

**Diplomarbeit**

**Polyzystisches Ovar Syndrom (PCOS) und  
reproduktives Outcome**

eingereicht von

**Magdalena Elisabeth Anna Czernin**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Dr. scient. med. Martina Kollmann, MSc  
Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch**

Graz, 09. Juli 2018

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz am 09. Juli 2018*

*Magdalena Elisabeth Anna Czernin eh*

# Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei Frau Dr. med. univ. Dr. scient. med. Martina Kollmann, MSc für die engagierte Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Mein Dank für die Unterstützung gilt auch Herrn Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch.

Ein ganz besonderes Danke an meine Eltern, die mich während meiner gesamten schulischen und universitären Ausbildung in jeder Hinsicht und zu jedem Zeitpunkt bedingungslos unterstützt haben und die stets hinter mir stehen.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch meinem Bruder Christopher aussprechen, der mich ebenfalls immer unterstützt hat und mir allzeit mit gutem Rat zur Seite steht.

Und schlussendlich gilt mein Dank meinen Freunden, die mit mir durch alle Höhen und Tiefen des Studiums gegangen sind, unzählige Stunden des Lernens und viele tolle Abende gemeinsam mit mir verbracht und meine Studienzeit so unvergesslich gemacht haben.

# Zusammenfassung

**Einleitung:** Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) betrifft 5-15% aller Frauen im gebärfähigen Alter. Die Rotterdam Kriterien definieren dieses Krankheitsbild als Vorhandensein mindestens zweier der folgenden Symptome 1) polyzystische Ovarien, 2) Oligo- oder Anovulation und 3) klinischer oder biochemischer Hyperandrogenismus. Aufgrund der hormonellen Dysregulation benötigen Frauen mit PCOS häufiger reproduktionsmedizinische Hilfe bei einem Kinderwunsch und erleiden häufiger Schwangerschaftskomplikationen als Frauen in der gesunden Vergleichsgruppe.

**Methoden:** In einer retrospektiven Studie wurden Daten von 650 Frauen untersucht und zusammengefasst. Die eingeschlossenen PCOS Patientinnen waren im Zeitraum von August 1998 bis Februar 2017 an der Ambulanz für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz in Behandlung. Hauptoutcomeparameter waren hierbei Lebendgeburten, Fehlgeburten, intrauteriner Fruchttod (IUFT), ovarielle Überstimulationssyndrome (OHSS) und Extrauterinschwangerschaften. Nebenparameter waren Konzeptionsart, Schwangerschaftsverlauf sowie kindliche Parameter.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten 140 PCOS Patientinnen eingeschlossen werden. Im untersuchten Zeitraum kam es zu 171 Schwangerschaften mit 180 lebend geborenen Kindern und zwei IUFT (1,2%). 59 Patientinnen erlitten einen oder zwei Aborte (n=86), davon wurden 43 bis zur 12. SSW (50,0%) und 21 nach der 12. SSW (24,4%) dokumentiert. Es kam zu sieben extrauterinen Schwangerschaften (4,1%) und neun Abbrüchen (5,3%), davon waren zwei medizinisch indiziert. Es traten 15 OHSS bei 13 Patientinnen auf, 11 mal kam es im selben Zyklus zu einer Schwangerschaft.

**Schlussfolgerung:** Frauen mit PCOS benötigen gehäuft reproduktionsmedizinische Hilfe, um schwanger zu werden und sind dabei besonders gefährdet ein OHSS zu entwickeln. Patientinnen sollten über das Risiko eines OHSS sowie Abort, EUG und die Möglichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft aufgeklärt werden. Des Weiteren sollte eine Beratung bezüglich Übergewicht sowie Zuckerstoffwechselstörung und deren Auswirkungen auf die Fertilität erfolgen.

# Abstract

**Introduction:** Polycystic Ovary Syndrome affects 5-15% of women in reproductive age. The Rotterdam Criteria define this condition as presence of at least two of the following symptoms 1) polycystic ovaries, 2) oligo- or anovulation and 3) clinical or biochemical hyperandrogenism. Because of the hormonal dysregulation, women with PCOS are more likely to need reproductive medical help when trying to conceive and suffer more often from pregnancy complications than healthy women in the comparative group.

**Methods:** In a retrospective study, data about 650 women were analyzed and summed up. The included patients were treated at the department for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine at the department for Gynecology and Obstetrics at the University Hospital Graz from August 1998 to February 2017. The main outcome parameters were live birth, miscarriage, stillbirth, ovarian hyperstimulation syndrome and extra uterine pregnancies. Side parameters were type of conception, pregnancy development as well as parameters of the offspring.

**Results:** In total, 140 patients were included into the survey. During the analyzed period of time 171 healthy pregnancies occurred and 180 children were born alive, two were born still (1,2%). 59 patients had one or two miscarriages (n=86), 43 abortions were documented before 12th (50,0%), and 21 after 12th week of gestation (24,4%). Seven extra uterine pregnancies (4,1%) and nine provoked abortions (5,3%), two of them for medical reasons, were observed. 15 OHSS in 13 patients occurred, 11 times a pregnancy occurred in the same cycle.

**Conclusion:** Women with PCOS are more likely to need medical help to get pregnant and are therefore at a higher risk to develop an OHSS. Patients should be well informed about the risk of an OHSS as well as miscarriage, EUG and the possibility of a multiple pregnancy. Furthermore information about overweight and glucose metabolism and their effects on fertility should be given.

# Glossar und Abkürzungen

AI	Aromataseinhibitoren
AMH	Anti-Müller-Hormon
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BZ	Blutzucker
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CC	Clomifen Citrat
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
dL	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
EE	Ethinylestradiol
ESHRE	European Society for Human Reproduction and Endocrinology
ET	Embryo-Transfer
EUG	Extrauterine Gravidität
FNPO	Follikelzahl pro Ovar
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
g	Gramm
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormon
GWS	Genomweite Assoziationsstudie
HDL	High Density Lipoprotein
HIFU	High intensity focused ultrasound
hCG	humanes Choriogonadotropin
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IR	Insulinresistenz
IU	International Units
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In Vitro Fertilisation
KoK	Kombinierte orale Kontrazeptiva
L	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
LOD	laparoskopisches Ovariendrilling

LT4	Levo-Tyroxin
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
oGTT	oraler Glucose Toleranztest
OV	Ovar-Volumen
PCOM	PCO Morphologie
PCOS	Policystisches Ovar Syndrom
rFSH	rekombinantes FSH
SGA	Small for gestation age
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
SIH	schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SSW	Schwangerschaftswoche
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TVT	tiefe Venenthrombose
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHR	Waist to Hip Ratio
z.B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ferriman-Gallwey Score .....	13
Abbildung 2: Algorithmus zur Ovulationsinduktion .....	29
Abbildung 3: Ein- bzw. Ausschluss der Daten .....	43
Abbildung 4: Altersverteilung .....	49
Abbildung 5: BMI Verteilung .....	50
Abbildung 6: BMI Gruppen .....	51
Abbildung 7: Spontane Konzeption nach Altersgruppen .....	52
Abbildung 8: Spontane Konzeption nach BMI Gruppen .....	53
Abbildung 9: Konzeption unter Clomiphen in den Altersgruppen .....	54
Abbildung 10: Konzeption unter Clomiphen in den BMI Gruppen .....	55
Abbildung 11: Konzeption unter Gonadotropinen in den Altersgruppen .....	56
Abbildung 12: Konzeption unter Gonadotropinen in den BMI Gruppen .....	57
Abbildung 13: IVF in den Altersgruppen .....	58
Abbildung 14: IVF in den BMI Gruppen .....	59
Abbildung 15: OHSS Häufigkeit in den Altersgruppen .....	60
Abbildung 16: OHSS Häufigkeit in den BMI Gruppen .....	61
Abbildung 17: OHSS Häufigkeit nach Risikogruppen .....	62
Abbildung 18: Aborthäufigkeit in den Altersgruppen .....	63
Abbildung 19: Aborthäufigkeit in den BMI Gruppen .....	64
Abbildung 20: SSW bei Abort .....	65
Abbildung 21: Aborthäufigkeit nach Risikogruppen .....	66
Abbildung 22: EUG Häufigkeit in den Altersgruppen .....	67
Abbildung 23: EUG Häufigkeit in den BMI Gruppen .....	68
Abbildung 24: EUG Häufigkeit nach Risikogruppen .....	69
Abbildung 25: Mehrlingsschwangerschaften in den Altersgruppen .....	71
Abbildung 26: Mehrlingsschwangerschaften in den BMI Gruppen .....	72

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PCOS Phänotypen nach Rotterdam-Kriterien .....	3
Tabelle 2: BMI Verteilung .....	50
Tabelle 3: BMI Gruppen .....	51

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	vi
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1. Einleitung .....	1
1.1. Geschichte des PCOS .....	1
1.2. Definition .....	2
1.2.1. National Institutes of Health (NIH) 1990 Kriterien .....	2
1.2.2. Rotterdam Kriterien .....	2
1.2.3. Androgen Excess & PCOS Society .....	3
1.2.4. National Institutes of Health 2012 .....	4
1.2.5. Diagnose bei Jugendlichen .....	5
1.2.6. Differentialdiagnosen .....	6
1.3. Ätiologie .....	7
1.4. Pathophysiologie .....	7
1.4.1. Gonadotropindysregulation .....	7
1.4.2. Follikulogenese .....	8
1.4.3. Insulin .....	8
1.4.4. Genetik .....	9
1.5. Klinik und Diagnose .....	10
1.5.1. Polyzystische Ovarien .....	10
1.5.2. Zyklusstörungen und chronische Anovulation .....	12
1.5.3. Hyperandrogenismus .....	12
1.5.4. Anti-Müller-Hormon .....	15
1.5.5. Acanthosis nigricans .....	15
1.5.6. Sub- bzw. Infertilität .....	15
1.6. Assoziierte Erkrankungen .....	17
1.6.1. Metabolisches Syndrom .....	17
1.6.2. Insulinresistenz .....	17
1.6.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen .....	18
1.6.4. Adipositas .....	18
1.6.5. Schilddrüsenerkrankungen .....	19
1.6.6. Malignome .....	19

1.6.7.	Psychische Erkrankungen .....	20
1.7.	Allgemeine Therapieoptionen.....	22
1.7.1.	Life Style Modification.....	22
1.7.2.	Insulinsensitizer .....	22
1.7.3.	Vitamin D .....	24
1.7.4.	Thyroxin.....	25
1.8.	Therapie bei Patientinnen ohne Kinderwunsch .....	27
1.8.1.	Kombiniert orale Kontrazeptiva.....	27
1.8.2.	Antiandrogene .....	28
1.9.	Therapie bei Patientinnen mit Kinderwunsch .....	29
1.9.1.	Clomiphen Citrat.....	29
1.9.2.	Aromatasehemmer .....	30
1.9.3.	Gonadotropine .....	31
1.9.4.	Laparoskopisches Ovariendrilling .....	31
1.9.5.	In Vitro Fertilisation und In Vitro Maturation .....	32
1.10.	Komplikationen .....	35
1.10.1.	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom .....	35
1.10.2.	Abort.....	38
1.10.3.	Ektope Schwangerschaft.....	38
1.10.4.	Gestationsdiabetes mellitus.....	39
1.10.5.	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus und Präeklampsie.....	40
1.10.6.	Mehrlingsschwangerschaft .....	41
2.	Material und Methoden.....	42
2.1.	Zusammensetzung des Patientinnenkollektivs.....	42
2.2.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	44
2.2.1.	Einschlusskriterien.....	44
2.2.2.	Ausschlusskriterien.....	44
2.3.	Datenerfassung.....	45
2.4.	Erhobene Parameter .....	46
2.5.	Statistische Auswertung .....	47
3.	Ergebnisse .....	48
3.1.	Patientinnenkollektiv.....	48
3.2.	Alter.....	49
3.3.	Body Mass Index.....	50
3.4.	Konzeptionsart .....	52
3.4.1.	Spontane Empfängnis .....	52
3.4.2.	Konzeption unter Clomiphen Citrat .....	54

3.4.3.	Gonadotropine .....	56
3.4.4.	In Vitro Fertilisation .....	58
3.5.	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom .....	60
3.5.1.	OHSS und Alter .....	60
3.5.2.	OHSS und BMI .....	61
3.5.3.	OHSS und Stimulationsart .....	61
3.5.4.	OHSS, Hyperinsulinämie und Hypertonie .....	62
3.6.	Abort .....	63
3.6.1.	Abort und Alter .....	63
3.6.2.	Abort und BMI .....	64
3.6.3.	Abort und Schwangerschaftswoche .....	65
3.6.4.	Stimulationsart .....	65
3.6.5.	Abort, Hyperinsulinämie und Hypertonie .....	66
3.6.6.	Habitueeller Abort .....	66
3.7.	Extrauterine Schwangerschaft .....	67
3.7.1.	EUG und Alter .....	67
3.7.2.	EUG und BMI .....	68
3.7.3.	EUG und Stimulationsart .....	68
3.7.4.	EUG, Hyperinsulinämie und Hypertonie .....	69
3.8.	Interruptio und Intrauteriner Fruchttod .....	70
3.9.	Mehrlingsschwangerschaften .....	71
3.10.	Mehrlingsschwangerschaften und Alter .....	71
3.10.1.	Mehrlingsschwangerschaften und BMI .....	72
3.10.2.	Mehrlingsschwangerschaft und Stimulationsart .....	72
3.11.	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus, Gestationsdiabetes mellitus und Präeklampsie .....	73
3.12.	Kindliches Outcome .....	73
3.12.1.	Geschlecht .....	73
3.12.2.	Geburtsgewicht .....	73
3.12.3.	Geburtsmodus .....	73
3.12.4.	Intensivpflicht, Fehlbildungen und perinatale Mortalität .....	73
4.	Diskussion .....	74
	Literaturverzeichnis .....	78

# 1. Einleitung

Das Polyzystische Ovarien Syndrom ist eine endokrine Funktionsstörung, die weltweit 5-15% der gebärfähigen Frauen betrifft (1,2). Die Hauptsymptome Hyperandrogenismus, chronische Oligo- bzw. Anovulation und polyzystische Ovarien resultieren aus einer gestörten, beziehungsweise gesteigerten Androgenausschüttung und Androgenaktivität und können die Fertilität je nach Phänotyp unterschiedlich stark beeinträchtigen (3). Das PCOS hat jedoch nicht nur Auswirkungen auf die Fertilität, sondern beeinflusst auch viele andere Funktionen des weiblichen Körpers bis in die Postmenopause (4). Viele Patientinnen leiden unter Akne, Hirsutismus, Übergewicht und dem metabolischen Syndrom (3). In der Entstehung des PCOS spielen nach derzeitigem Wissen sowohl genetische als auch sozioökonomische, geographische, toxikologische, ernährungs- und Life-style bezogene Faktoren eine Rolle (1).

## 1.1. Geschichte des PCOS

Bereits 1721 berichtete der italienische Arzt Antonio Vallisnerie über zystische Ovarien bei übergewichtigen Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch. Diese Symptomatik ähnelt dem heutigen Krankheitsbild des PCOS stark. Die französischen Ärzte Achard und Thiers beobachteten 1921 einen Zusammenhang zwischen Hyperandrogenismus und Diabetes, welchen sie unter dem Namen "Femmes à barbe diabétiques" beschrieben.

Seit 1935 ist das PCO Syndrom unter Stein-Leventhal-Syndrom bekannt, benannt nach seinen Erstbeschreibern, welche erstmals den Symptomkomplex Amenorrhö, Hirsutismus, Adipositas und polyzystische Ovarien systematisch anhand einer Studie an sieben Frauen beschrieben. (5)

## 1.2. Definition

Derzeit existieren drei unterschiedliche Diagnosekriterien für das Polyzystische Ovar Syndrom, welche im Folgenden genauer beschrieben werden.

### 1.2.1. National Institutes of Health (NIH) 1990 Kriterien

1990 wurden die National Institutes of Health (NIH) Kriterien für die Diagnose des PCOS beschlossen. Sie umfassen chronische Oligo- bzw. Anovulation und klinische oder biochemische Zeichen eines Hyperandrogenismus. Diese können jedoch auch durch andere Störungen, die dem PCOS in seiner Erscheinung ähneln, verursacht sein und müssen vor der Diagnose ausgeschlossen werden. Die Prävalenz des PCOS beträgt nach den NIH 1990 Kriterien 6,5-8%. (3)

1. *Klinischer oder biochemischer Hyperandrogenismus*
2. *Chronische Oligo- bzw. Anovulation*

### 1.2.2. Rotterdam Kriterien

Die Rotterdam Kriterien 2003 verlangen für die Diagnose mindestens zwei der folgenden Symptome: chronische Oligo- bzw. Anovulation, klinische oder biochemische Zeichen eines Hyperandrogenismus und polyzystische Ovarien. Die daraus resultierenden vier Phänotypen des PCOS (A-D) erweiterten die Gruppe der Betroffenen auf Frauen, welche an polyzystischen Ovarien und Hyperandrogenismus oder polyzystischen Ovarien in Kombination mit ovarieller Dysfunktion leiden. Das führte wiederum zu einem deutlichen Anstieg der Prävalenz. (4,6)

Die vier Phänotypen (1):

- A. Hyperandrogenismus + ovarielle Dysfunktion + polyzystische Ovarien
- B. Hyperandrogenismus + ovarielle Dysfunktion
- C. Hyperandrogenismus + polyzystische Ovarien
- D. Ovarielle Dysfunktion + polyzystische Ovarien

Rotterdam-Kriterien	Phänotyp A	Phänotyp B	Phänotyp C	Phänotyp D
<b>Periode</b>	unregelmäßig	unregelmäßig	regelmäßig	unregelmäßig
<b>Ovarien im Ultraschall</b>	polyzystisch	normal	polyzystisch	polyzystisch
<b>Androgen Konzentrationen</b>	stark erhöht	stark erhöht	stark erhöht	leicht erhöht
<b>Insulin Konzentrationen</b>	erhöht	erhöht	erhöht	normal
<b>Risiken</b>	potentielle Langzeitrisiken	potentielle Langzeitrisiken	unbekannt	unbekannt
<b>Prävalenz bei Patientinnen</b>	61%	7%	16%	16%

Tabelle 1: PCOS Phänotypen nach Rotterdam-Kriterien (2)

### 1.2.3. Androgen Excess & PCOS Society

2006 führte eine durch die Androgen Excess & PCOS Society (AE-PCOS) gebildete Arbeitsgruppe einen Review der bisher publizierten Literatur durch, um den Zusammenhang zwischen den verschiedenen PCOS Phänotypen und unabhängigen Störungen zu finden.

Die 2009 erschienene Empfehlung der AE-PCOS lautet (7):

#### 1. *Hyperandrogenismus*

PCOS ist in erster Linie eine hyperandrogene Störung. Die Diagnose PCOS sollte bei allen nachfolgenden Symptomen nur bei vorhandenem Hyperandrogenismus gestellt werden.

#### 2. *Ovarmorphologie*

Bei den meisten, wenn auch nicht allen Patientinnen, finden sich im Ultraschall polyzystisch veränderte Ovarien. Daher sollte die Ovar Morphologie berücksichtigt werden.

### 3. Ovarielle Dysfunktion

Die Anzahl der PCOS Patientinnen, welche eine regelmäßige Ovulation haben, ist sehr gering. Bei ihnen ist auch der Hyperandrogenismus und das metabolische Risiko weniger ausgeprägt.

### 4. Eumenorrhö und Hirsutismus

Bei dermatologischen Zeichen eines Hyperandrogenismus (z.B. Hirsutismus) ist Eumenorrhö nicht beweisend für eine regelrechte Ovulation. Hier müssen geeignetere Methoden angewendet werden, um eine Ovulation nachzuweisen.

### 5. Andere Erkrankungen

Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Symptomatik müssen ausgeschlossen sein (siehe 1.2.6. Differentialdiagnosen).

### 6. Assoziierte Erkrankungen

Mit PCOS assoziierte Erkrankungen, wie Adipositas, Insulinresistenz, Hyperinsulinismus oder auch erhöhte Level des luteinisierenden Hormons (LH) sind per se nicht Teil der Definition.

Das PCOS wird somit durch das Vorhandensein eines klinischen oder biochemischen Hyperandrogenismus und einer ovariellen Dysfunktion nach Ausschluss anderer Erkrankungen definiert. (7)

## **1.2.4. National Institutes of Health 2012**

Diese Vielzahl an Diagnose-Kriterien führte zu Uneinigkeit und Diskussionen, sodass die NIH 2012 einen Workshop abhielt, bei welchem die Vor- und Nachteile der verschiedenen Kriterien behandelt wurden. Als Konsequenz empfiehlt die NIH die Anwendung der Rotterdam Kriterien (4).

### 1.2.5. Diagnose bei Jugendlichen

Da die Pubertät eine große hormonelle Umstellung bedeutet, sind vergrößerte Ovarien mit einem reichlichen Follikelbesatz und Oligomenorrhö auch bei gesunden Heranwachsenden zu finden. Oligomenorrhö ab einem Alter von 14-19 Jahren kann jedoch auf ein PCOS hindeuten. Man geht davon aus, dass die Erwachsenen-Kriterien für Hyperandrogenismus und Ovargröße, nicht aber für die Follikelzahl, auch bei Jugendlichen anwendbar sind. Dazu wurden 2012 von der European Society of Human Reproduction and Endocrinology und der American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) und 2013 von der Endocrine Society zwei Leitfäden für Jungdliches PCOS erstellt. (4)

*ESHRE/ASRM 2012 (4,8)*

Drei von drei Symptomen müssen unter Ausschluss anderer Ursachen vorhanden sein:

1. Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus, definiert durch erhöhte Serum Androgen Level und/oder fortschreitenden Hirsutismus
2. Oligo- bzw. Amenorrhö seit zwei Jahren oder primäre Amenorrhö bei einem Alter über 16 Jahren
3. Polyzystische Ovarien mit einem Volumen über 10 cm<sup>3</sup>

*Endocrine Society (4,9)*

Zwei von drei Symptomen müssen unter Ausschluss anderer Ursachen vorhanden sein:

1. klinischer oder biochemischer Hyperandrogenismus
2. persistierende Oligo- bzw. Amenorrhö

### **1.2.6. Differentialdiagnosen**

Um die Diagnose PCOS stellen zu können, müssen zuvor einige Erkrankungen, deren Krankheitsbild dem des PCOS ähneln, ausgeschlossen werden. Dazu zählen (3):

- Adrenogenitales Syndrom
- Cushing Syndrom
- Androgen sezernierende Tumoren
- erhöhtes Prolaktin
- insuffiziente LH Ausschüttung

### **1.3. Ätiologie**

Die Ätiologie des PCOS ist nicht genau geklärt, man geht jedoch von einer multifaktoriellen Genese aus. Neben der genetischen Komponente spielen nach derzeitigem Wissensstand auch das intrauterine Milieu zum Zeitpunkt der Schwangerschaft, sozioökonomische, geographische, toxikologische, ernährungs- und Lifestyle bezogene Faktoren eine Rolle. (1)

### **1.4. Pathophysiologie**

#### **1.4.1. Gonadotropindysregulation**

In der ersten Zyklushälfte kommt es bei gesunden Frauen zu einem pulsatilen Ausstoß von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), welches die Ausschüttung des Follikel stimulierenden Hormons (FSH) stimuliert. FSH führt dazu, dass die Granulosazellen Inhibin sowie Östradiol aus Androgenen bilden und mehrere Follikel in den Ovarien zu Sekundärfollikeln heranreifen. Diese reifenden Follikelzellen bilden proportional zu ihrer Größe ebenfalls Östradiol. Inhibin wiederum hemmt die FSH Ausschüttung.

Durch den Abfall von FSH überlebt nur der dominante Follikel, da er in seiner Östrogenproduktion "autonom" ist, alle anderen Begleitfollikel werden atretisch. Durch den so steigenden Östrogenspiegel kommt es über einen positiven Feedbackmechanismus mitzyklisch zum LH Peak, welcher gemeinsam mit dem bereits ansteigenden Progesteron für die Ovulation sorgt. (10)

Während eines normalen Menstruationszyklus kommt es somit durch die pulsatile Freisetzung von GnRH zur Synthese und Ausschüttung von LH und FSH. Beide Hormone werden von den selben Zellen sezerniert, jedoch variieren die relativen Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit von der Zyklusphase. So dominiert FSH in der frühen Follikelphase und LH in der späten Follikel- und Lutealphase. (11)

Eine mögliche Ursache dieser zyklisch alterierenden FSH und LH Konzentrationen stellen Wechsel in der GnRH Freisetzungsfrequenz während der verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus dar. Schnelle Frequenzen fördern die LH Sekretion, wohingegen langsamere GnRH Freisetzungsfrequenzen die FSH Sekretion steigern. In der frühen Follikelphase zeigt sich so eine Frequenz von einem Impuls pro 90 Minuten, welche sich zum LH Peak in der Zyklusmitte auf

einen pro 60 Minuten steigert und während der Lutealphase auf einen Impuls alle drei bis vier Stunden abfällt. Dieser Abfall an Impulsen ist hauptsächlich durch die Anwesenheit von Östrogen und Progesteron zu erklären und lässt so die vermehrte Sekretion von FSH zu, welche wiederum zu einer neuerlichen Rekrutierung von Follikelzellen führt. (11–13)

Frauen mit PCOS hingegen haben eine veränderte GnRH Sekretion. Es zeigt sich eine gesteigerte LH Antwort auf GnRH, wohingegen die Sekretion von FSH mit der von ovulierenden Frauen zu vergleichen ist. Diese Veränderung ist persistierend, somit kann durch den fehlenden Anstieg von GnRH in der Follikelphase und fehlenden Abfall von GnRH in der Lutealphase von einer GnRH Regulationsstörung ausgegangen werden. (11,14)

#### **1.4.2. Follikulogenese**

Der Switch von wachsenden zu terminalen Granulosazellen des Follikels wird durch das Überschreiten eines gewissen intrazellulären Levels an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) getriggert. Dieses wiederum wird durch die massive LH Ausschüttung in der Zyklusmitte ausgelöst. Es ist möglich, dass alleine die für PCOS typische LH-Übersekretion zu einem frühzeitigen Sistieren des Follikelwachstums führt. Ebenso können Androgene über Steigerung der Gonadotropin-induzierten cAMP Produktion an diesen Mechanismen beteiligt sein. (15)

#### **1.4.3. Insulin**

Die Insulinresistenz (IR) ist ein Kennzeichen des PCOS. IR und die daraus folgende Hyperinsulinämie bewirken synergistisch mit LH eine gesteigerte Androgenproduktion in den Thecazellen des Ovars. Bei Patientinnen mit PCOS genügen bereits physiologische Insulinkonzentrationen, um eine gesteigerte Androgenausschüttung der Ovarien zu bewirken. (16,17)

Androgene und Insulin hemmen die Sekretion des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) und führen dadurch zu einer erhöhten Konzentration freier und bioaktiver Androgene. Des Weiteren trägt die Insulinresistenz entscheidend zur

Entwicklung eines metabolischen Syndroms und dem daraus resultierenden kardiovaskulären Risiko bei PCO Patientinnen bei. (16)

#### **1.4.4. Genetik**

Die erste Aussage darüber, dass PCOS eine genetische Grundlage hat, tätigten Cooper et al. bereits 1968. Man ging bereits damals von einem autosomal dominanten Erbgang aus, da bei Eltern, Geschwistern und Kindern von PCO Patientinnen PCO Charakteristiken gefunden wurden (11,18,19). Diese Charakteristiken umfassten unter anderem PCO Morphologie (PCOM), Androgen assoziierten Haarausfall, Oligo- bzw. Amenorrhoe, Hirsutismus und Hyperandrogenismus (19). Des Weiteren zeigen Familienstudien eine erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom, Hypertonus und Übergewicht bei Eltern von PCO Patientinnen (20).

Auf Grund der hohen Vererbungsrate bei unterschiedlichem Phänotyp handelt es sich beim PCOS um eine komplexe polygene Erkrankung (19). Givens et al. vermuteten 1988 eine X-chromosomale Vererbung, eine Studie mit 132 Frauen von Lund et al., sowie Cooper et al. gehen jedoch von einem autosomal dominanten Erbgang aus (21–23).

In genomweiten Assoziationsstudien (GWS) wurden bisher 16 das PCOS betreffende Assoziationen sowie ein für den Insulinrezeptor codierendes Risikogen gefunden (23). Die genomischen Regionen 2p16.3 und 11p14.1 dürften dabei vielversprechende Assoziationen sein, da die beinhalteten Gene LHCGR, FSHR sowie FSHB eine wichtige Rolle in der Follikulogenese und Ovulation spielen (23–25). Des Weiteren wurde in GWS mit chinesischen und europäischen Populationen übereinstimmend das Gen DENND1A auf dem Locus 9q33.3 gefunden (25,26). Eine Variante dieses Gens (DENND1A.v2) kam in Thecazellen, welche vermehrt Androgene synthetisierten, häufiger vor. Granulosazellen von Patientinnen mit Insulinresistenz zeigten zudem eine vermehrte Expression von Risikogenen für Diabetes Typ II und insulinresistente PCO Patientinnen exprimierten vermehrt proinflammatorische Gene. (23)

## 1.5. Klinik und Diagnose

### 1.5.1. Polyzystische Ovarien

Durch die Beobachtung, dass bei den meisten Patientinnen mit PCOS auch sonographisch polyzystische Ovarien zu finden sind, wurde das Vorhandensein einer PCOM im Ultraschall in die Diagnosekriterien der Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Group 2003 aufgenommen.

Die Erfüllung dieses Kriteriums erfordert eine Follikelzahl pro Ovar (FNPO) über 12 mit Follikelmaßen zwischen 2 und 9 mm und/oder ein Ovar-Volumen (OV) über 10 cm<sup>3</sup>. (6,27)

Allerdings fanden Forscher im Rahmen diverser Studien auch bei einer großen Zahl gesunder Frauen polyzystisch veränderte Ovarien. Dies führt zu der Frage, wie spezifisch polyzystische Ovarien als Marker für die Diagnose PCOS sind. Dewailly et al. empfehlen daher in ihrem Task Force Report der AE-PCOS 2014 die Anhebung der FNPO auf  $\geq 25$  bei der Verwendung eines Ultraschallkopfes mit  $> 8$  MHz Frequenz, bzw. die Bevorzugung des OV als Diagnosekriterium, falls ein solches Gerät nicht zur Verfügung steht. (27–29)

Des Weiteren wurde die Aussagekraft der Ultraschallkriterien in Frage gestellt, da sie den Einfluss des Alters auf Follikelzahl und Ovar-Volumen nicht berücksichtigen. (27–30)

2017 veröffentlichten Kim et al. neue altersspezifische Ultraschallkriterien (30):

<i>FNPO</i>	<i>OV in mL</i>
$\leq 24$ Jahre $> 13$	$\leq 24$ Jahre $> 12$
25-29 Jahre $> 14$	25-29 Jahre $> 10$
30-34 Jahre $> 10$	30-34 Jahre $> 9$
35-39 Jahre $> 10$	35-39 Jahre $> 8$
40-44 Jahre $> 9$	40-44 Jahre $> 10$
$> 44$ Jahre $> 7$	$>44$ Jahre $> 6$

Seit ihrer Etablierung stellt die transvaginale Sonographie verglichen mit der transabdominalen Technik die diagnostische Methode der Wahl dar. Durch den transvaginalen Schallkopf können Ovarstruktur und Follikelzahl besser beurteilt werden (31).

Zur exakteren Beurteilung empfehlen Lujan et al. das Ovar in einzelne Sektionen zu teilen, um die FNPO fokussiert beurteilen zu können. In ihrer Studie konnte bei Anwendung dieses Systems nachweislich eine bessere Übereinstimmung der FNPO bei verschiedenen Untersuchern und lediglich minimale bis keine Abweichungen bei mehrmaliger Beurteilung durch den selben Untersucher festgestellt werden. (27)

Eine andere Möglichkeit stellt die Computeranalyse mehrerer 3D Bilder dar. Durch die Darstellung in drei senkrecht aufeinander stehenden Ebenen ist eine gleichzeitige Beurteilung der Follikelzahl möglich.

Des Weiteren sind automatische computergestützte Programme am Markt, die anhand der flüssigkeitsgefüllten Räume die Follikelzahl und Eigenschaften selbstständig messen und berechnen. (27)

### **1.5.2. Zyklusstörungen und chronische Anovulation**

Frauen mit Polyzystischem Ovar Syndrom (mit Ausnahme des Phänotyps C laut Rotterdam Kriterien) leiden unter Zyklusstörungen und Oligo- bzw. Anovulation.

Die Zyklusstörung präsentiert sich durch den Stopp des antralen Follikelwachstums bei 5-10mm. Dadurch treten die Follikel nicht in die präovulatorische Phase ein und es kann keine Ovulation stattfinden. (32,33)

Follikelzellen von Frauen mit ovulatorischem PCOS zeigen eine vermehrte Androgen-Sekretion bei normaler Östrogensekretion, wohingegen Frauen mit anovulatorischem PCOS sowohl erhöhte Androgen- als auch Östrogenwerte aufweisen. Da erhöhte Androgenspiegel in beiden Fällen vorhanden sind, liegt die Annahme nahe, dass der Hyperandrogenismus alleine nicht direkt für die Anovulation verantwortlich ist.

Es wird vermutet, dass das Zusammenspiel der LH-Hypersekretion, Androgene und Insulin die Follikelreifung negativ beeinflusst. (15)

### **1.5.3. Hyperandrogenismus**

Hyperandrogenismus ist eines der Kardinalsymptome des PCOS. Allerdings besteht hier das Problem der Objektivierbarkeit sowie der Einfluss des Alters, des Körpergewichts und der ethnischen Zugehörigkeit der Patientin auf das Erscheinungsbild. Hyperandrogenismus ist dabei definiert als klinischer Hyperandrogenismus (Akne, Hirsutismus, Alopezie), biochemischer Hyperandrogenismus (anhand Testosteron, freiem Testosteron, Androstendion und DHEAS Konzentrationen im Serum) oder eine Kombination der beiden. (3)

### 1.4.3.1. Klinischer Hyperandrogenismus

Hirsutismus ist als vermehrter Haarwuchs an bestimmten, mit Androgenaktivität assoziierten, Körperregionen definiert (34). 60% der Patientinnen leiden an Hirsutismus, wobei das Behaarungsmuster stark unter den verschiedenen ethnischen Gruppen variiert und somit anhand der jeweiligen Bevölkerungsgruppe beurteilt werden sollte (3,35).

Als Beurteilungsschema wird zumeist der modifizierte Ferriman-Gallwey Score angewendet. Die zu beurteilenden anatomischen Regionen sind: Lippen, Kinn, Hals, Oberarme, Oberbauch, Unterbauch, Oberschenkel, oberer Rücken und unterer Rücken. Jedes Areal wird mit 0-4 Punkten bewertet, wobei 0 Punkte zu vergeben sind, wenn keine Behaarung mit Terminalhaar vorhanden ist und 4 Punkte bei männlichem Behaarungsmuster. Ein Problem hierbei stellt die subjektive Beurteilung durch den Untersucher dar. (36)

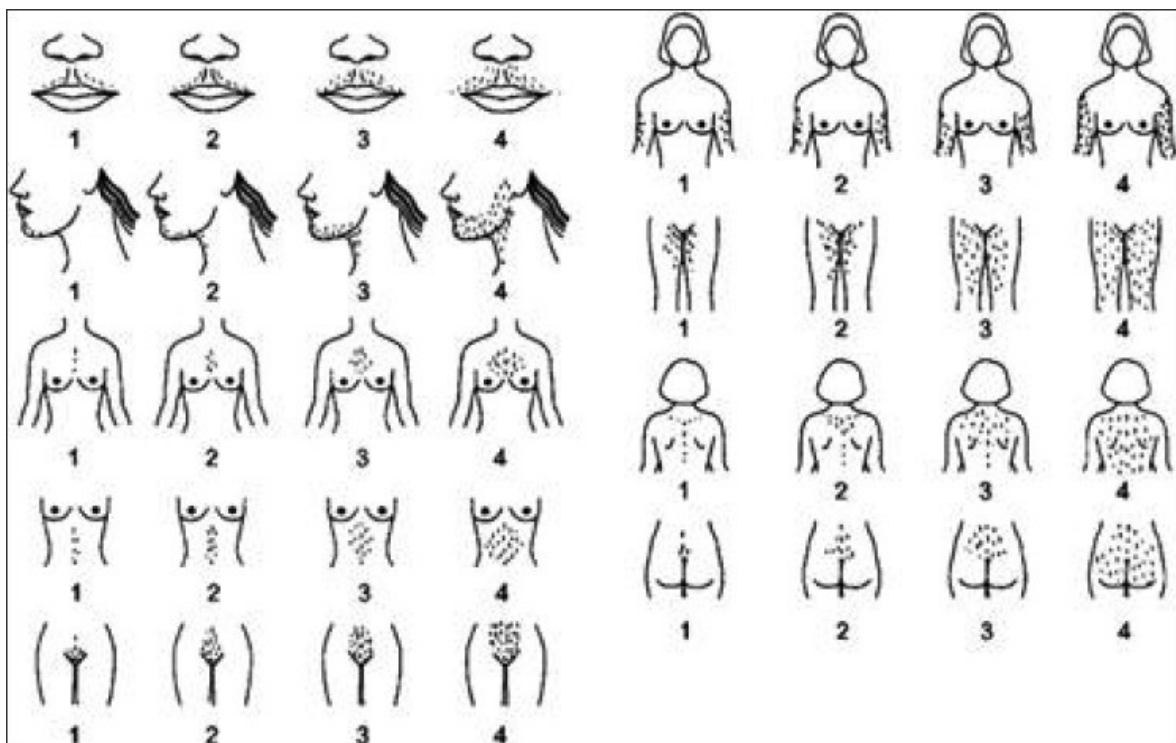


Abbildung 1: Ferriman-Gallwey Score

[http://www.ijtrichology.com/viewimage.aspimg=IntJTrichol\\_2011\\_3\\_1\\_7\\_82118\\_u13.jpg](http://www.ijtrichology.com/viewimage.aspimg=IntJTrichol_2011_3_1_7_82118_u13.jpg); 10/2017

Akne ist bei erwachsenen Patientinnen ein zusätzlicher Indikator für den Androgenüberschuss, hat aber als diagnostisches Kriterium bei Patientinnen in der Pubertät wenig Aussagekraft (34).

Im gesunden Organismus dauert die Anagenphase, in welcher Haare wachsen, zwei bis drei Jahre und betrifft so 85-90% der Kopfhaare. Bei Patientinnen mit Hyperandrogenismus verkleinern sich die Haarfollikel in der Anagenphase, wodurch Haarausfall und schütteres Haar bedingt sind. Das Muster ist von Frau zu Frau unterschiedlich, wobei Scheitel oder diffuser Haarausfall am typischsten sind. (34)

#### **1.4.3.2. Biochemischer Hyperandrogenismus**

Hyperandrogenismus aus biochemischer Sicht wird in erster Linie durch vier Laborwerte im Serum bestimmt:

- Testosteron
- freies Testosteron
- Androstendion
- DHEAS

Ungefähr 70% der Frauen mit PCOS haben erhöhte Werte an freiem Testosteron, 20-30% erhöhte DHEAS Konzentrationen und 18% supranormale Androstendion Level. (7)

Bei Patientinnen mit PCOS führen bereits physiologische Insulinkonzentrationen zu einer gesteigerten Androgenausschüttung der Ovarien (16,17).

Androgene und Insulin hemmen die Sekretion des SHBGs und führen dadurch wiederum zu einer erhöhten Konzentration freier und bioaktiver Androgene (16). In Vitro Studien zeigten, dass Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron Follikelwachstum und -entwicklung im Ovar anregen (37).

#### **1.5.4. Anti-Müller-Hormon**

Anti-Müller-Hormon (AMH) wird von den Granulosazellen der antralen und präantralen Follikel gebildet und freigesetzt. Die AMH Konzentration im Serum ist somit proportional zu der Anzahl der antralen Follikeln im Ovar und kann daher verwendet werden, um eine Prognose über die ovarielle Reserve zu tätigen. (38) Die AMH Konzentration variiert dabei deutlich zwischen den einzelnen Phänotypen (38–40). AMH inhibiert die am Wachstum von Follikeln beteiligten Hormone FSH, LH und Östradiol.

Eine weitere Anwendung findet es vor allem auch in der Vorhersage über die ovarielle Antwort auf Hyperstimulation im Rahmen einer In-Vitro-Fertilisation. Darüber hinaus lassen sich mit der Konzentration des AMH im Serum auch Rückschlüsse auf iatrogene Verletzungen des Ovars (Chemotherapie, Operationen etc.) ziehen. Im Bezug auf PCOS wird AMH aufgrund seiner Aussagekraft über die antrale Follikelzahl in den nächsten Jahren möglicherweise die Ultraschallkriterien ergänzen. Da mittels einer AMH Untersuchung aber andere ovarielle Pathologien nicht ausgeschlossen werden können (z.B. Zysten), kann die Diagnostik mittels Ultraschall nicht ersetzt werden. (38)

#### **1.5.5. Acanthosis nigricans**

Acanthosis nigricans ist definiert als flächige hyperpigmentierte Plaques der Haut vor allem in der Leiste, dem Nacken und der Axilla. Dieses Symptom ist die häufigste cutane Manifestation von Insulinresistenz und daher bei Patientinnen mit PCOS zu sehen. (41)

Keen et al. berichten über diese Veränderungen bei 30% der Studienteilnehmerinnen. (42)

#### **1.5.6. Sub- bzw. Infertilität**

Die chronische Oligo- bzw. Anovulation bei den meisten PCOS Phänotypen ist ursächlich für die Subfertilität, von der viele PCOS Patientinnen betroffen sind (34).

Wie bereits in Punkt 1.4.1 erläutert, besteht bei Frauen mit PCOS eine erhöhte

LH/FSH Ratio (11). Durch die LH Überexpression kommt es bei Patientinnen zu einem Stopp des Follikelwachstums, zum Ausbleiben der finalen Follikelreifung und somit zu anovulatorischen Zyklen (15).

Die Prävalenz der Sub- bzw. Infertilität bei PCOS Patientinnen beträgt 70% und liegt damit deutlich über jener der Kontrollgruppe mit 11%. Dauerhafte Kinderlosigkeit betrifft dabei 24%, wohingegen nur 16% der Normalbevölkerung ungewollt kinderlos bleiben. (43)

## **1.6. Assoziierte Erkrankungen**

### **1.6.1. Metabolisches Syndrom**

Viele PCOS Patientinnen leiden an assoziierten Erkrankungen, die sich unter dem Begriff des metabolischen Syndroms zusammenfassen lassen. Das metabolische Syndrom wird definiert durch Übergewicht, Dyslipidämie (niedriges High Density Lipoprotein [HDL] und/oder erhöhte Triglyzeride), Glukosetoleranzstörung und Hypertonus. Es existieren verschiedene Diagnosekriterien, die das Hauptaugenmerk auf unterschiedliche Symptome legen. (44)

So verlangt die WHO Definition das Vorhandensein einer Glukosetoleranzstörung/IR/Diabetes mellitus (DM) und die zusätzliche Erfüllung von mindestens zwei der weiteren oben genannten Kriterien. Die Internationale Diabetes Gesellschaft hingegen definiert stammbetonte Adipositas als Hauptkriterium, zu dem noch zwei weitere Kriterien erfüllt werden müssen. (44,45)

In einer 2015 veröffentlichten Studie von Abdelazim et al., die sich mit dem metabolischen Syndrom bei PCO Patientinnen beschäftigte, litten 30,5% der Studienpatientinnen an einem metabolischen Syndrom. Unter diesen Frauen zeigten 20% drei der definierenden Symptome, 8,2% vier Symptomen und 2,3% alle fünf Kriterien. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms war dabei direkt proportional zum Alter und BMI der Studienpatientinnen. (44)

### **1.6.2. Insulinresistenz**

Die bei vielen PCOS Patientinnen bestehende IR hat einen genetischen Ursprung. Diese bereits intrinsisch vorhandene Störung wird jedoch durch einen ungünstigen Lebensstil und Übergewicht maßgeblich negativ beeinflusst. 75% der schlanken PCOS Patientinnen leiden an einer IR. Die Prävalenz steigt bei Übergewicht auf 95%. (46)

Insulinresistenz und die daraus folgende Hyperinsulinämie bewirken synergistisch mit LH eine gesteigerte Androgenproduktion in den Thecazellen des Ovars. Bei Patientinnen mit PCOS genügen bereits physiologische Insulinkonzentrationen, um eine gesteigerte Androgenausschüttung der Ovarien zu bewirken. (16,17) (Siehe 1.4.3.)

### **1.6.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Das Risiko für Frauen mit PCOS kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln, ist aufgrund mehrerer Risikofaktoren (Entzündung, Oxidativer Stress und eingeschränkte Fibrinolyse) höher als das der Durchschnittsbevölkerung. Diese Prävalenz lässt sich vor allem durch die Präsenz von Übergewicht, Hypertonus, Hyperglykämie, Insulinresistenz, Dyslipidämie, Taillenumfang > 88 cm und metabolischem Syndrom erklären. (47,48) Frühe klinische und subklinische Marker für Artherosklerose, wie endotheliale Dysfunktion, eingeschränkte Pulswellengeschwindigkeit, gesteigerte Intima-Media-Dicke, Plaques der Arteria carotis und stärkere Verkalkung der koronaren Arterien, werden bei übergewichtigen PCOS Patientinnen häufig gesehen. Eine Glukose-toleranzstörung oder IR war in großen Studien mit 65% der Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Beachtet man nun die hohe Prävalenz einer verminderten Glukosetoleranz sowie IR bei PCOS, so liegt die Annahme nahe, dass PCOS Patientinnen von einem gesteigerten kardiovaskulärem Risiko betroffen sind. (48)

### **1.6.4. Adipositas**

Laut einer Studie von Daan et al. liegt die Prävalenz für Adipositas bei Patientinnen mit PCOS Phänotyp D bei 28,5%. (47) Der Anteil kann aber in Abhängigkeit der Ethnizität noch höher sein. Übergewicht verstärkt den Hyperandrogenismus, Hirsutismus, die Infertilität und Schwangerschaftskomplikationen, sowohl durch Verschlechterung des PCOS als auch als eigenständiger Faktor. Frauen mit Adipositas haben eine höhere Wahrscheinlichkeit an Insulinresistenz oder Diabetes mellitus Typ II sowie einem metabolischen Syndrom zu leiden. (44,48)

### **1.6.5. Schilddrüsenerkrankungen**

Schilddrüsenerkrankungen, vor allem eine Hashimoto Thyreoiditis, und PCOS treten häufig vergesellschaftet auf. Schilddrüsenerkrankungen führen ebenfalls häufig zu Infertilität, daher werden viele unerkannte PCOS Patientinnen zunächst auf eine Hypo-bzw. Hyperthyreose untersucht. (49)

Laut einer Studie von Krassas et al. verursacht eine Hyperthyreose erhöhte Werte an SHBG, LH, Östradiol, Testosteron, Androstendion und FSH. Zusätzlich leiden viele hyperthyreote Patientinnen an unregelmäßigen Zyklen, während die Ovulation jedoch stattfindet.

Eine Hypothyreose ist mit niedrigen Werten an SHBG, Östradiol, Testosteron und Androstendion assoziiert. Die LH und FSH Konzentrationen lagen jedoch im Normbereich. Zusätzlich erhöht eine Hypothyreose die Gonadotropin-Sensibilität der Ovarien und kann so zu einer Hypertrophie der Ovarien und multiplen Follikelpzysten führen. Des Weiteren leiden die betroffenen Frauen gehäuft an einer Hypermenorrhoe, unregelmäßigen Zyklen, verminderter Endometriumdicke, ovulatorischer Dysfunktion, und einem nicht-proliferativem Endometrium aufgrund von Anovulation. (49,50)

### **1.6.6. Malignome**

Frauen mit PCOS haben im Vergleich zu gesunden Frauen ein 2,7 - fach erhöhtes Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken (51–54). Der Hauptgrund für dieses erhöhte Krebsrisiko besteht in der verlängerten Östrogenexposition des Endometriums ohne eine Progesteronwirkung, welche durch die Anovulation besteht. Dadurch kommt es zu einer Hyperplasie des Endometriums, welche eine Präkanzerose für endometriale Karzinome darstellt (55). Der Zusammenhang zwischen PCOS und einem Endometriumkarzinom ist jedoch weitaus komplexer. So müssen auch Übergewicht, Diabetes, Hypertonie, Anovulation, Nulliparität sowie die Familienanamnese berücksichtigt werden. Vor allem das bei vielen PCOS Patientinnen bestehende metabolische Syndrom und die dabei bestehende Insulinresistenz sind stark mit Endometriumkarzinomen assoziiert. (52,55–57)

Im Bezug auf das Ovarialkrebsrisiko bestehen kontroverse Aussagen. Eine große Studie in Großbritannien fand kein erhöhtes Risiko für Frauen mit PCOS, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (58). Im Gegensatz dazu besteht laut einer entsprechenden Studie von Schildkraut et al. ein erhöhtes Ovarialkrebsrisiko für PCOS Patientinnen gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Des Weiteren zeigte sich in dieser Studie ein protektiver Effekt von oralen Kontrazeptiva für Ovarialkrebs. Patientinnen mit PCOS, welche mehr als drei Monate in Folge ein orales Kontrazeptivum einnahmen, erkrankten seltener an Ovarialkrebs als PCOS Patientinnen, die nie ein solches Medikament nutzten. Orale Kontrazeptiva reduzieren das Ovarialkarzinomrisiko somit wahrscheinlich eher durch die Gonadotropinsuppression als durch die Ovulationshemmung (59). (52)

Eine evidenzbasierte Aussage darüber, ob Frauen mit PCOS ein höheres Risiko für Brustkrebs haben, ist mit der momentanen Datenlage nur eingeschränkt möglich. Eine Metaanalyse von Chittenden et al. analysierte drei Studien zu diesem Thema, welche alle unterschiedliche Ergebnisse lieferten. Die Auswertung dieser Metaanalyse zeigte jedoch kein erhöhtes Risiko für PCOS Patientinnen an einem Mammakarzinom zu erkranken. (51,52) Eine 2015 veröffentlichte dänische Studie lieferte die selben Ergebnisse (54).

Insgesamt gilt jedoch, dass insbesondere Endometriumkarzinome und Ovarialkarzinome vor allem mit dem Alter der Patientinnen korrelieren, mit einer steigenden Prävalenz bei Patientinnen über 54 Jahren. (52,60) In einer groß angelegten dänischen Kohorten Studie von Gottschau et al. mit über 12000 dänischen Frauen zeigte sich zudem ein zweifach erhöhtes Risiko für Nieren- und Kolonkarzinome sowie für Gehirntumoren (54).

### **1.6.7. Psychische Erkrankungen**

Patientinnen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen. Es gibt mehrere Studien, welche Infertilität, Hirsutismus und Akne mit vermindertem psychischen Wohlbefinden assoziieren. Depression und Angsterkrankungen treten gehäuft bei PCOS Patientinnen mit erhöhtem BMI und

niedriger Waist to Hip Ratio (WHR) auf. (61–63) Eine Metaanalyse mit insgesamt 3050 PCOS Patientinnen und 3858 gesunden Frauen in der Kontrollgruppe von Cooney et al. zeigte, dass 36,6% der PCOS Patientinnen verglichen mit 14,2% der Kontrollgruppe an einer Depression litten. 41,9% hatten eine generalisierte Angststörung, wohingegen 8,5% der organisch gesunden Frauen an einer Angsterkrankung litten (64). Hussain et al untersuchten in einer weiteren Studie andere psychiatrische Erkrankungen. In dieser Studie zeigte sich, dass 6,36% verglichen mit 2,5% der Kontrollgruppe eine Zwangserkrankung hatten. 15,45% litten an einer Panikstörung, bei den gesunden Probandinnen waren es nur 5%. 8,1% waren suizidal, im Vergleich dazu waren es in der Kontrollgruppe 1,81% (63). Eine Metaanalyse von Dokras et al. zeigte ebenfalls eine viermal höhere Wahrscheinlichkeit für Frauen mit PCOS depressive Symptome zu entwickeln als gesunde Gleichaltrige (65,66). Angststörungen kommen jedoch in der weiblichen Bevölkerung gehäuft vor und werden oft von anderen psychischen Symptomen, wie Depressionen, begleitet. Gesundheitsbezogene Quality-of-Life Studien vermuten, dass Frauen mit PCOS aufgrund geringeren Selbstwertgefühls, negativem Körperbild und Angst vor zukünftigen Gesundheitsproblemen anfälliger für Angsterkrankungen sind (63,65).

## **1.7. Allgemeine Therapieoptionen**

### **1.7.1. Life Style Modification**

Vor einer Fertilitätsbehandlung von PCOS Patientinnen sollte eine ausführliche Anamnese durchgeführt werden, um etwaige Risikofaktoren für ein Therapieversagen identifizieren und behandeln zu können. In diesem Zusammenhang sei vor allem auf den Einfluss von Übergewicht auf Anovulation, Abort sowie Komplikationen in der Schwangerschaft hingewiesen. (53,67–69) Des Weiteren beeinträchtigt Übergewicht die Wirkung diverser PCOS Therapien, wie etwa Clomiphen Citrat und Gonadotropinen (70–72). Aus diesem Grund wird eine Gewichtsabnahme bei übergewichtigen PCOS Patientinnen als First Line Therapie angestrebt. Es gibt mehrere Studien, die belegen, dass eine Gewichtsreduktion spontane Ovulationen bei PCOS Patientinnen fördert, sodass nach einer Abnahme von 5% des Ausgangsgewichtes bereits Schwangerschaften entstehen konnten. Die Behandlung sollte vor und nicht während der Fertilitätsbehandlung stattfinden bis die Risiken dieser Therapien in Bezug auf eine Schwangerschaft eindeutig abgeklärt werden konnten. Konzepte beinhalten unter anderem Verhaltensänderung, Ernährungsumstellung, Bewegung, medikamentöse Therapien sowie bariatrische Operationen. (53)

### **1.7.2. Insulinsensitizer**

#### **1.6.2.1. Metformin**

Metformin gehört zur Substanzklasse der Biguanide und wird als orales Antidiabetikum zur Behandlung des DM Typ II verwendet. Es senkt den Blutzuckerspiegel bei hyperglykämischen Patientinnen und Patienten, beeinflusst dabei die Glukoselevel bei gesunden Individuen jedoch nicht. (73,74) Es verhindert die Glukoseaufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt, die Glukoneogenese in der Leber und steigert die insulinabhängige Glukoseaufnahme in der Peripherie. Metformin führt zu keiner Zunahme des Körpergewichtes und ist im Gegenteil eher mit einer diskreten Gewichtsabnahme assoziiert, welche auf gastrointestinale Nebenwirkungen wie Unwohlsein, Diarrhoe, Übelkeit und

Erbrechen zurückzuführen ist. Eine gefährliche Nebenwirkung ist die Lactatazidose, welche jedoch in den meisten Fällen bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftrat und durch angepasste Dosierung verhindert werden kann. (73)

Die ASRM veröffentlichte 2017 auf der Basis einer Metaanalyse eine Guideline zur Handhabung von Metformin bei PCOS Patientinnen. Einige der Studien zeigten eine statistisch signifikant höhere Ovulationsrate unter Metformintherapie im Vergleich zu Placebo. Nur wenige Studien fanden keinen Vorteil einer Metformintherapie. Metformin wird in der Behandlung von Infertilität häufig mit anderen Medikamenten zur Eizellenreifung und Ovulation kombiniert.

Mehrere Studien verglichen die Wirkung von Metformin mit der Wirkung von Clomiphen Citrat auf Ovulation, klinische Schwangerschafts- sowie Lebendgeburtsrate (73). Eine Studie von Legro et al zeigte, dass Clomiphen im Bezug auf Lebendgeburten mit 22,5% im Vergleich zu Metformin mit 7,2% klar überlegen ist. In der Kombination beider Wirkstoffe kam es jedoch in 26,8% zu der Geburt eines Kindes. Die Konzeptionsrate in der Metformin-Gruppe war mit 21,7% sowohl signifikant niedriger als in der Clomiphengruppe (39,5%) als auch unter der Kombinationstherapie (46%). Die Rate an Mehrlingsschwangerschaften betrug unter Clomiphen 6%, Metformin 0% und unter der Kombinationstherapie 3,1%. (75)

Metformin ist plazentagängig und beeinflusst daher auch den fetalen Stoffwechsel. Welche Risiken eine Metformineinnahme im ersten Trimenon birgt, wurde bis dato noch unzureichend untersucht. Es existieren mehrere Studien, die jedoch sehr kleine Populationen untersuchten, welche an weiteren Erkrankungen litten (PCOS, NIDDM/IDDM II) und ein hohes Fehlbildungsrisiko suggerieren. Im Tierversuch mit Ratten konnte jedoch keine Teratogenität bei 10-20-fach höherer Dosierung festgestellt werden. (76)

Die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) veröffentlichte 2016 eine Stellungnahme zur Metformintherapie in der Schwangerschaft, in welcher auf mehrere Studien zu diesem Thema eingegangen wird. In der MiG TOFU Trial wurden 318 Kinder von Müttern, welche in der Schwangerschaft Metformin einnahmen, zwei Jahre nach der Geburt beobachtet. Diese Arbeit zeigt ein günstigeres Fettverteilungsmuster bei Kindern, deren Mütter Metformin einnahmen. Weitere Studien zeigten keine Beeinträchtigung der

kognitiven, sprachlichen oder motorischen Entwicklung. Die ÖGGG empfiehlt daher ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit der Schwangeren und sieht keine Einwendungen gegen eine Metformintherapie in der Schwangerschaft. (77,78)

### **1.6.2.2. Thiazolidindione**

Thiazolidindione oder Glitazone sind Insulin Sensitizer. Sie sind Agonisten am PPAR- $\gamma$  Rezeptor und werden zur Behandlung des DM Typ II eingesetzt. Die Pathogenese des PCOS scheint mit PPAR- $\gamma$  in Verbindung zu stehen, welches eine wichtige Rolle für Metabolismus und Fertilität (insbesondere für die ovarielle Funktion) spielt. (79,80) Glitazone können die Androgensynthese in den Ovarien reduzieren, indem sie indirekt die periphere Insulinresistenz verbessern (79,81). Eine 2017 veröffentlichte Metaanalyse von Xu et al., welche die Wirkung von Pioglitazon und Metformin untersuchte, zeigte, dass Pioglitazon einen signifikant höheren Effekt auf die Zyklusregelmäßigkeit und Ovulation als Metformin hat. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen in der Auswirkung auf die Konzentrationen von DHEAS, SHBG, Testosteron, FBS, Insulin und HOMA-IR sowie auf die WHR gefunden. Metformin hat jedoch eine signifikant bessere Wirkung auf die Reduktion des Ferriman-Gallway Scores. Metformin senkte den BMI, während die Einnahme von Pioglitazon den BMI erhöhte. Pioglitazon wurde in der PCOS Practice Guideline der AES 2013 nicht empfohlen, kann jedoch laut eines Statements der European Society of Endocrinology 2014 als Second Line Therapie eingesetzt werden. (79)

### **1.7.3. Vitamin D**

Die Prävalenz für Vitamin D Mangel bei Frauen mit PCOS liegt mit 67-85% deutlich über jener der der Durchschnittsbevölkerung (20-48%) (82). Ein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und IR, DM Typ II, Metabolischem Syndrom und Kardiovaskulären Erkrankungen wurde in mehreren Studien beschrieben (83–85). Vitamin D scheint eine Rolle im Glukosestoffwechsel zu spielen, indem es die Insulin Sensitivität verbessert, sowie die Insulin Rezeptor Expression steigert oder proinflammatorische Zytokine, welche möglicherweise die

IR fördern, unterdrückt (83,86). IR fördert wiederum Hyperandrogenismus, da Insulin die Androgenproduktion der Ovarien steigert und die SHBG Produktion senkt (16,17).

Eine Metaanalyse von He et al. zeigte, dass Vitamin-D-Mangel bei Frauen mit PCOS mit metabolischen und hormonellen Störungen assoziiert ist. Eine Vitamin-D-Supplementation führte jedoch zu keiner Besserung der metabolischen oder hormonellen Situation dieser Frauen. Vitamin-D-Mangel bei PCOS scheint somit mehr eine Komorbidität als ein Auslöser für PCOS zu sein. (83) Im Gegensatz dazu fanden Azadi-Yazadi et al. eine signifikante Senkung der gesamten Testosteronkonzentration bei Vitamin D Gabe. Die Konzentrationen von SHBG und freiem Testosteron wurden jedoch durch Vitamin D nicht beeinflusst. (87) Um zu verstehen, ob und wie weit eine Vitamin-D-Supplementation einen therapeutischen Nutzen hinsichtlich des PCOS hat, sind weitere große klinische Studien nötig.

#### **1.7.4. Thyroxin**

Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz der Hypothyreose mit TSH > 4,5 mIU/L im reproduktiven Alter bei Frauen in der westlichen Welt bei ca. 4% liegt (49,88). Wie in Kap. 1.6.5. erläutert, führt Hypothyreose häufig zu Zyklusstörungen und Infertilität (49,50,89). Erhöhte TSH Konzentrationen sind mit einer hohen Rate an reduzierter ovarieller Reserve assoziiert, sodass der TSH Level indirekt proportional zu dem des AMH ist (89–91). Kuroda et al. untersuchten Veränderungen des AMH Levels bei Patientinnen mit sub-/klinischer Hypothyreose nach einer Therapie mit Levo-Thyroxin. Die Prävalenz für subklinische und klinische Hypothyreose bei infertilen Patientinnen lag bei 21,7%. Nach der Supplementation von Levo-Thyroxin (LT4) zeigte sich bei Patientinnen mit erhöhten TSH Werten und klinischer oder subklinischer Hypothyreose keine Verbesserung der AMH Level. Im Gegensatz dazu stieg der AMH Wert bei Patientinnen mit Hashimoto Thyreoiditis unter LT4 Therapie signifikant. Der Großteil der Patientinnen mit Schilddrüsenantikörpern hat eine euthyreote Schilddrüsenfunktion, die meisten Fälle von Hashimoto Thyreoiditis sind somit ein frühes Stadium der Hypothyreose. LT4 kann das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen. (89)

Schilddrüsenhormone spielen vor allem in der Frühschwangerschaft eine entscheidende Rolle. Insbesondere die Nidation und der Erhalt der Schwangerschaft werden von Schilddrüsenhormonen beeinflusst. Kuroda et al. fanden keine signifikanten Unterschiede im Outcome einer reproduktionsmedizinischen Behandlung bei Patientinnen mit supplementierter subklinischer Hypothyreose (inklusive Hashimoto Thyreoiditis) und euthyreoten Patientinnen. In der Gruppe der Patientinnen, die LT4 einnahmen, fand sich eine relativ höhere Rate an klinischen Schwangerschaften und eine geringere Rate an Aborten. Es ist daher anzunehmen, dass LT4 eine erfolgreiche Einnistung unterstützt und protektiv auf Fehlgeburten wirkt. (89)

## **1.8. Therapie bei Patientinnen ohne Kinderwunsch**

### **1.8.1. Kombiniert orale Kontrazeptiva**

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KoK) sind die First Line Therapie bei Patientinnen mit PCOS ohne Kinderwunsch (9,92,93). KoK setzen sich aus einem Östrogen (Ethinylestradiol [EE], Estradiolvalerat oder Estradiol) und einem Gestagen zusammen. Die Gestagenkomponente variiert stark, da es verschiedenste Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichen Teilwirkungen gibt (94). Die Östrogenkomponente in KoKs wirkt antiandrogen, indem sie die Produktion von SHBG in der Leber steigert, wodurch die Menge an biowirksamen freiem Testosteron gesenkt wird (95). Dieser Effekt tritt laut Melo et al. vor allem bei EE in einer Dosierung von 20-35 Mikrogramm auf (94). Zusätzlich zum antiandrogenen Effekt von EE, wirkt die Gestagenkomponente über einen negativen Feedbackmechanismus auf die LH Pulsation und bewirkt so eine Reduktion der Androgenproduktion in den Ovarien (94). Wie bereits erwähnt, gibt es unterschiedliche Gruppen an Gestagenen, von denen einige direkt antiandrogen wirken (siehe Kap. 1.8.2.).

Da PCOS Patientinnen jedoch häufig metabolische Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, stellten sich de Medeiros et al. in einer 2017 publizierte Metaanalyse die Frage, ob KoK einen Einfluss auf metabolische und kardiovaskuläre Faktoren bei PCOS haben. Sie fanden keinen signifikant negativen Effekt der KoKs auf den Hypertonus, die stammbetonte Adipositas und den Kohlenhydratstoffwechsel. KoKs mit Drospirenon oder Desogestrel scheinen die HOMA-IR sogar zu senken und so die Insulinsensitivität zu erhöhen. Triglyzeride, HDL Cholesterin und TC wurden durch KoKs erhöht. (92) PCOS an sich birgt ein eineinhalb- bis dreifaches Risiko für eine tiefe Venenthrombose (TVT), die Anwendung von KoKs birgt ebenfalls ein zweifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Events (96). Eine der untersuchten Studien zeigte ein 2,2 bzw. 7,4 fach erhöhtes Risiko für eine TVT bei Einnahme eines KoKs mit Cyproteronacetat im Vergleich zur Einnahme eines anderen KoKs oder keines KoKs. Eine kanadische Studie zeigte ein zweifaches Risiko für eine TVT bei PCOS unter KoK Anwendung und ein nochmals erhöhtes Risiko bei Patientinnen

mit PCOS und Hirsutismus. (92) Es sollte Nutzen versus Risiko einer KoK Einnahme daher gut abgewogen werden.

### 1.8.2. Antiandrogene

Hirsutismus und Akne können mit einer antiandrogenen Medikation meist gut behandelt werden. Dafür stehen KoKs mit einer antiandrogenen Gestagenkomponente sowie Antiandrogene wie Flutamid, Finasterid und Spironolacton zur Verfügung. (97)

Antiandrogen wirkende und in Europa gebräuchliche Gestagene sind Cyproteronacetat, Drospirenon, Desogestrel, Chlormadinonacetat und Dienogest. Sie können die androgenen Effekte direkt antagonisieren und wirken inhibitorisch auf die Aktivität der 5 $\alpha$  Reduktase, welche Testosteron zu Dihydrotestosteron konvertiert. (94,98,99)

Bhattacharya et al. untersuchten in einer doppelblinden randomisierten klinischen Studie die unterschiedliche Wirkung von Cyproteronacetat, Drospirenon und Desogestrel auf verschiedene biochemische und klinische Parameter bei Patientinnen mit PCOS. Nach zwölfmonatiger Behandlung zeigte Cyproteronacetat die stärkste antiandrogene Wirkung in Bezug auf den Ferriman-Gallway Score, das SHBG sowie den Free Androgen Index. (100)

Flutamid hemmt die Androgenaufnahme und -bindung am Zielgewebe. Es zeigte eine Reduktion des Ferriman-Gallwey Scores um neun bis zehn Punkte nach einer Gabe über zwölf Monate sowie eine Steigerung der Anzahl an regelmäßigen und ovulatorischen Zyklen. (97)

Finasterid gehört in die Gruppe der Typ II 5 $\alpha$  Reduktasehemmer, welche die Produktion von Dihydrotestosteron hemmen. Im Vergleich zu Flutamid hat es eine schwächere Wirkung auf Hirsutismus, ist jedoch weniger hepatotoxisch als Flutamid.

Spironolacton ist ein Diuretikum und Aldosteronantagonist und wirkt ebenfalls antagonistisch am Androgenrezeptor. Es zeigt eine ähnliche Wirkung wie Finasterid. Nebenwirkungen umfassen Müdigkeit, Hypotonie, Schwindel und Hypokaliämie. Aufgrund der möglichen Entwicklung eines Pseudohermaphroditismus bei männlichen Feten sollte Spironolacton immer mit einer sicheren Empfängnisverhütung kombiniert werden. (97)

## 1.9. Therapie bei Patientinnen mit Kinderwunsch

In der Therapie des Kinderwunsches bei PCOS Patientinnen gibt es mehrere Stufen. In Abb. 2 sind die Therapieschritte laut Balen et al. (101) anschaulich dargestellt.

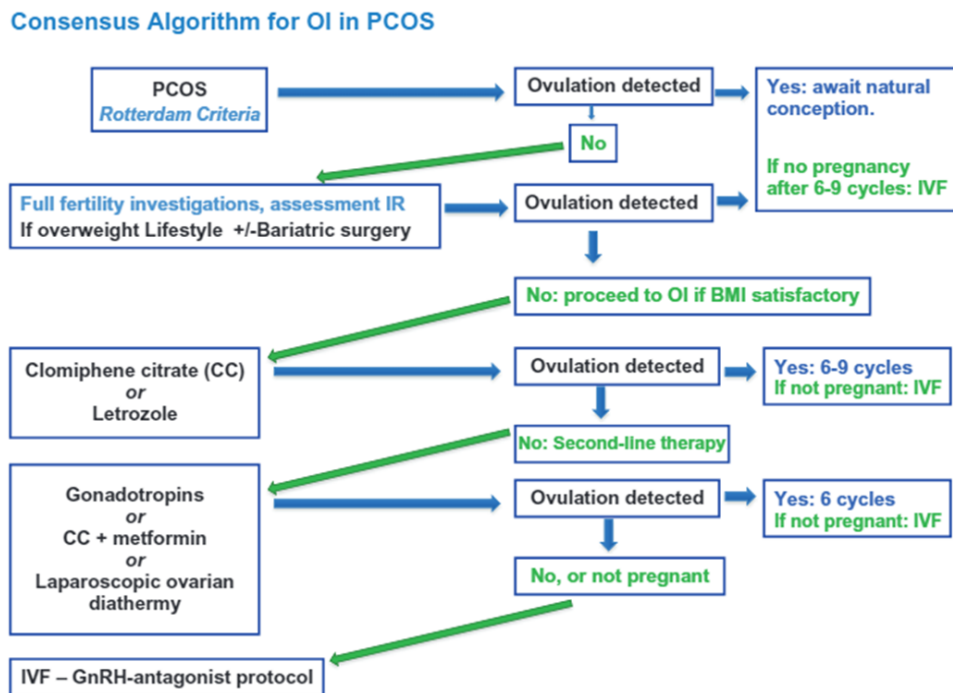


Abbildung 2: Algorithmus zur Ovulationsinduktion

### 1.9.1. Clomiphen Citrat

Clomiphen Citrat (CC) ist laut derzeitigem Stand die First Line Therapie zur Ovulationsinduktion bei Patientinnen mit PCOS. Als selektiver Östrogenrezeptormodulator antagonisiert es das negative Feedback von Östrogen auf den Hypothalamus und bewirkt so eine Frequenzänderung der pulsatilen GnRH Ausschüttung. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten FSH Produktion in der Hypophyse. (102,103) Die übliche Dosierung beträgt zunächst 50 Milligramm CC täglich für fünf Tage ab dem fünften Zyklustag. Die Therapie ist für maximal sechs Zyklen empfohlen, wobei auf bis zu 150 Milligramm CC aufdosiert werden kann (104). Während der Therapie erfolgen mehrere Ultraschallkontrollen zur Messung des Follikelwachstums und der Endometriumdicke (102,105).

Die Nachteile einer CC Therapie sind die schlechte Effektivität (22% Lebendgeburten bei bis zu sechsmonatiger Therapie in einer Studie von Legro et al. von 2007 bzw. 19,1% 2014), eine relativ hohe Mehrlingsschwangerschaftsrate (3-8%) im Vergleich zu natürlicher Konzeption sowie Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und Stimmungsveränderung. Durch CC Resistenz (25%) und dadurch bedingter persistierender Anovulation oder trotz Ovulation unter CC Therapie nicht eintretender Konzeption unterziehen sich viele Patientinnen invasiveren reproduktionsmedizinischen Behandlungen mit konsekutiv höherer Gefahr eines Überstimulationssyndroms oder einer Mehrlingsschwangerschaft. (75,106)

Der Ersatz von CC als First Line Therapie bei Patientinnen mit PCOS durch andere medikamentöse Therapien wird aus diesen Gründen aktuell diskutiert.

### **1.9.2. Aromatasehemmer**

Aromataseinhibitoren (AI), wie z.B. Letrozol, verhindern die Östrogensynthese und wirken direkt auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Durch die Suppression der Östrogensynthese kommt es zu einer verstärkten FSH Ausschüttung durch die Hypophyse. Anders als bei CC bleibt jedoch der zentrale Feedbackmechanismus erhalten, sodass es zur Reifung eines einzelnen dominanten Follikels und zur Monoovulation kommt. (107–109)

Letrozol ist in Europa und den USA für die Behandlung von postmenopausalen Mammakarzinomen zugelassen. Zur Ovulationsinduktion ist eine Dosis von 2,5-7,5 Milligramm pro Tag über fünf Tage indiziert. (109,110)

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie von Legro et al. zeigte sich in der Letrozol Gruppe - verglichen mit Clomiphen - eine signifikant höhere Rate an Ovulationen (61,7% vs. 48,3%) und Lebendgeburten (27,5% vs. 19,1%). Angeborene Fehlbildungen waren nicht signifikant häufiger als bei Clomiphenstimulation (103).

Ein weiterer Vorteil von Letrozol gegenüber CC ist eine physiologischere Wirkung auf den Aufbau des Endometriums (107). Nebenwirkungen sind milder als bei CC und umfassen vor allem Kopf- und Gelenksschmerzen (111).

### 1.9.3. Gonadotropine

Gonadotropine sind die Second Line Therapieoption bei anovulatorischen Patientinnen, die eine CC Resistenz aufweisen oder aus anderen Gründen eine verminderte Wahrscheinlichkeit einer Konzeption haben. (104)

Für die Ovulationsinduktion stehen hauptsächlich zwei verschiedene Präparate zur Verfügung: hochgereinigtes Menotropin mit FSH und LH Wirkung, welches aus dem Urin menopausaler Frauen gewonnen wird, und rekombinantes FSH (rFSH) (112).

Man unterscheidet heute zwischen "low-dose step-up" und "low-dose step-down" Regime. Im gebräuchlicheren "low-dose step-up" Protokoll wird mit einer täglichen Dosis von 50-75 IU täglich über 14 Tage gestartet. Wenn danach keine ovarielle Response auftritt, wird die Dosis alle sieben Tage um 25-37,5 IU gesteigert. Die Stimulationsdauer kann dabei bis zu 35 Tage betragen. (101)

Da die Entwicklung eines einzelnen dominanten Follikels bei PCOS Patientinnen schwierig ist und die Gefahr einer Mehrlingsschwangerschaft besteht, muss vor der Ovulationsauslösung mit FSH mittels Ultraschall gesichert werden, dass maximal zwei Follikel mit einem Durchmesser von 14-17mm gereift sind. (104)

Die Ovulation wird dann mit 500 IU humanem Choriogonadotropin (hCG) ausgelöst (104).

### 1.9.4. Laparoskopisches Ovariendrilling

Beim laparoskopischen Ovariendrilling werden die Ovarien unter Vollnarkose mit einer unipolaren Nadelelektrode an mehreren Stellen punktiert und koaguliert (113). Ein LOD benötigt kein Ultraschallmonitoring, da kein Risiko eines OHSS oder einer Mehrlingsschwangerschaft besteht. Nach einem LOD sinken die Serum LH und Testosteronkonzentrationen. (101)

In einer niederländischen Studie, welche die Therapie mit Gonadotropinen mit einem LOD verglich, betrug die kumulative Schwangerschaftsrate nach sechs Monaten 34% in der LOD Gruppe vs. 67% in der Gonadotropingruppe. Patientinnen, die nach einem LOD anovulatorisch blieben, erhielten ebenfalls eine Therapie mit CC bzw. bei CC non Response eine Therapie mit rFSH. Diese Studie zeigte, dass Patientinnen nach LOD später schwanger wurden und über die Hälfte

(54%) eine zusätzliche medikamentöse Ovulationsinduktion benötigten. (101,114)  
Eine Analyse der Cochrane Database fand keinen Unterschied in der Lebendgeburtenrate, bei den Langzeitkosten und der Lebensqualität zwischen LOD und Gonadotropintherapie. (101,115)

Das LOD ist eine mögliche Second Line Therapie bei anovulatorischem PCOS, bei dessen Durchführung jedoch ein Augenmerk auf die ovarielle Reserve (siehe AMH) sowie das Operationsrisiko gelegt werden sollte. (101,115)

Eine mögliche Weiterentwicklung des LOD stellt der High intensity focused ultrasound (HIFU) dar. Dabei handelt es sich um eine nichtinvasive Technik, die zur Gewebsablation vor allem bei Uterusmyomen oder Prostatakarzinomen eingesetzt wird. Bei dieser Behandlung werden verstärkte Ultraschallwellen mit Transduktoren auf einen bestimmten Punkt gebündelt, wodurch ein punktueller Schaden im Gewebe entsteht, ohne das Gewebe vor oder hinter dem anvisierten Punkt zu schädigen. Dieser Effekt ist hauptsächlich thermisch gegeben, wobei Cavitation und mechanische Komponenten ebenfalls eine Rolle spielen. Eine 2014 veröffentlichte Pilotstudie von Shehata et al. zeigte, dass HIFU als Alternative zur klassischen LOD verwendet werden könnte. Die Forscher testeten die Technik unter Dual-Mode Ultrasound Array Kontrolle an in Gelatine gebetteten Kaninchen- und Rinderovarien und untersuchten diese anschließend makroskopisch und histologisch. Dabei zeigte sich keine Schädigung der Ovaroberfläche. An den fokussierten Punkten konnten jedoch thermische Schäden des Gewebes nachgewiesen werden.

Der Vorteil der HIFU gegenüber einer LOD bestünde in der Reduktion der Operationsrisiken und der Schäden am umliegenden Gewebe. (116)

### **1.9.5. In Vitro Fertilisation und In Vitro Maturation**

Eine In Vitro Fertilisation (IVF) oder Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist die Third Line Therapie bei Patientinnen, welche unter ovulationsinduzierender Therapie (Clomiphen, Gonadotropine, Letrozol) nicht schwanger werden oder bei denen zusätzliche Faktoren vorliegen, welche eine natürliche Empfängnis verhindern. Eben genannte Ko-Faktoren können eine

gestörte Tubendurchgängigkeit, Endometriose oder männliche Sub-/Infertilität sein. (117)

Im Rahmen einer IVF/ICSI Behandlung werden die Ovarien mit Gonadotropinen stimuliert, um das Wachstum multipler Follikel zu fördern. Nach Auslösung der finalen Follikelreifung mittels hCG werden die Follikel transvaginal abpunktiert und die so gewonnenen Oozyten im Labor mit IVF oder ICSI befruchtet. Nach drei bis fünf Tagen wird ein so entstandener Embryo in den Uterus transferiert.

PCOS Patientinnen haben durch die gesteigerte Gonadotropinsensitivität im Vergleich zu Patientinnen mit normaler Ovarmorphologie ein höheres Risiko unter Stimulation ein ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS) zu entwickeln (117–119).

Um das Risiko eines OHSS zu mindern, gibt es mittlerweile mehrere Strategien: Zum einen kann ein Priming mit Metformin vor der Stimulation versucht werden, zum anderen eine Stimulation mit GnRH Antagonisten anstatt des üblichen Stimulationsprotokolls mit GnRH Agonisten und die Gabe von Dopamin Agonisten. Zusätzlich besteht bei drohendem OHSS die Option, alle gewonnenen Oozyten zu fertilisieren und zu kryokonservieren, ohne einen frischen Embryotransfer durchzuführen ("freeze all") (117,118). Eine Metaanalyse von Kollmann et al. 2016 zeigte keine signifikanten Unterschiede der Lebendgeburten- und klinischen Schwangerschaftsraten nach Agonisten versus Antagonisten Stimulation, jedoch scheint das Risiko nach der Stimulation im Antagonistenprotokoll ein OHSS zu entwickeln im Vergleich zu einem Agonistenprotokoll reduziert zu sein. Die Therapie mit Metformin hatte im Vergleich zu Placebo eine positive Wirkung auf die Lebendgeburten- und die klinische Schwangerschaftsrate. (117)

Obwohl bei Patientinnen mit PCOS unter Stimulation mehr Follikel reifen und so im Rahmen der Follikelpunktion mehr Oozyten gewonnen werden können als bei Frauen mit unauffälligen Ovarien, ist die Anzahl der Embryonen und Schwangerschaften in beiden Gruppen ähnlich. Die Tatsache, dass bei PCOS mehr Oozyten gewonnen werden können, sich jedoch eine vergleichbare Zahl an Embryonen in beiden Gruppen entwickelt, spiegelt die Unreife und schlechtere Teilungsrate der Oozyten bzw. Blastozysten der PCOS Patientinnen wider (117,120,121).

Eine weitere Möglichkeit der assistierten Reproduktion stellt die In Vitro Maturation (IVM) dar. Dabei werden Eizellen aus schwach bis nicht stimulierten Ovarien

entnommen, mittels IVF oder ICSI befruchtet und die Embryonen in den Uterus rücktransferiert. Diese Methode birgt keine Gefahr eines OHSS, ist kostenärmer und bedeutet weniger Aufwand und Klinikbesuche für die Patientin. Klinische Studien über die Effektivität der IVM bei PCOS Patientinnen zeigten eine gute Schwangerschaftsrate pro transferiertem Embryo (20-54%). (119)

Vergleicht man das Outcome beider Methoden bei Patientinnen mit PCOS, so fanden Walls et al. in der IVM Gruppe eine niedrigere kumulative Rate an biochemischen Schwangerschaften (67,5% vs. 83,7%), klinischen Schwangerschaften (51,3% vs. 65,3%) und Lebendgeburten (41,3% vs. 55,1%). Bei einem Embryotransfer aus einem frischen Zyklus fanden sich bezüglich biochemischer und klinischer Schwangerschaftsrate keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, die Geburtenrate nach IVM war jedoch geringer (18,8% vs. 31,0%). Bei dem Transfer kryokonservierter Embryonen bestand hinsichtlich der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. (122)

## **1.10. Komplikationen**

PCOS Patientinnen weisen ein größeres Risiko für eine ovarielle Überstimulation im Zuge einer reproduktionsmedizinischen Behandlung auf. Nach Eintritt einer Schwangerschaft haben diese Frauen zudem eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Früh- oder Fehlgeburt zu erleiden sowie ein dreifach gesteigertes Risiko Gestationsdiabetes und ein drei- bis vierfach gesteigertes Risiko schwangerschaftsinduzierte Hypertonie zu entwickeln. (123)

Im folgenden Kapitel werden die einzelnen reproduktionsmedizinischen und schwangerschaftsassozierten Komplikationen besprochen.

### **1.10.1. Ovarielles Hyperstimulationssyndrom**

Ein gewisser Grad an ovarieller Überstimulation ist im Rahmen einer assistierten Reproduktion durchaus wünschenswert. Ein Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) ist jedoch eine schwerwiegende Komplikation im Rahmen einer reproduktionsmedizinischen Behandlung.

Das OHSS wird nach dem Zeitpunkt des Auftretens in eine frühe und späte Form eingeteilt. Die frühe Form tritt bereits drei bis sieben Tage nach der, für diese Form ursächliche, exogenen hCG Gabe auf. Die späte Form des OHSS wird durch die endogene hCG Produktion während der Schwangerschaft ausgelöst und tritt 12-17 Tage nach der hCG Injektion auf. Des Weiteren kann eine Unterteilung in ein mildes (ohne klinische Signifikanz), moderates (Patientinnen-Monitoring) und schweres OHSS (ev. stationäre Aufnahme nötig, potenziell lebensgefährliche Symptome) vorgenommen werden. (124)

Die Inzidenz eines moderaten OHSS liegt zwischen 3-6%, die eines schweren OHSS bei 0,1-3%. Junge, schlanke Frauen, welche höhere Dosen an Gonadotropinen erhalten und eine hohe absolute Östrogenkonzentration oder einen starken Anstieg der Östrogenkonzentration zeigen sowie Frauen, welche bereits in vorangegangenen Zyklen ein OHSS entwickelten, haben mit einer Inzidenz von bis zu 20% ein höheres Risiko ein OHSS zu entwickeln. (119)

Bei einem OHSS reifen in den Eierstöcken sehr viele Follikel heran. Diese Komplikation ist selten, jedoch schwerwiegend. Die Überstimulation führt zu einer massiven Größenzunahme der Ovarien, Aszites, Pleura- und selten auch

Perikarderguss, Oligurie, Hämokonzentration und thrombembolischen Ereignissen. Die Symptome eines OHSS sind abdominelles Spannungsgefühl, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen und Dyspnoe. (101,124)

Diagnosekriterien eines schweren OHSS sind Aszites und mindestens eines der folgenden Symptome (124):

- vergrößerte Ovarien mit > 100 mm maximalem Durchmesser
- Hämatokrit > 45
- White Blood Cell Count > 15000 pro mm<sup>3</sup>
- Hydrothorax
- Dyspnoe
- Oligurie
- erhöhte Leberwerte

Lange Zeit wurden hohe Östradiollevel direkt mit der Entstehung eines OHSS in Verbindung gebracht. Heute weiß man, dass sie ein Marker gesteigerter Granulosazellaktivität sind und somit zur OHSS-Risikoeinschätzung herangezogen werden können, da Risikopatientinnen hohe oder stark steigende Östradiollevel aufweisen. (119)

Während eines ovariellen Stimulationszyklus wird vor der Follikelpunktion hCG verabreicht, um die LH Rezeptoren zu stimulieren, wodurch wiederum die finale Reifung der Eizellen ausgelöst wird (125). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und VEGF Rezeptorlevel sind bereits während der Gonadotropinstimulation erhöht, die hCG Gabe erhöht diese weiter. VEGF führt zu einer gesteigerten Gefäßpermeabilität, hCG wird daher kausal mit der Entstehung des OHSS in Verbindung gebracht. (119)

Es gibt mehrere Optionen, um das Risiko der Entstehung eines OHSS zu verringern:

In einer retrospektiven Studie von Ho Yuen et al. zeigte eine dreitägige Pause der Gonadotropingabe vor hCG Injektion bei drohendem OHSS eine Reduktion der Östradiolkonzentration um 63%, während eine Dosisreduktion zu einer Reduktion

um 29% führte. Dieses sogenannte "Coasting" reduziert die Wahrscheinlichkeit eines OHSS, ohne die Implantationsrate zu beeinflussen. (119,126)

Cabergolin, ein Dopamin Agonist, hemmt partial die VEGF-2 Phosphorylierung. Eine Dosis von 0,5 Milligramm täglich für drei Wochen nach der Follikelpunktion konnte in einer Studie im Vergleich zu keiner Medikation bei unbeeinflusster Implantations-, Schwangerschafts- und Abortzahl die Anzahl der frühen OHSS signifikant reduzieren (0,0% vs. 14,5%). Die Rate an späten und kollektiven OHSS Fällen konnte in dieser Studie durch die Cabergolingabe nicht signifikant beeinflusst werden. (119,127)

Eine Einnahme von 100 Milligramm Acetylsalicylsäure täglich ab dem Start der Stimulation konnte im Vergleich zu keiner Therapie im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie die Inzidenz des OHSS signifikant senken (0,25% vs. 8,4%). (119,128)

Eine weitere Option besteht in der Gabe von GnRH Antagonisten, welche eine sofortige Unterdrückung der GnRH Sekretion bewirken. Eine Metaanalyse von Al-Inany et al. 2007 zeigte eine signifikante Reduktion der schweren OHSS Fälle unter gleichzeitiger leichter Senkung der Schwangerschaftsrate bei Anwendung von GnRH Antagonisten im Vergleich zum langen Standardprotokoll. (119,129)  
Zusätzlich kann die hCG Dosis zur finalen Follikelreifung auf bis zu 2500 IU reduziert oder durch rekombinantes LH oder GnRH Agonisten ersetzt werden. (119)

Die Therapie des schweren OHSS besteht aus intravenöser Flüssigkeitsgabe und Humanalbumin zur Therapie der Dehydratation sowie Heparin in therapeutischer Dosierung zur Thromboseprophylaxe. (104)

### **1.10.2. Abort**

Die Daten bezüglich der Abort Häufigkeit bei PCOS sind widersprüchlich. Sterling et al. 2016 berichten über eine signifikant erhöhte Anzahl an Fehlgeburten bei biochemischen Schwangerschaften in der PCOS Gruppe (33,5% vs. 25,8%) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Fehlgeburtenrate bei klinischer Schwangerschaft unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. (130)

Eine Metaanalyse von neun Studien über das IVF Outcome bei Frauen mit und ohne PCOS zeigte jedoch keine Aborthäufung in der PCOS Gruppe. (123,131)

Die Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored Workshop Group 2012 hält in ihrem Konsensus ebenfalls fest, dass die Abortrate bei PCOS Patientinnen nicht signifikant höher ist als die gesunder Frauen. (8)

Eine ältere Studie aus dem Jahr 2001 zeigte hingegen eine signifikant höhere Abortrate bei PCOS nach IVF im Vergleich zur Kontrollgruppe (25% vs. 18%). Nach Korrektur hinsichtlich Übergewicht und Patienten/Behandlungs-Kombination war der Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Die Autoren schlossen daraus vielmehr einen Zusammenhang zwischen Fehlgeburtenrate und Übergewicht anstelle des PCOS. (132)

### **1.10.3. Ektope Schwangerschaft**

Eine extrauterine Schwangerschaft (EUG) stellt eine lebensbedrohliche Komplikation einer Schwangerschaft dar. Das Risiko einer EUG ist nach einer IVF im Vergleich zu spontaner Konzeption mit einer Prävalenz zwischen 2,1% bis 8,6% gesteigert. (133)

Weder die Pathogenese einer EUG noch die Mechanismen, welche der gesteigerten Rate an EUGs nach reproduktionsmedizinischen Behandlungen zugrunde liegen, sind bisher völlig geklärt. Tubenfaktor, Pelvic Inflammatory Disease und bestimmte Aspekte des Embryo-Transfers (ET) scheinen die Hauptrisikofaktoren zu sein. Das Patientinnen mit diesen Vorerkrankungen gehäuft assistierte Reproduktion benötigen, erklärt die höhere EUG-Rate nach IVF. (134,135)

Du et al. untersuchten 2015 in einer großen retrospektiven Kohorten Studie die Unterschiede der EUG-Rate zwischen Embryotransfer am Tag drei, Tag fünf und Tag sechs. Es wurden 10736 Schwangerschaften nach 23730 ETs analysiert, dabei zeigte sich eine EUG-Rate von 2,8%. Das Risiko für eine EUG war nach ET

am Tag drei und Tag fünf höher als bei Transfer am Tag sechs (3,1% vs. 2,0% vs. 0,6%). Der Transfer einer Blastozyste senkt somit das Risiko für eine EUG. Frauen mit einer Endometriumdicke > 11 mm hatten in dieser Studie außerdem ein niedrigeres Risiko für eine EUG, Frauen nach vorangegangener EUG, Tubensterilität oder nach Operationen an den Eileitern ein gesteigertes. (134)

Im Rahmen einer Studie mit 466 Patientinnen von Sahin et al. 2015 entwickelte bei einer absoluten Inzidenz von 2,3% keine der PCOS Patientinnen nach einer IVF eine EUG. Das Risiko einer EUG scheint somit in erster Linie durch die Behandlung und die, der Infertilität zugrunde liegenden, Ko-Faktoren bedingt zu sein. (133)

#### **1.10.4. Gestationsdiabetes mellitus**

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist die häufigste Schwangerschaftskomplikation bei Patientinnen mit PCOS und das Risiko, daran zu erkranken, ist in dieser Population ungefähr dreimal höher als bei gesunden Schwangeren. Die frühe Diagnose reduziert die damit verbundenen mütterlichen und kindlichen Komplikationen drastisch. (69,123,136) GDM ist mit fetaler Makrosomie, schwangerschaftsinduziertem Hypertonus (SIH), Präeklampsie und Small-for-Gestation-Age (SGA) Kindern assoziiert. (8)

Eine Schwangerschaft per se verursacht eine Form der IR. Ein GDM entsteht, wenn die Pankreasfunktion nicht ausreicht, um die hormonell bedingte IR in der Schwangerschaft auszugleichen. Frauen mit PCOS sind auf Grund ihrer oft bereits bestehenden IR prädisponiert, ein GDM zu entwickeln. (137)

Die Diagnose erfolgt über einen oralen Glucose Toleranztest (oGTT) in der 24.-28. Schwangerschaftswoche (SSW). Dabei werden der nüchtern Blutzucker Wert (BZ) sowie der Glukosewert eine Stunde und zwei Stunden nach dem Trinken von 75 Gramm Glucose gemessen. Die Diagnose GDM erfolgt nach Empfehlung der International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG) bei Erhöhung mindestens eines Wertes, wobei die Grenzwerte folgendermaßen definiert werden (138):

- nüchtern BZ > 92 mg/dL (5,1 mmol/L)
- 1h > 180 mg/mL (10 mmol/L)
- 2h > 153 mg/dL (8,5mmol/L)

Kollmann et al. zeigten in einer retrospektiven Datenanalyse ein zehnfach erhöhtes Risiko für Frauen mit PCOS an GDM zu erkranken (OR=10,91; 95% CI=6,02-20,72). In den analysierten PCOS Subgruppen nach Phänotyp gab es keine Unterschiede der Prävalenz. (139) Kjerulff et al. fanden in einer großen Metaanalyse mit 2544 PCOS Patientinnen und 89848 Kontrollpatientinnen eine fast dreifach höhere Prävalenz in der Gruppe der PCOS Patientinnen (OR=2,82; 95% CI=1,93-4,10). (136) Lynn et al. konnten ebenfalls ein höheres Risiko in der PCOS Gruppe zeigen (OR=15; 95% CI=1,35-7,33). (130)

Eine Metaanalyse über die Verwendung von Metformin über die gesamte Schwangerschaft zeigte keine signifikante Reduktion des GDM. (136)

#### **1.10.5. Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus und Präeklampsie**

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie ist definiert als systolische Blutdruckwerte > 140 mmHg oder diastolische Werte < 90 mmHg ohne Proteinurie (> 0,3 Gramm Protein im 24h-Harn oder ++ positiver Urinstreifentest) oder andere Zeichen der Präeklampsie (Wachstumsrestriktion, Thrombopenie, Oligurie, Anstieg der Leberwerte) nach der 20. Schwangerschaftswoche. (137)

Drei große Metaanalysen fanden ein drei- bis vierfach gesteigertes Risiko für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bei Patientinnen mit PCOS.

Frauen mit PCOS haben weiterführend ein drei- bis viermal höheres Risiko, im Laufe der Schwangerschaft eine Präeklampsie zu entwickeln. Parität, Mehrlingsschwangerschaften und BMI dürften in der Entstehung der Präeklampsie jedoch eine entscheidende Rolle spielen. (69,123,136,140)

### **1.10.6. Mehrlingsschwangerschaft**

Mehrlingsschwangerschaften sind die Hauptursache der perinatalen Morbidität nach assistierter Reproduktion unter besonderer Beachtung anovulatorischer PCOS Patientinnen. Das höchste geburtshilfliche Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft besteht in der Frühgeburtslichkeit dieser Schwangerschaften mit einer Prävalenz von 11% bei Zwillingen, 36% bei Drillingen und 67% bei Vierlingen im Vergleich zu 2% bei Einlingsschwangerschaften in Amerika. Reproduktionsmedizinische Behandlungen sind mit einer höheren Rate an Mehrlingsschwangerschaften assoziiert. (123,141)

Nach der Stimulation mit CC liegt die Prävalenz bei weniger als 10%. Nach einer Follikelstimulation mit Gonadotropinen in konventioneller Dosierung von 150 IU ab Therapiebeginn beträgt das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft 36%. Dieses hohe Risiko konnte mit der Etablierung des Low Dose Regime auf < 6% gesenkt werden. Um das Risiko weiter zu senken, sollte der Zyklus bei mehr als zwei Follikeln > 14 mm in der Follikulometrie abgebrochen werden und im Rahmen einer IVF ein Single-Embryo-Transfer bevorzugt werden. (53)

## 2. Material und Methoden

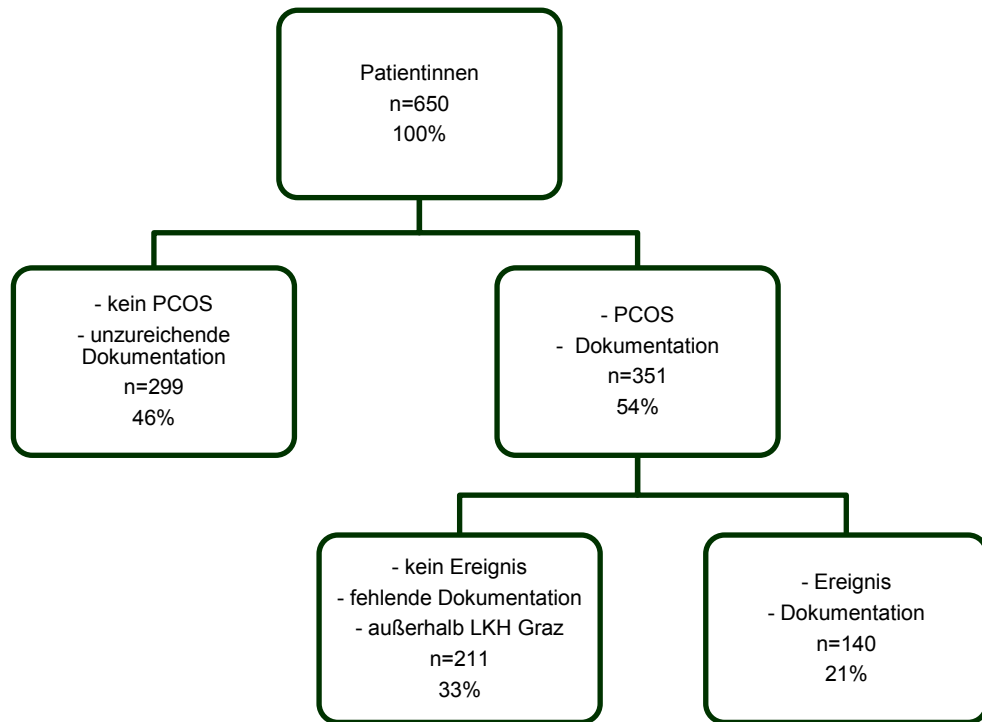
### 2.1. Zusammensetzung des Patientinnenkollektivs

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 650 Frauen, welche im Zeitraum von August 1998 bis Februar 2017 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden, analysiert. Das erste analysierte Kollektiv stellt Daten von 247 Patientinnen in einer bereits bestehenden Datenbank dar, welche bereits in vorangegangenen Studien ausgewertet wurden. Die Frauen dieses Kollektivs sind PCOS Patientinnen, welche im Zeitraum von August 1998 bis März 2012 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden.

Das zweite untersuchte Patientinnenkollektiv setzt sich aus 403 Frauen zusammen, welche im Zeitraum von März 2012 bis Februar 2017 am Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz vorstellig und behandelt wurden und bei Eintreten einer Schwangerschaft bis spätestens 28.02.2017 entbunden haben.

Von 650 untersuchten Patientinnen wurden 299 Patientinnen aufgrund fehlender PCOS Diagnose oder fehlender Datendokumentation für die Nachvollziehbarkeit der Diagnose nicht weiter analysiert. Von den 351 Patientinnen mit nachvollziehbarem PCOS wurden weitere 211 wegen fehlender Dokumentation wichtiger Daten zum Outcome in den verwendeten Dokumentationssystemen bzw. Dokumentation in einem anderen Krankenhaus von weiteren Analysen ausgeschlossen. 140 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien und konnten in die Datenanalyse eingeschlossen werden.

In Abb.3 ist die Datenrekrutierung visuell dargestellt.



**Abbildung 3: Ein- bzw. Ausschluss der Daten**

## **2.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

### **2.2.1. Einschlusskriterien**

- Patientinnen mit einem Mindestalter von 18 Jahren bei Einschluss in die Studie bis zum Ende der fertilen Lebensphase
- Diagnose PCOS laut Rotterdam Consensus
- biochemischer Hyperandrogenismus, definiert durch erhöhte Konzentration mindestens eines der folgenden Laborparameter:
  - DHEAS > 2,75 mcg/mL
  - Androstendion > 3,1 ng/mL
  - freies Testosteron > 3,1 pg/mL
  - gesamt Testosteron > 0,77 ng/mL
- vollständige Dokumentation der erfüllten Diagnosekriterien
- Schwangerschaft/OHSS/Abort/EUG/Interruptio/IUFT im untersuchten Zeitraum
- Behandlung in der Universitätsfrauenklinik Graz

### **2.2.2. Ausschlusskriterien**

- fehlende Daten für die Diagnose PCOS laut Rotterdam Consensus
- keine Schwangerschaft/OHSS/Abort/EUG/Interruptio/IUFT im untersuchten Zeitraum
- Entbindung nach Juli 2017
- fehlende Daten der Ereignisse

### **2.3. Datenerfassung**

Die Datenerfassung erfolgte aus einer Kennwort gesicherten Datenbank der Gynäkologischen Endokrinologie. Ergänzt wurden diese Daten durch zusätzliche Patientinnendaten aus open-MEDOCS (Steiermärkisches medizinisch-pflegerisches Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk) und PIA/ViewPoint (Schwangerschafts- und Geburtendokumentationsprogramm).

Die erhobenen Daten wurden zu jedem Zeitpunkt vertraulich behandelt.

Ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz liegt vor (29-002 ex 16/17).

## 2.4. Erhobene Parameter

Folgenden Daten wurden aus den genannten Dokumentationssystemen gefiltert und in eine neue Kennwort geschützte Datenbank übertragen.

### Zur Person

- Geburtsdatum
- Alter

### Zum PCOS

- Zyklusanamnese
- Hinweis auf klinischen Hyperandrogenismus
- Hinweis auf biochemischen Hyperandrogenismus
- Sonographiebefund der Ovarien

### Anamnese und Untersuchungen

- Gravidität
- Parität
- vorangegangene
  - Schwangerschaften
  - OHSS
  - Abort
  - EUG
  - Interruptio
  - IUFT
- BMI
- Zuckerstoffwechselstörung
- Hypertonie
- Laborparameter (DHEAS, Androstendion, freies Testosteron, gesamt Testosteron)

### Behandlung und Ereignis

- Behandlungsart (Metformin, Clomifen Citrat, Gonadotropine, IVF)
- L-Thyroxin Gabe
- Konzeption spontan/medikamentös/IVF
- biochemische/klinische Schwangerschaft
- OHSS mit/ohne Eintritt einer Schwangerschaft

- Abort
- EUG
- Interruptio
- IUFT
- Mehrlingsschwangerschaft

## **2.5. Statistische Auswertung**

Es erfolgte eine deskriptive statistische Auswertung.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientinnenkollektiv

Insgesamt konnten 140 PCOS Patientinnen im angegebenen Zeitraum in die Studie eingeschlossen werden. 139 Patientinnen wurden einmal (n=60; 42,9%) oder mehrmals (n=79; 56,4%) schwanger, davon hatten 59 Patientinnen einen oder zwei Aborte (42,1%), zwei Patientinnen (1,4%) hatten mehr als zwei Aborte, sieben (5,0%) eine EUG, neun (6,4%) eine Interruptio, davon zwei aus medizinischen Gründen und zwei Patientinnen (1,4%) erlitten einen IUFT. 13 Patientinnen (9,3%) entwickelten ein OHSS, 12 davon waren schwanger. 171 Schwangerschaften im untersuchten Zeitraum führten zur Geburt eines oder mehrerer Kinder. Unter Berücksichtigung vorangegangener Schwangerschaften gebären 57 Patientinnen (40,7%) ein Kind, 33 (23,6%) entbanden zwei Kinder, 22 Frauen (15,7%) drei Kinder und fünf Frauen (3,6%) vier Kinder.

Die durchschnittliche Anzahl an Kindern pro Frau betrug 1,48. Der Median ist 1.

### 3.2. Alter

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 30,1 Jahre. Die jüngste Patientin war 19 Jahre, die älteste Patientin 39 Jahre alt.

Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Behandlung.

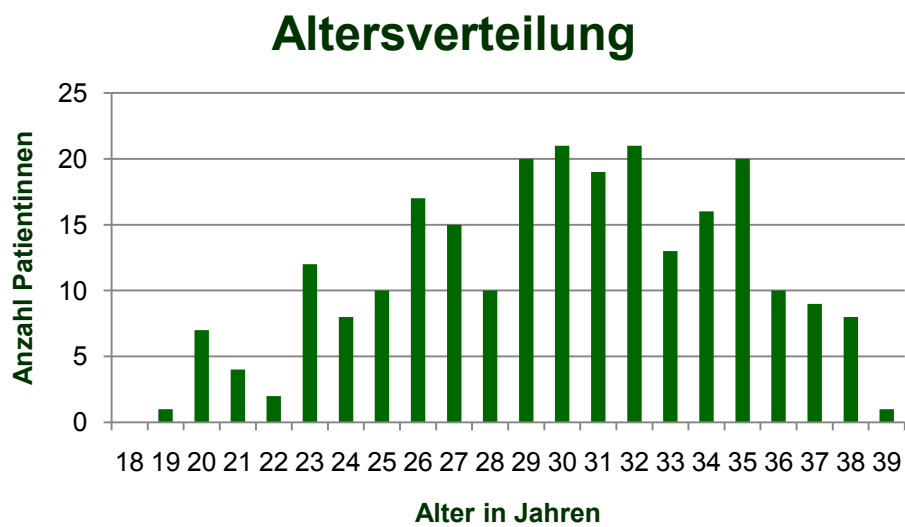


Abbildung 4: Altersverteilung

### 3.3. Body Mass Index

Bei 230 Fällen waren Gewicht bzw. BMI dokumentiert. Mehr als die Hälfte der Patientinnen hatten einen BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$ . Etwas weniger als ein Drittel der Frauen war normalgewichtig mit einem BMI zwischen  $20\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$  und 8,3% waren untergewichtig mit einem BMI  $< 19,9 \text{ kg/m}^2$ .

In Tabelle 2 und 3 sowie den Abbildungen 5 und 6 wurden die BMI-bezogenen Daten veranschaulicht.

BMI	Anzahl	Prozent
unter 19,9	19	8,3%
20 bis 24,9	73	31,7%
25 bis 29,9	41	17,4%
30 bis 34,9	56	24,3%
35 bis 39,9	29	12,6%
über 40	13	5,7%

Tabelle 2: BMI Verteilung

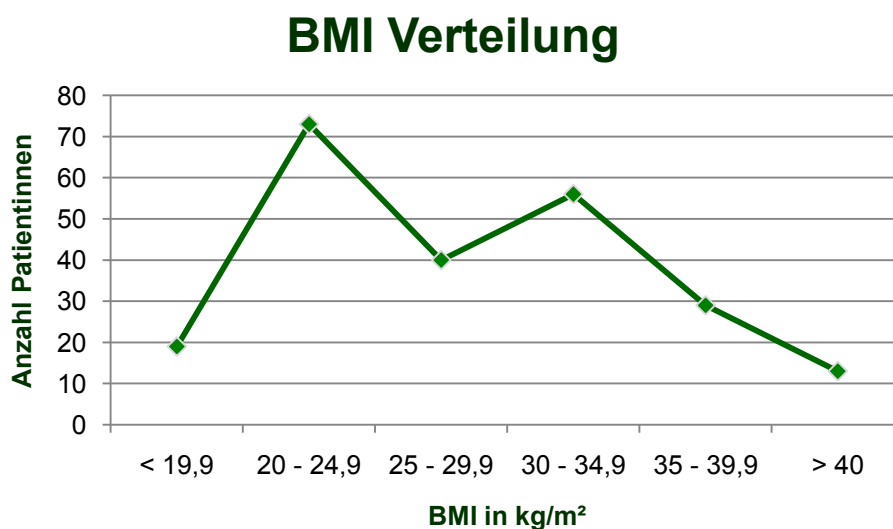
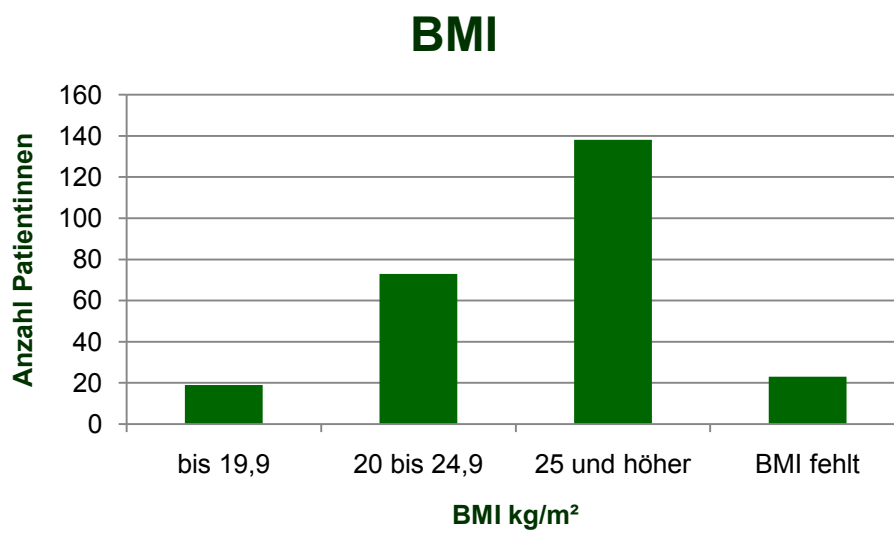


Abbildung 5: BMI Verteilung

BMI	Anzahl	Prozent
bis 19,9	19	8,3%
20 bis 24,9	73	31,7%
25 und höher	138	60,0%

**Tabelle 3: BMI Gruppen**



**Abbildung 6: BMI Gruppen**

### 3.4. Konzeptionsart

#### 3.4.1. Spontane Empfängnis

Unter den im angegebenen Zeitraum untersuchten Patientinnen wurde bei 21 Frauen (15,0%) eine spontane Empfängnis dokumentiert. Die jüngste Patientin war 20 Jahre, die älteste Patientin 38 Jahre alt. Eine Patientin (5,3%) fiel in die Gruppe der Untergewichtigen mit einem BMI < 19,9 kg/m<sup>2</sup>, vier (5,5%) waren normalgewichtig mit einem BMI von 20-24,9 kg/m<sup>2</sup> und 14 Patientinnen (10,1%) übergewichtig mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>. Bei drei Patientinnen (14,3%) fehlten Angaben zum BMI. Die Patientinnen-Verteilung in den Alters- bzw. BMI-Gruppen wird in Abbildung 7 und Abbildung 8 dargestellt.

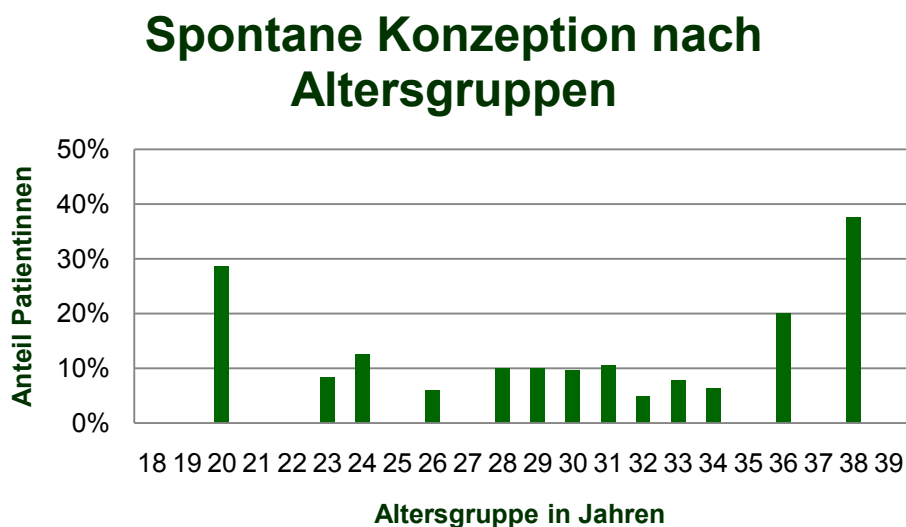


Abbildung 7: Spontane Konzeption nach Altersgruppen

## Spontane Konzeption nach BMI

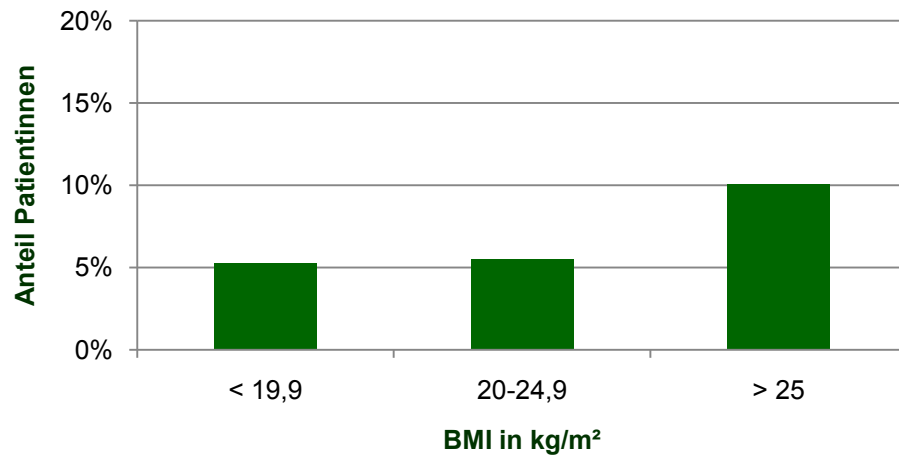


Abbildung 8: Spontane Konzeption nach BMI Gruppen

### 3.4.2. Konzeption unter Clomiphen Citrat

Unter den im angegebenen Zeitraum untersuchten Patientinnen wurden 20 Frauen (14,3%) unter Clomiphentherapie schwanger. Die jüngste Patientin war 24 Jahre, die älteste Patientin 39 Jahre alt. Eine Patientin (5,3%) aus der Gruppe der Untergewichtigen mit einem BMI < 19,9 kg/m<sup>2</sup>, sieben (9,6%) der Normalgewichtigen mit einem BMI von 20-24,9 kg/m<sup>2</sup> und neun übergewichtige Patientinnen (6,5%) mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>. Bei drei Patientinnen (15,0%) wurden keine Daten bezüglich des BMI dokumentiert. Die Patientinnen-Verteilung auf die Alters- bzw. BMI-Gruppen wird in Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt.

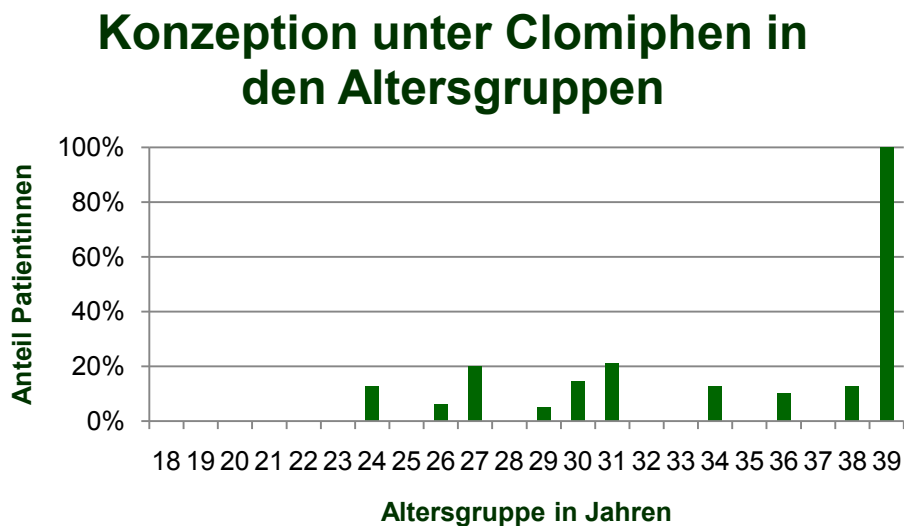


Abbildung 9: Konzeption unter Clomiphen in den Altersgruppen

## Konzeption unter Clomiphen nach BMI

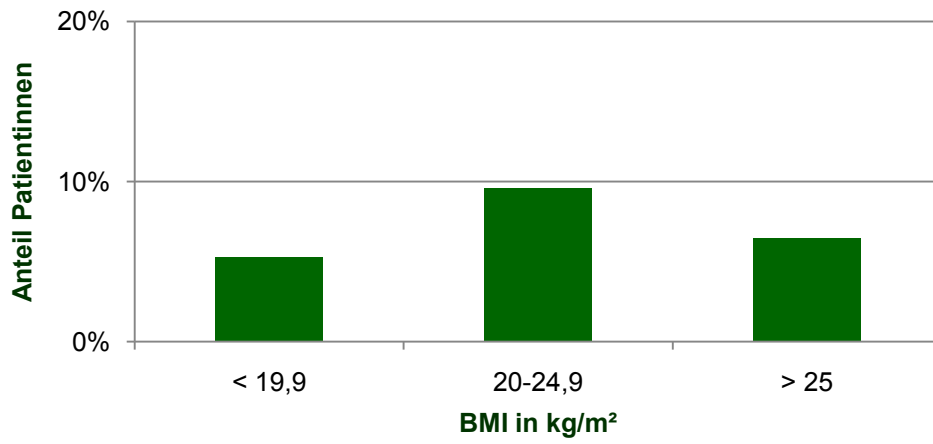


Abbildung 10: Konzeption unter Clomiphen in den BMI Gruppen

### 3.4.3. Gonadotropine

Unter den untersuchten Patientinnen wurden zehn Frauen (7,1%) unter Gonadotropintherapie schwanger. Die jüngste Patientin war 25 Jahre, die älteste 34 Jahre alt. Aus der Gruppe der Untergewichtigen mit einem BMI < 19,9 kg/m<sup>2</sup> wurde keine Patientin (0,0%), aus der Gruppe der Normalgewichtigen mit einem BMI von 20-24,9 kg/m<sup>2</sup> drei Patientinnen (4,1%) und aus der Gruppe der Übergewichtigen mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> sechs Patientinnen (4,3%) unter Gonadotropinmedikation schwanger. Bei einer Patientin (10,0%) fehlten Angaben zum BMI in der Datenbank.

Bei vier Patientinnen (2,8%) fand sich in der Datenbank die Therapiebezeichnung "Hormontherapie" ohne eine genaue Angabe der verwendeten Wirkstoffe. Die jüngste Patientin war 24 Jahre, die älteste Patientin 39 Jahre alt. Keine Patientin war untergewichtig mit einem BMI < 19,9 kg/m<sup>2</sup> bzw. normalgewichtig mit einem BMI von 20-24,9 kg/m<sup>2</sup>. Alle vier Patientinnen fielen in die Kategorie Übergewicht mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> (3%).

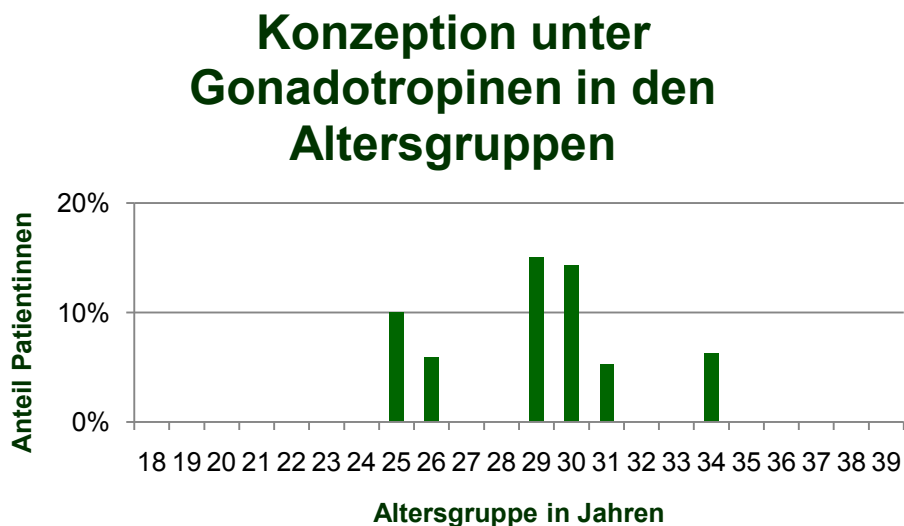


Abbildung 11: Konzeption unter Gonadotropinen in den Altersgruppen

## Konzeption unter Gonadotropinen in den BMI Gruppen

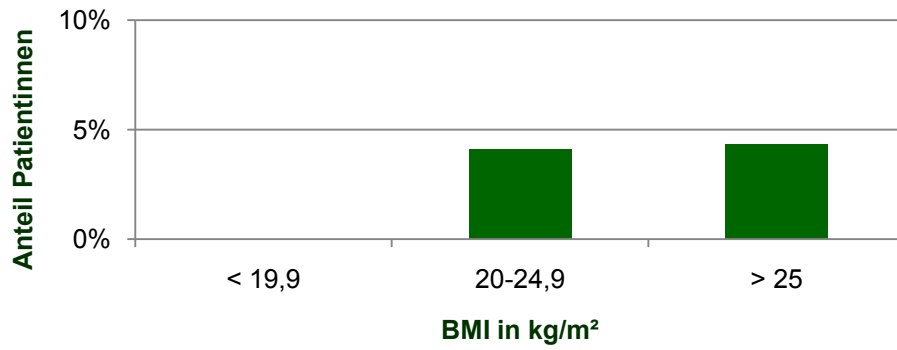


Abbildung 12: Konzeption unter Gonadotropinen in den BMI Gruppen

### 3.4.4. In Vitro Fertilisation

46 Frauen (32,6%) wurden mit Hilfe einer IVF schwanger. Die jüngste Patientin war 23 Jahre, die älteste Patientin 39 Jahre alt. Unter den Untergewichtigen mit einem BMI < 19,9 kg/m<sup>2</sup> wurden acht Patientinnen (42,1%), unter den Normalgewichtigen mit einem BMI von 20-24,9 kg/m<sup>2</sup> 22 Frauen (30,1%) und unter den übergewichtigen Patientinnen mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> 14 (10,1%) nach IVF schwanger. Bei drei Patientinnen (6,5%) fehlten Angaben zum BMI in der Datenbank. In vier Fällen wurde eine ICSI durchgeführt. In Abbildung 13 und Abbildung 14 werden diese Verteilungen dargestellt.

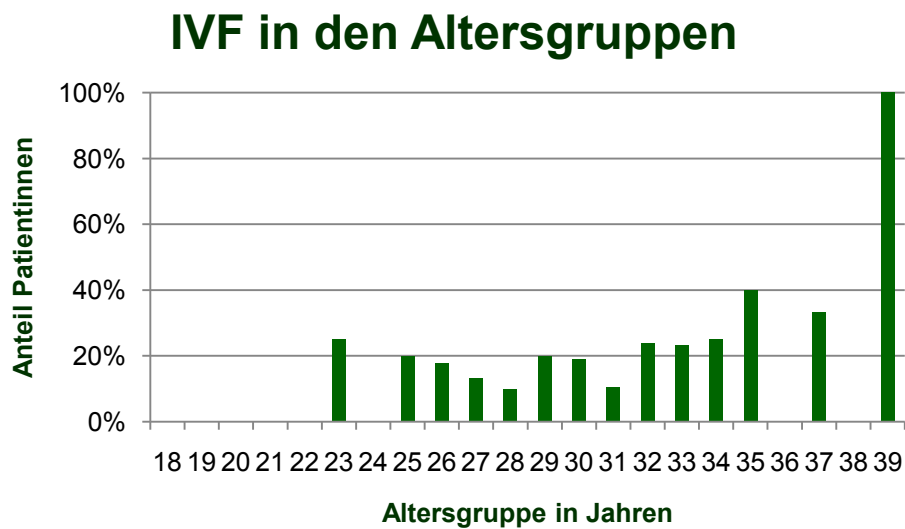


Abbildung 13: IVF in den Altersgruppen

## IVF in den BMI Gruppen

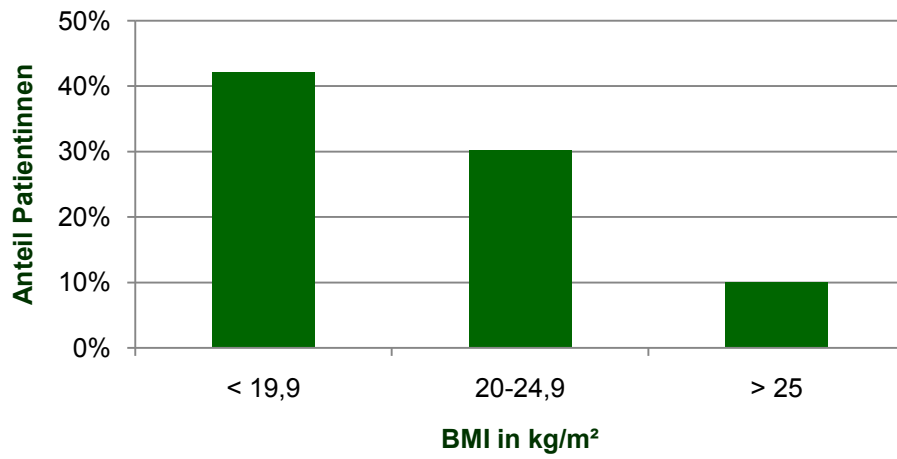


Abbildung 14: IVF in den BMI Gruppen

### 3.5. Ovarielles Hyperstimulationssyndrom

Im untersuchten Patientinnenkollektiv erlitten 13 Patientinnen (9,2%) ein- oder mehrfach ein ovarielles Überstimulationssyndrom. Insgesamt kam es zu 15 OHSS Fällen, die durchschnittliche OHSS Zahl pro Patientin betrug somit 1,15.

In sechs Fällen trat das OHSS in dem Zyklus auf, aus dem eine gesunde Schwangerschaft hervorging, in fünf OHSS Fällen erlitten die Patientinnen im selben Zyklus einen Abort und in vier Fällen kam es zu keinem Schwangerschaftseintritt.

#### 3.5.1. OHSS und Alter

In Abbildung 15 ist die Anzahl der OHSS Fälle nach Altersgruppen geordnet graphisch dargestellt.

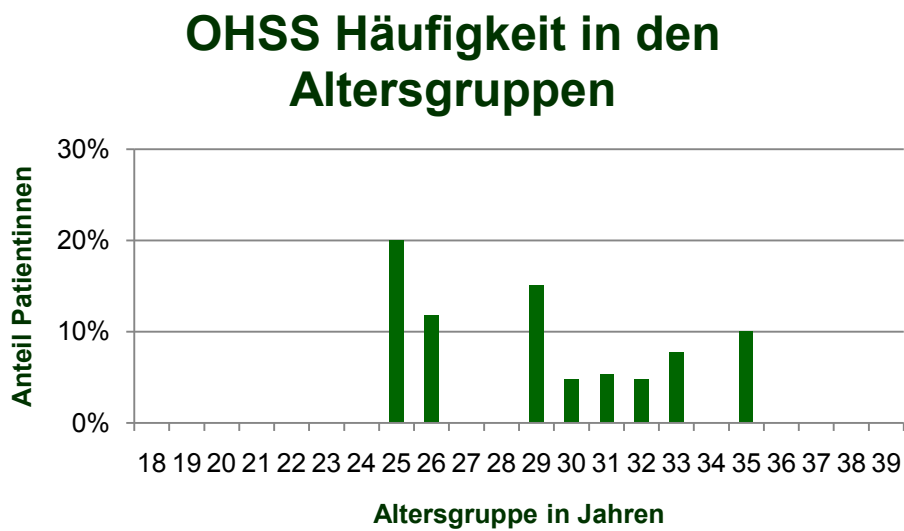


Abbildung 15: OHSS Häufigkeit in den Altersgruppen

### 3.5.2. OHSS und BMI

Betrachtet man die Häufigkeit der Überstimulationen nach BMI Gruppen geordnet, so zeigt sich, dass unter den Normalgewichtigen mit einem BMI von 20-24,9 kg/m<sup>2</sup> 11,0% (n=8) und unter den Übergewichtigen mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> 2,9% der Frauen (n=4) ein OHSS entwickelten. In der Gruppe der untergewichtigen Frauen mit einem BMI < 19,9 kg/m<sup>2</sup> war keine Frau (0,0%) betroffen. Bei einer betroffenen Frau waren keine BMI Daten dokumentiert (7,7%). Diese Verteilung wird in Abbildung 16 veranschaulicht.

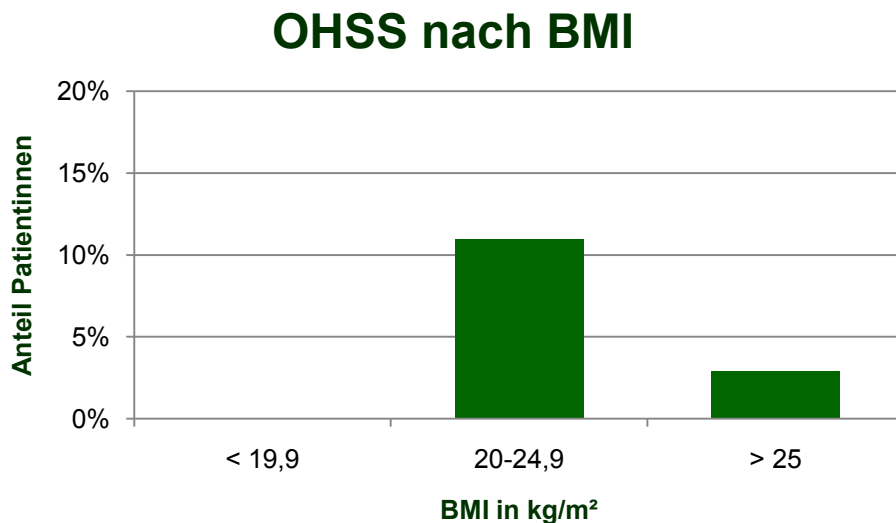


Abbildung 16: OHSS Häufigkeit in den BMI Gruppen

### 3.5.3. OHSS und Stimulationsart

Bei elf der 13 Patientinnen (84,6%) wurde die Stimulationsart in den zur Datenrekrutierung verwendeten Dokumentationssystemen aufgezeichnet. Unter Gonadotropintherapie entwickelten vier Frauen (40,0%) und nach "IVF ohne genauere Medikamentenangabe" sechs Patientinnen (13,0%) ein OHSS. Unter Clomiphentherapie trat keine Überstimulation auf (0,0%).

### 3.5.4. OHSS, Hyperinsulinämie und Hypertonie

Unter den Patientinnen welche an einer Zuckerstoffwechselstörung litten, entwickelten zwei Patientinnen ein OHSS (1,8%). In der Gruppe der Hypertonie-Patientinnen kam es zu einem OHSS Fall (2,9%). Keine der Patientinnen hatte beide Erkrankungen. Bei zehn Patientinnen (66,7%) wurden entweder keine Daten diesbezüglich gefunden oder sie hatten weder Hypertonie noch eine Hyperinsulinämie.

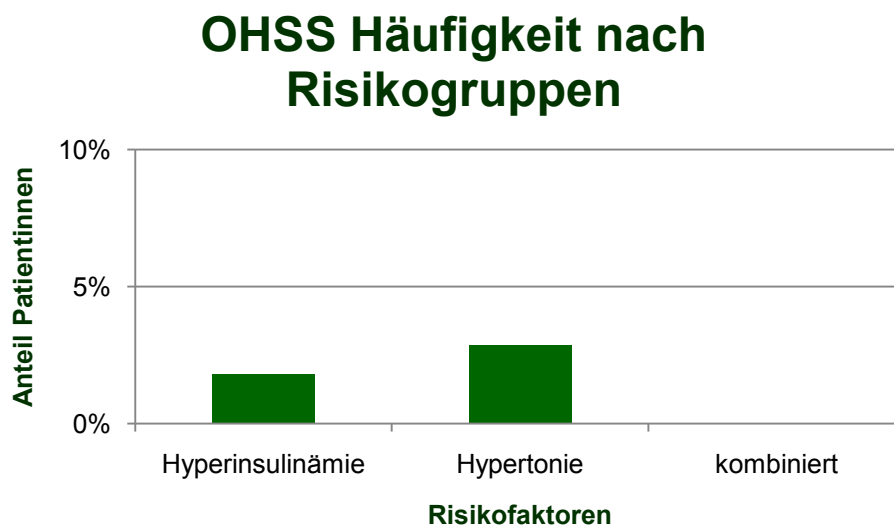


Abbildung 17: OHSS Häufigkeit nach Risikogruppen

### 3.6. Abort

Insgesamt kam es zu 86 Fehlgeburten bei 59 Patientinnen (42,1%). Durchschnittlich kam es zu 1,45 Aborten pro Patientin mit Fehlgeburt. Aborte, welche bereits vor der Erstvorstellung an der Ambulanz für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin stattfanden, wurden - um die Gravidität und Parität nicht zu verfälschen - in die Gesamtabortzahl miteinbezogen.

#### 3.6.1. Abort und Alter

Bei 66 Aborten (76,7%) fand sich eine Dokumentation des mütterlichen Alters zum Zeitpunkt der Fehlgeburt. In Abbildung 15 ist die Verteilung der Abort-Fälle nach Altersgruppen geordnet graphisch dargestellt.



Abbildung 18: Aborthäufigkeit in den Altersgruppen

### 3.6.2. Abort und BMI

Bei insgesamt 63 Fehlgeburten (73,3%) fanden sich BMI Daten der Frauen zum Zeitpunkt des Aborts in den verwendeten Dokumentationssystemen.

Betrachtet man die Häufigkeit des Auftretens einer Fehlgeburt nach BMI Gruppen geordnet, so zeigt sich, dass unter den Normalgewichtigen mit einem BMI von 20-24,9 kg/m<sup>2</sup> 16 Patientinnen (21,9%) einen Abort erlitten. 31,7% (n=44) der Übergewichtigen mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> und drei Patientinnen (15,8%) mit Untergewicht bei einem BMI < 19,9 kg/m<sup>2</sup> waren ebenfalls betroffen. Diese Verteilung wird in Abbildung 19 veranschaulicht.

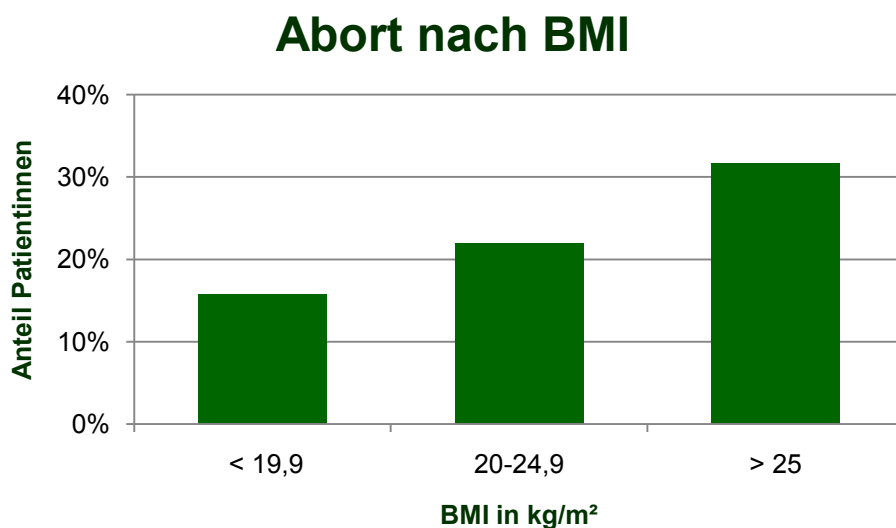


Abbildung 19: Aborthäufigkeit in den BMI Gruppen

### 3.6.3. Abort und Schwangerschaftswoche

Angaben über die Schwangerschaftswoche, in der ein Abort eintrat, waren in 64 Fällen dokumentiert. Zwei Drittel aller mit Wochenangabe dokumentierten Fehlgeburten (67,2%, n=43) fanden vor der 12. Schwangerschaftswoche statt, wohingegen 32,8% (n=21) nach der 12. Schwangerschaftswoche auftraten. In Abbildung 20 ist diese Verteilung veranschaulicht.

#### SSW bei Abort

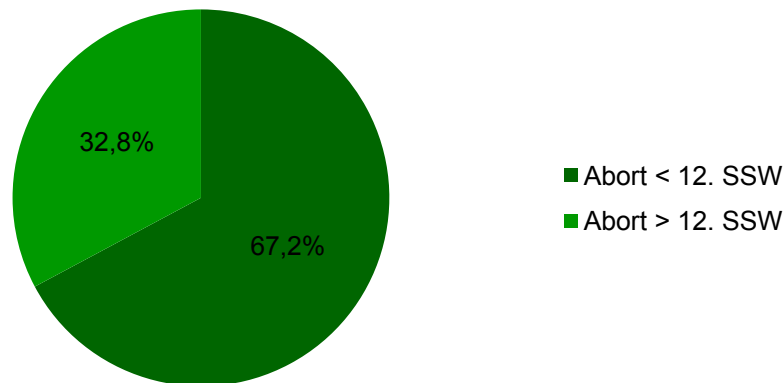


Abbildung 20: SSW bei Abort

### 3.6.4. Stimulationsart

Bei 32 der 86 Aborte (37,2%) wurde die Stimulationsart aufgezeichnet. 12 der 59 Frauen (20,3%) erlitten mehrere Aborte, von denen jedoch jeweils nur einer mit Stimulationsart dokumentiert wurde. Unter den Patientinnen, welche spontan schwanger wurden, erlitten 12 Frauen (54,5%) eine Fehlgeburt. Sieben Patientinnen (35,0%) wurden mit Clomiphen Citrat behandelt und drei Frauen erhielten Gonadotropine (30,0%). Bei zehn Patientinnen fand sich die Information "IVF" ohne genauere Medikamentenangabe (21,7%).

### 3.6.5. Abort, Hyperinsulinämie und Hypertonie

34 der Patientinnen mit Zuckerstoffwechselstörung (30,6%), 15 der Patientinnen mit Hypertonie (42,9%) und fünf der Patientinnen, die sowohl an einer Zuckerstoffwechselstörung als auch Hypertonie litten (19,2%), hatten eine Fehlgeburt. Dieses Verteilungsmuster ist in Abbildung 21 veranschaulicht.

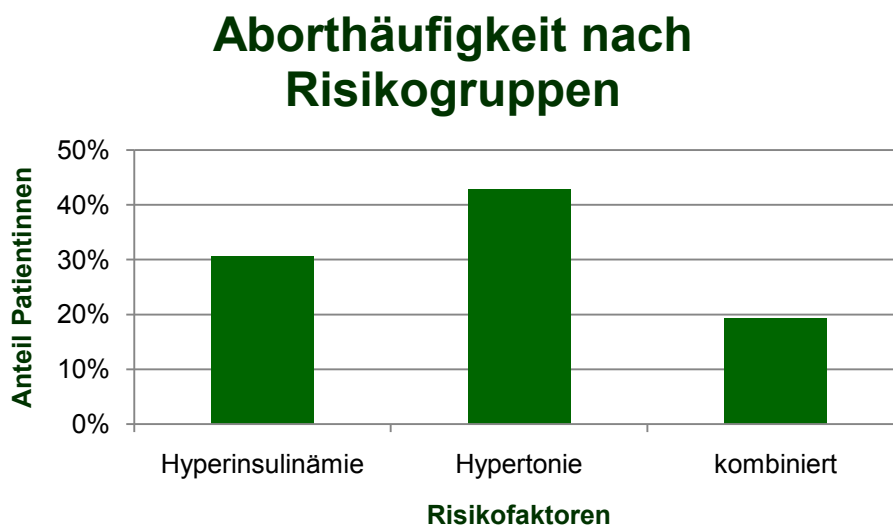


Abbildung 21: Aborthäufigkeit nach Risikogruppen

### 3.6.6. HabitueLLer Abort

Unter den 59 Patientinnen, welche einen Abort erlitten, hatten zwei Patientinnen ein habituelles Abortgeschehen mit drei bzw. vier Fehlgeburten. Eine Patientin war normalgewichtig mit einem BMI von 24,3 kg/m<sup>2</sup>, die zweite Patientin übergewichtig mit einem BMI von 27,3 kg/m<sup>2</sup>. Die übergewichtige Patientin litt zudem zusätzlich an einer Hyperinsulinämie.

### 3.7. Extrauterine Schwangerschaft

In der untersuchten Population traten sieben extrauterine Schwangerschaften (2,8%) bei sieben Patientinnen (5,0%) auf.

#### 3.7.1. EUG und Alter

Die Häufigkeit einer extrauterinen Schwangerschaft in den einzelnen Altersgruppen wird in Abbildung 22 graphisch dargestellt.

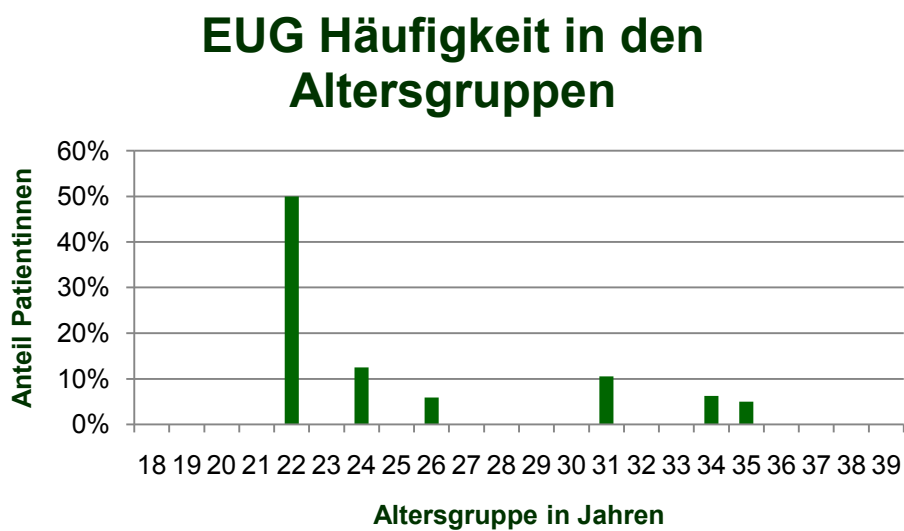


Abbildung 22: EUG Häufigkeit in den Altersgruppen

### 3.7.2. EUG und BMI

Betrachtet man die Häufigkeit der extrauterinen Schwangerschaften nach BMI Gruppen geordnet, so zeigt sich, dass unter den Übergewichtigen bei einem BMI  $>25 \text{ kg/m}^2$  vier Patientinnen (2,9%) und unter den Normalgewichtigen bei einem BMI von  $20\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$  zwei Patientinnen (2,7%) betroffen waren. Diese Verteilung wird in Abbildung 23 veranschaulicht.

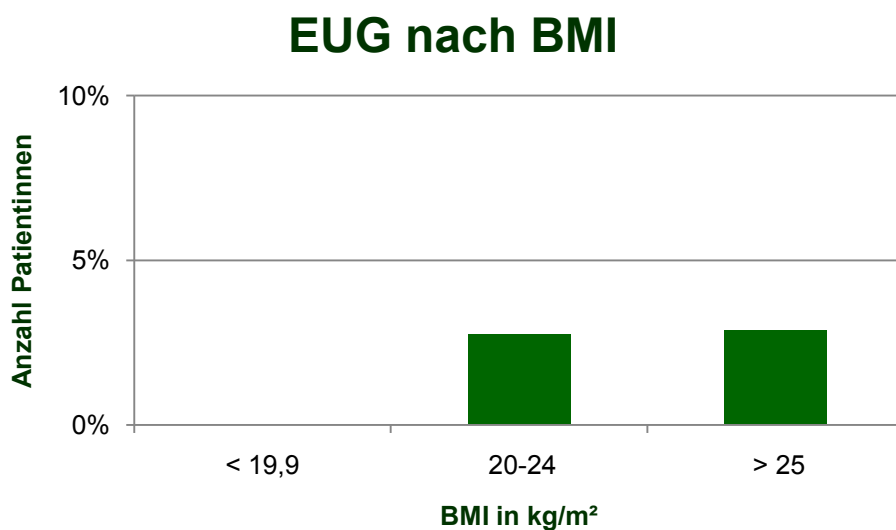


Abbildung 23: EUG Häufigkeit in den BMI Gruppen

### 3.7.3. EUG und Stimulationsart

Bei vier Patientinnen (57,1%) wurde die Art der Stimulation dokumentiert. Eine extrauterine Schwangerschaft wurde bei zwei der Patientinnen (10,0%), welche Clomiphen Citrat erhielten, einer Patientin nach IVF (2,2%) ohne genauere Angabe der verwendeten Medikation und einer Patientin, welche spontan schwanger wurde (4,5%), festgestellt. Bei drei Frauen (42,9%) fehlten die Angaben zur Konzeption.

### 3.7.4. EUG, Hyperinsulinämie und Hypertonie

Fünf der Patientinnen mit Zuckerstoffwechselstörung (4,5%), zwei der Patientinnen mit Hypertonie (5,7%) und zwei der Patientinnen, die sowohl an einer Zuckerstoffwechselstörung als auch Hypertonie litten (7,7%), hatten eine EUG. Abbildung 24 veranschaulicht diese Daten graphisch.

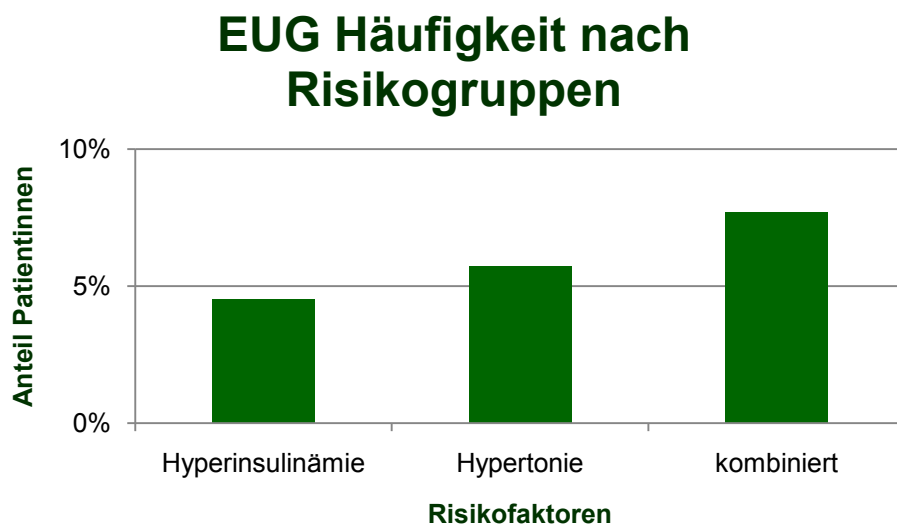


Abbildung 24: EUG Häufigkeit nach Risikogruppen

### **3.8. Interruptio und Intrauteriner Fruchttod**

Bei neun der untersuchten Patientinnen wurde die Schwangerschaft vorzeitig beendet. Eine Interruptio wurde aufgrund eines Exencephalus, eine weitere aufgrund eines Hydrops fetalis vorgenommen. Über die Indikation für die sieben weiteren Abbrüche waren keine Angaben in den untersuchten Datenbanken ersichtlich.

Bei zwei Feten kam es zu einem Intrauterinen Fruchttod. Ein männlicher Fetus im Rahmen einer diamnioten, dichorialen Geminischwangerschaft nach IVF verstarb aufgrund eines Herzfehlers und einer Nierenagenesie. Die Schwangerschaft wurde in der 34. SSW per primärer Sectio beendet, das zweite Zwillingsskind (weiblich) überlebte.

Der zweite IUFT, eines ebenfalls männlichen Fetus, fand in der 34. SSW statt. Nähere Angaben sind nicht dokumentiert.

### 3.9. Mehrlingsschwangerschaften

Es kam zu zehn Zwillingschwangerschaften (5,9%) und einer Drillingschwangerschaft (0,6%) bei insgesamt 169 Schwangerschaften mit Lebendgeburten, die im untersuchten Zeitraum eintraten.

Bei sieben der elf Mehrlingsschwangerschaften (63,6%) wurde die genaue Form in den untersuchten Dokumentationssystemen festgehalten. Zwei der zehn Geminischwangerschaften (20,0%) waren monochorial diamniot, fünf Geminischwangerschaften (50,0%) dichorial diamniot.

### 3.10. Mehrlingsschwangerschaften und Alter

Die Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften waren zwischen 23 und 35 Jahre alt. Die Patientin, welche Drillinge erwartete, war 28 Jahre alt. In Abbildung 25 ist die Altersverteilung graphisch dargestellt.



Abbildung 25: Mehrlingsschwangerschaften in den Altersgruppen

### 3.10.1. Mehrlingsschwangerschaften und BMI

Betrachtet man die Häufigkeit des Auftretens einer Mehrlingsschwangerschaft nach BMI Gruppen geordnet, so zeigt sich, dass es unter den Normalgewichtigen mit einem BMI von 20-24,9 kg/m<sup>2</sup> bei drei Patientinnen (4,1%) zu einer Mehrlingsschwangerschaft kam. 3,6% (n=5) der Übergewichtigen mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> und drei Patientinnen (15,8%) mit Untergewicht bei einem BMI < 19,9 kg/m<sup>2</sup> wurden ebenfalls mit Mehrlingen schwanger. Diese Verteilung wird in Abbildung 26 veranschaulicht.

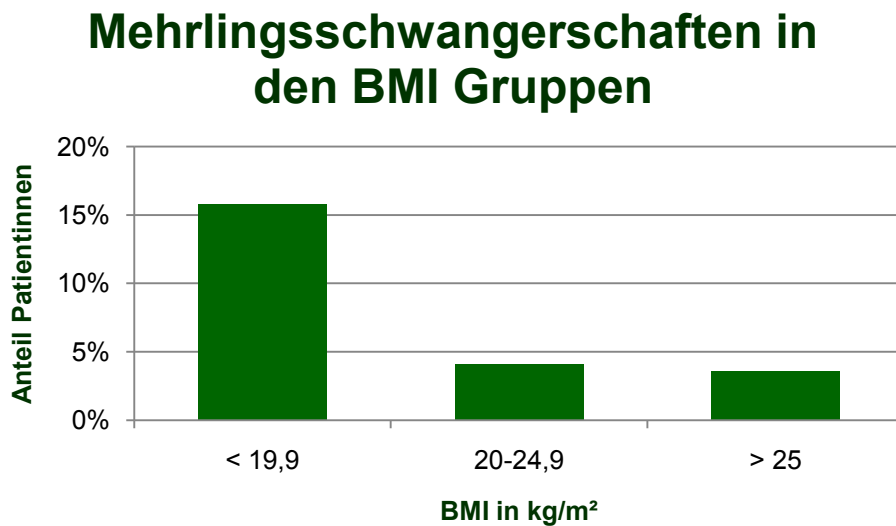


Abbildung 26: Mehrlingsschwangerschaften in den BMI Gruppen

### 3.10.2. Mehrlingsschwangerschaft und Stimulationsart

Bei neun Patientinnen (81,8%) wurde die Art der Konzeption dokumentiert. Eine der mit Gonadotropinen stimulierten Frauen (10,0%) sowie acht der Patientinnen nach IVF (17,4%) wurden mit Mehrlingen schwanger. Bei zwei Frauen (18,2%) fehlten die Angaben zur Konzeption.

### **3.11. Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus, Gestationsdiabetes mellitus und Präeklampsie**

Bei den analysierten Schwangerschaften gab es bei drei Patientinnen Daten zu einem schwangerschaftsassozierten Bluthochdruck, bei 28 Patientinnen wurde ein Gestationsdiabetes mellitus dokumentiert und fünf Patientinnen litten an Präeklampsie.

### **3.12. Kindliches Outcome**

#### **3.12.1. Geschlecht**

Im beobachteten Zeitraum wurden die Daten von insgesamt 169 Lebendgeburten mit 180 Kindern in den verwendeten Dokumentationssystemen erfasst. Davon waren 86 Neugeborene Mädchen und 93 Knaben. Bei einem Kind wurde das Geschlecht nicht dokumentiert.

#### **3.12.2. Geburtsgewicht**

Das Geburtsgewicht in Gramm lag zwischen 500 und 4950. Der Mittelwert lag bei 3155 Gramm.

#### **3.12.3. Geburtsmodus**

80 Kinder (44,0%) wurden spontan vaginal entbunden. In 36 Fällen (19,8%) wurde eine primäre Sectio cesarea durchgeführt. 44 Mal (24,2%) musste die Entbindung sekundär mittels Sectio cesarea vorgenommen werden. Keines der Kinder wurde mit Forceps vaginal-operativ entbunden, 22 Kinder (12,1%) wurden mit Hilfe einer Vakuumextraktion geboren.

#### **3.12.4. Intensivpflicht, Fehlbildungen und perinatale Mortalität**

Im untersuchten Zeitraum wiesen zwei Feten Fehlbildungen (Nierenagenesie, Herzfehler) auf, beide Male kam es zu einem IUFT. 16 Neugeborene mussten nach der Geburt auf die pädiatrische Intensivstation verlegt werden.

## 4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden Schwangerschaftskomplikationen und das Schwangerschaftsoutcome bei PCOS Patientinnen, welche im Zeitraum von August 1998 bis Februar 2017 an der Ambulanz für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz vorstellig und behandelt wurden, untersucht. Hauptoutcomeparameter waren frühe Komplikationen während der Kinderwunschbehandlung bzw. im Verlauf der Schwangerschaft. Nebenoutcomeparameter waren Konzeptionsart, Schwangerschaftsverlauf sowie kindliche Parameter.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen dieser Analyse betrug 30,1 Jahre und ist somit repräsentativ für eine Endokrinopathie im reproduktiven Alter.

Im untersuchten Kollektiv waren 60,2% der Patientinnen übergewichtig mit einem BMI > 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Diese Zahl entspricht der Anzahl an übergewichtigen PCOS Patientinnen in der Literatur. Roos et al. beschreiben beispielsweise eine Prävalenz von 60,6% für Adipositas bei PCOS Patientinnen (142).

In der vorliegenden Studie benötigten 57,2% (n=80) der Patientinnen reproduktionsmedizinische Hilfe für eine Empfängnis (14,3% n=20 Clomiphen Citrat; 7,1% n=10 Gonadotropine; 2,9% n=4 Hormontherapie ohne Definition; 30% n=42 IVF; 2,9% n=4 ICSI). Bei 15,7% (n=20) der Frauen wurde eine spontane Konzeption dokumentiert. Joham et al. berichten in einer 2015 veröffentlichten Arbeit über 62% Hormonbehandlungen und 23% IVF Behandlungen bei PCOS Patientinnen mit Kinderwunsch (143). Zusätzlich wird die Prävalenz der Infertilität bei Patientinnen mit PCOS in der Literatur mit bis zu 70% angegeben (43). Aufgrund der retrospektiven Analyse konnten in der vorliegenden Arbeit nur bei 72,86% (n=100) der Patientinnen Daten über die Stimulationsart dokumentiert und analysiert werden.

Bei 9,3% (n=13) der Patientinnen trat ein OHSS ohne genauere Definition des Schweregrades auf. Diese Zahl ist höher als die in der aktuellen Studienlage

beschriebene, laut der die Inzidenz eines moderaten OHSS zwischen 3-6% und die eines schweren OHSS bei 0,1-3% liegt. Ein möglicher Grund dafür ist die Funktion des Universitätsklinikums Graz als Zentrumspital und somit die Zuweisung und Behandlung von OHSS Patientinnen aus anderen Kinderwunsch-Instituten. Junge, schlanke Frauen hatten in der oben erwähnten Studie mit einer Inzidenz von bis zu 20% ebenfalls ein höheres Risiko ein OHSS zu entwickeln (119). Das entspricht den Ergebnissen dieser Analyse, die eine Häufung des OHSS mit 20,0% (n=2) in der Gruppe der 25-jährigen zeigte. Bezogen auf den BMI trat ein OHSS ebenfalls öfter bei normalgewichtigen Patientinnen (11,0%; n=8) als bei übergewichtigen Patientinnen (2,9%; n=4) auf.

33,9% (n=86) aller Ereignisse bei 42,1% (n=59) der Patientinnen führten zu einer Fehlgeburt. Diese Zahl ist vergleichbar mit der Anzahl an Aborten bei PCOS Patientinnen bei Sterling et al. 2016, welche über eine Abortrate von 33,5% bei biochemischen Schwangerschaften und 11,0% bei klinischen Schwangerschaften schreiben (130).

31,7% (n=44) der übergewichtigen Patientinnen, 21,9% (n=16) der Normalgewichtigen und 15,8% (n=3) der Untergewichtigen erlitten einen Abort. Wang et al. 2001 sprachen in einer Studie ebenfalls über eine Assoziation von Übergewicht und Aborthäufigkeit (132).

Zwei Drittel (67,2%, n=43) der mit Gestationswoche dokumentierten Fehlgeburten (n=64) fanden vor der 12. Schwangerschaftswoche, 32,8% (n=21) der Aborte nach der 12. Schwangerschaftswoche statt. Ammon Avalos et al. 2012 untersuchten das Abortrisiko nach Gestationswoche in einer Metaanalyse. Dabei fand sich die Mehrheit der Aborte mit > 20 Fehlgeburten pro 1000 Frauenwochen vor der 12. Schwangerschaftswoche, nach der 14. SSW blieb die Abortrate in allen analysierten Arbeiten < 10 Aborte pro 1000 Frauenwochen. (144)

Mit einer Rate von 32,8% dürften PCOS Patientinnen dieser Untersuchung zufolge ein größeres Risiko für Spätaborte haben als gesunde Frauen.

49,2% (n=29) der Patientinnen mit Abort (n=59) litten an einer Zuckerstoffwechselstörung und 16,9% (n=10) an Hypertonie. 8,5% (n=5) hatten beide Erkrankungen. Diesbezüglich berichten in der Literatur Tian et al. ebenfalls über Insulinresistenz als Risikofaktor für Fehlgeburten mit einer Aborthäufigkeit von 17,8% bei Patientinnen mit Insulinresistenz (145).

In der untersuchten Population traten sieben extrauterine Schwangerschaften (2,8%) auf. 2,9% (n=4) der übergewichtigen und 2,7% (n=2) der normalgewichtigen Patientinnen waren betroffen. In der Clomiphen Citrat Gruppe kam es zu einer EUG Rate von 10,0% (n=2), in der Gruppe der spontanen Konzeption trat bei 4,5% (n=1) der Patientinnen eine extrauterine Schwangerschaft ein. Sahin et al. berichten ebenfalls über das Auftreten einer EUG bei assistierter Reproduktion in 2,1% bis 8,6% der Fälle (133). Eine extrauterine Schwangerschaft dürfte dabei jedoch eher auf existierende Komorbiditäten (Tubenfaktor, bereits vorangegangene EUG), als auf das PCOS an sich zurückzuführen sein.

Es kam zu 5,9% (n=10) Zwillingschwangerschaften und 0,6% (n=1) Drillingschwangerschaften. Zwei Geminischwangerschaften (20,0%) waren monochorial diamniot, fünf Geminischwangerschaften (50,0%) dichorial diamniot. Das mittlere mütterliche Alter lag bei 24 Jahren. Acht der Patientinnen (17,6%), die sich einer IVF unterzogen und 10% der Patientinnen nach Gonadotropintherapie (n=1), erwarteten Mehrlinge. Die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften deckt sich nicht mit der Angabe der ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Group, welche über einen Rückgang der Mehrlingsschwangerschaften auf < 6% nach Etablierung des Low Dose Regime berichtete. (95)

Limitationen dieser Studie stellen zum einen die fehlende Vergleichsgruppe gesunder Patientinnen dar. So konnten nur die absoluten Zahlen der Ereignisse bei PCOS Patientinnen dargestellt werden, ohne einen Aussage darüber treffen zu können, ob das gehäufte Auftreten eines Ereignisses im direkten Zusammenhang mit dem PCOS steht. Zum anderen war die Dokumentation des Gewichts, Zuckerstoffwechsels, Blutdruckes und die genaue gynäkologische Anamnese in der retrospektiven Durchsicht der Daten lückenhaft, sodass diesbezüglich keine Daten für alle Patientinnen des Kollektivs vorlagen. Die Auswertung der Nebenparameter konnte daher nur in der Gruppe der Patientinnen mit dokumentierten Daten vorgenommen werden und verursacht somit eine Verzerrung der Ergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patientinnen mit PCOS gehäuft an Komplikationen im Rahmen einer reproduktionsmedizinischen Behandlung und Schwangerschaft leiden. Vor allem extrauterine Schwangerschaften und Aborte traten vermehrt bei Übergewicht, Hyperinsulinämie und Hypertonie auf. Eine ausführliche Aufklärung der Patientinnen über diese Risikofaktoren sowie eine genaue Therapie- und Verlaufskontrolle im Zuge einer reproduktionsmedizinischen Behandlung sind daher von großer Wichtigkeit.

# Literaturverzeichnis

1. Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):4–5.
2. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012 Dec;33(6):981–1030.
3. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 2007 Aug 25;370(9588):685–697.
4. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):6–15.
5. Wehr E, Obermeyer-Pietsch B. Das Polyzystische Ovarsyndrom: Im Spannungsfeld zwischen Hormonen und Stoffwechsel. *Journal für klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2010;3 (1):7–16.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):41–47.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456–488.
8. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28–38.e25.
9. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4565–4592.
10. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Geschlechtsspezifische Funktionen und ihre Störungen. In: Georg Thieme Verlag KG, editor. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5th ed. Stuttgart; 2008. p. 61–65.
11. McCartney CR, Eagleson CA, Marshall JC. Regulation of gonadotropin secretion: implications for polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2002 Nov;20(4):317–326.
12. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Jun;62(6):1136–1144.
13. Reame N, Sauder SE, Kelch RP, Marshall JC. Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984 Aug;59(2):328–337.
14. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1976 May;57(5):1320–1329.

15. Franks S, Mason H, Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2000 May 25;163(1-2):49–52.
16. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jan;40(1):1–8.
17. Baptiste CG, Battista M-C, Trottier A, Baillargeon J-P. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Oct;122(1-3):42–52.
18. Jones MR, Goodarzi MO. Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):25–32.
19. Mykhalchenko K, Lizneva D, Trofimova T, Walker W, Suturina L, Diamond MP, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017 Jul;17(7):723–733.
20. Kulshreshtha B, Singh S, Arora A. Family background of Diabetes Mellitus, obesity and hypertension affects the phenotype and first symptom of patients with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Dec;29(12):1040–1044.
21. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Høglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 1989;28(1):23–30.
22. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988 Dec;17(4):771–783.
23. Kollmann M. Genetische Ursachen des Polyzystischen Ovar Syndroms (PCOS). 2017.
24. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012 Sep;44(9):1020–1025.
25. Chen Z-J, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011 Jan;43(1):55–59.
26. Day FR, Hinds DA, Tung JY, Stolk L, Styrkarsdottir U, Saxena R, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015 Sep 29;6:8464.
27. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N, et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod*. 2013 May;28(5):1361–1368.
28. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014 Jun;20(3):334–352.
29. Martins WP, Kollmann M, Raine-Fenning N. Counting ovarian follicles: updated threshold for diagnosis of hyperandrogenic anovulation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Aug;44(2):131–134.
30. Kim H-J, Adams JM, Gudmundsson JA, Arason G, Pau CT, Welt CK. Polycystic ovary morphology: age-based ultrasound criteria. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):548–553.

31. Bachanek M, Abdalla N, Cendrowski K, Sawicki W. Value of ultrasonography in the diagnosis of polycystic ovary syndrome - literature review. *J Ultrason*. 2015 Dec 28;15(63):410–422.
32. Franks S, Mason H, White D, Willis D. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 1998 Jun;63(5-6):306–307.
33. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *The Lancet*. 2003 Sep 27;362(9389):1017–1021.
34. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome--part 1. *Endocr Pract*. 2015 Nov;21(11):1291–1300.
35. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016 Apr;152(4):391–398.
36. Cook H, Brennan K, Azziz R. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? *Fertil Steril*. 2011 Nov;96(5):1266–70.e1.
37. Murray AA, Gosden RG, Allison V, Spears N. Effect of androgens on the development of mouse follicles growing in vitro. *J Reprod Fertil*. 1998 May;113(1):27–33.
38. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 Jun;20(3):370–385.
39. Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2015 Aug;30(8):1927–1933.
40. Homburg R, Ray A, Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, et al. The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2013 Apr;28(4):1077–1083.
41. Giri D, Alsaffar H, Ramakrishnan R. Acanthosis nigricans and its response to metformin. *Pediatr Dermatol*. 2017 Sep;34(5):e281–e282.
42. Keen MA, Shah IH, Sheikh G. Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Clinical Study. *Indian Dermatol Online J*. 2017 Apr;8(2):104–110.
43. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones\*\*Supported by grants from the Faculty of Medicine, University of Göteborg, The Göteborg Medical Society and the Research and Development Foundation, Bohuslandstinget, Göteborg, Sweden. *Fertility and sterility*. 1992 Mar;57(3):505–513.
44. Abdelazim IA, Elsayah WF. Metabolic syndrome among infertile women with polycystic ovary syndrome. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2015 Mar;4(1):44–48.
45. Ranasinha S, Joham AE, Norman RJ, Shaw JE, Zoungas S, Boyle J, et al. The association between Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and

- metabolic syndrome: a statistical modelling approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Dec;83(6):879–887.
46. Joham AE, Palomba S, Hart R. Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2016 Mar;34(2):93–101.
  47. Daan NMP, Louwers YV, Koster MPH, Eijkemans MJC, de Rijke YB, Lentjes EWG, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1444–1451.e3.
  48. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010 Jun 30;8:41.
  49. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jan;172(1):R9–21.
  50. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702–755.
  51. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009 Sep;19(3):398–405.
  52. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 2013 Aug;78(8):782–785.
  53. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):505–522.
  54. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):99–103.
  55. Shafiee MN, Khan G, Ariffin R, Abu J, Chapman C, Deen S, et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help? *Gynecol Oncol*. 2014 Jan;132(1):248–253.
  56. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*. 2009 Jul;114(1):121–127.
  57. Burzawa JK, Schmeler KM, Soliman PT, Meyer LA, Bevers MW, Pustilnik TL, et al. Prospective evaluation of insulin resistance among endometrial cancer patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):355.e1–7.
  58. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998 Jul;51(7):581–586.
  59. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996 Oct;88(4 Pt 1):554–559.
  60. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Oct;20(5):748–758.
  61. Månsson M, Holte J, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E, Johansson A, Landén M. Women with polycystic ovary syndrome are often depressed or anxious--a case control study. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Sep;33(8):1132–1138.

62. Adali E, Yildizhan R, Kurdoglu M, Kolusari A, Edirne T, Sahin HG, et al. The relationship between clinico-biochemical characteristics and psychiatric distress in young women with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res.* 2008 Dec;36(6):1188–1196.
63. Hussain A, Chandel RK, Ganie MA, Dar MA, Rather YH, Wani ZA, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with a diagnosis of polycystic ovary syndrome in kashmir. *Indian J Psychol Med.* 2015 Mar;37(1):66–70.
64. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2017 May 1;32(5):1075–1091.
65. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011 Jan;117(1):145–152.
66. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):225–30.e2.
67. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update.* 2003 Aug;9(4):359–372.
68. Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Mar;184(4):694–702.
69. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006 Dec;12(6):673–683.
70. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2361–2365.
71. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1617–1622.
72. Mulders AGMJ, Laven JSE, Eijkemans MJC, Hughes EG, Fauser BCJM. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2003 Oct;9(5):429–449.
73. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [ASRM@asrm.org](mailto:ASRM@asrm.org), Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril.* 2017 Aug 10;
74. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998 Jun 25;338(26):1876–1880.
75. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007 Feb 8;356(6):551–566.

76. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Oct;20(5):656–669.
77. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2279–2284.
78. Bräutigam G, Göbl C, Kiss H, Magnet E, Cervar-Zivkovic M, Lang U, et al. Stellungnahme der ÖGGG zur ' ' Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft.
79. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS:a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Oct;296(4):661–677.
80. Froment P, Gizard F, Staels B, Dupont J, Monget P. [A role of PPARgamma in reproduction?]. *Med Sci (Paris)*. 2005 May;21(5):507–511.
81. Schoppee PD, Garmey JC, Veldhuis JD. Putative activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma impairs androgen and enhances progesterone biosynthesis in primary cultures of porcine theca cells. *Biol Reprod*. 2002 Jan;66(1):190–198.
82. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Sep;77(3):343–350.
83. He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015 Jun 8;7(6):4555–4577.
84. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013 Feb 1;72(1):89–97.
85. Verdoia M, Schaffer A, Sartori C, Barbieri L, Casseti E, Marino P, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2014 Jul;44(7):634–642.
86. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2009 Jun;22(1):82–92.
87. Azadi-Yazdi M, Nadjarzadeh A, Khosravi-Boroujeni H, Salehi-Abargouei A. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Androgenic Profile in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res*. 2017 Mar 28;49(3):174–179.
88. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489–499.
89. Kuroda M, Kuroda K, Segawa T, Noh JY, Yoshihara A, Ito K, et al. Levothyroxine supplementation improves serum anti-Müllerian hormone levels in infertile patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Jan 3;44(4):739–746.
90. Kuroda K, Uchida T, Nagai S, Ozaki R, Yamaguchi T, Sato Y, et al. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Feb;32(2):243–247.
91. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted

- reproductive technology outcomes. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2634–2637.
92. De Medeiros SF. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Dec 8;15(1):93.
  93. Mendoza N, Simoncini T, Genazzani AD. Hormonal contraceptive choice for women with PCOS: a systematic review of randomized trials and observational studies. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Sep 25;30(12):850–860.
  94. De Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017 Feb 2;8:13–23.
  95. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, Pidonia I, Pegiou T, Karamanis N, et al. The administration of estrogens, combined with anti-androgens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis*. 2008 Feb;196(2):958–965.
  96. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43–51.
  97. Vitek W, Alur S, Hoeger KM. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):605–611.
  98. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003 Dec;46:7–16.
  99. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod*. 2007 Feb;22(2):317–322.
  100. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2012 Oct;98(4):1053–1059.
  101. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):687–708.
  102. Elbohoty AEH, Amer M, Abdelmoaz M. Clomiphene citrate before and after withdrawal bleeding for induction of ovulation in women with polycystic ovary syndrome: Randomized cross-over trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Aug;42(8):966–971.
  103. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):119–129.
  104. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jul 5;373(1-2):77–82.
  105. Opsahl M, Robins MDI, OConnor MDI, Scott MD, Fritz MD. Characteristics of gonadotropin response, follicular development, and endometrial growth and maturation across consecutive cycles of clomiphene citrate treatment\*tt.

106. Kamphuis EI, Bhattacharya S, van der Veen F, Mol BWJ, Templeton A, Evidence Based IVF Group. Are we overusing IVF? *BMJ*. 2014 Jan 28;348:g252.
107. Casper RF, Mitwally MFM. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):760–771.
108. Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: The use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1838–1844.
109. Arya S, Kupesic-Plavsic S, Mulla ZD, Dwivedi AK, Crisp Z, Jose J, et al. Ovulation induction and controlled ovarian stimulation using letrozole gonadotropin combination: A single center retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Nov;218:123–128.
110. Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Aug;22(4):289–294.
111. Casper RF, Mitwally MFM. A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1352–1355.
112. Weiss NS, Nahuis M, Bayram N, Mol BWJ, Van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 9;(9):CD010290.
113. Eftekhar M, Deghani Firoozabadi R, Khani P, Ziaei Bideh E, Forghani H. Effect of Laparoscopic Ovarian Drilling on Outcomes of In Vitro Fertilization in Clomiphene-Resistant Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Fertil Steril*. 2016 Jun;10(1):42–47.
114. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PMM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2004 Jan 24;328(7433):192.
115. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD001122.
116. Shehata IA, Ballard JR, Casper AJ, Hennings LJ, Cressman E, Ebbini ES. High-intensity focused ultrasound for potential treatment of polycystic ovary syndrome: toward a noninvasive surgery. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):545–551.
117. Kollmann M, Martins WP, Lima MLS, Craciunas L, Nastri CO, Richardson A, et al. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Dec;48(6):709–718.
118. Fischer D, Reisenbüchler C, Rösner S, Haussmann J, Wimberger P, Goeckenjan M. Avoiding OHSS: Controlled Ovarian Low-Dose Stimulation in Women with PCOS. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016 Jun;76(6):718–726.
119. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Feb 6;27(2-3):121–128.
120. Dor J, Shulman A, Levrán D, Ben-Rafael Z, Rudak E, Mashiach S. The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by in-vitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. *Hum Reprod*. 1990 Oct;5(7):816–818.
121. Sigala J, Sifer C, Dewailly D, Robin G, Bruyneel A, Ramdane N, et al. Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after

- controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study. *Fertil Steril*. 2015 Jan;103(1):112–118.
122. Walls ML, Hunter T, Ryan JP, Keelan JA, Nathan E, Hart RJ. In vitro maturation as an alternative to standard in vitro fertilization for patients diagnosed with polycystic ovaries: a comparative analysis of fresh, frozen and cumulative cycle outcomes. *Hum Reprod*. 2015 Jan;30(1):88–96.
  123. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015 Oct;21(5):575–592.
  124. Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Tarlatzi TB, et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Aug 31;10:69.
  125. Soares SR, Gómez R, Simón C, García-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008 Aug;14(4):321–333.
  126. Ho Yuen B, Nguyen T-AT, Cheung AP, Leung PCK. Clinical and endocrine response to the withdrawal of gonadotropin-releasing hormone agonists during prolonged coasting. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):499–507.
  127. Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Ravizzini P, Salgueiro L, Salgueiro PT, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2008 Dec;17(6):751–755.
  128. Várnagy A, Bódis J, Mánfai Z, Wilhelm F, Busznyák C, Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2010 May 1;93(7):2281–2284.
  129. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online*. 2007 May;14(5):640–649.
  130. Sterling L, Liu J, Okun N, Sakhuja A, Sierra S, Greenblatt E. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):791–797.e2.
  131. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG, Laven JSE, Macklon NS, Fauser BCJM. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Feb;12(1):13–21.
  132. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod*. 2001 Dec;16(12):2606–2609.
  133. Sahin S, Ozay A, Ergin E, Turkgeldi L, Kürüm E, Ozornek H. The risk of ectopic pregnancy following GnRH agonist triggering compared with hCG triggering in GnRH antagonist IVF cycles. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jan;291(1):185–191.
  134. Du T, Chen H, Fu R, Chen Q, Wang Y, Mol BW, et al. Comparison of ectopic pregnancy risk among transfers of embryos vitrified on day 3, day 5, and day 6. *Fertil Steril*. 2017 Jun 14;108(1):108–116.e1.
  135. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr 12;13:30.

136. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):558.e1–6.
137. Boomsma CM, Fauser BCJM, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan;26(1):72–84.
138. Coustan DR. Diagnosis of gestational diabetes. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2014;244:27–33; discussion 32.
139. Kollmann M, Klaritsch P, Martins WP, Guenther F, Schneider V, Herzog SA, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions. *Hum Reprod*. 2015 Oct;30(10):2396–2403.
140. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Jun 26;11:56.
141. Johnston J, Gusmano MK, Patrizio P. Preterm births, multiples, and fertility treatment: recommendations for changes to policy and clinical practices. *Fertil Steril*. 2014 Jul;102(1):36–39.
142. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ*. 2011 Oct 13;343:d6309.
143. Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015 Apr;24(4):299–307.
144. Ammon Avalos L, Galindo C, Li D-K. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2012 Jun;94(6):417–423.
145. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1430–1433.