEAS eine wichtige Quelle, da es als Lieferant der intrazellulären Produktion von Testosteron und anderen Androgenen dient. (Vergleiche zu diesem Abschnitt Burger 2002.)

1.4.4 Bioaktive Androgene

Der Anteil an fT beträgt 1 - 2 %, ca. 98 % des Testosteron sind an Proteine gebunden, davon ein Drittel mit niedriger Affinität an Albumin. Ungefähr zwei Drittel sind mit hoher Affinität an SHBG gebunden (Rivera-Woll et al. 2004, Braunstein 2002). Nur der ungebundene Anteil des Testosterons ist biologisch aktiv. Da die Bindung an Albumin relativ schwach ist, gehört auch dieser Anteil zum so genannten bioaktiven oder bioverfügbaren Testosteron (BAT, „Bioavailable Testosterone“). Der Anteil des BAT lässt sich als indirekter Parameter über den „Free Androgen Index“ (FAI) berechnen und beträgt ca. 35 % des Gesamttestosterons. Der FAI berechnet sich als Quotient aus Testosteron (T) zu SHBG multipliziert mit 100 ($FAI = [T/SHBG] \times 100$; Vermeulen et al. 1999).

1.5 Einfluss psychotroper Medikation

Psychotrope Medikamente nehmen im Rahmen ihrer Wirkungsentfaltung auch Einfluss auf den metabolischen und endokrinologischen Stoffwechsel. Von besonderem Interesse sind hier die Effekte von atypischen Neuroleptika, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) und Valproat auf die Hormonproduktion und die metabolischen Parameter.

1.5.1 Atypische Neuroleptika und Serotoninwiederaufnahmehemmer

Atypische Neuroleptika (aNL), die z.B. bei der Behandlung von Patienten mit einer Schizophrenie, einer bipolaren Störung oder aber einer BPS eingesetzt werden, können abhängig von der gewählten Substanz zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Hyperprolaktinämie führen (Melkerson 2005). Dieser Effekt wird durch die Antagonisierung der Dopaminrezeptoren durch das Medikament hervorgerufen. Der inhibierende Effekt des Dopamins auf die hypophysäre Prolaktinproduktion und -sekretion entfällt und es resultiert eine Hyperprolaktinämie (Melkerson 2005). Darüber hinaus haben aNL

Einleitung

eine Reihe metabolischer Effekte. Sie führen zu erheblichen Gewichtszunahmen, erhöhten Blutfettwerten und erhöhten Blutglukosekonzentrationen (Henderson und Doraiswamy 2008, American Diabetes Association et al. 2004).

Auch von SSRI können Effekte auf die Prolaktinsekretion ausgehen (Papakostas et al. 2006, Urban und Veldhuis 1991). So fanden beispielsweise Papakostas und Mitarbeiter (2006) erhöhte Prolaktinserumkonzentrationen in Patienten, die zwölf Wochen wegen einer MD mit Fluoxetin behandelt wurden. Die Studienergebnisse hierzu sind jedoch nicht eindeutig. Andere Forschergruppen konnten keinen Effekt durch SSRI auf die Prolaktinsekretion feststellen, was möglicherweise unterschiedlichen Präparaten oder Dosierungen geschuldet ist (Sagud et al. 2002).

Als Folgeeffekt für die Betrachtung von Androgenserumkonzentrationen ist zu beachten, dass Prolaktin einen hemmenden Effekt auf die Synthese und Produktion von SHGB der Leber hat (von Schoultz und Carlström 1989), wodurch bei einer Hyperprolaktinämie erhöhte bioaktive Androgenserumkonzentrationen resultieren.

1.5.2 Valproat

Valproat, ein Medikament, das ebenfalls bei der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen, hauptsächlich im Rahmen der bipolaren Störung, aber auch bei Patienten mit einer BPS zum Einsatz kommt, ist assoziiert mit Menstruationsstörungen, der Ausbildung von PCO und Hyperandrogenämie (Isojärvi et al. 1993, O'Donovan et al. 2002). Ob diese Effekte eine direkte Einflussnahme des Medikamentes auf die ovarielle Funktion widerspiegeln (Joffe et al. 2006) oder aber als Folgeeffekt einer mit Valproat verbundenen deutlichen Gewichtszunahme und Insulinresistenz verstanden werden muss (Isojärvi et al. 1996, Rasgon 2004), ist strittig.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Aus dem oben Dargestellten ergibt sich, dass Patienten mit einer BPS zu Übergewicht und Adipositas mit abdominalem Fettverteilungstypus neigen. Sie zeigen Störungen im Glukosemetabolismus, Bluthochdruck und chronische internistische Syndrome. Diese Störungen sind mit dem metabolischen Syndrom verbunden. Darüber hinaus zeichnen sich Patienten mit einer BPS psychopathologisch durch impulsives und aggressives Verhalten aus. Dies sind Merkmale, die mit Veränderungen im Testosteron- bzw.

Einleitung

Androgenhaushalt verbunden sein können. Auch depressive Symptome und bulimisches Essverhalten, die mit der BPS häufig assoziiert sind, zeigen Abhängigkeiten von Testosteronserumkonzentrationen.

Das PCOS, eine Erkrankung, in deren Zentrum ein Androgenexzess steht, zeigt symptomatisch neben den gynäkologischen Konsequenzen des Androgenexzesses wie Infertilität und Menstruationsstörungen im Wesentlichen metabolische Dysfunktionen (abdominale Adipositas, Insulinresistenz, Fettstoffwechselstörungen) und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus. Beim PCOS besteht also eine deutliche Verbindung von Androgenen und metabolischen Dysfunktionen.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob Patientinnen mit einer BPS vermehrt PCO haben, ob ihre Androgenserumkonzentrationen erhöht sind und ob die psychopathologischen Merkmale Aggressivität, Impulsivität und Depressivität bei BPS-Patientinnen mit den Androgenserumkonzentrationen assoziiert sind.

Daraus leiten sich daraus folgende Hypothesen ab:

Hypothese 1: Frauen mit der Diagnose einer BPS haben häufiger PCO als gleichaltrige Frauen einer psychiatrisch und endokrinologisch unauffälligen Vergleichsgruppe.

Hypothese 2: Frauen mit der Diagnose einer BPS haben höhere Androgenserumkonzentrationen als gleichaltrige Frauen einer psychiatrisch und endokrinologisch unauffälligen Vergleichsgruppe.

Hypothese 3: Die psychopathologischen Merkmale Depressivität, Aggressivität und Impulsivität sind mit den Androgenserumkonzentrationen bei Frauen mit der Diagnose einer BPS assoziiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Um die Frage nach der Höhe der Androgenserumkonzentrationen bei Patientinnen mit der Diagnose einer BPS und den Zusammenhängen mit psychopathologischen Merkmalen und dem Vorkommen von PCO zu beantworten, habe ich eine Gruppe von BPS-Patientinnen einer gleichgroßen Gruppe von psychiatrisch und endokrinologisch unauffälligen, gleichaltrigen Frauen gegenübergestellt. Vergleichen werde ich die Hormonserumkonzentrationen in den beiden Gruppen, im Besonderen die Androgenserumkonzentrationen und die Serumkonzentrationen der mit der Androgenproduktion im Zusammenhang stehenden Hormone und Hormonvorstufen. Die psychometrischen Daten, bei denen ein Zusammenhang mit den Androgenserumkonzentrationen vermutet wird (Aggressivität, Impulsivität, Depressivität), werde ich mit den Androgenwerten vergleichen. Die Prävalenz von PCO wird in beiden Gruppen mittels Ultraschalluntersuchung der Ovarien erhoben und miteinander verglichen und ein Zusammenhang mit den Hormonwerten geprüft.

Für die Ermittlung der Mindestgröße des Stichprobenumfangs habe ich folgende statistische Vorüberlegungen anhand eines potentiellen Unterschiedes in den Androgenserumkonzentrationen getroffen:

Bei der Fallzahlabeschätzung habe ich Bezug genommen auf die Arbeit von Sundblad und Mitarbeitern (1994), die bei bulimischen Patientinnen erhöhte freie Testosteronserumkonzentrationen gegenüber gesunden Kontrollen zeigen konnten ($6,0 \pm 0,7$ versus $3,9 \pm 0,8$ pmol/l). Dies entspricht einer zu entdeckenden Mittelwertdifferenz von 2. Unter Annahme einer gemeinsamen Standardabweichung von 2 (die Werte von Sundblad scheinen zu optimistisch) soll also eine minimale standardisierte Effektdifferenz von 1 gefunden werden. Unter Verwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben, einem Signifikanzniveau von 5 % bei zweiseitigem Testen und einer Power von 80 % werden 17 Subjekte je Gruppe benötigt. Bei Annahme einer Ausfallrate von 15 % werden insgesamt 20 Probandinnen je Gruppe erforderlich.

2.2 Studienteilnehmerinnen

An der Studie haben 61 Frauen teilgenommen. Eine Gruppe von Patientinnen mit der Diagnose einer BPS und eine psychiatrisch und endokrinologisch unauffällige Kontrollgruppe. Die psychiatrischen Krankheitsbilder bzw. psychischen Störungen wurden in der Patientengruppe mit dem „Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen“ (SKID II) und „Mini International Neuropsychiatric Interview“ (M.I.N.I.), deutsche Version 5.0.0, in der Kontrollgruppe mit dem M.I.N.I erfasst bzw. ausgeschlossen.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studienteilnehmerinnen (Patienten- und Kontrollgruppe) mussten mindestens 18 Jahren alt und noch vor Beginn ihrer Menopause sein. Eine hormonale Kontrazeption und eine anderweitige Behandlung mit Hormonen in mindestens den letzten drei Monaten habe ich ausgeschlossen, um eine Beeinträchtigung der zu erhebenden Daten durch externe hormonale Einflüsse zu vermeiden. Ebenfalls zum Ausschluss führte eine bestehende Schwangerschaft.

In der Patientengruppe war das primäre Einschlusskriterium die Diagnose der BPS nach DSM-IV. Das Vorliegen von Störungen nach Achse I des DSM-IV führten zum Ausschluss bei Anorexia nervosa und Schizophrenie. Zum Ausschluss führte auch geistige Behinderung (Achse II des DSM-IV). Achse I-Störungen, die regelmäßig als Komorbidität bei der BPS auftreten, führten nicht zum Ausschluss. Im Einzelnen zu nennen, sind das MD, Bulimie, Alkohol- und Substanzmissbrauch, der länger als drei Monate zurück liegt. Eine Medikation mit Valproat musste mindestens drei Jahre zurück liegen, damit sie nicht zum Ausschluss führte.

Die Probandinnen der Kontrollgruppe durften weder eine psychiatrische Erkrankung noch eine bekannte Erkrankung, die Einfluss auf den Hormonhaushalt hat, aufweisen. Ebenso durften diese Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Studie und in den letzten drei Monaten davor keine Medikamente eingenommen haben. Beide Kriterien dienten der Vermeidung von Störfaktoren auf die hormonalen Untersuchungsvariablen.

Einwilligungsfähigkeit und schriftliches Einverständnis waren bei allen Studienteilnehmerinnen Voraussetzung.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin durch den Ethikausschuss 4 am 3. Mai 2005 bewilligt (Antragsnummer EA4/026/05).

2.2.2 Patientengruppe

Die Patientengruppe bestand aus 31 Frauen mit der Diagnose einer BPS. Die Patientinnen habe ich an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie rekrutiert.

Die Patientinnen waren im Mittel 29 Jahre alt (vergleiche Tabelle 1 und Abbildung 2, Kapitel 3.1). Die Erhebung ihrer komorbiden Achse I-Störungen ergab, dass 19 Patientinnen in der Vergangenheit rekurrente Episoden einer MD aufwiesen und 13 erfüllten zum Zeitpunkt der Untersuchung die Kriterien der MD. Zehn der Frauen zeigten die Merkmale einer Dysthymie, neun die einer Agoraphobie bzw. Panikstörung, neun die für eine Soziale Phobie, drei für eine Zwangsstörung, zwölf für Alkoholmissbrauch in der Vergangenheit, zwölf für Missbrauch anderer psychotroper Substanzen in der Vergangenheit und 14 Patientinnen wiesen die Kriterien für eine Bulimia nervosa auf.

Eine Medikamenteneinnahme in der Patientengruppe konnte nicht ausgeschlossen werden. Lediglich neun der 31 Patientinnen waren ohne Medikation. Zehn Patientinnen erhielten atypische Neuroleptika, hauptsächlich Quetiapin, zur Behandlung ihrer impulsiven und affektiven Symptome im Rahmen der Borderline-Erkrankung. Von diesen zehn Frauen erhielten sechs ausschließlich Neuroleptika, vier zusätzlich einen Serotoninwiederaufnahmehemmer, entweder einen SSRI („Selective Serotonin Reuptake Inhibitor“) oder einen SNRI („Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor“). Zwei der neun Patientinnen ohne Medikation erhielten früher, d.h. vor mehr als drei Jahren, Valproat für weniger als vier Monate. Zwölf Patientinnen erhielten ausschließlich SSRI bzw. SNRI. Die SSRI- bzw. SNRI-Gabe erfolgte zur Behandlung von depressiven Episoden, affektiven und impulsiven Symptomen im Rahmen der BPS.

2.2.3 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 30 Frauen, die ich über öffentliche Medien aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert habe. Die Probandinnen waren im Mittel 28 Jahre alt (vergleiche Tabelle 1 und Abbildung 2, Kapitel 3.1). Alle Frauen dieser Gruppe nahmen

zum Zeitpunkt der Untersuchung und mindestens drei Monate zuvor keine Medikamente ein.

2.3 Klinische Anamnese und Untersuchung

Im Rahmen einer klinischen Anamnese und Untersuchung wurden von allen Probandinnen allgemeine Daten zum körperlichen Zustand (Alter, Größe, Gewicht) und ausgewählte Informationen zur Krankengeschichte erhoben. Von besonderem Interesse waren dabei Informationen zum Menstruationszyklus, zum Essverhalten und klinische Zeichen der Hyperandrogenämie. Detaillierter dazu im Folgenden:

a) Allgemeine Anamnese zum körperlichen Zustand

- Alter, Körpergröße, aktuelles Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Berechnung von BMI und WHR
- Gewichtsentwicklung: Geburtsgewicht, Gewichtsentwicklung vom Kleinkindalter bis Pubertät in drei Altersklassen (5 bis 7, 7 bis 10, 10 bis 14) und drei Gewichtsguppierungen (normal-, über-, untergewichtig)
- Nüchternblutglukosebestimmung, Erhebung von bereits diagnostiziertem Hypertonus und Diabetes mellitus, Essverhalten in der Vergangenheit (Fressattacken, selbst-induziertes Erbrechen, Laxantienabusus etc.), Nikotinabusus (Menge)

b) Medikamentenanamnese

aktuelle Medikation, Medikation der letzten drei Monate, Valproatmedikation der letzten drei Jahre

c) Gynäkologische Anamnese

- Alter der ersten Menstruation, Länge des Menstruationszyklus, Blutungsdauer, Blutungsintensität, Vorliegen von Menstruationsstörungen (Oligomenorrhoe, Amenorrhoe), Indikation einer hormonalen Kontrazeption in der Vergangenheit (Verhütung, Menstruationsschmerzen, Akne, Hirsutismus)
- Vorliegen klinischer Hyperandrogenämiezeichen (Akne, Alopezie, Seborrhoe, Hirsutismus), Befunde aus Hormonbestimmungen und ovariellen Sonographien der Vergangenheit
- Sexuelle Orientierung (hetero-, homo-, bisexuell)

Der BMI wurde mit der Formel $BMI = \text{Körpergewicht in kg} / \text{Körpergröße in m}^2$ und die WHR mit der mit der Formel $WHR = \text{Taillenumfang in cm} / \text{Hüftumfang in cm}$ berechnet. Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen der untersten Rippe in der mittleren Axillarlinie und dem palpablen Beckenkamm gemessen, der Hüftumfang an der Stelle des größten Umfangs über dem Gesäß. Die klinischen Zeichen für eine Hyperandrogenämie (Hirsutismus, Akne, Alopezie mit androgenem Muster, Seborrhoe) wurden durch relative Beurteilung von „Nicht vorhanden“ über „Leicht“, „Mittel“ bis „Schwer“ des Anamnese und klinische Untersuchung durchführenden Interviewers ohne spezielle klinische Instrumente festgestellt. Die Menstruationsirregularitäten wurden durch Patientenangaben über die zeitlichen Abstände der Regelblutungen der letzten zwölf Monate bestimmt. Schwankungen größer als zehn Tage und/oder gelegentliches Ausbleiben einer Regelblutung wurden als unregelmäßig auftretende Menstruation beziehungsweise Menstruationsirregularitäten gewertet. Bestehende Oligomenorrhoe (Zyklusdauer größer 35 Tage) oder Amenorrhoe (vollständiges Ausbleiben der Menstruation länger als drei Monate) wurden separat erfasst.

2.4 Diagnostik polyzystischer Ovarien

Zur Feststellung der Prävalenz von PCO wurde eine transvaginale Ultraschalluntersuchung der Ovarien durchgeführt.

Die Untersuchung wurde in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Gynäkologie, Campus Benjamin Franklin mit einem Vaginalultraschallgerät der Firma GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien, einem „*Voluson 730 EXPERT*“, vorgenommen. Dieses Gerät verfügt über einen 5 - 9 MHz Transvaginalwandler und verwendet bei der Berechnung des ovariellen Volumens für die ellipsoide Form des Ovars die Formel: $\text{Ovarvolumen in ml} = 1/6 \pi \times \text{Länge in cm} \times \text{Breite in cm} \times \text{Tiefe in cm}$. Die Anzahl der randständigen Follikelzysten wurde im 3-dimensionalen Raum über die longitudinale, transversale und dorsoventrale Ebene bestimmt.

PCO wurden diagnostiziert, wenn an mindestens einem Ovar folgende Merkmale festgestellt wurden:

- mindestens 10 Follikelzysten, subkapsulär, mit einem Durchmesser von maximal 10 mm und
- relative Vermehrung des ovariellen Stromas in mindestens einem Ovar.

Eine mögliche Vergrößerung des Ovars auf mindestens 10 ml Volumen wird als Kriterium für Diagnostik in der die Untersuchung durchführenden Klinik standardmäßig nicht berücksichtigt. Dennoch wurden die Ovarvolumina als Mittelwert der Volumina beider Ovarien für die Analyse der studienrelevanten Daten mit folgender Formel berechnet: mittleres Ovarvolumen = (Volumen des linken Ovars + Volumen des rechten Ovars)/2.

2.5 Hormonkonzentrationen

Um die Hormonkonzentrationen laborchemisch zu erfassen, wurden standardisierte venöse Blutentnahmen durchgeführt und die frischen Blutproben nach der Aufbereitung direkt zur Analyse ins Labor versandt.

2.5.1 Blutentnahme

Die Blutentnahmen fanden jeweils zwischen dem dritten bis einschließlich fünften Tag des Menstruationszyklus (frühe Follikelphase) morgens zwischen 8.00 und 9.00 Uhr statt. Die Patienten waren nüchtern. Der Nüchternzustand wurde mit einem handelsüblichen Glukose-Schnelltest überprüft. Es wurden zwei Blutproben entnommen mit einer halben Stunde Abstand zwischen den beiden Blutentnahmen. Vor der ersten Blutentnahme und in der halben Stunde zwischen den beiden Blutentnahmen haben die Patientinnen 30 Minuten in Ruhe gelegen.

Nach einer Ruhephase der Blutproben von 30 Minuten wurden die frischen Proben bei einer Temperatur von ca. 15° C (4° C bis maximal Raumtemperatur) zehn Minuten bei 3.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und anschließend das Serum pipettiert. Dabei wurden die Seren der beiden Proben im Verhältnis 1:1 gemischt und erneut in zwei Probeneinheiten à 4,5 ml aufgeteilt.

Eine der Probeneinheiten wurde umgehend gekühlt zur Analyse ins Labor gesandt, die zweite bei -20° C gelagert und für mögliche Nachuntersuchungen verwahrt.

Die im ersten Absatz dargestellte Standardisierung der Blutentnahme wurde etabliert, da die Hormonausschüttung zyklischen und tagesrhythmischen Schwankungen unterliegt sowie aktivitätsabhängig ist. Die jeweiligen Maßnahmen sollten folgenden Umständen Rechnung tragen: Die Testosteronsekretion ist aktivitätsabhängig (Ruhe vor der Blutentnahme), bei der Frau zyklusabhängig mit den geringsten Schwankungen

Methoden

in der frühen Follikelphase (Annahme zwischen dem dritten und fünften Zyklustag) und unterliegt einer pulsatilen Ausschüttung (zwei Blutentnahmen, die nach dem Zentrifugieren gemischt werden). Kortisol, ebenso wie sein Vorläufer 17α -OHP, unterliegen einer ausgeprägten Tagesrhythmik (Abnahme zwischen 8.00 und 10.00 Uhr).

2.5.2 Laborchemische Hormonanalyse

Für die Analyse der Androgene der Studienteilnehmerinnen wurden die Serumkonzentrationen der folgenden Hormone und Hormonvorstufen bestimmt. In der Auflistung enthalten sind die Normalwerte für die frühe Follikelphase.

Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	3,0 - 9,0	mIU/ml
Luteinisierendes Hormon (LH)	2,0 - 9,0	mIU/ml
Prolaktin (Prl)	70 - 500	μ IU/ml
Estradiol (E2)	35 - 150	pg/ml
Estron (E1)	20 - 200	pg/ml
Progesteron (P)	< 1,5	ng/ml
Testosteron (T; Gesamttestosteron)	< 450	pg/ml
freies Testosteron (fT)	0,3 - 2,5	pg/ml
Free Androgen Index (FAI)	0,2 - 5,0	-
Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)	bis 3,0	μ g/ml
Sexualhormon bindendes Globulin (SHBG)	30 - 90	nmol/l
17α -Hydroxyprogesteron (17α -OHP)	< 800	pg/ml
Kortisol (C; Cortisol)	20 - 250	ng/ml
Androstendion (A)	0,2 - 3,1	ng/ml

FSH, LH, Prl, E2, P, SHBG und C wurden mit einem Delfia[®] Immunoassay Kit, einem Europium-Fluoroimmunoassay der Firma PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Inc., Boston, Massachusetts, USA bestimmt.

Methoden

FT, DHEAS, 17α -OHP und A wurden mit einem Jod 125-Radioimmunoassay der Firma Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, USA bestimmt.

E1 und T wurden mit einem Radioimmunoassay des Analyse durchführenden Labors bestimmt, wobei das Antiserum von der Firma BioGenesis/quartett, Berlin, Deutschland und der Tritium (^3H)-Tracer von New England Nuclear (NEN), einem Subunternehmen von PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Inc., Boston, Massachusetts, USA bezogen wurde.

Die Auswahl der Methoden oblag dem Analyse durchführenden Labor. Dabei wurde aufgrund der höheren Messgenauigkeit, die der individuell zusammengestellte Assay bot, bei der Bestimmung von T und E1 dieses aufwendigere Vorgehen der Verwendung eines handelsüblichen Kits vorgezogen. Aus gleichem Grund wurden fT, DHEAS, 17α -OHP und A mittels des mit höheren Risiken der radioaktiven Substanzen verbundenen Radioimmunoassays bestimmt anstelle der Verwendung eines umweltfreundlicheren Fluoroimmunoassays.

Da die Methoden zur Bestimmung des fT aufgrund der sehr geringen Serumkonzentrationen häufig ungenau oder aber sehr aufwendig sind, wurden für die Auswertung der studienrelevanten Fragestellungen die Hormonkonzentrationen an freiem bzw. bioaktivem Testosteron zusätzlich berechnet. Als Referenzwert wurde hierfür der FAI (siehe Kapitel 1.4.4) verwendet. Der Index liefert zuverlässigere und dennoch gleichwertige Resultate, die mit den Serumkonzentrationen an fT bei Frauen gut korreliert sind (Braunstein 2002, Vermeulen et al. 1999).

2.6 Psychopathologische Diagnostik

Das Vorhandensein und die Ausprägungen der psychopathologischen Merkmale der Studienteilnehmerinnen habe ich mit standardisierten, klinisch und wissenschaftlich etablierten Fragebogen in Form von Selbst- und Fremdbeurteilungen erhoben. Vor dem Hintergrund der Fragestellung wurden im Einzelnen folgende Gruppen psychometrischer Daten abgebildet: BPS-spezifische Symptome, Aggressivitätsaspekte, Impulsivitätsaspekte, Essverhalten und Depressivität.

Die Borderline-spezifischen Variablen habe ich mit der „Zanarini Beurteilungsskala zur Borderline Persönlichkeitsstörung“ (ZAN-BPD) erhoben. Dieses Fremdbeurteilungs-

Methoden

instrument wurde für die Darstellung der Veränderung der BPS-Psychopathologie nach DSM-IV entwickelt. Die Fragen beziehen sich auf das Erleben der Patientinnen in der letzten Woche. Es werden vier Gruppen von Symptomen durch die Beantwortung von neun Einzelfragen erhoben: 1) affektive Störungen wie Wut, Stimmungsschwankungen, innere Leere, 2) kognitive Störungen wie Identitätsstörungen, paranoide Vorstellungen und dissoziative Symptome, 3) Impulsivität in Form von Selbstverletzungen, Suizidalität und anderen impulsiven Reaktionen (Fressattacken, exzessives Geldausgeben, Gewalt gegen Personen und Gegenstände u.ä.) und 4) Beziehungsstörungen wie starkes Bemühen um Verlassenwerden zu vermeiden, Instabilität im zwischenmenschlichen Verhältnis. Bei der Bewertung der einzelnen Fragen ist ein Punktwert von null bis vier möglich, der zu einem Gesamtwert von null bis 36 Punkten führen kann. (Vergleiche Zanarini et al. 2003b.)

Die Aggressivität habe ich mit dem „Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren“ (FAF) gemessen. Entwickelt wurde dieser Fragebogen in Anlehnung an das US-amerikanische Instrument zur Erfassung von Feindseligkeit von Buss und Durkee, das „Buss Durkee Inventory“ (Buss und Durkee 1957). Der Fragebogen ermöglicht Aussagen zur Aggressivitätsbereitschaft bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren. Er erfasst fünf Aggressivitätsaspekte, wovon die ersten drei einen Summenwert für nach außen gerichtete Aggression bilden. Erfasst werden: 1) spontane Aggressivität, 2) reaktive Aggressivität, 3) Erregbarkeit mit den Qualitäten Wut und Ärger, 4) Selbstaggression und 5) Aggressionshemmung. Zusätzlich wird ein Offenheitswert eingeführt als Kontrollskala für die Bereitschaft zur offenen Fragenbeantwortung durch die Probanden. Der FAF ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, bei dem die 77 abgefragten Items dichotom mit ja bzw. nein zu beantworten sind. (Vergleiche Hampel und Selg 1975.)

Die Impulsivität habe ich mit der „Barratt Impulsiveness Scale“ (BIS), Version 10 erfasst. Die BIS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument mit 34 Items. Die Abbildung wird in drei Aspekten impulsiven Verhaltens vorgenommen. Der Aspekt der motorischen Impulsivität bildet spontanes, unüberlegtes Handeln ab, der Aspekt der kognitiven Impulsivität zeigt schnelle Entscheidungsfähigkeit und die nicht-planende Impulsivität spiegelt eine gegenwartsbezogene Haltung von Handeln und Entscheiden wider. Die Items werden mit Einzelwerten von eins bis vier bewertet, wobei vier Ausdruck der

größten Impulsivität ist. Im Gesamtwert können zwischen 34 und 136 Punkten erreicht werden. (Vergleiche Barratt 1985 und Patton et al. 1995.)

Die Psychopathologie gestörten Essverhaltens, hier das bulimische Essverhalten, habe ich mit der Subskala für Bulimie der deutschen Version des „Eating Disorder Inventory-2“ (EDI-2) gemessen. Das EDI-2 ist ein Selbsterhebungsinstrument und Goldstandard (Thiel und Paul 2006) für die Bestimmung von psychogenen Essstörungen. Dieses Instrument dient der Eingangsdiagnostik, differenzierten Therapieplanung und Verlaufsbeurteilung im klinischen-therapeutischen Einsatz. Es bildet in 91 Items elf Subskalen gestörten Essverhaltens ab: Schlankheitsstreben, Bulimie, Unzufriedenheit mit dem Körper, Ineffektivität, Perfektionismus, Misstrauen, interozeptive Wahrnehmung, Angst vor dem Erwachsenwerden, Askese, Impulsregulation und soziale Unsicherheit. Die Einzelaussagen der jeweiligen Items werden mit einem bis sechs Punkten bewertet, addiert und mit der Itemanzahl der jeweiligen Subskala durch Multiplikation gewichtet. (Siehe hierzu Garner 1991, Paul und Thiel 2005.)

Als Messinstrument für das Merkmal der Depressivität habe ich die „Hamilton Depression Scale“ (HAMD) mit 17 Items verwendet. Dieses Fremdbeurteilungsinstrument, das Ende der 50er Jahre von Max Hamilton (Hamilton 1960) entwickelt wurde, ist bis heute klinischer und wissenschaftlicher Standard und bietet so eine hohe Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse. Die 17 Items erfassen depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Schlafstörungen, Arbeitsfähigkeit und sonstige Interessen, depressive Hemmung, Erregung, Angst, allgemeine somatische, gastrointestinale und Sexualstörungen, Hyperchondrie und Gewichtsverlust. Die unterschiedlichen Items können von null bis zu vier Punkten abhängig vom Ausmaß der Beeinträchtigung bewertet werden und bilden abschließend einen Gesamtwert von maximal 50 Punkten. (Vergleiche Hamilton 1960.)

2.7 Statistische Methoden der Datenanalyse

Eingangs habe ich die erhobenen und zu analysierenden Daten auf Normalverteilung ihrer jeweiligen Grundgesamtheit mit dem Kolmogoroff-Smirnov-Test bzw. mittels explorativer Datenanalyse geprüft. Anschließend habe ich Häufigkeits- und Mittelwertvergleiche verschiedener Merkmale der Gruppen, zu ihrer Charakterisierung und um

Methoden

Gruppenunterschiede zu prüfen, vorgenommen. Bei den nominal skalierten Merkmalen habe ich die Häufigkeiten über Kreuztabellen und χ^2 -Tests (Chi-Quadrat-Tests) analysiert. Waren die Voraussetzungen nicht erfüllt, habe ich auf den exakten Test nach Fischer zurückgegriffen. Vergleiche ordinal skalierten Merkmale habe ich über den Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Die metrisch skalierten Merkmale habe ich mittels zweiseitiger t-Tests für unabhängige Gruppen auf Mittelwertgleichheit geprüft. Die Voraussetzung der Varianzgleichheit wurde im Rahmen des t-Tests mittels Levene-Test geprüft und berücksichtigt.

Im Ergebnis wurden die im Folgenden aufgeführten Daten mit den jeweils angegebenen Tests ausgewertet:

- Alter, BMI, WHR, Ovarvolumen, Hormonserumkonzentrationen und die psychometrischen Daten wurden mit dem t-Test auf Mittelwertgleichheit geprüft.
- Mit Kreuztabellen und dem χ^2 -Test bzw. Fishers exaktem Test wurden die Gruppenunterschiede von PCO-Prävalenz, Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus, sexueller Orientierung, Gewichtsentwicklung von der Kindheit bis zur Pubertät und Raucher-/Nichtrauchersein berechnet.
- Die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests diente dem Vergleich der klinischen Zeichen für Hyperandrogenämie.

Die komplexeren Zusammenhänge der Merkmale innerhalb und zwischen den Gruppen habe ich unter Berücksichtigung mehrerer möglicher Einflussgrößen (unabhängige Variablen, Kovariaten) mittels der multivariaten Kovarianzanalyse (MANCOVA, „Multivariate Analysis of Covariance“) untersucht. Diese Methode ermöglicht es, den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen separat (also unter statistischem Ausgleich des Einflusses der jeweils anderen unabhängigen Einflussgrößen) auf mehrere abhängige Variablen simultan zu betrachten. Dabei kann zusätzlich der Effekt der Interaktion zweier oder mehrerer der unabhängigen Variablen auf die abhängigen Variablen berechnet werden.

Dem hier berechneten Modell der MANCOVA habe ich die verschiedenen Hormonserumkonzentrationen als abhängige Variablen zugrunde gelegt. Die Gruppenzugehörigkeit (Patienten/Kontrollen), der PCO-Status (Vorliegen PCO ja/nein; der Begriff PCO-Status wird hier und im Folgenden als Überbegriff für die beiden Merkmalsausprägungen „Probandinnen mit PCO“ und „Probandinnen ohne PCO“

Methoden

verwendet) und die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und PCO-Status habe ich als unabhängige Variablen und den BMI als Kovariate einbezogen.

Mit dem Verfahren der multiplen linearen Regressionsanalyse habe ich für die Betrachtung der Assoziation von Androgenen und psychopathologischen Merkmalen multiple lineare Regressionsmodelle berechnet. In der multiplen linearen Regressionsanalyse wird der Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen, so genannter Prädiktorvariablen, separat (analog der MANCOVA, s.o.) auf eine abhängige Variable (Response-Variable) ermittelt. Ich habe den Einfluss von bioaktivem Testosteron (abgebildet durch den FAI), BMI und der Interaktion von bioaktivem Testosteron und BMI (Prädiktorvariablen) auf die psychopathologischen Merkmale Impulsivität (BIS Summenwert), Aggressivität (FAF Summenwert), Selbstaggression (FAF Subskala Selbstaggression), Depressivität (HAMD 17) und bulimisches Essverhalten (EDI-2 Subskala Bulimie) als Response-Variablen berechnet. Für die spezielle Betrachtung einzelner Zusammenhänge zwischen Androgenserumkonzentrationen und psychopathologischen Merkmalen habe ich den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten (r) berechnet.

Der FAI wurde in diesen Analysen als Parameter für den Einfluss des Testosterons auf die Psychopathologie ausgewählt. Er ist der Referenzwert für das bioaktive Testosteron und das Testosteron, das als tatsächlicher Messwert in den FAI eingeht, ist das wirksamste der hier erfassten Androgene.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit bzw. das Signifikanzniveau (p) habe ich in Abstimmung mit dem zu erhebenden Stichprobenumfang (siehe Kapitel 2.1) und in Anlehnung an das konventionelle medizinisch-wissenschaftliche Vorgehen auf $p = 0,05$ festgelegt.

Die statistische Datenanalyse habe ich mit der englischsprachigen Version 15 der Software SPSS der Firma SPSS, Inc., Chicago, Illinois und in Kooperation mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Merkmale aus der klinischen Anamnese und Untersuchung

Die Studienteilnehmerinnen in den beiden Gruppen waren im Mittel gleich alt. Siehe Tabelle 1 und Abbildung 2). Die Patientengruppe zeigte einen signifikant höheren mittleren BMI ($p = 0,001$) und eine signifikant höhere mittlere WHR ($p = 0,004$). Auch der Taillenumfang war in der Gruppe der BPS signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe ($p = 0,007$), nicht jedoch der Hüftumfang. Vergleiche hierzu Tabelle 1.

Betrachtet man die Quartile und Extrema, siehe Abbildung 3 und 4, ergab sich für die Gruppe der BPS-Patientinnen eine wesentlich höhere Streuung und Spannweite der Daten, insbesondere im BMI, aber auch in der WHR. Der Schwerpunkt lag dabei auf den hohen Werten.

Tabelle 1: Alter, BMI, WHR, Taillenumfang, Hüftumfang

	Probanden	N	MW	SA	Testwerte		
					t-Wert	df	p
Alter (Jahre)	Patienten	31	29,14	6,69	0,66	59,00	0,514
	Kontrollen	30	28,20	4,34			
BMI (kg/m ²)	Patienten	31	26,05	7,39	3,63	32,76	0,001
	Kontrollen	30	21,13	1,56			
WHR	Patienten	29	0,83	0,08	3,03	49,71	0,004
	Kontrollen	29	0,77	0,05			
Taillen- umfang (cm)	Patienten	29	86,64	19,61	2,87	32,91	0,007
	Kontrollen	29	75,72	5,83			
Hüftum- fang (cm)	Patienten	29	103,84	16,52	1,69	36,49	0,099
	Kontrollen	29	98,23	6,51			

N: Anzahl, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p < = 0,05$ signifikantes Testergebnis)

Ergebnisse

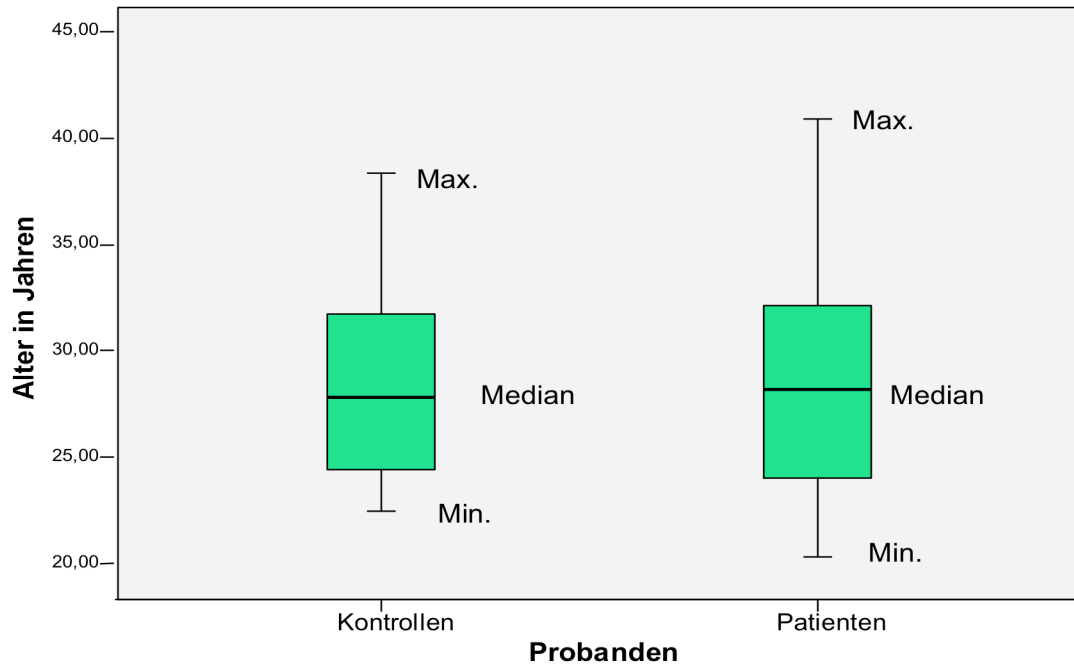


Abbildung 2: Alter

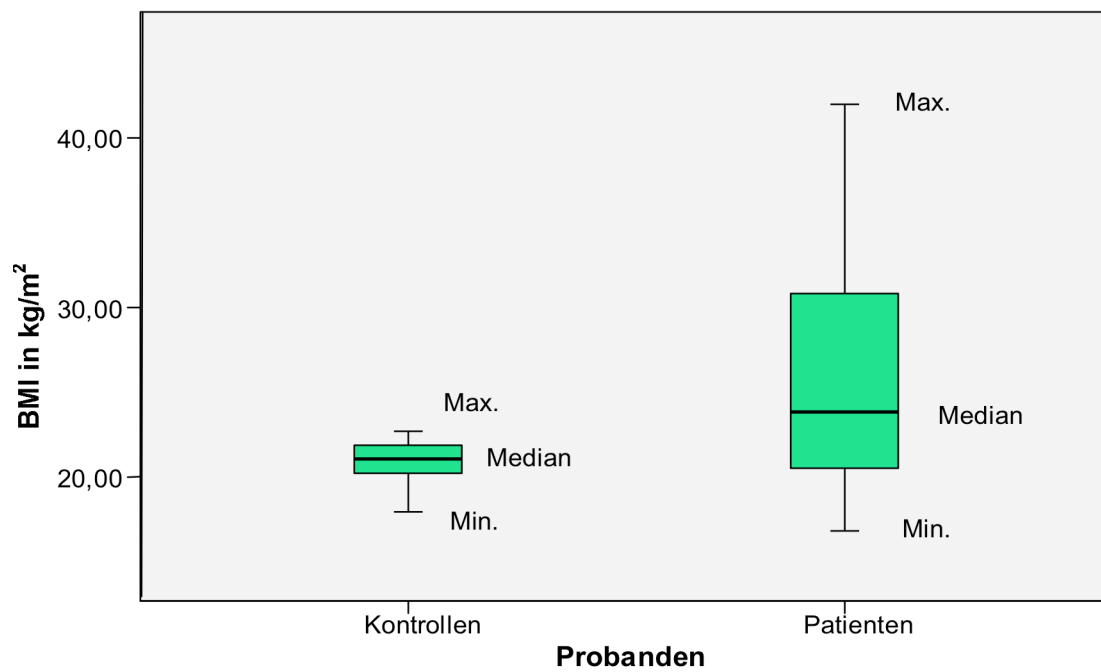


Abbildung 3: BMI

Ergebnisse

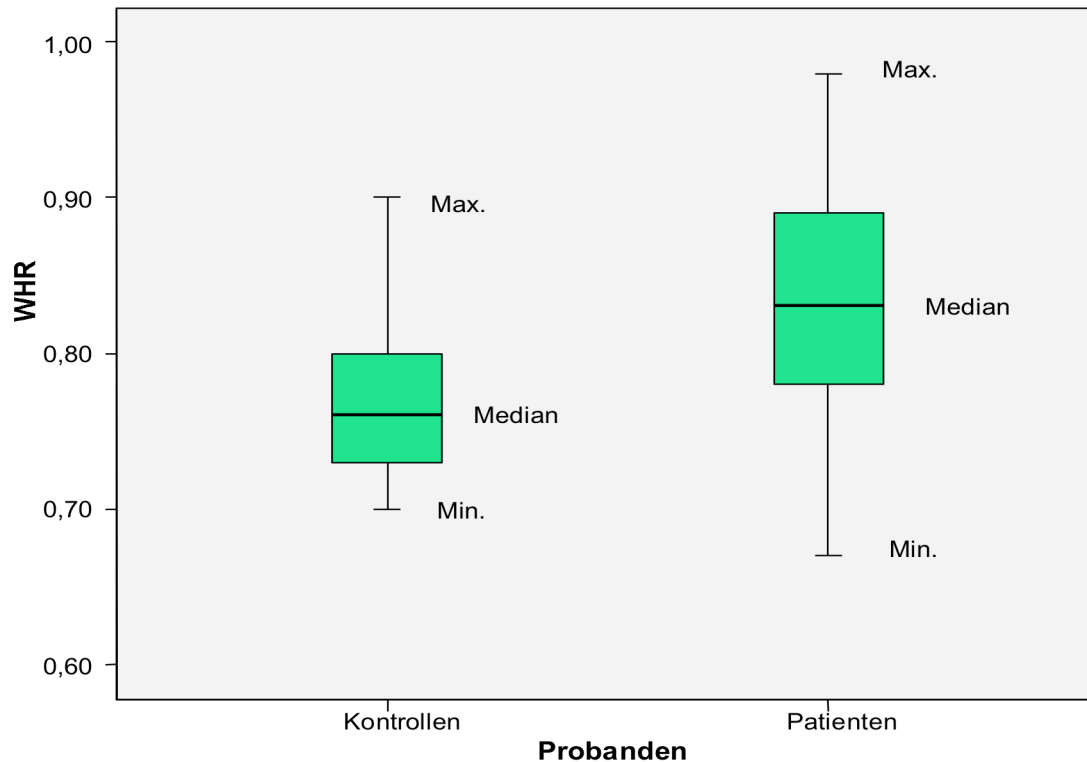


Abbildung 4: WHR

Betrachtet man weitere Merkmale aus der klinischen Anamnese und Untersuchung, unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der Regelmäßigkeit im Menstruationszyklus, der sexuellen Orientierung (homo-, hetero-, bisexuell) sowie in der Gewichtsentwicklung von Kindheit bis Pubertät. Der Unterschied in der Gewichtsentwicklung zeigte sich erst in der Pubertät, also im Alter zwischen zehn und 14 Jahren. Die BPS-Patientinnen hatten demnach signifikant häufiger unregelmäßige Menstruationszyklen ($p = 0,011$), waren signifikant häufiger bisexuell ($p = 0,021$) und in der Pubertät signifikant häufiger übergewichtig ($p = 0,003$). Für die prozentualen Anteile und Testwerte siehe Tabelle 2a. Keine signifikanten Unterschiede ergab die Analyse des Raucherstatus und der klinischen Hyperandrogenämiezeichen wie Alopezie, Akne, Seborrhoe und Hirsutismus (Tabelle 2a und 2b).

Ergebnisse

Tabelle 2a: Klinische Anamnese und Untersuchung I (nominal skalierte Merkmale)

		Probanden		Testwerte		
		Patienten (in %)	Kontrollen (in %)	Testwert	df	p
Menstruation	regelmäßig	64,5	93,3	p = 0,011	-	0,011
	unregelmäßig	35,5	6,7			
Sexuelle Orientierung	heterosexuell	54,8	83,3	$\chi^2 = 7,74$	2	0,021
	homosexuell	9,7	10,0			
	bisexuell	35,5	6,7			
Gewichts-entwicklung (10 bis 14 jährig)	normal	58,1	93,3	$\chi^2 = 11,45$	2	0,003
	übergewichtig	25,8	0,0			
	untergewichtig	16,1	6,7			
Raucher	nein	30,0	50,0	$\chi^2 = 2,50$	-	0,114
	ja	70,0	50,0			

df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p \leq 0,05$ signifikantes Testergebnis)

Tabelle 2b: Klinische Anamnese und Untersuchung II (ordinal skalierte Merkmale)

Androgenämiezeichen	Probanden	Mittlerer Rang	Rangsumme	Testwerte	
				MWU	p
Alopezie	Kontrollen	31,52	945,50	449,50	0,309
	Patienten	30,50	945,50		
Akne	Kontrollen	32,90	987,00	408,00	0,295
	Patienten	29,16	904,00		
Seborrhoe	Kontrollen	31,20	936,00	459,00	0,922
	Patienten	30,81	955,00		
Hirsutismus	Kontrollen	30,50	915,00	450,00	0,649
	Patienten	31,48	976,00		

MWU: Mann-Whitney-U-Testwert, p: Signifikanz (mit $p \leq 0,05$ signifikantes Testergebnis)

3.2 Prävalenz polyzystischer Ovarien

Von den 61 Studienteilnehmerinnen haben sich 23 der 31 Patientinnen der Ultraschalluntersuchung unterzogen bzw. 23 dieser Untersuchungen haben verwertbare Resultate ergeben. Von den acht fehlenden sind bei vier der Untersuchungen die Patientinnen nicht zum Ultraschalltermin erschienen, bei drei der Ultraschallbefunde konnten die Ovarien aufgrund abdominaler Luft nicht beurteilt werden und eine Untersuchung musste wegen zuvor nicht bekannter Jungfräulichkeit ausbleiben. Aus der Gruppe der 30 gesunden Kontrollen konnten 29 Ultraschalluntersuchungsergebnisse verwertet werden.

3.2.1 Gruppenvergleich

Sieben von 23 BPS-Patientinnen zeigten PCO, was einem Anteil von 30,4 % entspricht, vier davon beidseits. In der Gruppe der Kontrollen waren es nur zwei von 29 Frauen, entsprechend 6,9 %, die PCO aufwiesen, beide beidseits. Damit war die Prävalenz von PCO in der Gruppe der BPS-Patientinnen mit einem Trend zur Signifikanz höher im Vergleich zu den Kontrollen. Fisher's exakter Test ergab einen p-Wert von $p = 0,06$.

Tabelle 3: PCO-Prävalenz

			PCO-Status		Gesamt
			kein PCO	PCO	
Probanden	Patienten	Anzahl	16	7	23
		Anteil in %	69,6%	30,4%	100,0%
	Kontrollen	Anzahl	27	2	29
		Anteil in %	93,1%	6,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	43	9	52	
	Anteil in %	82,7%	17,3%	100,0%	

Das mittlere Ovarvolumen unterschied sich nicht signifikant im Vergleich der Frauen mit PCO und der ohne PCO, auch nicht zwischen den Gruppen Patienten und Kontrollen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gruppenvergleich der Ovarvolumina

		N	MW	SA	Testwerte		
					t-Wert	df	p
mittleres Ovarvolumen (ml)	Patienten	23	8,42	3,77	-0,22	42,22	0,826
	Kontrollen	28	8,64	3,06			
	PCO*	9	8,17	3,73	-0,359	49,00	0,721
	kein PCO*	42	8,62	3,32			

N: Anzahl, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p < 0,05$ signifikantes Testergebnis); *alle Probanden unterteilt nach PCO/kein PCO

3.2.2 PCO-Status in der Gruppe der BPS-Patientinnen

Eine Unterteilung der Patientengruppe in zwei Teilgruppen BPS-Patientinnen mit bzw. ohne PCO zeigte hinsichtlich der psychiatrischen Komorbidität und der Prävalenz von Adipositas folgende Ergebnisse:

3.2.2.1 PCO und Achse I-Störungen

Bei der Untersuchung der Prävalenz von PCO in der Patientengruppe im Hinblick auf die Abhängigkeit von relevanten Achse I-Störungen ergab die Analyse mittels Vierfeldertafel und Fisher's exaktem Test: Essstörungen (Bulimie), rezidivierende oder aktuelle Episoden der Major Depression, Dysthymie und Posttraumatische Belastungsstörung waren in der Gruppe der BPS-Patientinnen mit PCO nicht signifikant häufiger als in der Gruppe der BPS ohne PCO. Für die Häufigkeitsverteilung (prozentuale Anteile) und Testwerte siehe Tabelle 5.

Ergebnisse

Tabelle 5: Prävalenz von Achse I-Störungen und PCO

		Patienten		Testwert Fisher 's exakter Test
		mit PCO (in %)	ohne PCO (in %)	
Bulimie	ja	42,9	43,7	p > 0,999
	nein	57,1	56,3	
Major Depression	ja	83,3	46,7	p = 0,178
	nein	16,7	53,3	
Dysthymie	ja	66,7	20,0	p = 0,120
	nein	33,3	80,0	
PTBS	ja	71,4	33,3	p = 0,172
	nein	28,6	66,7	

df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p \leq 0,05$ signifikantes Testergebnis), PTBS: Posttraumatische Belastungsstörung

3.2.2.2 PCO-Status und Adipositas bei der BPS

In der Gruppe der BPS-Patientinnen unterteilt nach dem Vorliegen von PCO bzw. kein Vorliegen von PCO waren die Maßzahlen für Übergewicht und abdominale Fettverteilung (BMI und WHR) ohne signifikanten Unterschied (Tabelle 6).

Tabelle 6: Adipositasmaße in Abhängigkeit vom PCO-Status

					Testwerte		
		N	MW	SA	t-Wert	df	p
BMI (kg/m ²)	PCO	7	27,42	7,48	0,47	21,00	0,647
	kein PCO	16	25,69	8,50			
WHR	PCO	6	0,86	0,05	0,94	19,00	0,358
	kein PCO	15	0,82	0,09			

N: Anzahl, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p \leq 0,05$ signifikantes Testergebnis)

3.3 Androgenserumkonzentrationen

Von den 61 durchgeführten laborchemischen Untersuchungen konnten 60 verwertet werden. Ein laborchemischer Befund der Kontrollen musste aufgrund eines Fehlers im Analyseverfahren verworfen werden.

3.3.1 Gruppenvergleich

Die laborchemische Untersuchung der Hormonserumkonzentrationen der Probandinnen ergab im Mittelwertvergleich der Gruppen BPS versus Kontrollen signifikante Unterschiede für Prolaktin ($p = 0,031$), bioaktives Testosteron (abgebildet im FAI, $p = 0,034$), 17α -OHP ($p = 0,016$) und Androstendion ($p = 0,020$) mit höheren Werten bei den Patientinnen. Die Werte für LH waren mit Trend zur Signifikanz ($p = 0,096$) ebenfalls erhöht. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse des Vergleichs vollständig dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 7: Gruppenvergleich der Hormonserumkonzentrationen

Hormone	Probanden	N	MW	SA	Testwerte		
					t-Wert	df	p
FSH (m IU/ml)	Patienten	31	5,55	1,57	0,40	58,00	0,689
	Kontrollen	29	5,39	1,41			
LH (m IU/ml)	Patienten	31	4,84	1,74	1,69	58,00	0,096
	Kontrollen	29	4,08	1,73			
Prolaktin (μ IU/ml)	Patienten	31	413,23	312,90	2,24	43,52	0,031
	Kontrollen	29	273,24	148,72			
Estradiol (pg/ml)	Patienten	31	33,84	16,76	0,25	58,00	0,806
	Kontrollen	29	32,93	10,82			
Estron (pg/ml)	Patienten	31	54,06	19,84	1,63	50,40	0,109
	Kontrollen	29	47,17	12,23			
Progesteron (ng/ml)	Patienten	31	0,49	0,1628	0,09	58,00	0,930
	Kontrollen	29	0,49	0,2304			
Testosteron (pg/ml)	Patienten	31	337,42	99,17	1,42	58,00	0,162
	Kontrollen	29	303,10	87,51			
FAI	Patienten	31	2,65	1,39	2,18	54,19	0,034
	Kontrollen	29	1,97	0,99			
DHEAS (μ g/ml)	Patienten	31	1,55	0,89	0,90	45,40	0,375
	Kontrollen	29	1,39	0,46			
SHBG (nmol/l)	Patienten	31	53,37	25,00	-1,22	58,00	0,227
	Kontrollen	29	60,93	22,77			
17α-OHP (pg/ml)	Patienten	31	978,97	423,66	2,49	54,81	0,016
	Kontrollen	29	741,72	308,78			
Kortisol (ng/ml)	Patienten	31	113,68	31,35	0,30	58,00	0,768
	Kontrollen	29	111,45	26,60			
Androstendion (ng/ml)	Patienten	31	1,67	0,73	2,41	41,04	0,020
	Kontrollen	29	1,33	0,31			

N: Anzahl, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p < = 0,05$ signifikantes Testergebnis)

3.3.2 Einflussfaktoren der Hormonserumkonzentrationen

Die Analyse der Abhängigkeiten der Hormonserumkonzentrationen von den Merkmalen Gruppenzugehörigkeit, PCO-Status, BMI und des Interaktionseffektes von Gruppenzugehörigkeit und PCO-Status mittels der MANCOVA ergab signifikante Abhängigkeiten hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit ($p = 0,014$) und der Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und PCO-Status ($p = 0,045$). Der PCO-Status allein hatte in diesem Modell keinen relevanten Einfluss auf die Hormonserumkonzentrationen. Der BMI als Kovariate hingegen zeigte signifikante Effekte als Einflussgröße der Hormonserumkonzentrationen ($p = 0,004$). Für die genauen Testwerte siehe Tabelle 8a.

Tabelle 8a: Einflussfaktoren auf die Hormonserumkonzentrationen

Effekt	Wilks' Lambda	F	Hypothese df	Fehler df	p
Gruppe*	0,506	2,55	13,00	34,00	0,014
Gruppe* x PCO-Status	0,559	2,07	13,00	34,00	0,045
PCO-Status	0,792	0,69	13,00	34,00	0,762
BMI	0,454	3,15	13,00	34,00	0,004

F: Testwert, df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p \leq 0,05$ signifikantes Testergebnis);

*Gruppe: Merkmal der Gruppenzugehörigkeit Patienten bzw. Kontrollen

Bezüglich der Gruppenzugehörigkeit, unabhängig vom BMI, zeigten sich Prolaktin ($p = 0,017$), 17α -OHP ($p < 0,001$) und Androstendion ($p = 0,003$) als signifikant unterschiedlich mit erhöhten Hormonwerten in der Gruppe der Patienten. Testosteron zeigte in der Patientengruppe höhere Werte mit Trend zum signifikanten Unterschied ($p = 0,068$). Auch LH zeigte sich mit Trend zur Signifikanz erhöht ($p = 0,098$). Vergleiche Tabelle 8b und 9. Bei der Interaktion von Gruppe und PCO-Status blieb 17α -OHP signifikant unterschiedlich ($p = 0,010$; Tabelle 8b). Der Unterschied zeigte sich als erhöhte Hormonwerte in der Gruppe der BPS mit PCO versus BPS ohne PCO und als geringere Hormonwerte in der Gruppe der Kontrollen mit PCO versus Kontrollen ohne PCO. Hier bildete sich also ein umgekehrtes Verhältnis ab. Dennoch waren die absoluten Werte der Hormonserumkonzentrationen in der Gruppe der BPS höher als bei den Kontrollen. Vergleiche hierzu Tabelle 9. Die Tabelle zeigt die Hormonwerte der beiden Gruppen jeweils unterteilt nach dem Merkmal PCO bzw. kein PCO. Der Einfluss

Ergebnisse

des BMI auf die Androgenserumkonzentrationen zeigte sich im DHEAS ($p = 0,028$), Kortisol ($p = 0,014$) und Androstendion ($p = 0,016$). Bei den Werten für SHBG und 17α -OHP zeigte sich ein Trend zur Signifikanz ($p = 0,051$ bzw. $0,053$; vergleiche Tabelle 8b). SHBG war bei den Patientinnen erniedrigt, die anderen Hormonserumkonzentrationen waren erhöht gegenüber den Werten der Kontrollgruppe (Tabelle 9).

Korrelierte man die Hormone DHEAS, Kortisol, Androstendion, SHBG und 17α -OHP mit dem BMI, um die Richtung seines Einflusses abzubilden, ergab sich eine signifikant negative Korrelation für BMI und SHBG mit $r = -0,39$, $p = 0,002$ und für BMI und Kortisol mit $r = -0,26$, $p = 0,048$. Die Korrelation ist über die Daten aller Probanden unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit vorgenommen worden.

Tabelle 8b: Einzelergebnisse für die Abhängigkeit der Hormone von den Merkmalen Gruppenzugehörigkeit, PCO und BMI

Abhängige Variable	Unabhängige Variablen								
	Gruppe*			Gruppe x PCO-Status			BMI		
	F	df	p	F	df	p	F	df	p
FSH	1,12	1	0,296	1,24	1	0,272	0,01	1	0,910
LH	2,86	1	0,098	0,21	1	0,653	1,98	1	0,166
Prolaktin	6,10	1	0,017	2,83	1	0,099	0,33	1	0,566
Estradiol	0,02	1	0,895	0,15	1	0,705	0,16	1	0,693
Estron	0,72	1	0,402	0,61	1	0,440	0,24	1	0,628
Progesteron	0,77	1	0,386	1,78	1	0,189	1,72	1	0,196
Testosteron	3,50	1	0,068	0,25	1	0,621	1,79	1	0,187
FAI	2,29	1	0,137	0,51	1	0,480	2,27	1	0,139
DHEAS	1,76	1	0,191	0,13	1	0,719	5,15	1	0,028
SHBG	0,23	1	0,635	0,02	1	0,894	4,00	1	0,051
17α-OHP	14,48	1	<0,001	7,28	1	0,010	3,97	1	0,053
Kortisol	0,71	1	0,404	0,08	1	0,775	6,48	1	0,014
Androstendion	9,90	1	0,003	2,02	1	0,162	6,29	1	0,016

F: Testwert, df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p \leq 0,05$ signifikantes Testergebnis);

*Gruppe: Merkmal der Gruppenzugehörigkeit Patienten bzw. Kontrollen

Ergebnisse

Tabelle 9: Hormonserumkonzentrationen der Gruppen Patienten und Kontrollen unterteilt nach dem Merkmal PCO-Status

Hormone	PCO-Status	Probanden					
		Kontrollen			Patienten		
		N	MW	SA	N	MW	SA
FSH (m IU/ml)	kein PCO	26	5,50	1,43	16	5,49	1,38
	PCO	2	4,85	,21	7	6,26	1,94
	Total	28	5,46	1,39	23	5,72	1,57
LH (m IU/ml)	kein PCO	26	4,07	1,81	16	4,80	1,95
	PCO	2	3,75	,92	7	5,00	1,35
	Total	28	4,05	1,75	23	4,86	1,76
Prolaktin (μ IU/ml)	kein PCO	26	264,00	136,53	16	333,44	175,68
	PCO	2	208,00	70,71	7	572,00	422,80
	Total	28	260,00	132,90	23	406,04	287,04
Estradiol (pg/ml)	kein PCO	26	32,62	11,09	16	34,81	19,41
	PCO	2	35,50	13,44	7	33,29	12,83
	Total	28	32,82	11,01	23	34,35	17,38
Estron (pg/ml)	kein PCO	26	47,00	12,89	16	60,06	21,76
	PCO	2	49,50	4,95	7	51,86	16,64
	Total	28	47,18	12,46	23	57,57	20,33
Progesteron (ng/ml)	kein PCO	26	0,50	0,24	16	0,43	0,12
	PCO	2	0,45	0,21	7	0,60	0,24
	Total	28	0,50	0,23	23	0,48	0,18
Testosteron (pg/ml)	kein PCO	26	303,81	89,62	16	349,13	104,06
	PCO	2	287,50	113,84	7	364,43	85,30
	Total	28	302,64	89,08	23	353,78	97,05
FAI	kein PCO	26	2,02	1,03	16	2,70	1,22
	PCO	2	1,43	0,52	7	2,99	1,95
	Total	28	1,98	1,01	23	2,79	1,44
DHEAS (μ g/ml)	kein PCO	26	1,42	,467	16	1,55	1,01
	PCO	2	1,09	0,16	7	1,31	0,59
	Total	28	1,40	0,46	23	1,48	0,89

Ergebnisse

Hormone	PCO-Status	Probanden					
		Kontrollen			Patienten		
		N	MW	SA	N	MW	SA
SHBG (nmol/l)	kein PCO	26	60,42	23,96	16	51,46	21,44
	PCO	2	69,50	2,12	7	54,71	27,71
	Total	28	61,07	23,18	23	52,45	22,92
17α-OHP (pg/ml)	kein PCO	26	729,08	282,22	16	839,56	346,97
	PCO	2	531,00	149,91	7	1353,14	488,85
	Total	28	714,93	277,99	23	995,87	453,48
Kortisol (ng/ml)	kein PCO	26	109,54	27,35	16	108,56	34,07
	PCO	2	126,50	13,44	7	127,43	19,65
	Total	28	110,75	26,82	23	114,30	31,23
Androstendion (ng/ml)	kein PCO	26	1,33	0,31	16	1,62	0,79
	PCO	2	1,19	0,45	7	2,04	0,74
	Total	28	1,32	0,31	23	1,75	0,79

N: Anzahl, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung

3.3.3 Korrelation Effektorhormone mit Vorläufersubstraten

Ebenso waren in der Gruppe BPS die Androgene mit ihren jeweiligen Vorläufersubstraten signifikant positiv korreliert; DHEAS und Androstendion mit $r = 0,47$ und $p = 0,007$, 17α -OHP und Androstendion mit $r = 0,73$ und $p < 0,001$, Androstendion und Testosteron mit $r = 0,69$ und $p < 0,001$, Testosteron und bioaktives Testosteron (FAI) mit $r = 0,40$ und $p = 0,026$. SHBG und bioaktives Testosteron (FAI) waren signifikant negativ korreliert mit $r = -0,72$ und $p < 0,001$.

3.3.4 Einfluss der Medikation auf die Hormonserumkonzentrationen und auf BMI und WHR

Um den möglichen Einfluss der Medikation von aNL und SSRI auf die Hormonserumkonzentrationen und auf Übergewicht und abdominale Adipositas einschätzen zu können, wurde folgende Betrachtung angestellt:

Ergebnisse

Unter Ausschluss der zehn Patienten mit atypischen Neuroleptika aus dem Mittelwert-Gruppenvergleich der Hormonserumkonzentrationen blieben 17α -OHP und Androstendion in der Patientengruppe im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht ($p = 0,028$ bzw. $p = 0,037$). Die Prolaktinserumkonzentrationen blieb ebenfalls erhöht mit einem Trend zur Signifikanz ($p = 0,060$). Das gleiche galt für den FAI als Parameter für das bioaktive Testosteron ($p = 0,086$). Die WHR als Indikator für abdominale Körperfettverteilung zeigte unter Ausschluss der Patientinnen mit aNL aus dem Mittelwert-Gruppenvergleich keine signifikant höheren Werte mehr in der Patientengruppe. Der BMI als Indikator für Übergewicht und Adipositas dagegen blieb in der Patientengruppe signifikant erhöht ($p = 0,017$). Für die einzelnen Werte vergleiche Tabelle 10 mit Tabelle 7 (Hormone) bzw. mit Tabelle 1 (BMI und WHR).

Tabelle 10: Gruppenvergleich unter Ausschluss der Patienten mit atypischen Neuroleptika

Merkmale	Probanden	N	MW	SA	Testwerte		
					t-Wert	df	p
BMI (kg/m ²)	Patienten	21	25,80	8,19	2,57	21,02	0,017
	Kontrollen	30	21,13	1,56			
WHR	Patienten	20	0,80	0,08	1,53	47,00	0,132
	Kontrollen	29	0,77	0,05			
Prolaktin (μ IU/ml)	Patienten	21	366,38	193,80	1,92	48,00	0,060
	Kontrollen	29	273,24	148,72			
FAI	Patienten	21	2,61	1,42	1,77	33,65	0,086
	Kontrollen	29	1,97	0,99			
17α-OHP (pg/ml)	Patienten	21	993,38	429,25	2,29	34,35	0,028
	Kontrollen	29	741,72	308,78			
Androstendion (ng/ml)	Patienten	21	1,73	0,80	2,20	24,34	0,037
	Kontrollen	29	1,33	0,31			

N: Anzahl, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p < = 0,05$ signifikantes Testergebnis)

Ergebnisse

Schloss man in einem weiteren Schritt auch die Patientinnen mit SSRI aus und verglich nun die Hormonserumkonzentrationen der verbleibenden neun Patientinnen ohne Medikation mit denen der Kontrollgruppe, dann stellten sich Testosteron ($p = 0,045$), 17α -OHP ($p = 0,027$), Kortisol ($p = 0,041$) und Androstendion ($p = 0,030$) als signifikant erhöht heraus gegenüber den Werten der Kontrollgruppe. Die Prolaktinserumkonzentration zeigte keinen signifikanten Unterschied mehr, ebenso wie der FAI. Die Maße für abdominale Körperfettverteilung und Übergewicht bzw. Adipositas zeigten auch keine signifikanten Unterschiede mehr. Siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Gruppenvergleich unter Ausschluss der Patienten mit Medikation

Merkmale	Probanden	N	MW	SA	Testwerte		
					t-Wert	df	p
BMI (kg/m ²)	Patienten	9	24,13	5,11	1,74	8,45	0,118
	Kontrollen	30	21,13	1,56			
WHR	Patienten	9	0,80	0,07	1,09	36,00	0,285
	Kontrollen	29	0,77	0,05			
Prolaktin (μ IU/ml)	Patienten	9	322,78	105,13	0,93	36,00	0,361
	Kontrollen	29	273,24	148,72			
Testosteron (pg/ml)	Patienten	9	374,22	96,29	2,08	36,00	0,045
	Kontrollen	29	303,10	87,51			
FAI	Patienten	9	3,07	1,82	1,73	9,52	0,116
	Kontrollen	29	1,97	0,99			
17α-OHP (pg/ml)	Patienten	9	1178,22	477,71	2,58	10,16	0,027
	Kontrollen	29	741,72	308,78			
Kortisol (ng/ml)	Patienten	9	135,00	36,83	2,12	36,00	0,041
	Kontrollen	29	111,45	26,60			
Androstendion (ng/ml)	Patienten	9	2,03	0,80	2,58	8,75	0,030
	Kontrollen	29	1,33	0,31			

N: Anzahl, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p < 0,05$ signifikantes Testergebnis)

Ergebnisse

Abschließend betrachtet, zeigten sich 17α -OHP und Androstendion über die verschiedenen Vergleiche der Patientengruppe (1. mit Medikation, 2. ohne aNL, mit SSRI, 3. ohne Medikation) gegenüber der Kontrollgruppe robust als signifikant erhöht. Der BMI blieb ebenfalls erhöht, der Unterschied nahm jedoch ab mit sukzessivem Ausschluss der Medikation in der Patientengruppe und zeigte im letzten Schritt kein signifikantes Ergebnis mehr.

3.4 Psychopathologie

3.4.1 Gruppenvergleich

Bei dem Vergleich der psychometrischen Daten (Ergebnisse aus der Auswertung der Fragebogen für Erfassung der psychopathologischen Merkmale) unterschieden sich die Gruppen in allen Skalenwerten hochsignifikant. Die Subskala „Offenheit“ des FAF, die als Kontrollwert das offene Fragenbeantworten der Probanden misst, dokumentierte in beiden Gruppen ein gleich offenes Vorgehen bei der Beantwortung der Fragen. Für die Werte der psychopathologischen Merkmalsausprägungen und die Testergebnisse siehe Tabelle 12.

Tabelle 12: Gruppenvergleich der Psychopathologie

Merkmal	Subkalen	Probanden	N	MW	SA	Testwerte		
						t-Wert	df	p
BPS-Symptomatik (ZAN-BPD)	Gesamt	Patienten	30	15,13	4,29	17,55	33,48	<0,001
		Kontrollen	30	0,87	1,20			
	Affektiv	Patienten	30	5,40	1,57	15,12	45,03	<0,001
		Kontrollen	30	0,47	0,86			
	Kognitiv	Patienten	30	3,63	1,63	11,68	31,03	<0,001
		Kontrollen	30	0,10	0,31			
	Impulsiv	Patienten	30	2,53	1,20	10,80	32,76	<0,001
		Kontrollen	30	0,10	0,31			
	Beziehung	Patienten	30	3,57	1,48	11,69	36,90	<0,001
		Kontrollen	30	0,20	0,55			

Ergebnisse

Merkmal	Subkalen	Probanden	N	MW	SA	Testwerte		
						t-Wert	df	p
Impulsivität (BIS)	Nicht planend	Patienten	29	29,21	5,84	2,30	44,62	0,026
		Kontrollen	30	26,33	3,39			
	Motorisch	Patienten	29	28,84	5,65	4,61	47,39	<0,001
		Kontrollen	30	23,13	3,62			
	Kognitiv	Patienten	29	30,30	3,93	5,88	57,00	<0,001
		Kontrollen	30	24,35	3,85			
	Gesamt	Patienten	29	88,35	12,48	5,24	57,00	<0,001
		Kontrollen	30	73,82	8,51			
Aggressivität (FAF)	Spontane Aggr.	Patienten	29	6,99	4,20	5,62	38,73	<0,001
		Kontrollen	30	2,20	1,90			
	Reaktive Aggr.	Patienten	29	5,84	2,53	6,39	57,00	<0,001
		Kontrollen	30	1,85	2,26			
	Erregbar- keit	Patienten	29	10,72	2,36	8,92	57,00	<0,001
		Kontrollen	30	4,44	3,00			
	Selbstag- gression	Patienten	29	9,99	0,99	18,55	42,23	<0,001
		Kontrollen	30	2,30	2,04			
Aggressi- onshem- mung	Patienten	29	6,59	2,03	3,05	57,00	0,003	
	Kontrollen	30	5,07	1,80				
Summen- aggr.	Patienten	29	23,55	7,82	8,39	57,00	<0,001	
	Kontrollen	30	8,49	5,87				
Offenheit	Patienten	29	6,68	1,60	1,18	57,00	0,242	
	Kontrollen	30	6,17	1,74				
Depressi- vität (HAMD)	HAMD	Patienten	31	11,23	4,88	10,07	37,37	<0,001
		Kontrollen	30	1,87	1,70			
Essstö- rung (EDI)	Bulimie	Patienten	30	3,33	1,57	6,20	35,23	<0,001
		Kontrollen	30	1,46	0,52			

N: Anzahl, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, df: Freiheitsgrade, p: Signifikanz (mit $p < 0,05$ signifikantes Testergebnis)

3.4.2 Einfluss von Testosteron und BMI auf die Psychopathologie

Um die Frage zu beantworten, ob die Androgenserumkonzentrationen, insbesondere Testosteron, im Zusammenhang mit den psychopathologischen Merkmalen der BPS-Patientinnen stehen, wurden ausgewählte psychopathologische Skalen mittels multipler linearer Regressionsanalysen untersucht. Die Skalen Impulsivität (BIS Summenwert), Aggressivität (FAF Summenwert), Selbstaggression (FAF Subskala Selbstaggression), Depressivität (HAMD 17) und bulimisches Essverhalten (EDI-2 Subskala Bulimie) wurden jeweils als abhängige Variable dem Regressionsmodell zugrunde gelegt. Als Prädiktorvariablen (unabhängige Variablen) wurden das bioaktive Testosteron (abgebildet durch den FAI), der BMI und die Interaktion von bioaktivem Testosteron und BMI in den Regressionsanalysen berücksichtigt.

Die multiplen linearen Regressionsanalysen ergaben ein signifikantes Modell für den Einfluss der Prädiktorvariablen bioaktives Testosteron, BMI und Interaktion bioaktiven Testosterons und BMI auf die depressiven Symptome mit dem Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0,28$ und $p = 0,031$. Der Einfluss des bioaktiven Testosterons auf die depressiven Symptome zeigte sich mit einer Stärke von $\text{Beta} = 1,18$ mit $p = 0,010$, der des BMI mit $\text{Beta} = 0,90$ mit $p = 0,039$ und der Einfluss des Interaktionseffektes mit $\text{Beta} = -1,95$ mit $p = 0,029$.

Die Korrelation von bioaktivem Testosteron und Depressivität (HAMD-Wert) war signifikant positiv mit $r = 0,36$ und $p = 0,045$. Unter Herausrechnen des BMI-Einflusses blieb eine positive Korrelation mit Trend zur Signifikanz mit $r = 0,34$ und $p = 0,068$.

Die Ergebnisse aus den Regressionsanalysen, Güte des Modells (r^2) und Stärke der Einflussfaktoren (Beta-Werte), sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 13: Einfluss von Testosteron und BMI auf die Psychopathologie

Abhängige Variable	Unabhängige Variablen							
	r ²	p	FAI		BMI		FAI x BMI	
			Beta	p	Beta	p	Beta	p
Impulsivität	0,08	0,564	0,24	0,755	0,49	0,315	-0,60	0,547
Aggressivität	0,08	0,524	-0,11	0,889	0,34	0,485	-0,12	0,907
Selbstaggression	0,21	0,119	1,44	0,051	0,96	0,042	-1,70	0,074
Depressivität	0,28	0,031	1,81	0,010	0,90	0,039	-1,95	0,029
bulimisches Essverhalten	0,18	0,158	0,47	0,509	0,23	0,615	-0,17	0,855

r²: Bestimmtheitsmaß der Regressionsanalyse, Beta: standardisierter Regressionskoeffizient,
p: Signifikanz (mit p ≤ 0,05 signifikantes Testergebnis)

4 Diskussion

4.1 Überblick

4.1.1 Die Studienergebnisse als Diskussionsgrundlage

Die vorliegende klinische Studie hat vier Gruppen von Ergebnissen hervorgebracht, die nach einer zusammenfassenden Darstellung im Folgenden näher betrachtet und interpretiert werden.

1. *Ergebnisse aus der klinischen Anamnese und Untersuchung*

Patientinnen mit der Diagnose einer BPS sind signifikant häufiger **übergewichtig** (BMI-Mittelwert 26,05 kg/m² versus 21,13 kg/m² mit p = 0,001) mit signifikant stärker **abdominalem Körperfettverteilungstypus** (WHR-Mittelwert 0,83 versus 0,77 mit p = 0,004, Taillenumfang 86,64 cm versus 75,72 cm mit p = 0,007; Hinweis auf erhöhten Anteil viszeralen Fettes) als psychiatrisch und endokrinologisch unauffällige Frauen. Der Trend zum Übergewicht beginnt in der Patientengruppe bereits in der Pubertät.

2. *Ergebnisse aus der Diagnostik von PCO*

Patientinnen mit der Diagnose einer BPS haben mit Trend zur Signifikanz häufiger **PCO** (30,4 % versus 6,9 % mit p = 0,06) und signifikant häufiger **unregelmäßige Menstruationszyklen** (35,5 % versus 6,7 % mit p = 0,011) als psychiatrisch und endokrinologisch unauffällige Frauen.

3. *Ergebnisse aus der laborchemischen Hormonanalyse*

Patientinnen mit der Diagnose einer BPS weisen signifikant **höhere Androgenserumkonzentrationen** für 17 α -OHP (978,97 pg/ml versus 741,42 pg/ml mit p = 0,016) und Androstendion (1,67 ng/ml versus 1,33 ng/ml mit p = 0,020) auf als psychiatrisch und endokrinologisch unauffällige Frauen.

Die erhöhten Androgenserumkonzentrationen sind unabhängig vom Einfluss von Übergewicht (BMI) und PCO-Status und können somit ein Hinweis auf veränderte Androgenserumkonzentrationen bei Frauen mit einer BPS sein. Die gemeinsame Betrachtung der Merkmale Gruppenzugehörigkeit und PCO-Status zeigt einen Interaktionseffekt in Form von signifikant erhöhten 17 α -OHP-Serumkonzentrationen mit p = 0,010 in der Gruppe der BPS-Patientinnen. Interessanterweise zeigt der PCO-Status allein keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Androgenserum-

konzentrationen.

Unter Ausschluss der Patientinnen mit Medikation (aNL, SSRI) aus dem Gruppenvergleich der Hormonserumkonzentrationen bestätigen sich 17α -OHP und Androstendion als signifikant erhöht ($p = 0,027$ bzw. $p = 0,030$), was die These veränderter Androgenserumkonzentrationen als ein Gruppenmerkmal der Frauen mit einer BPS unterstützt.

Insgesamt sind sämtliche erfassten Hormonserumkonzentrationen in der Patientengruppe im Mittelwert gegenüber den Werten der Kontrollgruppe erhöht. In der Patientengruppe war der Mittelwert für 17α -OHP über den Normwert (< 800 pg/ml) erhöht. Eine Ausnahme der höheren Hormonserumkonzentrationen bildet der Wert des SHBG. Er ist im Mittelwert in der Patientengruppe niedriger mit der physiologischen Folge höherer, freier und bioverfügbarer Androgene und entspricht so dem Befund höherer Androgenserumkonzentrationen in der Gruppe der Frauen mit BPS.

Die Hormonserumkonzentrationen der Patientinnen (Prolaktin, bioaktives Testosteron, Testosteron, Kortisol) ebenso wie deren BMI und WHR zeigen sich veränderlich in Abhängigkeit von der Einnahme psychotroper Medikation.

Übergewicht (BMI) hat einen signifikanten Einfluss auf die Hormonserumkonzentrationen von DHEAS, Kortisol und Androstendion.

4. Ergebnisse im Zusammenhang von Psychopathologie und Androgenen

Das bioaktive Testosteron (FAI) ist bei Frauen mit der Diagnose einer BPS mit dem **psychopathologischen Merkmal Depressivität** assoziiert. Die Merkmale **Aggressivität und Impulsivität** zeigen sich in dieser Patientengruppe unabhängig von den Androgenserumkonzentrationen.

4.1.2 Zusammenhang der Ergebnisse

Für die Interpretation werden die gefundenen Ergebnisse zunächst im Zusammenhang betrachtet und diskutiert.

Die gemeinsame Betrachtung weist zunächst auf das Ovar als Quelle für den Androgenexzess, da es sich bei den erhöhten Androgenen (17α -OHP und Androstendion) um ovarielle Produkte der Androgensynthese handelt. Wäre DHEAS erhöht, würde der Befund primär für die NNR als Quelle sprechen (siehe hierzu Kumar et al. 2005, Carmina 2006 und Kapitel 1.4.3). Ebenso sprechen auch das vermehrte

Vorkommen von PCO und Menstruationsirregularitäten in der Gruppe der BPS für eine ovarielle Dysfunktion. Dabei sind vermutlich die Faktoren, die die ovarielle Androgenproduktion verändern auch die, die die PCO-Morphologie und die Menstruationsirregularitäten verursachen.

Für das Verständnis der möglichen Ursachen für den Androgenexzess und die ovarielle Dysfunktion (PCO, Menstruationsirregularitäten) bei Patientinnen mit einer BPS werde ich Bezug nehmen auf die Pathogenese des bereits in der Einleitung vorgestellten PCOS, das durch diese drei Merkmale (Androgenexzess, PCO, Oligo-/Anovulation) diagnostisch gekennzeichnet ist:

Im Zentrum dieser endokrinologisch-metabolischen Erkrankung steht der Androgenexzess, dem eine Schlüsselrolle in der gynäkologischen und metabolischen Symptomatik der Störung zukommt (Azziz 2003, Escobar-Morreale und San Millán 2007, Schüring et al. 2008). In den Kreislauf der Genese und Aufrechterhaltung des PCOS sind verschiedene Bedingungen unterschiedlicher Relevanz einbezogen. Ein aktuelles wissenschaftliches Modell der Pathogenese des PCOS (Escobar-Morreale und San Millán 2007) wurde bereits in der Einleitung beschrieben und soll hier noch mal aufgegriffen werden. Voraussetzung für eine Funktionsstörung der ovariellen Steroidogenese ist danach eine genetische Disposition (Escobar-Morreale und San Millán 2007). In Abhängigkeit von der Schwere dieser primären ovariellen Funktionsstörung führen erst zusätzliche Bedingungen zur Ausprägung des PCOS. Diese Bedingungen können bei bestehender Funktionsstörung auch die Schwere der Ausprägung des PCOS beeinflussen. Diese Bedingungen sind die Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie (IR/HI) und die abdominale Adipositas bzw. vermehrtes viszerales Fett (Escobar-Morreale und San Millán 2007, Ciaraldi et al. 1997).

4.2 Polyzystische Ovarien bei Frauen mit einer BPS

Die Follikulogenese ist ein dynamischer Prozess, an dem eine Vielzahl von prozessualen und hormonellen Regulationsmechanismen ineinander spielen. Dabei wird eine Hyperinsulinämie zum Teil für die morphologischen und biochemischen Eigenschaften der Ovarien von Frauen mit PCO verantwortlich gemacht (Poretsky et al. 1992, Jonard und Dewailly 2004, Fulghesu et al. 1997).

Diskussion

Soweit die Störung der Follikulogenese hinsichtlich der Entwicklung von PCO verstanden ist, führt nach einer Hypothese – so z.B. bei Jonard und Dewailly 2004 beschrieben – ein intraovarieller Androgenexzess durch die Förderung des frühen Follikelwachstums zur Entstehung multipler Follikel. Dabei ist der intraovarielle Hyperandrogenismus vermutlich durch den gestörten Glukosemetabolismus, nämlich die periphere Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie bei normaler Insulinsensitivität des Ovars, bedingt. LH und Insulin wirken synergistisch fördernd auf die Androgensynthese der ovariellen Theka interna-Zellen (TiZ; Poretsky et al. 1992, Fulghesu et al. 1997). Das Insulin erhöht dabei zum einen die basale zum anderen die LH-stimulierte Androgenproduktion der TiZ (Fulghesu et al. 1997). Die These, dass eine Hyperandrogenämie zur Entstehung multipler kleiner Follikel beiträgt, unterstützen Ergebnisse aus Studien mit Transsexuellen, in denen allein der exogene Androgenexzess bei der Behandlung der Frau-zu-Mann-Transsexuellen die PCO-Morphologie verursacht (Futterweit und Deligdisch 1986, Pache et al. 1991).

Nach den Ergebnissen einer Studie von Poretsky und Mitarbeitern am Rattenovar fördert die Hyperinsulinämie die Fähigkeit von LH und humanem Choriongonadotropin PCO auszubilden. So führt die unverminderte LH-Stimulation der Ovarien zur Ausbildung der multiplen follikulären Zysten. Insulin verstärkt direkt das Follikelwachstum im Sinne einer Volumenvergrößerung und erhöht das Ovarvolumen (Poretsky et al. 1992).

In einem weiteren Schritt bei der Entstehung von PCO bleibt die Reifung eines zur Ovulation vorgesehenen Follikels aus dem vergrößerten Pool an Follikeln aus (Anovulation). Dieser Arrest der Follikelreifung ist zum einen einer Interaktion der hohen Anzahl an Follikeln untereinander geschuldet (Jonard und Dewailly 2004). Zum zweiten führt ein Überschuss an Insulin (Hyperinsulinämie) zur Verstärkung des intraovariellen Androgenexzesses und zu einer Dysregulation der Granulosazellen mit einer erhöhten Sensitivität für FSH (Jonard und Dewailly 2004, Fulghesu et al. 1997). Auch diese veränderte FSH-Antwort ist beteiligt an der Entwicklung der Follikel und fördert das Follikel- und Ovarvolumen (Fulghesu et al. 1997). Konkreter zeigten die In-vitro-Versuche von Willis und Mitarbeitern an humanen Granulosazellen polyzystischer und normaler Ovarien, dass die Follikelreifung durch den durch Insulin verstärkten LH-Effekt auf die ovariellen Granulosazellen gestoppt wird (Willis et al. 1996). Das Insulin

verstärkt dabei zwei Effekte von FSH auf die humanen Granulosazellen: deren Steroidogenese und deren LH-Empfindlichkeit (Willis et al. 1996).

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass Insulin bzw. ein hyperinsulinämischer Zustand in verschiedenen Aspekten der Follikulogenese eine bedeutende Rolle in der Entstehung multipler ovarieller Follikel spielt, ebenso wie in der Unterbrechung des Reifungs- und Auswahlprozesses eines zur Ovulation vorgesehenen Follikels. Dieser Einfluss von Insulin bzw. einer Hyperinsulinämie kann auch in der hier untersuchten Gruppe von Patientinnen mit einer BPS die Basis für die Entwicklung von PCO und von anovulatorischen Zyklen sein. Frühere Arbeiten weisen bereits auf einen gestörten Glukosemetabolismus und das Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II bei Patientinnen mit einer BPS hin (Kahl et al. 2005, Frankenburg und Zanarini 2006a). Auf die Ergebnisse dieser Arbeiten wird in den nachfolgenden Abschnitten noch genauer eingegangen. Zudem zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie in der Gruppe der BPS-Patientinnen eine abdominale Körperfettverteilung bei erhöhten BMI-Werten (Hinweis auf erhöhten Anteil viszeralen Fettgewebes), die zur Entwicklung von IR/HI prädisponieren (vergleiche Kapitel 1.2.2).

4.3 Androgenexzess bei Frauen mit einer BPS

4.3.1 Rolle der Insulinresistenz und Hyperinsulinämie

Die Hyperinsulinämie ist auch an der Pathogenese des Androgenexzesses beteiligt und kann ebenso als Erklärung des Androgenexzesses in der untersuchten Patientengruppe herangezogen werden. Welche Rolle Insulin dabei spielt, ist im Rahmen der Pathogenese des PCOS und dessen konsekutiven Androgenexzesses mehrfach untersucht und in Übersichtsarbeiten dargestellt (Dunaif 1997, Poretsky et al. 1999, Diamanti-Kandarakis et al. 2008).

Die Quelle des Androgenexzesses beim PCOS sind die ovariellen TiZ infolge einer gestörten Regulation der Androgenproduktion in diesen Zellen (Gilling-Smith et al. 1994, Gilling-Smith et al. 1997). In einem In-vitro-Versuch konnte nachgewiesen werden, dass TiZ polyzystischer Ovarien eine signifikant höhere basale und LH-stimulierte Androstendionproduktion aufweisen als TiZ normaler Ovarien (Gilling-Smith et al. 1994). Die Arbeitsgruppe, die diesen Versuch durchführte, zog aus den

Diskussion

gewonnenen Daten den Schluss einer primären Regulationsstörung der Androgenbiosynthese beim PCOS (Gilling-Smith et al. 1994). In einem In-vivo-Versuch konnten die Ergebnisse bestätigt und konkretisiert werden. Gilling-Smith und Mitarbeiter zeigten in diesem Versuch an Frauen mit PCO, unabhängig von zusätzlichen Symptomen zur Definition des vollständigen PCOS, eine signifikant höhere Steroidogenese (17α -OHP) unter Kontrolle von LH und Stimulation mit humanem Choriongonadotropin, was die Arbeitsgruppe zum Schluss einer intrinsischen Funktionsstörung der Steroidogenese dieser Ovarien kommen ließ (Gilling-Smith et al. 1997). Insulin und LH wirken dabei synergistisch auf die Förderung der ovariellen Steroidogenese (Ehrmann 2005, Fulghesu et al. 1997). Die Arbeiten von Poretsky und Mitarbeitern zeigten, dass hohe Dosen von Insulin die ovarielle Steroidogenese (in vivo und in vitro) stimulieren und die stimulatorischen Effekte von LH auf TiZ in vitro potenzieren (Poretsky et al. 1992).

Insofern können nicht nur die erhöhte Prävalenz der PCO, sondern auch die erhöhten Androgenserumkonzentrationen in der Patientengruppe der vorliegenden Studie durch eine verminderte Insulinsensitivität mit kompensatorischer Hyperinsulinämie bedingt sein. Insulinresistenz ist bei Patienten mit einer BPS bekannt (Kahl et al. 2005). Kahl und Mitarbeiter zeigten, dass Patienten mit einer BPS und komorbider MD eine verminderte Insulinsensitivität aufweisen, wobei die Insulinresistenz insbesondere von einer bestehenden BPS abhängig war (in der Vergleichsgruppe MD ohne BPS konnte die Insulinresistenz nicht bestätigt werden; Kahl et al. 2005).

Die konkreten Mechanismen, die hinter dem fördernden Effekt des Insulin bei bestehender peripherer Insulinresistenz (also Insulinresistenz von Muskel-, Leber- und Fettgewebe) auf die ovarielle Androgenproduktion stehen, sind jedoch bis heute nicht eindeutig geklärt (Diamanti-Kandarakis et al. 2008, Wickenheisser et al. 2006). Diskutiert werden Signaltransduktionswege des Insulins, die sich im peripheren und ovariellen Gewebe unterscheiden (Diamanti-Kandarakis et al. 2008). Bekannt ist, dass Insulin über seinen eigenen Rezeptor und vermutlich über einen anderen als den im metabolischen Gewebe wirksamen Signaltransduktionsweg, nämlich über den Phosphatidylinositol 3-Kinase-Weg, seine Wirkung am Ovar entfaltet (Nestler et al. 1998a, Munir et al. 2004).

Zusätzlich bewirkt Insulin über seinen hemmenden Effekt auf die SHBG-Produktion der Leber eine höhere Konzentration freien bzw. bioverfügbaren Testosterons (von Schoultz und Carlström 1989, Plymate et al. 1988).

4.3.2 Rolle des abdominalen Fettgewebes

Der weitere pathogenetisch wichtige Aspekt des Androgenexzess ist die Adipositas und dabei insbesondere das viszerale Fettgewebe (Gambineri et al. 2002, Pasquali et al. 2006). So ist auch bei weniger adipösen Menschen der abdominale Fettverteilungstypus relevant. Die Prävalenz von Adipositas bei Frauen mit dem PCOS wird mit durchschnittlich 50 % angegeben mit Schwankungen in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit (Pasquali und Casimirri 1993, Pasquali et al. 2006, Norman et al. 2002).

Der eine Weg, auf dem abdominale Adipositas zu erhöhter ovarieller Steroidogenese führt, ist über die Vermittlung der IR/HI (Gambineri et al. 2002, Pasquali et al. 2006) mit deren oben dargestellten Effekten auf den Androgenmetabolismus und die Ausbildung PCO. Das viszerale Fettgewebe trägt dabei über eine Sekretion von Mediatoren wie IL-6, TNF α bzw. eine verminderte Sekretion von Adiponectin zur Senkung der Sensitivität peripherer Gewebe für Insulin bei (Fasshauer et al. 2004, Gambineri et al. 2002, Poretsky et al. 1999; vergleiche auch Kapitel 1.2.2). Darüber hinaus besteht eine belegte Annahme eines direkten Einflusses des viszeralen Fettgewebes auf die Pathogenese des PCOS und dessen Androgenexzess. Escobar-Morreale und San Millán (2007) stellen hierfür in ihrer Übersichtsarbeit die Ergebnisse aus verschiedenen Tiermodellen vor. Danach konnte gezeigt werden, dass Mediatoren des viszeralen Fettgewebes einen direkten Einfluss auf die ovarielle und NNR-Funktion haben. Leptin führte bei Ratten zu Anovulation (Duggal et al. 2000), TNF α erhöhte die Steroidogenese im In-vitro-Versuch an TiZ von Ratten (Roby und Terranova 1990) und ist in die Apoptose und Anovulation im Rattenovar involviert (Kaipia et al. 1996).

Androgene und Fettgewebe unterstehen weiteren Wechselwirkungen. Androgene beeinflussen die Morphologie und Stoffwechselaktivität des viszeralen Fettgewebes mit der Konsequenz primärer Ansammlung viszeralen Fettgewebes und abdominalem Fettverteilungstypus (Pasquali et al. 2006, Wajchenberg 2000). In einer Studie an Transsexuellen hat die Langzeitbehandlung mit Testosteron bei Frau-zu-Mann-Transsexuellen zu abdominaler Adipositas und schlechteren Blutfettwerten (erhöhte Triglyzeride, niedrigeres HDL-Cholesterin) bei den Betroffenen geführt (Elbers et al. 2003). Eine weitere Rolle des viszeralen Fettgewebes ist seine Funktion als Speicherort für fettlösliche Steroide. Damit ist bei Übergewichtigen der Gesamtbetrag der Androgenkonzentration im Körper höher als bei Normalgewichtigen und höher als es die Serumkonzentrationen der Probanden angeben (Azziz 1989).

Die in der hier vorgestellten Stichprobe der BPS-Patienten festgestellte erhöhte Prävalenz abdominaler Fettverteilung bei Übergewicht oder Adipositas steht im Einklang mit den Ergebnissen von Kahl und Mitarbeitern, die bei Patienten mit einer BPS und komorbider MD erhöhtes viszerales Fett und eine verminderte Insulinsensitivität gegenüber einer Vergleichsgruppe festgestellt haben (Kahl et al. 2005). Dabei war die verminderte Insulinsensitivität mit dem Anteil an viszeralem Fett und höheren Serumkonzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF α und IL-6 positiv korreliert (Kahl et al. 2005), was der oben angeführten Kausalität entspricht. Damit stellt die abdominale Adipositas einen weiteren Faktor im Zusammenhang mit der Entwicklung von Androgenexzess und der Ausbildung von PCO bei Patientinnen mit einer BPS dar.

Die derzeitigen Erkenntnisse und die vorliegenden Untersuchungsergebnisse gemeinsam betrachtet, legen nahe, dass die BPS eine Störung ist, deren komorbide Stoffwechselveränderungen für einen ovariellen Androgenexzess prädisponieren und den Circulus vitiosus aus abdominaler Adipositas, Insulinresistenz und Androgenexzess vorantreiben oder möglicherweise erst in Gang setzen.

4.4 Metabolisches Syndrom und Multimorbidität bei Frauen mit einer BPS

4.4.1 Metabolisches Syndrom und Polyzystisches Ovarialsyndrom bei Frauen mit einer BPS

Das PCOS ist durch seine pathogenetischen Bedingungen – die IR/HI und die abdominale Adipositas – und die Folgen des Androgenexzesses – die Mehrung des viszeralen Fettgewebes und Verminderung der Insulinsensitivität – diagnostisch und symptomatisch eng mit dem MBS verbunden (vergleiche Kapitel 1.2.1). Die IR/HI scheint zwischen beiden Syndromen die Verbindung herzustellen (Norman et al. 2002, Pasquali und Gambineri 2006, Ehrmann et al. 2006). Sie ist in beiden Fällen pathogenetischer Faktor und zieht die metabolischen Veränderungen, die beiden Syndromen gemein sind, nach sich.

Die Hyperinsulinämie führt über die Stimulation der ovariellen TiZ zu Androgenexzess und durch die Hemmung der SHGB-Produktion in der Leber zu höheren freien

Diskussion

Androgenserumkonzentrationen (Dunaif 1997). Die Androgenserumkonzentrationen wiederum unterstützen die Mehrung des viszeralen Fettgewebes und den abdominalen Fettverteilungstypus (Wajchenberg 2000, Elbers et al. 2003) und senken die HDL- und erhöhen die LDL-Produktion der Leber mit resultierenden ungünstigeren Blutfettwerten (höheres LDL- und niedrigeres HDL-Cholesterin). Das viszerale Fett wiederum fördert die Insulinresistenz (Fasshauer et al. 2004) im Circulus vitiosus mit Androgenexzess und trägt zur Entwicklung von Glukoseintoleranz bzw. Diabetes mellitus Typ II bei. Zusätzlich trägt das viszerale Fettgewebe mit seiner höheren katecholamin-induzierten lipolytischen Aktivität als subkutanes oder femoral-gluteales Fettgewebe (Wajchenberg 2000) erneut zu einer Verschlechterung der Blutfettwerte (erhöhte freie Fettsäuren, erhöhte Triglyzeride, erhöhtes Very-Low-Density-Lipoprotein, niedrigeres HDL-Cholesterin) bei. Auch die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine (IL-6, TNF α) ist gegenüber subkutanem Fettgewebe erhöht (Fernández-Real und Ricart 2003). Dyslipidämie und pro-inflammatorische Zustände wirken an der Entstehung von Bluthochdruck und Arteriosklerose mit (Fernández-Real und Ricart 2003) und erhöhen darüber die Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen.

Patienten mit einer BPS sind ebenfalls von den oben dargestellten Stoffwechselstörungen betroffen. Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer BPS und komorbider MD erhöhtes viszerales Fett und eine verminderte Insulinsensitivität gegenüber einer Vergleichsgruppe aufweisen (Kahl et al. 2005). Dabei war die verminderte Insulinsensitivität mit dem Anteil an viszeralen Fett und höheren Serumkonzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF α und IL-6 positiv korreliert (Kahl et al. 2005). Diese Befunde zuzüglich der in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Befunde stellen sämtlich Elemente in dem Circulus vitiosus endokrinologisch-metabolischer Störungen dar und münden zusammen in ein hohes Risiko für internistische Multimorbidität bei BPS-Patienten mit Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und erhöhen in deren Folge das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Alberti et al. 2005, Ballantyne et al. 2008, Wilson et al. 2005).

Diese Schlussfolgerungen entsprechen den Ergebnissen von Frankenburg und Zanarini in einer Langzeitstudie an BPS-Patienten (Frankenburg und Zanarini 2004). Neben chronischen Syndromen wie chronisches Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie, Temporomandibularsyndrom zeigte die Gruppe der nicht-remittierten BPS-Patienten gegenüber

der remittierten Gruppe stärkeres Übergewicht und Adipositas ebenso eine höhere Prävalenz mit den mit Adipositas assoziierten Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, chronischer Rückenschmerz und Harninkontinenz (Frankenburg und Zanmarini 2004). In einer weiteren Arbeit gehen Frankenburg und Zanmarini explizit auf das Risiko der Adipositas in der BPS ein und zeigen, dass Fettleibigkeit im Zeitverlauf einer BPS zunimmt und dass die adipösen BPS-Patienten stärker von der internistischen Komorbidität wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Osteoarthritis, chronischer Rückenschmerz, Harninkontinenz und gastroösophagealer Reflux betroffen sind, verbunden mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und geringerer Lebenserwartung (Frankenburg und Zanmarini 2006a).

4.4.2 Sexualsteroiden und polyzystische Ovarien bei Frauen mit einer BPS

Weiterhin zeigte eine Studie von Shakir und Mitarbeitern, dass der Effekt von Sexualsteroiden auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Frauen von dem Vorliegen von Merkmalen des MBS (Übergewicht und abdominale Körperfettverteilung, Bluthochdruck, erhöhte Nüchternblutglukose, erhöhte Serumtriglyzeride) abhängig ist, unabhängig vom Vorliegen eines PCOS (Shakir et al. 2007). In dieser Studie wurde die Assoziation von Hormonserumkonzentrationen und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen in zwei Gruppen von Frauen untersucht. Eine Gruppe wies a priori Merkmale des MBS auf, die andere keine. Dabei zeigte sich, dass in der Gruppe der Frauen mit MBS-Merkmalen die Serumkonzentrationen für Estradiol und SHBG niedriger und die der Androgene höher waren und dass diese Konzentrationsverhältnisse assoziiert waren mit höheren systolischen Blutdruckwerten, schlechteren Blutfettwerten (höherer Triglyzeride, niedrigeres HDL-Cholesterin) und höherer Blutglukosekonzentrationen (Shakir et al. 2007). In einer anderen Studie, in der die Prävalenz des MBS bei Frauen mit PCOS und bei Frauen der Allgemeinbevölkerung untersucht wurde, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Frauen mit dem PCOS eine höhere Prävalenz für das MBS aufweisen (Coviello et al. 2006). Ebenso schließen sie aus ihren Ergebnissen, dass die Hyperandrogenämie unabhängig von Insulinresistenz und Adipositas ein wichtiger Risikofaktor für Erkrankungen des MBS und dessen Folgerisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus ist (Coviello et al. 2006). Dabei scheint es für die metabolischen Folgen irrelevant zu sein, ob das PCOS mit nachgewiesener Hyperandrogenämie vorliegt oder ob sich bei den Patientinnen lediglich PCO im Ultraschall darstellen (Norman et al. 1995). Norman und Mitarbeiter

verglichen in dieser Studie zwei Gruppen von Frauen: eine mit im Ultraschall diagnostizierten PCO und eine mit vollständig diagnostiziertem PCOS (definiert als PCO mit laborchemischer Hyperandrogenämie). In beiden Gruppen zeigten sich sowohl ähnliche Werte der diagnostischen Merkmale für Glukose- und Fettstoffwechselstörungen, als auch ähnliche Korrelationen von Insulinsерumkonzentrationen und Menstruationsirregularitäten (Norman et al. 1995).

Die dargestellten Prädiktoren und Zusammenhänge für das MBS und resultierende kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus wurden in der vorliegenden Untersuchung bei den Patientinnen mit einer BPS festgestellt: erhöhte Androgenserumkonzentrationen, hohe Prävalenz an PCO und Menstruationsirregularitäten und abdominaler Fettverteilungstypus. So unterstützen die Ergebnisse die Annahme, dass die Patientinnen mit BPS im Kontext erhöhter Androgenserumkonzentrationen und PCO einem erhöhten Risiko für die Entwicklung metabolischer Störungen bis hin zu resultierenden kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus ausgesetzt sind.

Trotz dieser Erkenntnisse dürfen als Einflussfaktoren auf Adipositas und internistische Multimorbidität bei psychiatrischen Störungen nicht eine verminderte körperliche Aktivität als Begleitsymptom (Frankenburg und Zanarini 2006a, Simon et al. 2006) und die Effekte psychotroper Medikation (Keck und McElroy 2004) außer Acht gelassen werden. Auch Essstörungen und sozioökonomischer Status spielen eine Rolle bei der Entwicklung von Übergewicht und Adipositas in dieser Patientenklientel (Wildes et al. 2006).

4.5 Konsequenzen psychotroper Medikation

Als Einflussfaktoren auf die Hormonserumkonzentrationen und die Ausbildung von PCO müssen auch psychotrope Medikamente betrachtet werden.

Wie bereits einleitend in Kapitel 1.5 dargestellt, führt die Einnahme von aNL zu höheren Prolaktinserumkonzentrationen (Melkersson 2005, Henderson und Doraiswamy 2008). Auch SSRI können zu Hyperprolaktinämie führen (Papakostas et al. 2006). Prolaktin hat ebenso wie Insulin einen hemmenden Effekt auf die Synthese und Sekretion von SHBG der Leber (von Schoultz und Carlström 1989), woraus bei Hyperprolaktinämie erhöhte bioaktive Androgenserumkonzentrationen resultieren.

Diskussion

Ein entsprechender Effekt auf die Hormonserumkonzentrationen sollte auch in der vorliegenden Studie in Betracht gezogen werden. Die Gruppe der BPS-Patientinnen zeigte signifikant erhöhte Prolaktinserumkonzentrationen gegenüber der Kontrollgruppe. Unter Ausschluss der Patientinnen mit aNL und SSRI aus dem Gruppenvergleich zeigten die Prolaktinserumkonzentrationen der Patienten- und Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied. Dabei scheint von beiden Medikamenten ein Effekt auf die Prolaktinserumkonzentrationen ausgegangen zu sein, da der zweistufige Ausschluss der Patientinnen, zuerst mit aNL, dann mit SSRI, aus der Mittelwertbetrachtung der Hormonserumkonzentrationen jeweils zu einer deutlichen Senkung des Mittelwerts der Prolaktinserumkonzentration führte. Vergleiche in Kapitel 3 Tabellen 7, 10 und 11.

Darüber hinaus können psychotrope Medikamente Appetit steigernde und sedierende und damit die körperliche Aktivität senkende Nebenwirkungen haben (Frankenburg und Zanarini 2006a) und können über einen Rezeptorpolymorphismus an der Gewichtszunahme mitwirken (Reynolds et al. 2002) mit entsprechenden Konsequenzen für den metabolischen und endokrinologischen Stoffwechsel.

Auch der BMI und die WHR als Maße für Übergewicht und abdominalen Fettverteilungstypus waren unter Ausschluss der Patientinnen mit psychotroper Medikation aus dem Gruppenvergleich nicht mehr signifikant unterschiedlich. Jedoch kann diese Feststellung zum einen als direkter Effekt der Medikamente verstanden werden, zum anderen als ein über eine Hyperprolaktinämie und erhöhte bioaktive Androgene vermittelter Effekt. Die Interpretation weiterhin einschränkend ist, dass auch die Schwere der psychiatrischen Erkrankung, die zur Medikation führte, der Hintergrund für die höheren Körpermaße sein kann. Abschließend wird die Betrachtung und Interpretation der medikationsabhängigen Veränderungen der Hormone und Körpermaße durch die Möglichkeit eingeschränkt, dass die Patientinnen der Studie vor Beginn der Teilnahme an der Studie Medikamente eingenommen haben können, deren Einfluss sich hier noch widerspiegelt.

Als weiterer wichtiger Aspekt hinsichtlich der Medikation muss der Einfluss von Valproat auf die Ausbildung von PCO und endokrinologischen und metabolischen Störungen berücksichtigt werden. Zwei der Patientinnen der vorliegenden Studie berichteten von einer Valproateinnahme in der Vergangenheit und die meisten der Patientinnen erhielten andere psychotrope Medikamente und waren mehrfach hospitalisiert.

Valproateinnahme ist assoziiert mit der Ausbildung PCO und erhöhten Androgenserumkonzentrationen (Isojärvi et al. 1993) entweder als direkter Einfluss des Medikamentes (Joffe et al. 2006) oder als Konsequenz der durch Valproat verursachten Gewichtszunahme (Isojärvi et al. 1996). Nach der Studie von Joffe und Mitarbeitern haben sich zwölf Monate nach Absetzen von Valproat die Menstruationsirregularitäten und die Androgenserumkonzentrationen normalisiert, die Ausbildung der PCO und der erhöhte BMI jedoch sind geblieben (Joffe et al. 2006). Mögliche Langzeitfolgen der mit Valproat behandelten Patientinnen in der vorliegenden Studie sind somit nicht vollständig auszuschließen.

4.6 Aspekte des Polyzystischen Ovarialsyndroms bei Essstörungen und bei der BPS

Das Vorkommen von PCO, Hyperandrogenämie und Menstruationsirregularitäten ist bereits im Zusammenhang mit der Bulimia nervosa untersucht worden (Naessén et al. 2006, Morgan et al. 2002), einer in der BPS komorbiden Essstörung (Zanarini et al. 2004).

Naessén und Mitarbeiter verglichen in ihrer Studie 77 Bulimie-Patientinnen mit 59 gesunden Kontrollen hinsichtlich PCO, Androgenserumkonzentrationen, Menstruationsirregularitäten und dem PCOS. Menstruationsirregularitäten (Prävalenz Bulimikerinnen 31,2 % versus Kontrollen 1,7 %) waren mit erhöhten Androgenserumkonzentrationen, freies Testosteron und der FAI, bei Kontrolle des BMI in der Gruppe der Bulimikerinnen verbunden (Naessén et al. 2006). Auch die BPS-Patientinnen der vorliegenden Untersuchung zeigten ein signifikant höheres Vorkommen an Menstruationsirregularitäten (35,5 % versus 6,7 %) sowie signifikant höhere Serumkonzentrationen an bioaktiven Androgenen (abgebildet im FAI), 17α -OHP und Androstendion. Nach Kontrolle des BMI war der statistische Unterschied noch für 17α -OHP und Androstendion signifikant.

Unterschiedlich war, dass die Bulimikerinnen hinsichtlich der PCO-Morphologie keinen Unterschied zur Kontrollgruppe zeigten (Bulimikerinnen 7,1 % versus Kontrollen 6,8 %; Naessén et al. 2006). Die Prävalenz von PCO in der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie (6,9 %) entspricht den bei Naessén gefundenen Daten für die Kontroll- und Patientengruppe. Die BPS-Patientinnen hingegen zeigten eine Prävalenz von PCO von

Diskussion

30,4 %. Dieser Befund kann beispielsweise damit erklärt werden, dass Naessén und Mitarbeiter keine LH/FSH-Ratio-Erhöhung und keine erhöhten Nüchterninsulinserumkonzentrationen in der Gruppe der Bulimikerinnen gefunden haben. Die Ausbildung multipler Follikel aber wird durch eine durch Insulin unverminderte LH-Stimulation der TiZ und Granulosazellen gefördert. Die LH/FSH-Ratio ist dabei im Rahmen des PCOS häufig erhöht (Barbieri und Ehrmann 2008; für die Genese multipler Follikel vergleiche Kapitel 4.2.) Die Gruppe der BPS-Patientinnen hier zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte LH/FSH-Ratio:

LH/FSH-Ratio Kontrollen = $4,08 \text{ (m IU/ml)}/5,39 \text{ (m IU/ml)} = 0,76$ versus

LH/FSH-Ratio BPS = $4,84 \text{ (m IU/ml)}/5,55 \text{ (m IU/ml)} = 0,87$.

Dabei waren in der Patientengruppe die LH-Serumkonzentrationen im Gruppenvergleich und als Gruppeneffekt der MANCOVA mit einem Trend zur Signifikanz erhöht (vergleiche Tabellen 7, 8b und 9 in Kapitel 3.3.1 bzw. 3.3.2). Nüchterninsulinserumkonzentrationen wurden nicht erfasst. Dieser Unterschied in den gefundenen Hormonserumkonzentrationen der beiden Studienkohorten und die Hinweise auf einen gestörten Glukosemetabolismus in der BPS-Gruppe können eine Erklärung für deren Unterschied der PCO-Morphologie sein.

Dass zu dem oben dargestellten Bild der endokrinologisch-metabolischen Störung im Rahmen der Bulimie (Naessén et al. 2006) wahrscheinlich auch die PCO-Morphologie gehört, zeigen die Ergebnisse einer über neun Jahre laufenden Longitudinalstudie von Morgan und Mitarbeitern, die Langzeitveränderungen von PCO bei Patientinnen mit einer Bulimia nervosa nach Behandlung der Bulimie untersuchte (Morgan et al. 2002). Die Studie stellte eine Interdependenz der PCO-Morphologie und aktueller Bulimie heraus, wobei eine Remission der Bulimie mit dem Rückgang PCO einherging. Die Richtung des Effektes blieb offen. Als Erklärung für die Ausbildung der PCO bezogen sich die Autoren auf die bei Bulimia nervosa bekannten Störungen im Glukosemetabolismus mit einer reduzierten peripheren Insulinsensitivität (Morgan et al. 2002).

Möglicherweise können die Erkenntnisse zu den Zusammenhängen von Bulimia nervosa und PCO, Hyperandrogenämie und Menstruationsstörungen helfen, Aufschluss über die Genese dieser Störungen bei Patientinnen mit einer BPS zu gewinnen.

4.7 Androgene und psychische Gesundheit

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie waren die signifikant höheren Werte an bioaktivem Testosteron (abgebildet durch den FAI) bei depressiven Patientinnen in der Gruppe der BPS, unabhängig vom BMI. Der FAI war dabei positiv korreliert mit der Stärke der depressiven Symptome. Diese Ergebnisse decken sich mit Ergebnissen aus früheren Studien zum Zusammenhang von Depressivität und Androgenen bei Patientinnen mit PCOS (Himelein und Thatcher 2006, Weiner et al. 2004). Weiner und Mitarbeiter berichten dabei von signifikant häufigerem Vorkommen von depressiven Symptomen bei Patientinnen mit PCOS. Die stärksten depressiven Symptome traten auf bei leicht über den Normalwert erhöhten Konzentrationen an freiem Testosteron. Normale und stark erhöhte Testosteronserumkonzentrationen waren mit weniger starken depressiven Symptomen assoziiert (Weiner et al. 2004). Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie waren die depressiven Symptome mit im Normbereich erhöhtem, bioaktivem Testosteron assoziiert. Die Stärke der depressiven Symptome war mit der Höhe des FAI positiv korreliert ($r = 0,36$, $p = 0,045$). Auch Hollinrake und Mitarbeiter berichten von einer signifikant erhöhten Inzidenz depressiver Erkrankungen bei Frauen mit dem PCOS gegenüber gesunden Kontrollen (Hollinrake et al. 2007). Dabei war in der Gruppe der depressiven PCOS-Patientinnen der BMI höher und die Insulinresistenz deutlicher als in der Gruppe der nicht-depressiven (Hollinrake et al. 2007). Eine mögliche Verbindung der psychischen Erkrankung mit metabolischen und endokrinologischen Störungen wird auch hierdurch bestätigt.

Neben der depressiven Symptomatik sind mit veränderten Androgenen bei Frauen mit PCOS noch weitere psychische Beeinträchtigungen bekannt. Wie Himelein und Thatcher in ihrer Übersichtsarbeit darstellen, handelt es sich neben den Depressionen hauptsächlich um Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper, Essstörungen, mangelnde sexuelle Zufriedenheit und eine grundsätzlich negativere Grundstimmung als bei gesunden Kontrollen (Himelein und Thatcher 2006, Weiner et al. 2004). Dabei äußert sich nach den Ergebnissen von Weiner und Mitarbeitern die negativere Grundstimmung in Ängstlichkeit und Aggressivität (Weiner et al. 2004).

Die Überprüfung der Korrelation von Androgenserumkonzentrationen mit Impulsivität und Aggressivität hat in der hier untersuchten Patientengruppe keine signifikanten Ergebnisse gezeigt. Insofern entsprechen diese Ergebnisse der Hypothese, dass die

Beziehung zwischen endogenen Testosteronserumkonzentrationen und Aggression beim Menschen lediglich von geringer Bedeutung ist (Archer 1991, Archer 2006).

4.8 Schlussfolgerung

4.8.1 Zusammenhänge und erweiterte Komorbidität

Die Hypothesen der vorliegenden Arbeit haben sich wie folgt bestätigt:

Hypothese 1: Frauen mit der Diagnose einer BPS haben eine höhere Prävalenz an PCO als gleichaltrige Frauen einer psychiatrisch und endokrinologisch unauffälligen Vergleichsgruppe.

Hypothese 2: Frauen mit der Diagnose einer BPS haben höhere Androgenserumkonzentrationen als gleichaltrige Frauen einer psychiatrisch und endokrinologisch unauffälligen Vergleichsgruppe.

Hypothese 3: Das psychopathologische Merkmal der Depressivität ist mit den Androgenserumkonzentrationen bei Frauen mit der Diagnose einer BPS assoziiert. Die Merkmale Aggressivität und Impulsivität sind unabhängig von den Androgenserumkonzentrationen in dieser Patientengruppe.

In der detaillierten Betrachtung zeigen diese Ergebnisse in der Zusammenschau mit den Ergebnissen aus Voruntersuchungen, dass Patientinnen mit der Diagnose einer BPS ein erhöhtes Risiko für eine internistische Multimorbidität haben. Die in diesen Prozess der Genese internistischer Multimorbidität involvierten Faktoren IR/HI, Androgenexzess und viszerales Fett bedingen sich gegenseitig. Es entsteht ein Circulus vitiosus. Die PCO und die Menstruationsirregularitäten sind eine Konsequenz dieser Prozesse. Offen bleibt, wo dieser Circulus vitiosus seinen Anfang nimmt:

Führt das psychiatrische Störungsbild der BPS zu Adipositas oder Insulinresistenz oder sind dies die Resultate seiner Medikation? Waren Patientinnen, die später eine BPS entwickeln, bereits fetal/intrauterin einem Androgenexzess ausgesetzt, der diese Patientengruppe für abdominale Adipositas, Insulinresistenz und Androgenexzess prädisponiert (vergleiche Kapitel 1.2.3.2 oder Escobar-Morreale und San Millán 2007)?

Deutlich geworden ist, dass die IR/HI entscheidend beteiligt ist an der Entwicklung von PCO und an der Entstehung von Hyperandrogenämie (Kapitel 4.2 und 4.3). Ebenso beteiligt an der Entstehung des Androgenexzesses ist das metabolisch und endokrino-

logisch hochaktive Fettgewebe (Kapitel 4.3.2). Ein Übermaß an Androgenen wiederum fördert die Mehrung des viszeralen Fettgewebes, welches über seine Mediatoren an der Entstehung und Verstärkung der Insulinresistenz wesentlich beteiligt ist. Eine IR/HI ihrerseits fördert die Mehrung der körperlichen Fettdepots. Das Fettgewebe, insbesondere das viszerale, beeinflusst die Androgenproduktion, -bereitstellung und -speicherung im Sinne einer höheren Verfügbarkeit an Androgenen. Psychotrope Medikation beeinflusst nicht nur den Hormonstoffwechsel, sondern kann auch zur Ausbildung von PCO führen und zur vermehrten Ansammlung von Fettgewebe (abdominale Adipositas).

Das nachfolgend vorgeschlagene Interaktionsmodell (eigene Darstellung) soll die Zusammenhänge von IR/HI, Androgenexzess und abdominaler Adipositas bei Patientinnen mit einer BPS veranschaulichen:

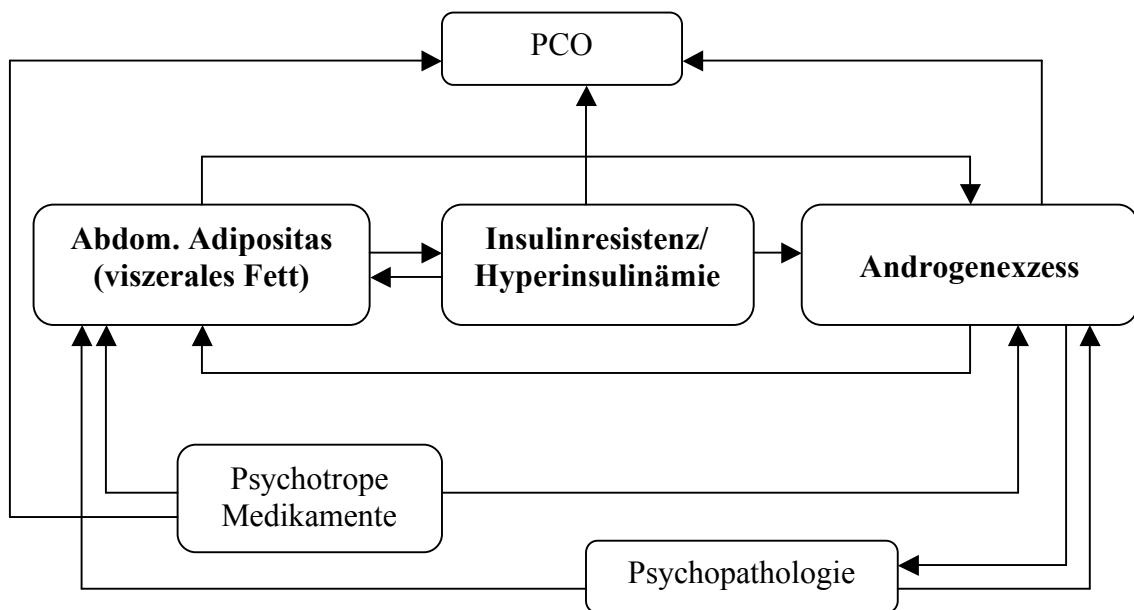


Abbildung 5: Interaktionsmodell

In der klinischen Konsequenz sind die Patientinnen mit einer BPS einem hohen Risiko internistischer Multimorbidität ausgesetzt. Sie haben ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Adipositas mit abdominaler Körperfettverteilung und der damit verbundenen internistischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Bluthochdruck, Osteoarthritis, Harninkontinenz, gastroösophageale Refluxkrankheit und eines erhöhten kardiovaskulären Risikos (Frankenburg und Zanarini 2006a). Dieses erhöhte internistische Morbiditätsrisiko kann eine direkte Folge der BPS sein oder eine

Folge der BPS-spezifischen Medikation, depressiver Komorbidität oder eines mit der BPS assoziierten Androgenexzesses.

Die Studienergebnisse zeigen ein daraus resultierendes erhöhtes Risiko für die Entwicklung von PCO, Menstruationsirregularitäten und erhöhten Androgenserumkonzentrationen, welche die drei diagnostischen Kriterien für das PCOS darstellen. Auch die erhöhte Inzidenz dieser Kriterien ist verbundenen mit metabolischen Wechselwirkungen, deren Folgen sich einerseits mit Teilen des Obengenannten decken; andererseits wird darüber das Komorbiditätsspektrum der BPS auch erweitert. Bekannt ist, dass mit dem PCOS und dessen Androgenexzess abdominale Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Herz-Kreislauf-erkrankungen verbunden sind (z.B. Pasquali und Gambineri 2006, Ehrmann 2005), sowie dass Endometriumhyperplasie und -karzinom (Hardiman et al. 2003, Ehrmann 2005), auch Unfruchtbarkeit und ein höheres Risiko für Fehlgeburten auftreten (Pasquali et al. 2006, Franks 1995).

4.8.2 Klinische Relevanz der Untersuchungsergebnisse

Bedeutsam sind diese Erkenntnisse insbesondere, da effektive nicht-pharmakologische (Norman et al. 2002, Ehrmann 2005) und pharmakologische (Ehrmann 2005, De Leo et al. 2003, Jayagopal et al. 2005, Sabuncu et al. 2003) Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Patientinnen mit einer BPS sollten daher auf Vorliegen dieser Risikofaktoren (PCO, Hyperandrogenämie, Glukose- bzw. Insulinstoffwechselstörung, abdominale Adipositas) untersucht und entsprechend behandelt werden.

Zu den nicht-pharmakologischen Möglichkeiten gehören vor allem eine Gewichtsreduktion, daneben eine Verbesserung so genannter Lifestyle-Variablen wie moderate körperliche Bewegung, Senken des Nikotin-, Alkohol- und Koffeinkonsums (De Leo et al. 2003). Eine moderate Gewichtsreduktion durch Veränderung der Ernährungsgewohnheiten und vermehrter körperlicher Aktivität führt zur Reduktion der Androgenserumkonzentrationen und verbessert die ovulatorische Funktion beim PCOS (Ehrmann 2005, Norman et al. 2002). Bereits leichte körperliche Aktivität verbessert die Insulinsensitivität über einen direkten Effekt auf den Metabolismus der Muskulatur und indirekt über die Unterstützung von Gewichtsverlust (Kovacs und Wood 2001). Der metabolische Nutzen eines Gewichtsverlustes ist die Reduktion des abdominalen Fettgewebes, der Androgenserumkonzentrationen, der Insulinresistenz und Hyperinsulinämie und verbesserte Blutfettwerte (Norman et al. 2002, De Leo et al.

2003). Gynäkologisch zeigte sich eine Verbesserung von Oligo- bzw. Amenorrhoe und Fruchtbarkeit sowie von Hirsutismus als klinischem Zeichen der Hyperandrogenämie (Kiddy et al. 1992). Der therapeutische Nutzen, der von der Reduktion des Fettgewebes auf den Androgenmetabolismus ausgeht, zeigt sich durch die Ergebnisse, die nach bariatrischer Chirurgie erzielt wurden. Escobar-Morreale und Mitarbeiter konnten in einer Studie zeigen, dass sich nach wesentlicher Gewichtsreduktion durch chirurgischen Eingriff die Symptome des PCOS (Hyperandrogenämie, Anovulation, Menstruationsirregularitäten) fast vollständig zurückgebildet haben. Ebenso hatten sich die Messparameter für Insulinsensitivität an das Normalniveau normalgewichtiger, prämenopausaler Frauen angeglichen (Escobar-Morreale et al. 2005).

An pharmakologischen Interventionen sind primär Insulin senkende Medikamente (Metformin, Thiazolidindione) von Bedeutung. Sie können die mit der Hyperinsulinämie verbundene Hyperandrogenämie bessern und ovulatorische Zyklen wieder herstellen, was eine gebesserte Fertilität zur Folge hat (Nestler et al. 1998b, De Leo et al. 2003). Sie haben einen normalisierenden Effekt auf die ovarielle Steroidproduktion und führen zur Normalisierung der Androgenserumkonzentrationen. Metformin hat zusätzlich positive Effekte auf die Blutdruckregulation und die Blutfettwerte (Ehrmann 2005). Darüber hinaus konnten mit Orlistat, einem Medikament zur Reduktion der Fettabsorption im Magen-Darm-Trakt, vergleichbare Erfolge bei der Senkung der Testosteronserumkonzentrationen erzielt werden wie mit Metformin (Jayagopal et al. 2005). Orlistat führte in der Studie von Jayagopal und Mitarbeitern zu einem wesentlichen Gewichtsverlust. Gewichtsverlust bei übergewichtigen Frauen mit dem PCOS wiederum bessert Dyslipidämie, Insulinsensitivität, erhöht die SHBG-Konzentration und senkt so die freien Androgenserumkonzentrationen (Jayagopal et al. 2005). Auch Sibutramine, ein indirektes Sympathomimetikum, zeigte in der Untersuchung von Sabuncu und Mitarbeitern senkende Effekte auf Hyperandrogenämie, Besserung metabolischer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bei adipösen PCOS-Patientinnen (Sabuncu et al. 2003).

Schlussfolgernd sollten daher übergewichtige und adipöse Patientinnen mit einer BPS auf Vorliegen von Störungen im Glukosemetabolismus, PCO und Hyperandrogenämie untersucht werden, um entsprechende kurative und präventive Behandlungsmaßnahmen einleiten zu können und so das internistische Morbiditätsrisiko und die Lebensqualität der Betroffenen zu bessern.

4.9 Limitationen

Bei der Bewertung der Studienergebnisse sollte die begrenzte Anzahl der Studienteilnehmerinnen berücksichtigt werden. Zudem sind die für eine vollständige PCOS-Diagnostik erforderlichen Kriterien „Ovulationsstörungen“ und „Klinische Zeichen der Hyperandrogenämie“ (Alopezie, Seborrhoe, Akne, Hirsutismus) von unerfahrenen Interviewern erhoben worden, sodass sich die Kernaussagen auf PCO mit Hyperandrogenämie konzentrieren. Dennoch soll zu diesem Kritikpunkt auf die Arbeit von Norman und Mitarbeitern (Norman et al. 1995) hingewiesen werden, die zeigte, dass Patientinnen mit PCO und Patientinnen mit PCO und zusätzlicher laborchemischer Hyperandrogenämie (dort definiert als vollständig ausgeprägtes PCOS) in gleichem Maße von vermehrten metabolischen Störungen (Insulin-, Glukose- und Lipidstoffwechsel) im Vergleich zu gesunden Kontrollen betroffen waren.

Die möglichen Einflüsse, die von psychotroper Medikation auf die Hormonserumkonzentrationen und die von dem Antikonvulsivum Valproat auf die Morphologie der Ovarien ausgehen, können als mögliche Störfaktoren betrachtet werden. Der Sachverhalt wurde im Kapitel 4.5 besprochen.

Erhöhte Androgenserumkonzentrationen, Adipositas und PCO sind nicht Phänomene, die nur für die BPS spezifisch sind. Auch die Major Depression ist verbunden mit erhöhtem viszeralem Fett und gestörtem Glukosemetabolismus (Kahl et al. 2005). Die Adipositas verursachenden Faktoren in der bipolaren Störung wie Depression, Essstörung, Mangel körperlicher Aktivität, Pharmakotherapie, sozioökonomischer Status u.ä. (Wildes et al. 2006) finden sich auch in der BPS. Dazu kommen die Wechselwirkungen der pathogenetischen Bedingungen des Androgenexzesses im PCOS. Diese multifaktoriellen Interdependenzen machen eine kausale Interpretation und Zuordnung zu den Krankheitsbildern bzw. Symptomkomplexen schwierig.

4.10 Ausblick

Von besonderem Interesse für weiterführende klinische Studien ist die Beantwortung der Frage, welche Rolle die Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie und die Mehrung des viszeralen Fettgewebes bei der Entstehung des Androgenexzesses und der PCO-Morphologie bei Patientinnen mit einer BPS spielen

Diskussion

und welche Ursachen für die Entwicklung von Insulinresistenz und vermehrtem viszeralen Fettgewebe im Rahmen der BPS vorliegen.

Darüber hinaus sollte evaluiert werden, inwieweit eine nachhaltige Therapie von Hyperinsulinämie und abdominaler Adipositas bei Patienten mit einer BPS über eine Besserung des Androgenmetabolismus zu einer Besserung der psychiatrischen Symptomatik der BPS und zu einer Minderung der internistischen Risikofaktoren für das MBS und dessen Folgeerkrankungen führt.

In der klinischen Praxis sollten Patientinnen mit einer BPS auf das Vorliegen der hormonalen und metabolischen Störungen (PCO, Hyperandrogenämie, Menstruationsstörungen, Glukose- bzw. Insulinstoffwechselstörung und abdominale Adipositas) untersucht werden. Diese Patientengruppe ist einer Behandlung zugänglich und es bestehen effektive Behandlungsmöglichkeiten. Die internistische Komorbidität dieser Frauen kann so gesenkt werden und möglicherweise kann auch eine Besserung der psychiatrischen Symptomatik der BPS erreicht werden.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat sich mit der Frage befasst, ob bei Patientinnen mit der Diagnose einer BPS die Androgenserumkonzentrationen erhöht sind, ob diese Patientinnen vermehrt PCO haben und ob die für die BPS typischen psychopathologischen Merkmale Aggressivität, Impulsivität und Depressivität sowie bulimisches Essverhalten mit veränderten Androgenserumkonzentrationen assoziiert sind.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass Patientinnen mit der Diagnose einer BPS signifikant höhere Androgenserumkonzentrationen (17α -OHP mit $p = 0,016$; Androstendion mit $p = 0,020$) aufweisen als die Frauen einer psychiatrisch und endokrinologisch unauffälligen Vergleichsgruppe. Diese erhöhten Konzentrationen sind unabhängig vom BMI und PCO-Status. Sie haben mit Trend zur Signifikanz häufiger PCO ($p = 0,060$), signifikant häufiger unregelmäßige Menstruationszyklen ($p = 0,011$) und sind signifikant häufiger übergewichtig (BMI mit $p = 0,001$) mit signifikant stärker abdominalem Körperfettverteilungstypus (WHR mit $p = 0,004$; Taillenumfang mit $p = 0,007$). Der Trend zum Übergewicht beginnt in der Patientengruppe bereits in der Pubertät. Der FAI (als Maß für das bioaktive Testosteron) ist signifikant positiv korreliert mit depressiven Symptomen ($p = 0,045$). Er hat sich als unabhängig von impulsiven und aggressiven Verhaltensauffälligkeiten gezeigt.

Mit den erhöhten Androgenserumkonzentrationen, den PCO und dem Übergewicht mit abdominalem Fettverteilungsmuster ist ein hohes Risiko für metabolische Störungen und kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden. Die Verbindung stellt dabei ein gestörter Glukosemetabolismus dar. In der Interaktion mit dem viszeralen Fettgewebe und der Hyperandrogenämie entsteht ein Circulus vitiosus, der zu dem erweiterten Komorbiditätsspektrum bei Frauen mit einer BPS führt.

Klinisch bedeutsam sind die gewonnenen Erkenntnisse, da effektive pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten bestehen und die Patientinnen mit einer BPS grundsätzlich einer Diagnostik und Behandlung zugänglich sind. Die Frauen mit einer BPS sollten daher auf Vorliegen dieser Risikofaktoren (PCO, Hyperandrogenämie, Glukose- bzw. Insulinstoffwechselstörung, abdominale Adipositas) untersucht und entsprechend behandelt werden. Mit den bestehenden Methoden zur Erhaltung und Verbesserung der Insulinsensitivität und zur Reduktion von Fettgewebe können präventiv und kurativ die internistische Multimorbidität dieser Patientengruppe

Zusammenfassung

gemindert und gegebenenfalls die psychiatrische Symptomatik der BPS gebessert werden.

Offene Fragen für weiterführende Untersuchungen sind: Welche Rolle spielen die Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie und die Mehrung des viszeralen Fettgewebes bei der Entstehung des Androgenexzesses und der PCO-Morphologie bei der BPS? Welche Ursachen für die Entwicklung von Insulinresistenz und vermehrtem viszeralen Fettgewebe liegen im Rahmen der BPS vor? Interessant ist auch die Frage, ob bei erfolgreicher Behandlung der Hyperandrogenämie, der Insulinresistenz und der abdominalen Adipositas – neben der Minderung der internistischen Komorbidität und ihrer Risikofaktoren – auch die psychiatrische Symptomatik beeinflusst wird.

6 Literaturverzeichnis

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 366(9491):1059-62

Allen TJ, Dougherty DM, Rhoades HM, Cherek DR (1996) A study of male and female aggressive response under conditions providing an escape response. *Psychol Rec* 46(4):651-64

Aloisi AM (2007) Geschlecht und Hormone. In: Lautenbacher S, Güntürkün O, Hausmann M (Hrsg.) *Gehirn und Geschlecht: Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann*. Springer, Heidelberg, S. 3-18

American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity (2004) Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27(2):596-601

American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV-TR* (4th edition, Text Revision). American Psychiatric Association, Washington (DC)

American Psychiatric Association Practice Guidelines (2001) Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 158(10 Suppl):1-52

Archer J (1991) The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol* 82(1):1-28

Archer J (2006) Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 30(3):319-45

Arntz A, van den Hoorn M, Cornelis J, Verheul R, van den Bosch WM, de Bie AJ (2003) Reliability and validity of the borderline personality disorder severity index. *J Personal Disord* 17(1):45-59

Azziz R (1989) Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril* 52(5):703-25

Azziz R (2003) Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 80(2):252-4

Literaturverzeichnis

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society (2006) Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11):4237-45

Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A; Princeton (2002) Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 77(4):660-5

Ballantyne CM, Hoogeveen RC, McNeill AM, Heiss G, Schmidt MI, Duncan BB, Pankow JS (2008) Metabolic syndrome risk for cardiovascular disease and diabetes in the ARIC study. *Int J Obes* 32(Suppl 2):S21-4

Barbieri RL, Ehrmann DA (2008) Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. UpToDate Version 16.1 (www.uptodate.com)

Barratt ES (1985) Impulsiveness subtraits: arousal and information processing. In: Spence JT, Izard CE (Eds.). *Motivation, emotion, and personality*. Elsevier Science, North-Holland, pp 137-46

Bender HG, Diedrich K, Künzel W (2001) *Endokrinologie und Reproduktionsmedizin I*. Urban & Fischer Verlag, München

Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD (2005) Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 162(12):2360-73

Bing O, Heilig M, Kakoulidis P, Sundblad C, Wiklund L, Eriksson E (1998) High doses of testosterone increase anticonflict behaviour in rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 8(4):321-3

Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM, Swann AC (2001) Endogenous plasma testosterone levels and commission errors in women: A preliminary report. *Physiol Behav* 73(1-2):217-21

Bohus M, Limberger MF, Frank U, Sender I, Gratwohl T, Stieglitz RD (2001) Entwicklung der Borderline-Symptom-Liste. *Psychother Psychosom Med Psychol* 51(5):201-11

Literaturverzeichnis

- Bohus M, Schmahl C (2007)** Psychopathologie und Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung. *Nervenarzt* 78(9):1069-80
- Braunstein GD (2002)** Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 77(Suppl 4):S94-9
- Brown TJ, Scherz B, Hochberg RB, MacLusky NJ (1996)** Regulation of estrogen receptor concentrations in the rat brain: effects of sustained androgen and estrogen exposure. *Neuroendocrinology* 63(1):53-60
- Burger HG (2002)** Androgen production in women. *Fertil Steril* 77 (Suppl 4):S3-5
- Buss AH, Durkee A (1957)** An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol* 21(4):343-9
- Carmina E (2006)** Ovarian and adrenal hyperandrogenism. *Ann N Y Acad Sci* 1092:130-7
- Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SS (1997)** Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 82(5):1421-5
- Cotrufo P, Monteleone P, d'Istria M, Fuschino A, Serino I, Maj M (2000)** Aggressive behavioral characteristics and endogenous hormones in women with Bulimia nervosa. *Neuropsychobiology* 42(2):58-61
- Coviello AD, Legro RS, Dunaif A (2006)** Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 91(2):492-7
- Critchfield KL, Levy KN, Clarkin JF (2004)** The relationship between impulsivity, aggression, and impulsive-aggression in borderline personality disorder: an empirical analysis of self-report measures. *J Personal Disord* 18(6):555-70
- Dabbs JM Jr, Hargrove MF (1997)** Age, testosterone, and behavior among female prison inmates. *Psychosom Med* 59(5):477-80
- De Leo V, la Marca A, Petraglia F (2003)** Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 24(5):633-67

- Diamanti-Kandarakis E**, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M (2008) Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 109(3-5):242-6
- Dilling H**, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.) (2005) Internationale Klassifikation psychischer Störungen – ICD 10 Kapitel V (F) – Klinisch-diagnostische Leitlinien. Verlag Hans Huber, Bern
- Dougherty DM**, Bjork JM, Moeller FG, Swann AC (1997) The influence of menstrual-cycle phase on the relationship between testosterone and aggression. *Physiol Behav* 62(2):431-5
- Duggal PS**, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, Norman RJ (2000) The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 141(6):1971-6
- Dunaif A** (1997) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18(6):774-800
- Dunaif A**, Thomas A (2001) Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 52:401-19
- Eddy DM**, Schlessinger L, Heikes K (2008) The metabolic syndrome and cardiovascular risk: implications for clinical practice. *Int J Obes* 32 (Suppl 2):S5-10
- Ehrmann DA** (2005) Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352(12):1223-36
- Ehrmann DA**, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group (2006) Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91(1):48-53
- Elbers JM**, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, Gooren LJ (2003) Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol* 58(5):562-71
- Escobar-Morreale HF**, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL (2005) The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 90(12):6364-9

- Escobar-Morreale HF, San Millán JL (2007)** Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 18(7):266-72
- Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán JL (2006)** Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod* 21(9):2257-65
- Fanselow MS, Gale GD (2003)** The amygdala, fear, and memory. *Ann N Y Acad Sci* 985:125-34
- Fasshauer M, Klein J, Blüher M, Paschke R (2004)** Adipokine: Mögliches Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas. *Dtsch Arztebl* 101(51-52):A3491-5
- Fernández-Real JM, Ricart W (2003)** Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 24(3):278-301
- Fossati A, Barratt ES, Carretta I, Leonardi B, Grazioli F, Maffei C (2004)** Predicting borderline and antisocial personality disorder features in nonclinical subjects using measures of impulsivity and aggressiveness. *Psychiatry Res* 125(2):161-70
- Frankenburg FR, Zanarini MC (2004)** The association between borderline personality disorder and chronic medical illnesses, poor health-related lifestyle choices, and costly forms of health care utilization. *J Clin Psychiatry* 65(12):1660-5
- Frankenburg FR, Zanarini MC (2006a)** Obesity and obesity-related illnesses in borderline patients. *J Personal Disord* 20(1):71-80
- Frankenburg FR, Zanarini MC (2006b)** Personality disorders and medical comorbidity. *Curr Opin Psychiatry* 19(4):428-31
- Franks S (1995)** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 333(13):853-61. Erratum in: *N Engl J Med* 333(21):1435
- Franks S (2002)** Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16(2):263-72
- Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, Guido M, Apa R, Caruso A, Lanzzone A, Rossodivita A, Mancuso S (1997)** The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2):644-8

- Futterweit W, Deligdisch L (1986)** Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 62(1):16-21
- Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R (2002)** Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(7):883-96
- Garner DM (1999)** Eating Disorder Inventory-2 – Manual. Psychological Assessment Resources, Odessa (FL)
- Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S (1997)** Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 47(1):93-9
- Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S (1994)** Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 79(4):1158-65
- Goodman M, New A (2000)** Impulsive aggression in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2(1):56-61
- Gorski RA (1991)** Sexual differentiation of the endocrine brain and its control. In: Motta M (Ed.). *Brain Endocrinology*. Raven Press, New York, pp 71-104
- Hamilton M (1960)** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62
- Hampel R, Selg H (1975)** FAF – Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren. Verlag für Psychologie - Hogrefe, Göttingen
- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W (2003)** Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 361(9371):1810-2. Erratum in: *Lancet* 362(9389):1082
- Henderson DC, Doraiswamy PM (2008)** Prolactin-related and metabolic adverse effects of atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 69(Suppl 1):32-44
- Higley JD, Mehlman PT, Poland RE, Taub DM, Vickers J, Suomi SJ, Linnoila M (1996)** CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biol Psychiatry* 40(11):1067-82
- Himelein MJ, Thatcher SS (2006)** Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv* 61(11):723-32

Literaturverzeichnis

Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Van Voorhis BJ, Dokras A (2007) Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 87(6):1369-76

Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV (1996) Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 39(5):579-84

Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV (1993) Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 329(19):1383-8

Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL (2005) Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90(2):729-33

Joffe H, Cohen LS, Suppes T, Hwang CH, Molay F, Adams JM, Sachs GS, Hall JE (2006) Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: A preliminary report. *Biol Psychiatry* 60(12):1378-81

Jonard S, Dewailly D (2004) The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 10(2):107-17

Kahl KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Gehl HB, Sipos V, Hohagen F, Schweiger U (2005) Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med* 67(3):407-12

Kaipia A, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJ (1996) Tumor necrosis factor-alpha and its second messenger, ceramide, stimulate apoptosis in cultured ovarian follicles. *Endocrinology* 137(11):4864-70

Kanjilal S, Shanker J, Rao VS, Khadrinarasimhaih NB, Mukherjee M, Iyengar SS, Kakkar VV (2008) Prevalence and component analysis of metabolic syndrome: an Indian atherosclerosis research study perspective. *Vasc Health Risk Manag* 4(1):189-97

Keck PE, McElroy SL (2003) Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 64(12):1426-35

Kershaw EE, Flier JS (2004) Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6):2548-56

Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S (1992) Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 36(1):105-11

Kiechle M (Hrsg.) (2007) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Urban & Fischer Verlag, München

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R (1998) Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83(9):3078-82

Kovacs G, Wood C (2001) The current status of polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41(1):65-8

Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R (2005) Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 62(6):644-9

Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M (2004) Borderline personality disorder. *Lancet* 364(9432):453-61

Loranger AW (1999) *International Personality Disorder Examination (IPDE): DSM-IV and ICD 10 modules*. Psychological Assessment Resources, Odessa (FL)

Maras A, Laucht M, Gerdes D, Wilhelm C, Lewicka S, Haack D, Malisova L, Schmidt MH (2003) Association of testosterone and dihydrotestosterone with externalizing behavior in adolescent boys and girls. *Psychoneuroendocrinology* 28(7):932-40

McGlashan TH, Grilo CM, Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, Morey LC, Zanarini MC, Stout RL (2000) The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: baseline Axis I/II and II/II diagnostic co-occurrence. *Acta Psychiatr Scand* 102(4):256-64

Melkersson K (2005) Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 66(6):761-7

Meng W, Ziegler R (Hrsg.) (1997) *Endokrinologie: Grundlagen Klinik Praxis*. Gustav Fischer Verlag, Jena

Literaturverzeichnis

- Morgan** JF, McCluskey SE, Brunton JN, Hubert Lacey J (2002) Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa: a 9-year follow-up study. *Fertil Steril* 77(5):928-31
- Munir** I, Yen HW, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, Agarwal SK, Magoffin DA (2004) Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidyl inositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 145(1):175-83
- Naessén** S, Carlström K, Garoff L, Glant R, Hirschberg AL (2006) Polycystic ovary syndrome in bulimic women – an evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 22(7):388-94
- Nestler** JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F (1998a) Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 83(6):2001-5
- Nestler** JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R (1998b) Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 338(26):1876-80
- Norman** RJ (2002) Hyperandrogenaemia and the ovary. *Mol Cell Endocrinol* 191(1):113-9
- Norman** RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ (2002) The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 13(6):251-7
- Norman** RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ (1995) Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 10(9):2258-61
- O'Donovan** C, Kusumakar V, Graves GR, Bird DC (2002) Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 63(4):322-30
- Oldham** JM (2006) Borderline personality disorder and suicidality. *Am J Psychiatry* 163(1):20-6
- Pache** TD, Chadha S, Gooren LJ, Hop WC, Jaarsma KW, Dommerholt HB, Fauser BC (1991) Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals.

Literaturverzeichnis

A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology* 19(5):445-52

Pajer K, Tabbah R, Gardner W, Rubin RT, Czambel RK, Wang Y (2006) Adrenal androgen and gonadal hormone levels in adolescent girls with conduct disorder. *Psychoneuroendocrinology* 31(10):1245-56

Papakostas GI, Miller KK, Petersen T, Sklarsky KG, Hilliker SE, Klibanski A, Fava M (2006) Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 67(6):952-7

Pasquali R, Casimirri F (1993) The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 39(1):1-16

Pasquali R, Gambineri A (2006) Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann N Y Acad Sci* 1092:158-74

Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U (2006) The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 113(10):1148-59

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995) Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51(6):768-74

Paul T, Thiel A (2005) *Eating Disorder Inventory-2 – Deutsche Version*. Hogrefe, Göttingen

Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE (1988) Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 67(3):460-4

Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC (1999) The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 20(4):535-82

Poretsky L, Clemons J, Bogovich K (1992) Hyperinsulinemia and human chorionic gonadotropin synergistically promote the growth of ovarian follicular cysts in rats. *Metabolism* 41(8):903-10

Pugeat M, Ducluzeau PH, Mallion-Donadieu M (2000) Association of insulin resistance with hyperandrogenia in women. *Horm Res* 54(5-6):322-6

Rasgon N (2004) The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 24(3):322-34

Reaven GM (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37(12):1595-607

Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB (2002) Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 359(9323):2086-7

Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG (2004) Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 10(5):421-32

Roby KF, Terranova PF (1990) Effects of tumor necrosis factor-alpha in vitro on steroidogenesis of healthy and atretic follicles of the rat: theca as a target. *Endocrinology* 126(5):2711-8

Rohr DU (2002) The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas* 41 Suppl 1:S25-46

Rubinow DR, Schmidt PJ (1996) Androgens, brain, and behavior. *Am J Psychiatry* 153(8):974-84

Sabuncu T, Harma M, Harma M, Nazligul Y, Kilic F (2003) Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 80(5):1199-204

Sagud M, Pivac N, Mück-Seler D, Jakovljević M, Mihaljević-Peles A, Korsić M (2002) Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. *Neuropsychobiology* 45(3):139-43

Schmahl C, Bremner JD (2006) Neuroimaging in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 40(5):419-27

Schmidt NB, Telch MJ (1997) Nonpsychiatric medical comorbidity, health perceptions, and treatment outcome in patients with panic disorder. *Health Psychol* 16(2):114-22

Schüring AN, Schulte N, Sonntag B, Kiesel L (2008) Androgens and insulin – two key players in polycystic ovary syndrome. Recent concepts in the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 48(1):9-15

Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Körner A, Lammers CH, Schmider J, Gotthardt U, Heuser I (1999) Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* 61(3):292-6

Literaturverzeichnis

- Shakir** YA, Samsioe G, Nyberg P, Lidfeldt J, Nerbrand C, Agardh CD (2007) Do sex hormones influence features of the metabolic syndrome in middle-aged women? A population-based study of Swedish women: the Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. *Fertil Steril* 88(1):163-71
- Shaper** AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Wale CJ, Thomson AG (1981) British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *Br Med J* 283(6285):179-86
- Siever** LJ, Torgersen S, Gunderson JG, Livesley WJ, Kendler KS (2002) The borderline diagnosis III: identifying endophenotypes for genetic studies. *Biol Psychiatry* 51(12):964-8
- Silbernagl** S, Despopoulos A (2003) Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Simon** GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, Kessler RC (2006) Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 63(7):824-30
- Skodol** AE, Siever LJ, Livesley WJ, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA (2002) The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry* 51(12):951-63
- Sundblad** C, Bergman L, Eriksson E (1994) High levels of free testosterone in women with bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 90(5):397-8
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group** (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19(1):41-7
- Thiel** A, Paul T (2006) Test-retest reliability of the Eating Disorder Inventory 2. *J Psychosom Res* 61(4):567-9
- Torgersen** S, Kringlen E, Cramer V (2001) The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 58(6):590-6
- Urban** RJ, Veldhuis JD (1991) A selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine hydrochloride, modulates the pulsatile release of prolactin in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 164(1):147-52

Literaturverzeichnis

- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM (1999)** A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84(10):3666-72
- von Schoultz B, Carlström K (1989)** On the regulation of sex-hormone-binding globulin – a challenge of an old dogma and outlines of an alternative mechanism. *J Steroid Biochem* 32(2):327-34
- Wajchenberg BL (2000)** Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 21(6):697-738
- Waller DA, Sheinberg A, Gullion C, Moeller FG, Cannon DS, Petty F, Hardy BW, Orsulak P, Rush AJ (1996)** Impulsivity and neuroendocrine response to buspirone in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 39(5):371-4
- Wannamethee SG (2008)** The metabolic syndrome and cardiovascular risk in the British Regional Heart Study. *Int J Obes* 32(Suppl 2):S25-9
- Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA (2004)** Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med* 66(3):356-62
- Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM (2006)** Human ovarian theca cells in culture. *Trends Endocrinol Metab* 17(2):65-71
- Widiger TA, Weissman MM (1991)** Epidemiology of borderline personality disorder. *Hosp Community Psychiatry* 42(10):1015-21
- Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A (2006)** Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychosocial-behavioral model. *J Clin Psychiatry* 67(6):904-15
- Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S (1996)** Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 81(1):302-9
- Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB (2005)** Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 112(20):3066-72
- Wingfield JC, Hegner RE, Duffy AM Jr, Ball GF (1990)** The 'challenge hypothesis': theoretical implications for patterns of testosterone secretion, mating systems, and breeding strategies. *Am Nat* 136(6):829-46

Literaturverzeichnis

- Winokur A, Maislin G, Phillips JL, Amsterdam JD (1988)** Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 145(3):325-30
- Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997)** *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Hogrefe, Göttingen
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V (1998b)** Axis II comorbidity of borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 39(5):296-302
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V (1998a)** Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 155(12):1733-9
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR (2004)** Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *Am J Psychiatry* 161(11):2108-14
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR (2003a)** The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 160(2):274-83
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Sickel AE, Young L (1996)** *The Diagnostic Interview for DSM-IV Personality Disorders*. McLean Hospital, Laboratory for the Study of Adult Development, Belmont (Mass)
- Zanarini MC, Vujanovic AA, Parachini EA, Boulanger JL, Frankenburg FR, Hennen J (2003b)** Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Personal Disord* 17(3):233-42. Erratum in: *J Personal Disord* 17(4):1 p following 369
- Zanarini MC, Williams AA, Lewis RE, Reich RB, Vera SC, Marino MF, Levin A, Yong L, Frankenburg FR (1997)** Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 154(8):1101-6
- Zimmerman M, Mattia JI (1999)** Axis I diagnostic comorbidity and borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 40(4):245-52

Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

Berlin, Juli 2010

Julia-Maleen Kronsbein

Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Julia-Maleen Kronsbein, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Androgenserumkonzentrationen, polyzystische Ovarien und internistische Komorbidität bei Frauen mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 1. Oktober 2009

Julia-Maleen Kronsbein

Danksagung

Für die Übernahme der Betreuung meines Promotionsvorhabens danke ich recht herzlich Herrn Prof. Dr. med. Ion-George Anghelescu. Herrn Dr. med. Stefan Röpke möchte ich für seine Unterstützung bei der klinischen und wissenschaftlichen Durchführung der Untersuchung danken. Herrn PD Dr. med. Peter Schlattmann danke ich für seine Beratung bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten. Auch danke ich den Mitarbeitern der Station V, die an der klinischen Durchführung mitgewirkt haben. Mein besonderer Dank gilt den Patientinnen, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Meinem Kommilitonen, Herrn Dr. rer. nat. Oliver Schmetzer, danke ich für die wertvollen Hinweise bei der Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse und im administrativen Ablauf der Promotionsumsetzung.

Ganz herzlich danke ich meinen Eltern, Frau Dr. med. Ursula Kronsbein-Haverland und Herrn Dr. med. Falko Kronsbein, zum einen für kritische Durchsicht der Dissertationsschrift, zum anderen aber auch für die motivationale und emotionale Unterstützung während der gesamten Zeit der Umsetzung meines Promotionsvorhabens.

Berlin, September 2009

Julia-Maleen Kronsbein