

Diplomarbeit

**Pharmakologische Therapieoptionen des polyzystischen
Ovarialsyndroms**

eingereicht von

Liane Dengler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i. R. Mag. Pharm. Dr. Eckhard Beubler

und

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Graz, 21.12.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 21.12.2025

Liane Dengler eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich vielmals bei meinem Betreuer, Herrn Univ. Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für die selbstständige Überlassung des Themas, die Betreuung und Beurteilung dieser Diplomarbeit bedanken.

Ich danke ebenfalls Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann für die Zweitbetreuung meiner Diplomarbeit.

Weiterhin danke ich all meinen Freunden, die ich während meiner Studienzeit kennenlernen durfte dafür, dass sie diese Zeit unvergesslich, einmalig und durch zahlreiche Momente zu einer der besten meines Lebens gemacht haben. Auch danke ich all meinen anderen Freunden, die mich seit vielen Jahren -immer mein Bestes wollend- begleiten und unterstützen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich besonders bei meinen Eltern und meiner Lebensgefährtin bedanken. Ich danke euch für all eure Liebe und Unterstützung, die mir alles erst ermöglicht haben.

Zusammenfassung

Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist eine der häufigsten endokrinen Störungen bei Frauen im gebärfähigen Alter. Es wurde erstmals 1935 von Stein und Leventhal beschrieben und ist durch eine Vielzahl von Symptomen und klinischen Befunden gekennzeichnet, die auf eine komplexe und multifaktorielle Ätiologie hinweisen.

Oft vorkommende Symptome sind Amenorrhö oder Oligomenorrhö, Hyperandrogenämie und Adipositas. Sowohl analog auftretende Virilisierungserscheinungen wie auch Fruchtbarkeitsstörungen beeinträchtigen ebenfalls die psychische Gesundheit betroffener Patientinnen.

Die genaue Pathophysiologie von PCOS ist noch nicht vollständig geklärt, doch es wird angenommen, dass sowohl eine Störung der hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Achse wie auch eine mangelnde Aktivität von Aromatasen in der Granulosaschicht der Ovarien, die durch FSH im gesunden Ovar stimuliert werden und Androgene in Östrogene umwandeln, eine wesentliche Rolle spielen. Bei PCOS liegt die Lamina basalis hyalin verdichtet vor und schränkt die Wirkung des FSH ein, was zu einer unzureichenden Stimulation der Granulosazellen und deren Regression führt. Dies führt zu einem gonadotropen Dauerstimulus, der die Steroidbiosynthese im Ovar entgleisen lässt und eine vermehrte Produktion von Androgenen zur Folge hat.

Die Diagnose von PCOS erfolgt durch eine Kombination von klinischen, laborchemischen und bildgebenden Untersuchungen. Typischerweise finden sich erhöhte LH-Spiegel, ein hoher LH/FSH-Quotient und erhöhte Konzentrationen von Androgenen im Serum betroffener Frauen. Sonographisch beurteilt werden können vergrößerte Ovarien mit vielen kleinen, subkortikal angeordneten Zysten.

Die Therapie richtet sich nach den Symptomen und dem individuellen Kinderwunsch der Patientinnen. Bei fehlendem Kinderwunsch können hormonelle Kontrazeptiva zur Reduktion der Androgenproduktion und Regulierung des Menstruationszyklus eingesetzt werden. Bei bestehendem Kinderwunsch kommen Ovulationsinduktoren wie Gonadotropine und GnRH-Analoga zum Einsatz. Zusätzlich sind Antiandrogene, metabolische Intervention sowie psychologische Betreuung aufgrund einer Vergesellschaftung mit Adipositas, metabolischem Syndrom und Depression, Angst- und Essstörung indiziert, um die Lebensqualität der Patientinnen zu steigern.

PCOS ist eine komplexe und vielschichtige Erkrankung, die eine sorgfältige Diagnostik und eine individuell angepasste Therapie erfordert. Durch die frühzeitige Erkennung und

gezielte Behandlung können viele der mit PCOS verbundenen gesundheitlichen Probleme, einschließlich Infertilität und metabolische Störungen, effektiv gemanagt werden.

Aktuell erfolgversprechend untersucht werden prognostisch günstige Auswirkungen der Gabe von GLP-1-Analoga besonders hinsichtlich Gewichtsreduktion und verbesserter Insulinsensitivität einhergehend mit Fertilitätssteigerung sowie Auswirkungen von Lebensstiländerungen auf physische und psychische Symptomatik. Angesichts der stetig wachsenden Zahl neuer therapeutischer Ansätze zeigt sich insbesondere die individuell angepasste Kombination verschiedener Therapieformen als vielversprechende Strategie, um der komplexen Symptomatik des PCOS gerecht zu werden.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of childbearing age. It was first described by Stein and Leventhal in 1935 and is characterized by a variety of symptoms and clinical findings that point to a complex and multifactorial etiology. Common symptoms include amenorrhea or oligomenorrhea, hyperandrogenemia, and obesity. Virilization symptoms and fertility problems also affect the mental health of affected patients.

The exact pathophysiology of PCOS is not yet fully understood, but it is assumed that both a disturbance of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and a lack of aromatase activity in the granulosa layer of the ovaries, which are stimulated by FSH in healthy ovaries and convert androgens into estrogens, play a significant role. In PCOS, hyaline thickening of the lamina basalis blocks the effect of FSH, leading to insufficient stimulation of the granulosa cells and their regression. This results in a permanent gonadotropic stimulus that disrupts steroid biosynthesis in the ovary and leads to increased production of androgens.

PCOS is diagnosed through a combination of clinical, laboratory, and imaging tests.

Typically, affected women have elevated LH levels, a high LH/FSH ratio, and elevated serum androgen concentrations. Ultrasound can be used to assess enlarged ovaries with many small, subcortical cysts.

Treatment depends on the symptoms and the individual patient's desire to have children. If the patient does not wish to have children, hormonal contraceptives can be used to reduce androgen production and regulate the menstrual cycle. If the patient wishes to have children, ovulation inducers such as gonadotropins and GnRH analogues are used. In addition, antiandrogens, metabolic intervention, and psychological care are indicated due to an association with obesity, metabolic syndrome, and depression, anxiety, and eating disorders in order to improve the patient's quality of life.

PCOS is a complex and multifaceted condition that requires careful diagnosis and individually tailored treatment. With early detection and targeted treatment, many of the health problems associated with PCOS, including infertility and metabolic disorders, can be effectively managed.

Currently, promising research is being conducted on the favorable prognostic effects of GLP-1 analogues, particularly with regard to weight loss and improved insulin sensitivity accompanied by increased fertility, as well as the effects of lifestyle changes on physical and psychological symptoms. In light of the continuously expanding range of therapeutic

approaches, the individually tailored combination of different treatment modalities appears to be a particularly promising strategy for addressing the complex symptomatology of PCOS.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	1
Abbildungsverzeichnis	2
Einleitung	4
Anatomische Grundlagen	5
Ovarien	5
Hypothalamus und Hypophyse.....	6
Nebennieren.....	7
Endometrium	7
Physiologie	7
Weiblicher Zyklus	7
Hormone - Regelkreis und Auswirkung.....	9
Pathophysiologie	11
Definition und Inzidenz.....	11
Schlüsselmechanismen: Insulinresistenz und Hyperinsulinämie	14
Androgenämie und LH/FSH-Quotient	15
Adipokine	16
Genetische und intrauterine Faktoren.....	18
Klinik.....	18
Reproduktive Symptome	19
Metabolische Symptome	20
Psychische und psychosoziale Symptome.....	20
Diagnostik.....	22
Kriterien.....	22
Klinische Diagnostik	22
Laborchemische Diagnostik	24
Bildgebende Diagnostik	28
Material und Methoden	30
Therapieoptionen.....	31
Lebensstilmodifikationen	33
Ernährung	33
Bewegung.....	34
Verhaltenstherapie & psychologische Unterstützung.....	35
Medikamentöse Therapie	36
Zyklusregulation und Hyperandrogenämie	36
Behandlung der Insulinresistenz.....	39
GLP-1-Rezeptor-Agonisten.....	40
Fertilitätsbehandlung	43
Ovulationsinduktion	44
Assistierte Reproduktionstechnologien	46
Chirurgische Verfahren	47
Kosmetische Interventionen	47
Psychologische und unterstützende Therapie.....	48
Therapieerfolg und Vergleich.....	52
Metabolische Endpunkte	54
Reproduktive Endpunkte	55
Hormonelle Endpunkte.....	56

Psychosoziale Endpunkte	57
Neue Therapieansätze.....	57
Myinositol.....	58
Fezolinetant	58
Probiotika	59
Ergebnisse.....	60
Diskussion	62
Einordnung der Ergebnisse.....	62
Vergleich mit Literatur	63
Limitationen	63
Ausblick.....	64
Literaturverzeichnis	65

Abkürzungen

ACTH – Adrenocorticotropes Hormon

AGS – Adrenogenitales Syndrom

AMH – Anti-Müller-Hormon

ART – Assisted Reproductive Technology: Assistierte Reproduktionstechnologie

BMI – Body Mass Index

CBT – Cognitive Behavioral Therapy: kognitive Verhaltenstherapie

DHEA – Dehydroepiandrosteron

DHEAS – Dehydroepiandrosteronsulfat

DHT – Dihydrotestosteron

FSH – Follikelstimulierendes Hormon

GnRH – Gonadotropin-Releasing-Hormon

HCG – Humanes Choriongonadotropin

HDL – High Density Lipoprotein

HIIT – High Intensity Interval Training

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HVL – Hypophysenvorderlappen

ICSI – Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

IVF – In-vitro-Fertilisation

KI – Künstliche Intelligenz

LH – Luteinisierendes Hormon

mFG – modifizierter Ferriman-Gallwey-Score

NIH – National Institutes of Health

NNR – Nebenniere

OCP – Orale Kontrazeptiva

OHSS – Ovarielles Überstimulationssyndrom

PCO – Polyzystisches Ovar

PCOM – Polyzystische Ovarmorphologie

PCOS – Polyzystisches Ovarsyndrom

PRL – Prolaktin

SCFA – kurzkettige Fettsäuren

SHBG – Sexualhormon-bindendes Globulin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypothalamisch-hypophysär-ovarieller Regelkreis mit Feedback-Mechanismus

Abbildung 2: Weiblicher Zyklus (1)

Abbildung 3: Normaler vs. dysregulierter hypothalamisch-hypophysär-ovarieller Regelkreis (2)

Abbildung 4: PCOS- Einteilung nach Phänotyp (3)

Abbildung 5: Verteilung phänotypischer Merkmale bei reproduktiven und metabolischen Subtypen (4)

Abbildung 6: Pathophysiologischer Kreislauf PCOS: Hyperandrogenämie (3)

Abbildung 7: Mögliche pathogenetische Mechanismen des PCOS (5)

Abbildung 8: Hypothese zur Erklärung des Zusammenspiels zwischen dem polyzystischen Ovarsyndrom und abdominaler Adipositas

Abbildung 9: Symptome des PCOS (6)

Abbildung 10: Multifaktorielle Ätiologie von Essstörungen beim polyzystischen Ovarsyndrom (7)

Abbildung 11: Modifizierter Ferriman-Gallwey(mFG)-Score (8)

Abbildung 12: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (9)

Abbildung 13: Diagnostische Kriterien des metabolischen Syndroms

Abbildung 14: Differenzialdiagnostik des PCOS

Abbildung 15: Handlungsalgorithmus: Diagnose und Therapie bei polyzystischem Ovarsyndrom im Erwachsenenalter

Abbildung 16: Pharmakotherapie des PCOS (10)

Abbildung 17: GLP-1-Rezeptor-Agonisten für die Therapie der Adipositas

Abbildung 18: Gewichtsverlust Liraglutid/Metformin/Kombination - 3-Monatsverlauf (11)

Abbildung 19: Stufenkonzept der Therapie von PCOS bei Kinderwunsch

Abbildung 20: Gesundheitliche Effekte physischer Aktivität auf PCOS (6)

Abbildung 21: Vergleich zentraler Therapieansätze bei PCOS nach primären Readouts

Einleitung

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist die häufigste endokrine Störung bei Frauen im gebärfähigen Alter und betrifft etwa 5–15 % dieser Bevölkerungsgruppe.(12)

Die Diagnose erfolgt oft erst spät, da die Symptome sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können und sich im Laufe der Zeit verändern. Viele Patientinnen suchen zunächst aufgrund von Zyklusstörungen, Hautproblemen oder unerfülltem Kinderwunsch ärztliche Hilfe auf, bevor eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann.

PCOS wird heute nicht mehr nur als reine reproduktive Erkrankung betrachtet, da neben den klassischen Symptomen wie Oligo- oder Amenorrhoe, Hirsutismus, Akne und Infertilität häufig auch metabolische Veränderungen auftreten. Bis zu 40 % der betroffenen Frauen entwickeln im Laufe ihres Lebens eine gestörte Glukosetoleranz, während etwa 15 % an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkranken.(12, 13)

Diese Veränderungen erhöhen einerseits somatisch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erkrankter Patientinnen – andererseits sind diese auch gleichzeitig häufiger von psychischen Belastungen wie Depressionen und Angststörungen betroffen, was die Lebensqualität stark beeinträchtigen kann.(14)

Die Diagnostik von PCOS gestaltet sich komplex. Unterschiedliche Kriterien, wie die Rotterdam- oder die National Institutes of Health-Kriterien (NIH) einer US-amerikanischen Gesundheitsbehörde führen dazu, dass in der klinischen Praxis keine vollständige Einheitlichkeit besteht. Die aktuelle internationale Leitlinie von 2023 hat daher Empfehlungen entwickelt, um die Diagnostik und Versorgung zu vereinheitlichen und damit zu verbessern. Eine wichtige Neuerung ist beispielsweise die Möglichkeit, in bestimmten Fällen den Anti-Müller-Hormon-Wert (AMH) als diagnostisches Kriterium anstelle der Ultraschalluntersuchung heranzuziehen.(12)

Auch therapeutisch werden vermehrt neue Ansätze gesucht - innerhalb der letzten Jahre mit besonderem Hinblick auf metabolische Wechselwirkungen- PCOS sowie dessen rückgekoppelten Einfluss auf Stoffwechselkreisläufe zu behandeln und Prognose sowie Lebensqualität von Patientinnen zu verbessern. Klassisch stehen hormonelle Behandlungen zur Regulation des Zyklus und Reduktion der Hyperandrogenämie im Vordergrund. Darüber hinaus ist metabolisch die Behandlung der häufig mit einhergehenden Insulinresistenz zentral. Hier kommt traditionell weiterhin Metformin zum Einsatz. Neuere Studien untersuchen zudem Glucagon-like peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-Rezeptor-Agonisten) sowie Semaglutid (Ozempic), die ursprünglich zur Therapie des

Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt wurden. Diese Medikamente senken nicht nur den Blutzuckerspiegel, sondern führen auch zu einer signifikanten Gewichtsreduktion und könnten dadurch einen positiven Einfluss auf PCOS-Symptome haben.(12) Die Basistherapie besteht aus Lebensstiländerungen, wobei neue Ernährungs- und Sportprogramme sowie auch psychologische Unterstützung zur Complianceerhöhung sowie deren Effekte auf einzelne Symptome zur Diskussion stehen.

Trotz dieser Fortschritte gibt es noch offene Fragen. Viele Studien sind klein und nicht standardisiert, und Langzeitdaten fehlen weitgehend.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen strukturierten Überblick über etablierte und neuere Therapieoptionen beim polyzystischen Ovarsyndrom zu geben und deren Wirksamkeit anhand metabolischer, reproduktiver und psychosozialer Endpunkte kritisch einzuordnen. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Rolle moderner metabolischer Therapien, insbesondere GLP-1-basierter Ansätze, sowie auf der Integration von Lebensstil- und psychologischen Interventionen. Es wird davon ausgegangen, dass multimodale Therapieansätze eine breitere Wirkung auf die komplexe Symptomatik des PCOS entfalten als isolierte Einzelinterventionen.

Anatomische Grundlagen

Beim PCOS handelt es sich um ein komplexes, mehrere Organsysteme und Regelkreise betreffendes Syndrom, das neben den Ovarien vor allem auch Hypothalamus, Hypophyse, Nebennieren sowie das Endometrium beeinflusst.

Ovarien

Die paarigen Ovarien liegen intraperitoneal im kleinen Becken, sind 3-5 cm lang, 0,5-1 cm dick und besitzen eine mandelähnliche Form. Jedes Ovar ist von einer dünnen Schicht kubischen Epithel, dem Müller-Epithel, umgeben, das direkt unterhalb in eine bindegewebige Kapsel, die Tunica albuginea übergeht. Weiter unterteilen lässt sich das Ovar in die äußere Rinde, den Cortex ovarii, welcher spinozelluläres Bindegewebe mit zahlreichen Follikeln in zyklusabhängig verschiedenen Entwicklungsstadien enthält. (15) Primär werden gut 700.000 bis 2 Millionen Primordialfollikel angelegt, bis zur Geburt reduziert sich deren Anzahl auf ca. 400.000. Innerhalb des Ovars befindet sich als Mark die Medulla ovarii, das reich an Blutgefäßen, Nerven und Lymphgefäßen ist. (16)

Hypothalamus und Hypophyse

Die Hirnregionen Hypothalamus und Hypophyse spielen eine zentrale Rolle in der Hormonregulation. Letztere ist eine erbsengroße Drüse an der Basis des Gehirns, die das follikel-stimulierende Hormon (FSH) und luteinisierende Hormon (LH) produziert, welche viele Körperfunktionen regulieren und direkt die Ovarien beeinflussen. Der Hypothalamus produziert und sezerniert das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), das die Freisetzung von FSH und LH aus der vorderen Hypophyse stimuliert. (Abb. 1) LH fördert im Ovar die Östrogenproduktion und stimuliert den Eisprung, FSH induziert die Follikelreifung sowie die Östrogensynthese. Beide hemmen in Folge mittels eines negativen Feedbackmechanismus die Freisetzung von GnRH im Hypothalamus. Ein normales Gleichgewicht dieser Hormone ist entscheidend für die Follikelreifung und Ovulation. Ein Ungleichgewicht trägt zur Hyperandrogenämie und Anovulation bei, die charakteristisch für PCOS sind. (17)

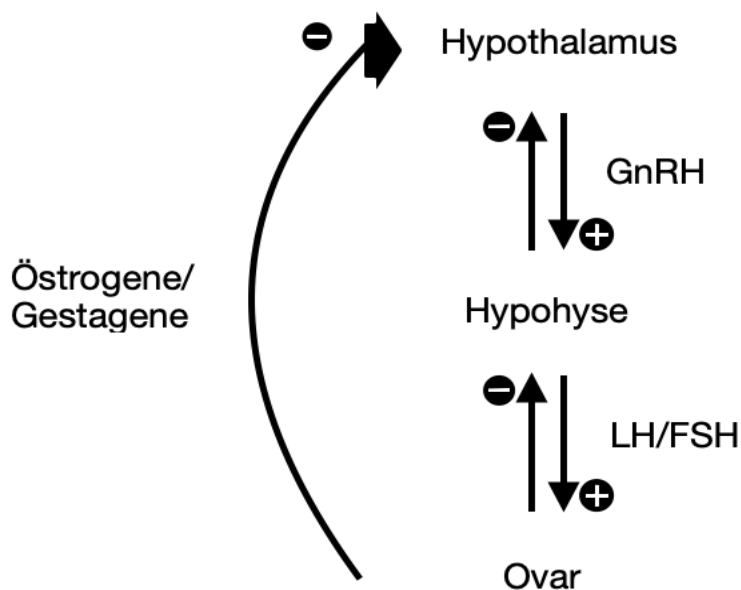


Abb. 1 Hypothalamisch-hypophysär-ovarieller Regelkreis mit Feedback-Mechanismus

Der Hypothalamus empfängt als oberstes Steuerelement externe Reize. Der hormonelle Signaltransfer erfolgt über die Hypophyse zum Ovar, dessen Hormone an Zielorganen wirken. Stimulation oder Hemmung einer Hormonsekretion wird über die Blutspiegel der einzelnen Hormone reguliert.

Abkürzungen: FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon; GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon

Nebennieren

Die Nebennieren sind an der Produktion von Androgenen beteiligt, die eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie von PCOS spielen. Sie befinden sich retroperitoneal oberhalb des jeweiligen Nierenpols mit der Niere in einer gemeinsamen Kapsel. Die Nebennieren sind pyramidenförmig, etwa 5 cm lang und 3 cm breit und lassen sich von außen nach innen in drei Schichten unterteilen. Die äußere Zona glomerulosa produziert Mineralokortikoide, die mittig liegende Zona fasciculata Glukokortikoide und die innen liegende Zona reticularis Androgene. Androgenisierungserscheinungen an der Haut wie Hirsutismus und Akne können wichtige Hinweise auf eine Hyperandrogenämie sein. (18)

Endometrium

Als Endometrium bezeichnet wird die innerste Wandschicht des Uterus. Es besteht aus der Lamina basalis mit faserreichem Bindegewebe, Gefäßen und den basalen Anteilen der Drüsen sowie der Lamina functionalis aus faserarmem Bindegewebe, Gefäßen und den kranialen Anteilen der Drüsen. Der Aufbau des Endometriums verändert sich hormonabhängig was die Aufnahme und Ernährung eines befruchteten Eies sicherstellen soll. Bei der Menstruation wird die Lamina functionalis abgestoßen. Die mit dem PCOS einhergehende Störung des Hormonhaushalts kann entsprechen zu Menstruationsunregelmäßigkeiten bis hin zu Infertilität führen. (19)

Physiologie

Weiblicher Zyklus

Die Ovarien dienen sowohl der Reproduktion wie auch der hormonellen Regulation des weiblichen Körpers. Bevor eine befruchtungsfähige Eizelle aus dem Ovar in die Tube abgegeben wird, findet in den Eierstöcken die Oogenese statt. Die Keimzellen des Ovars vermehren sich um die 24. SSW auf bis zu 7 Millionen und entwickeln sich zu primären Oozyten. Durch Apoptose nimmt ihre Zahl jedoch bis zur Geburt wieder ab auf ca. 500.000. (20) Im Laufe des Lebens einer Frau reift nur ein Bruchteil dieser ruhenden

Primordialfollikel mit Beginn in der Pubertät unter LH- und FSH-Einfluss zu Primärfollikeln heran.

In jedem Menstruationszyklus werden mehrere Primordialfollikel durch das Follikelstimulierende Hormon (FSH) zur Reifung angeregt. Ein dominanter Follikel reift vollständig heran, während die anderen zurückgebildet werden. Es folgt pro Zyklus das Zwischenstadium des Sekundärfollikels und die Entwicklung eines sprungreifen Tertiärfollikels. Dieser besitzt eine innere Granulosa- und eine äußere Thekazellschicht, in deren Zellen Hormone gebildet werden. In seinem Inneren befindet sich die von Flüssigkeit umgebene reife Eizelle. Während der Proliferationsphase in der ersten Zyklushälfte wächst das Endometrium, die Menge des Zervixschleims nimmt zu und die Viskosität ab. Zur Vorbereitung auf die Spermienaszension und die Kapazitation weitet sich der Zervikalkanal. Etwa in der Mitte des Menstruationszyklus führt ein Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) zum Eisprung. Der dominante Follikel platzt und setzt eine reife Eizelle frei, die dann durch den Eileiter in Richtung Gebärmutter transportiert wird und folgend von einem Spermium befruchtet werden kann. Nach der Ovulation organisieren sich in der folgenden Sekretionsphase der 2. Zyklushälfte die im Ovar verbliebenen Restbestandteile des Follikels durch Einblutung zunächst in ein Corpus rubrum, das sich unter LH-Einfluss zum Corpus luteum entwickelt. Dieser produziert Progesteron und Östrogen, die notwendig sind, um das Endometrium auf die mögliche Einnistung einer befruchteten Eizelle vorzubereiten. Das hoch aufgebaute Endometrium wird jetzt sekretorisch umgewandelt und bereitet sich damit auf eine Einnistung der Eizelle vor. Durch die Gestagene nimmt die Viskosität des Zervikalschleims zu, seine Menge hingegen rapide ab; eine Spermienaszension wird damit unmöglich. Tritt keine Schwangerschaft ein, vernarbt der Gelbkörper zum Corpus albicans und die Hormonspiegel fallen ab, was zur Menstruation führt. Gegen Ende der 2. Zyklushälfte kommt es zu einem Wiederanstieg der Gonadotropine, wodurch die Proliferation einer neuen Follikelkohorte angeregt wird. (Abb.2) (1, 21)

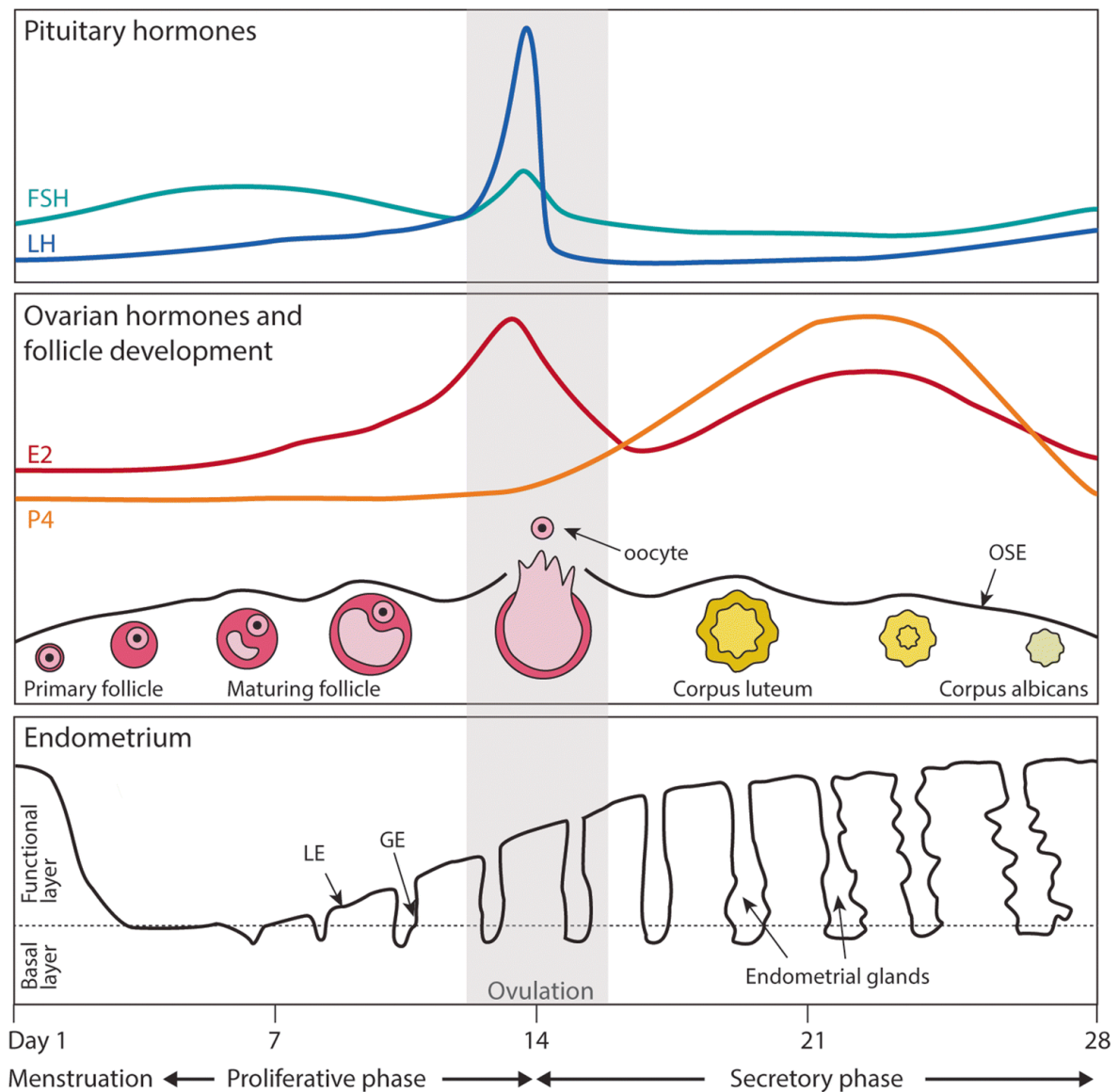


Abbildung 2

Abb. 2 Weiblicher Zyklus

LH und FSH induzieren im Ovar zyklische Östrogen- und Progesteronbildung. Es folgen Follikelreifung und Gelbkörperbildung sowie Veränderungen des Endometriums.

Abkürzungen: FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon; E2 = Östrogen; P4 = Progesteron; OSE = Ovarielles Oberflächenepithel; LE = Luminales Epithel; GE = Glanduläres Epithel

Aus Chumduri, C. and M. Y. Turco, Ref.Nr. 1, mit freundlicher Genehmigung der Autoren (CC BY)

Die Funktion der Ovarien wird durch die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reguliert. Das hypothalamische Gonadotropin-Releasing-Hormon induziert im Hypophysenvorderlappen (HVL) die Synthese und Sekretion von FSH und LH, die wiederum die Gonaden stimulieren. Die Ovarien selbst reagieren mit der Produktion

von Östrogenen und Gestagenen, deren Blutspiegel als Feedback- Mechanismus die hypothalamische sowie hypophysäre Hormonproduktion regulieren. Die negative Rückkopplung kann im Rahmen von Unterlassen der Stimulation oder einer aktiven Hemmung mittels Inhibiting-Faktoren erfolgen. (2, 17) (Abb. 3)

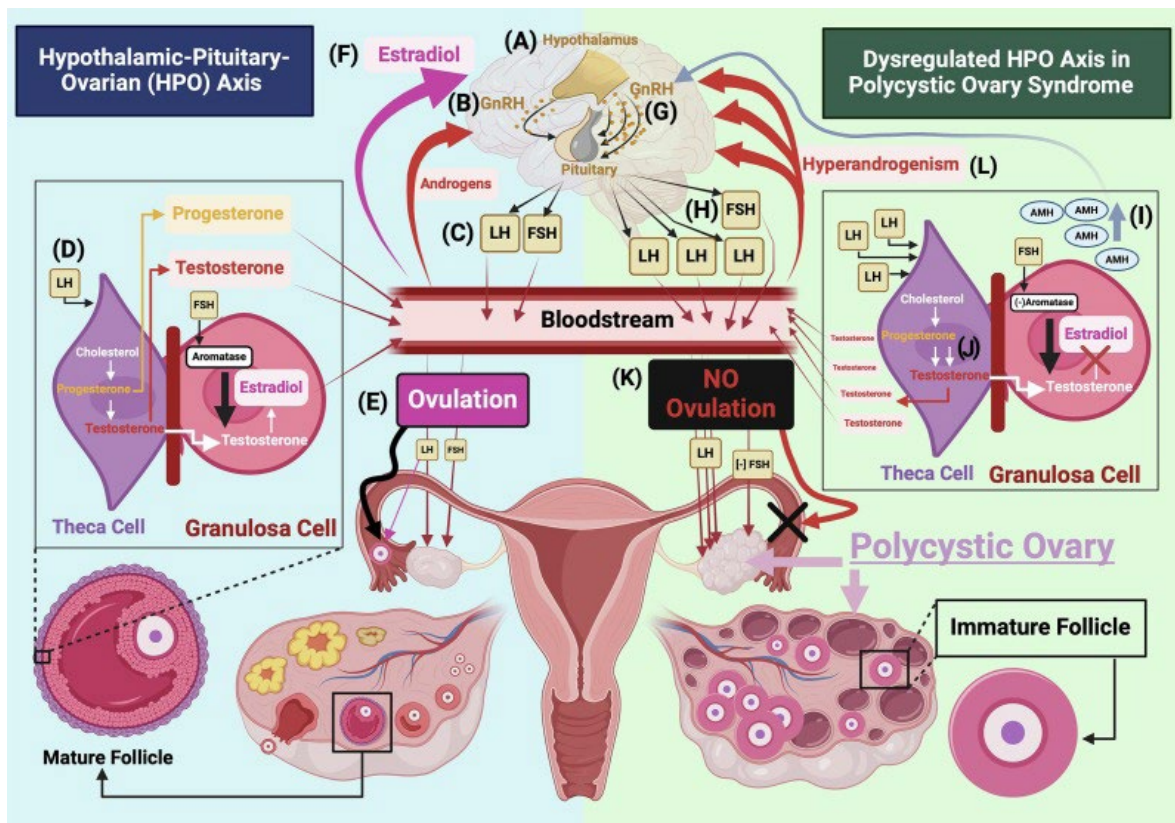


Abbildung 3

Abb. 3 Normaler vs. dysregulierter hypothalamisch-hypophysär-ovarieller Regelkreis

Hypothalamisch gebildetes GnRH induziert die Bildung von LH und FSH in der Hypophyse. Diese regulieren im Ovar Hormonbildung und den weiblichen Zyklus. Abkürzungen: FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon; AMH = Anti-Müller-Hormon; GnRH = Gonadotropin-Releasendes Hormon

Aus Dubé-Zinatelli, E., et al., Ref.Nr. 2, mit freundlicher Genehmigung der Autoren (CC BY- NC-ND 4.0)

Mit der Pubertät beginnt die zyklische Hormonbildung, wobei Hormonbiosynthese und deren Sekretion in den Theka- und Granulosazellen des Follikels sowie im Corpus luteum stattfinden. Thekazellen bilden vor allem Androgene, die durch Aromatisierung in den Granulosazellen zu Östrogenen umgewandelt werden. Östrogene stimulieren das Wachstum des Endometriums und bereiten es auf die mögliche Einnistung einer

befruchteten Eizelle vor. Das Corpus luteum sezerniert überwiegend Progesteron, welches das Endometrium stabilisiert und es weiter auf eine mögliche Schwangerschaft vorbereitet. Progesteron unterstützt auch die frühe Schwangerschaft, bis die Plazenta die Hormonproduktion übernimmt. Gleichzeitig bilden Granulosazellen des Ovars Inhibin zur selektiven Hemmung von FSH und tragen auf diese Weise in der Zyklusmitte zur Ausbildung des LH-Peaks bei. (22)

Ebenso das Anti-Müller-Hormon (AMH) wird von den Granulosazellen gebildet. Die Serumkonzentration nimmt mit zunehmendem Alter der Frau ab. Der AMH-Wert ist ein früher Marker der abnehmenden ovariellen Reserve und kann zyklusabhängig bestimmt werden. Beim PCO-Syndrom fallen die AMH-Werte höher aus. (23)

Auch die Nebennieren (NNR) spielen eine wichtige Rolle im endokrinen System und tragen zur Produktion und Regulation von Geschlechtshormonen bei, einschließlich der Androgene, welche eine Vorstufe für Östrogene darstellen. Hier werden – neben der ovariellen Androgenproduktion - Testosteron, Dihydrotestosteron (DHT), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und das Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) produziert. Die Synthese der Androgene in den Gonaden wird durch LH, die der NNR durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) aus der Hypophyse kontrolliert. Zudem können Gewebe mit Aromataseaktivität wie beispielsweise Fettgewebe Östrogene in Androgene, und umgekehrt, umwandeln. Der Androgenstoffwechsel findet in Leber, im Unterhautfettgewebe und im Bindegewebe statt, wobei wasserlösliche Verbindungen über die Niere ausgeschieden werden. Extragenital bewirken Androgene ein vermehrtes Knochen- und Muskelwachstum, eine vermehrte Fettproduktion der Haut und den männlichen Behaarungstyp. (24)

Pathophysiologie

Definition und Inzidenz

Das Polyzystische Ovarsyndrom ist eine komplexe endokrine Störung, die durch eine Vielzahl von hormonellen und metabolischen Ungleichgewichten gekennzeichnet ist. Es ist die häufigste Endokrinopathie der Frau. Die Inzidenz liegt bei 5–15 % der Frauen im gebärfähigen Alter. (12)

Laut der seit 2003 bestehenden Definition nach Rotterdam besteht ein PCOS wenn zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

1. Oligo- oder Amenorrhoe
2. Laborchemisch nachweisbare Hyperandrogenämie und/oder Hyperandrogenismus
3. Polyzystische Ovarien

Neben der Klassifikation nach Rotterdam bestehen weitere anerkannte Einteilungen anhand Kriterien des NIH und der Androgen-Excess-Society. Beide beinhalten Hyperandrogenismus und ovarielle Dysfunktion. Nach aktuellem Konsens kann phänotypisch in 4 Kategorien eingeteilt werden. (3) (Abb. 4)

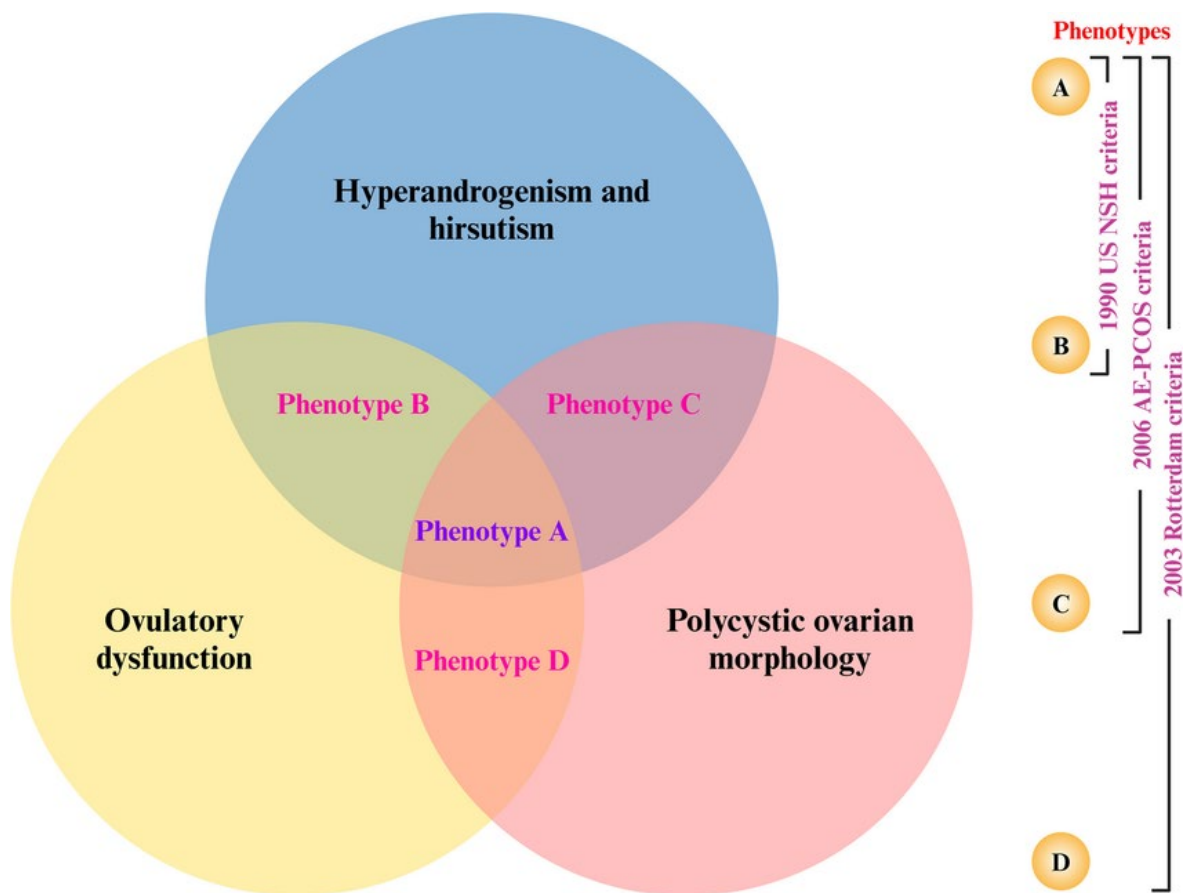


Abbildung 4

Abb. 4 PCOS- Einteilung nach Phänotyp

PCOS wird gemäß den Kriterien des NIH, der Rotterdam- und der AE-PCOS-Definition in vier Hauptphänotypen unterteilt. Die Klassifikation basiert auf dem Vorliegen von Hyperandrogenismus, ovulatorischer Dysfunktion und polyzystischer Ovarmorphologie.

Nach den NIH-Kriterien von 1990 wird PCOS in zwei Phänotypen eingeteilt, nach den AE-PCOS-Kriterien von 2006 in drei Phänotypen.

Die Rotterdam-Kriterien von 2003 hingegen definieren vier Phänotypen, die auch heute noch in der klinischen Diagnostik Anwendung finden.

Aus Nandi, A., et al., Ref.Nr. 3, mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Nach neueren genetischen Studien lassen sich zwei Subtypen von PCOS- Patientinnen herausfiltern – zum einen der reproduktive Typ mit niedrigem Body Mass Index (BMI), niedrigen Glucose- und Insulinwerten, höherem LH sowie SHBG. Zum anderen der metabolische Subtyp mit höherem BMI, Glukose- und Insulinspiegel sowie niedrigerem LH und SHBG. (4) (Abb.5)

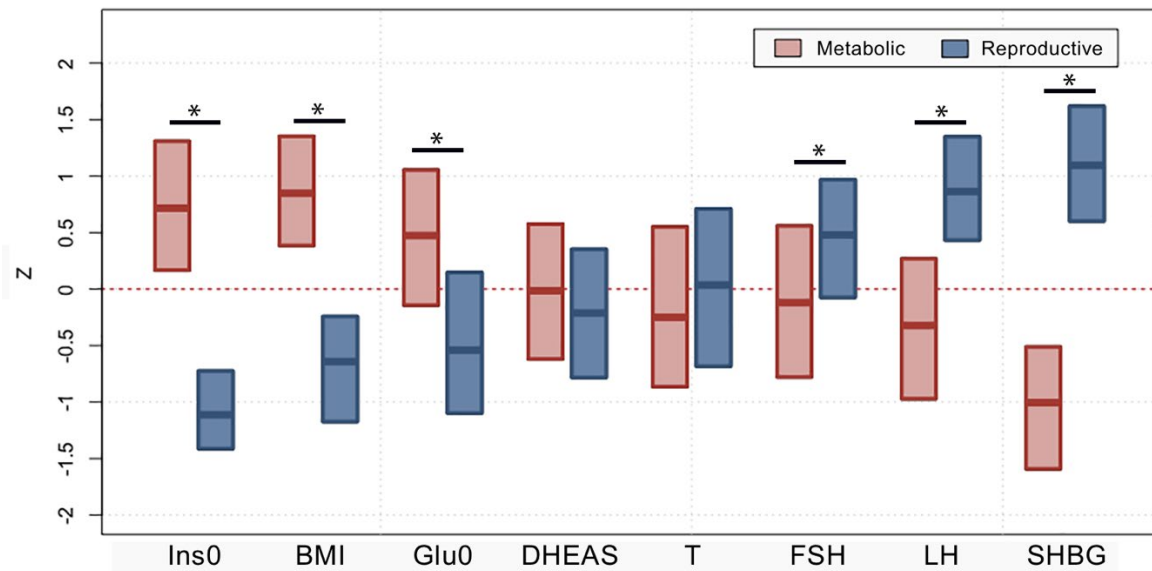


Abbildung 5

Abb. 5 Verteilung phänotypischer Merkmale bei reproduktiven und metabolischen Subtypen

Dargestellt sind Median und Interquartilsabstand der normalisierten, adjustierten quantitativen Merkmalsverteilungen von genotypisierten PCOS-Fällen mit reproduktivem oder metabolischem Subtyp. Die Abbildung zeigt jene Merkmale, bei denen sich die Subtypen signifikant unterscheiden (mit einem Sternchen gekennzeichnet; *Bonferroni-adjustierter Wilcoxon-Test, $P_{adj} < 0,05$)

Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index; DHEAS = Dehydroepiandrosteronsulfat; FSH = Follikelstimulierendes Hormon; Glu0 = Nüchtern glukose; Ins0 = Nüchterinsulin; IQR = Interquartilsabstand; LH = Luteinisierendes Hormon; PCOS = Polyzystisches Ovarsyndrom; SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin; T = Testosteron

Aus Dapas, M., et al., Ref.Nr. 4, mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Das PCOS ist in 40–60% vergesellschaftet mit einer Nebennierenhyperplasie, in 20% mit einer leichten Begleithyperprolaktinämie.(25) Auch weisen 25% der PCOS-Patientinnen Übergewicht und etwa 40% Adipositas auf. (26). Bei 30–35% der Patientinnen liegt eine Insulinresistenz vor und es ist davon ausgehen, dass 5–10% dieser Patientinnen an einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 leiden. (26) PCOS-Patientinnen weisen zudem

vermehrt eine Dyslipidämie auf und haben häufiger einen Hypertonus. Daher kann es in vielen Fällen als eine Frühform des metabolischen Syndroms angesehen werden, welches aus Adipositas, Hypertriglyzeridämie, Hypertonus und gestörter Glukosetoleranz besteht.(26)

Schlüsselmechanismen: Insulinresistenz und Hyperinsulinämie

Die genaue Pathophysiologie von PCOS ist noch nicht vollständig verstanden, jedoch gibt es mehrere zentrale Mechanismen, die zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Krankheit beitragen. Bei vielen Patientinnen scheinen pathogenetisch Insulinresistenz und der Hyperinsulinämie von Bedeutung zu sein. Insulin steigert die Androgensynthese im Ovar, stimuliert synergistisch mit LH die Thekazellen und erniedrigt das Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG). SHBG bindet physiologisch das freie Testosteron und macht es biologisch inaktiv. In Folge der Hyperandrogenämie und der Übergewichtigkeit beim PCOS ist es jedoch oft erniedrigt. Dadurch erhöht sich der Anteil an freiem, biologisch wirksamem Testosteron. (13) Zusätzlich trägt das erhöhte Anti-Müller Hormons durch Wirkung an den hypothalamischen GnRH-Neuronen zu LH-Anstieg und Androgensekretion bei. (27) (Abb.6)

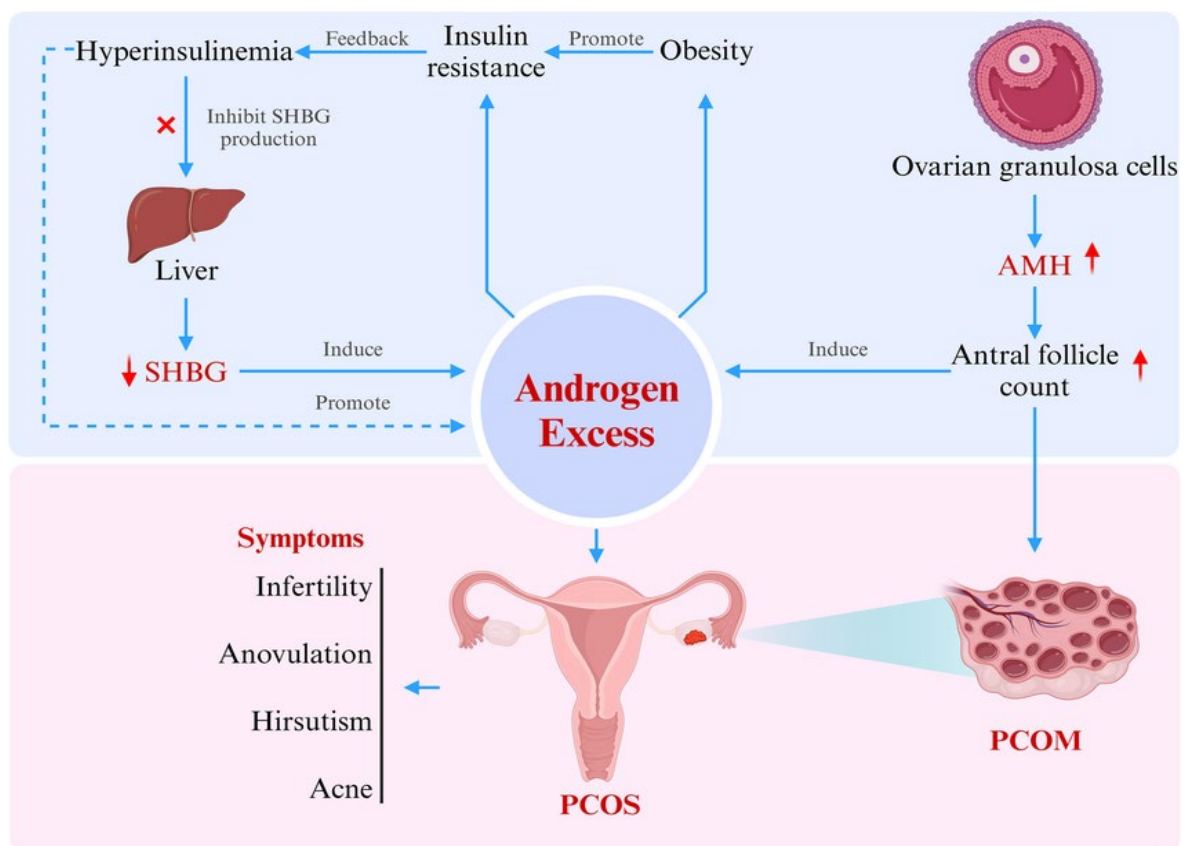


Abbildung 6

Abb. 6. Pathophysiologischer Kreislauf PCOS: Hyperandrogenämie

Androgenüberschuss ist ein zentrales Merkmal von PCOS. Dieser führt zu Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, was wiederum die ovariellen Zellen zu weiterer Androgenproduktion anregt.

Insulin hemmt Hepatozyten SHBG zu produzieren, welches freies Testosteron bindet.

Zusätzlich produzieren abnorme Ovarialzellen vermehrt AMH, welches die Antralfollikelzahl und somit weiter die Androgenproduktion steigert.

Abkürzungen: SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin; AMH = Anti-Müller-Hormon; PCOS = Polyzystisches Ovarsyndrom; PCOM = Polycystic Ovarian Morphology

Aus Nandi, A., et al., Ref.Nr. 3, mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Androgenämie und LH/FSH-Quotient

Bei etwa 30 % der Patientinnen ist begleitend die adrenale Androgensynthese erhöht. (28)

Die Hyperandrogenämie führt in Kombination mit einer Adipositas zur vermehrten und kontinuierlichen Aromatisierung zu Östrogenen im Fettgewebe. Durch bislang nicht vollständig bekannte Mechanismen kommt es in weiterer Folge zu hochfrequenten LH-Sekretionspulsen und zu einem typischen Anstieg des LH/FSH-Quotienten. LH stimuliert die Synthese von Östrogenvorstufen und FSH die Aromatisierung. Ein erhöhter LH/FSH-Quotient führt daher zu einer vermehrten Androgensynthese, da die Vorstufen zwar gebildet werden, durch den FSH-Mangel aber nicht zu Östrogenen aromatisiert werden können. Die ovarielle Östradiolsynthese ist somit vermindert, während die Hyperandrogenämie weiter verstärkt wird.

Bei PCOS-Patienten findet sich eine hyaline Verdichtung der Lamina basalis des Follikels, welche die stimulierende Wirkung des FSH auf Granulosazellen verhindert und so zu einer gestörten Follikelreifung führt. (29) Es folgt die fehlende Selektion eines dominanten, später befruchtungsfähigen Follikels. So sind im Ovar zahlreiche Follikel vorhanden, die jedoch als Follikelzysten in ihrer Reifung arretiert sind. Im Fettgewebe werden zudem vermehrt Androgene kontinuierlich azyklisch in Östrogene aromatisiert, die wiederum eine Proliferation des Endometriums hervorrufen, ohne dass diesem Effekt von Progesteron entgegengewirkt wird. Die Östrogene bewirken in der Hypophyse wiederum eine vermehrte LH- Ausschüttung, womit ein Teufelskreis gegenseitiger Verstärkung geschlossen wird. (26)

Im Rahmen der azyklischen Östrogenumwandlung entsteht eine Chronifizierung aller ursprünglich zyklischen Abläufe, die zu einer chronischen Oligo-/Anovulation und Sterilität führen. (Abb. 7)

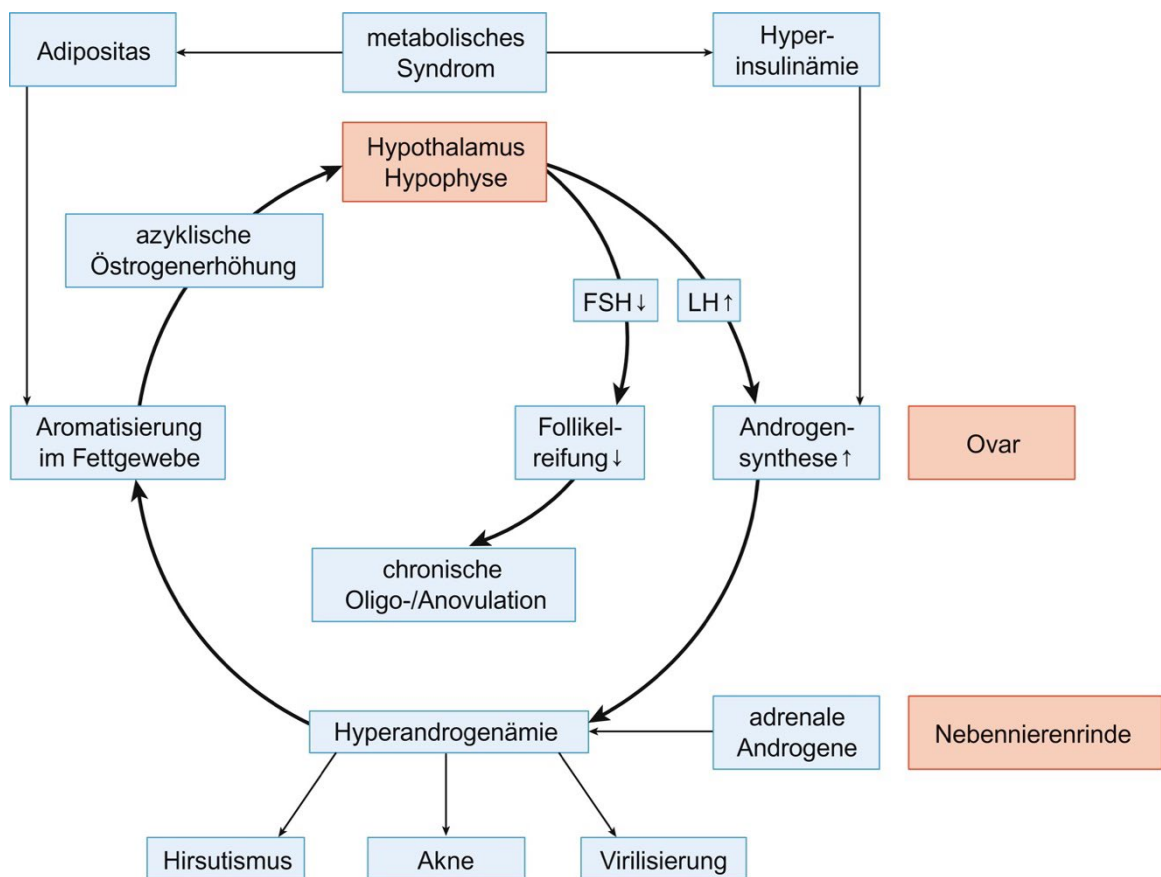


Abbildung 7

Abb. 7 Mögliche pathogenetische Mechanismen des PCOS

In Folge zu hochfrequenter LH-Sekretionspulsen kommt es zu einem typischen Anstieg des LH/FSH- Quotienten. LH stimuliert die Synthese von Östrogenvorstufen und FSH die Aromatisierung. Ein erhöhter LH/FSH-Quotient führt daher zu einer vermehrten Androgensynthese, da die Vorstufen zwar gebildet werden, durch den FSH-Mangel aber nicht zu Östrogenen aromatisiert werden können.

Abkürzungen: FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon
 Aus BASICS Endokrinologie 2020, Ref.Nr. 5, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Adipokine

Im weißen Fettgewebe gebildete Adipokine wie Leptin und Adiponektin tragen zur Aggravierung der Insulinresistenz und des Hyperandrogenismus bei PCOS bei. Das Signalprotein Leptin reguliert den Energiehaushalt durch appetithemmende Wirkung im Hypothalamus, wobei dieser Effekt bei Patientinnen mit PCOS und erhöhtem Leptinserumspiegel stark beeinträchtigt ist. Leptin spielt sowohl eine Rolle in der pulsatischen GnRH-Ausschüttung und trägt damit zur ovariellen Dysfunktion bei wie auch in Wechselwirkung zur Entstehung der Insulinresistenz. Adiponektin dagegen, welches die

Gluconeogenese hemmt, die Glucoseaufnahme in Fett- und Muskelzellen sowie die Insulinsensitivität steigert. ist in diesem Setting erniedrigt. Zusätzlich erhöht es die Sensitivität von Ovarzellen for Gonadotropine und steuert die Steriodproduktion der Granulosazellen. Somit trägt ein erniedrigter Spiegel zur typischen PCOS-Symptomatik bei. Einige andere Adipokine werden aktuell genauer hinsichtlich ihres pathogenetischen Einflusses weiterhin untersucht, wobei sie ähnliche Effekte zeigen sowie auch Einflüsse auf Entzündungsreaktion sowie die Entwicklung des metabolischen Syndroms. (Abb. 8) (30, 31)

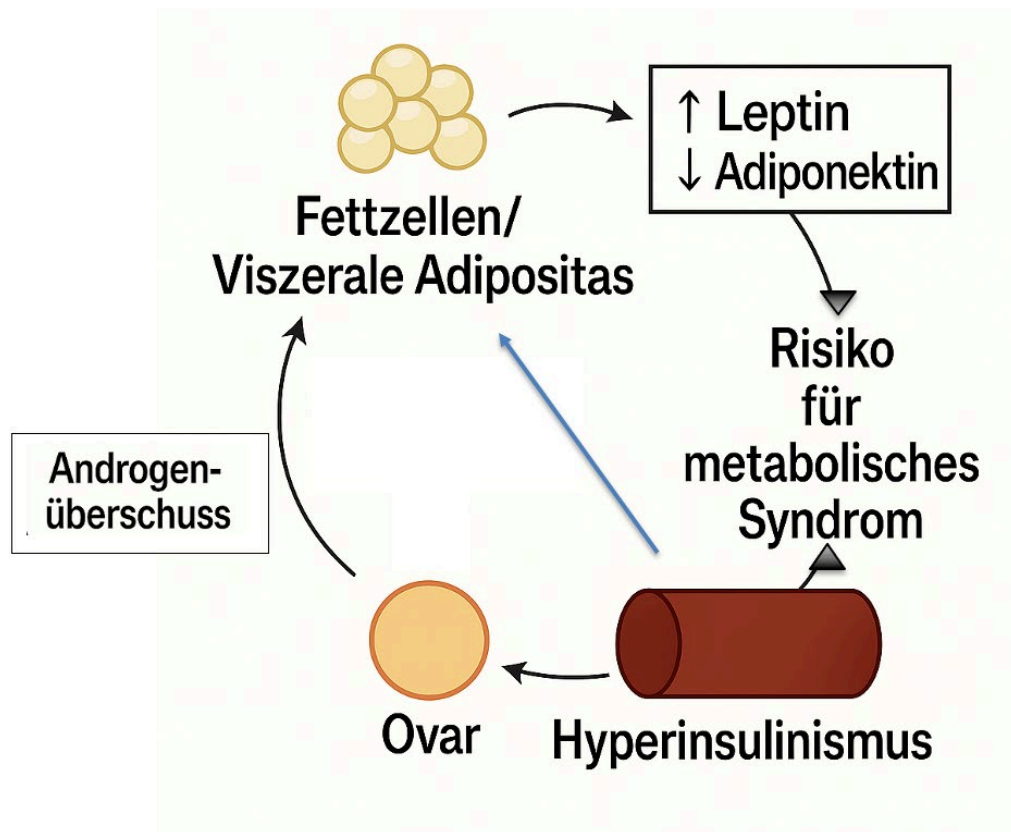


Abb. 8 Hypothese zur Erklärung des Zusammenspiels zwischen dem polyzystischen Ovarsyndrom und abdominaler Adipositas

Hypertrophes Fettgewebe, das durch Hyperandrogenismus und/oder Gewichtszunahme entsteht, setzt verschiedene Adipokine und Entzündungsmediatoren frei, die zur Insulinresistenz bzw. Hyperinsulinämie beitragen. Diese wiederum fördert eine zusätzliche Steigerung der Androgensekretion durch das Ovar.

Genetische und intrauterine Faktoren

Schätzungsweise tragen zu 70% genetische Faktoren zur Entstehung von PCOS bei, wobei bislang nur etwa 10% der Genloki identifiziert werden konnten. (30) Es tritt eine familiäre Häufung auf und es sind eine Reihe genetischer Defekte bekannt, die mit der Ausbildung eines PCOS assoziiert sind, wie unter anderem eine fehlerhafte Steroidbiosynthese. Zwar ist bislang kein genetischer Defekt bekannt, der zwingend zu einem PCOS führt, jedoch konnte eine Reihe genetischer Variationen gefunden werden, welche bei PCOS-Patientinnen auftreten. Nachgewiesen konnte eine Korrelation mit PCOS bei der Analyse von Genen mit Bezug auf Insulin, Zytokine, Adipokine wie auch Hormone. (13, 32) Es finden sich zudem zunehmend Belege, dass epigenetische Veränderungen durch eine hormonelle Dysregulation bereits während der Schwangerschaft im Uterus zur Krankheitsgenese beiträgt. (33) Beispielsweise konnte ein erhöhter Androgenspiegel schon in frühen Lebensphasen – wie er etwa bei Frauen mit kongenitaler adrenaler Hyperplasie oder in Tiermodellen mit pränataler Androgenexposition – in Zusammenhang mit einer abgeschwächten negativen Rückkopplung von Östradiol und Progesteron auf die GnRH-gesteuerte LH-Ausschüttung gebracht werden. Dieses veränderte Regelverhalten ist typisch für Frauen mit PCOS und trägt wesentlich zur hormonellen Dysbalance mit ovulatorischer Störung des Syndroms bei. (34)

Klinik

Obwohl das familiär gehäuft vorkommende PCO-Syndrom häufig erst im 2. und 3. Lebensjahrzehnt klinisch manifest wird, reicht die Entstehungsgeschichte oft in die Pubertät und Adoleszenz zurück. (29) Klinisch können sowohl reproduktive, metabolische und psychische Folgen des PCOS auftreten. Erstere reichen von Menstruationsstörungen bis hin zu Infertilität, stoffwechselbezogen treten Übergewicht, Insulinresistenz und Vergesellschaftung mit metabolischem Syndrom auf. Psychische Begleiterkrankungen bestehen hauptsächlich aus Depressions- und Angststörungen, wobei androgenbedingte Virilisierungserscheinungen, das Körpergewicht und die Fruchtbarkeit die Ausprägung stark beeinflussen. (12) (Abb. 9)

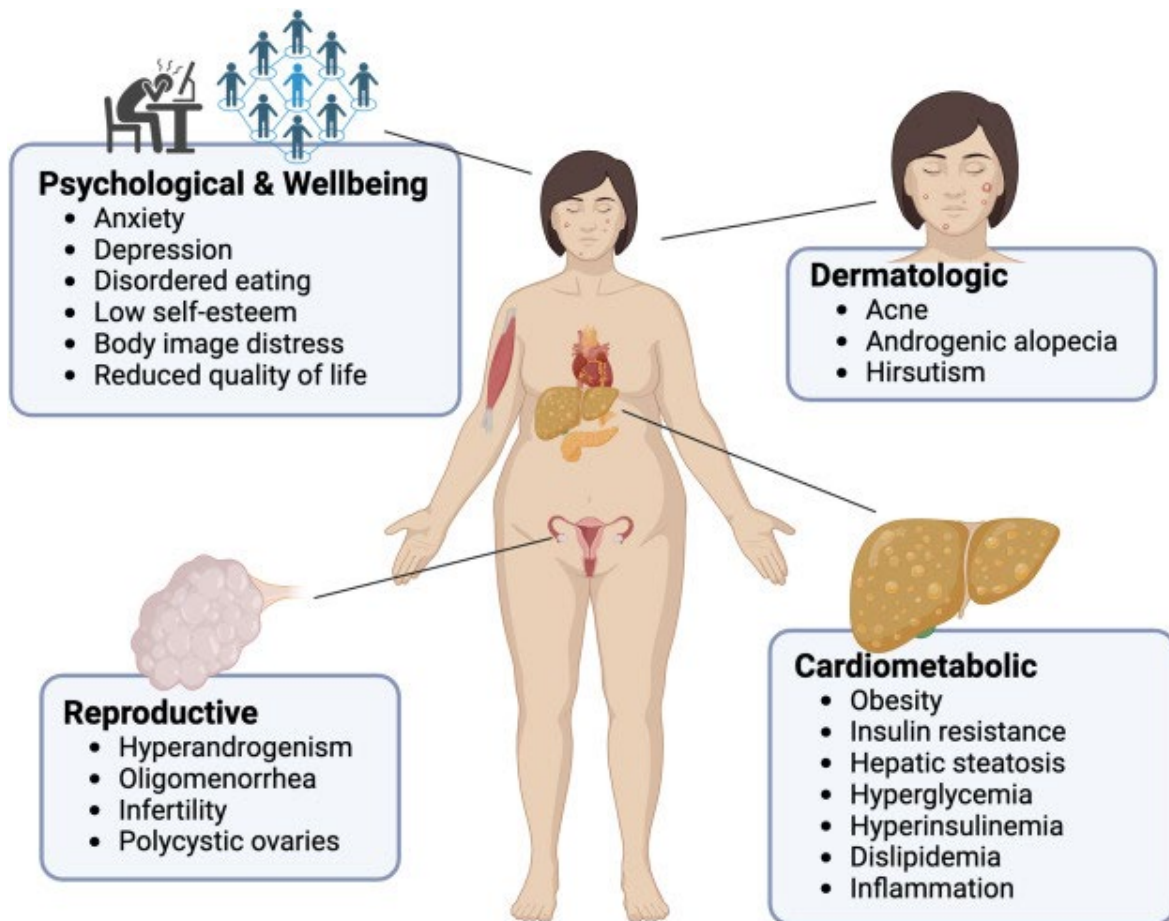


Abbildung 8

Abb. 9 Symptome des PCOS

Aus Sabag, A., et al., Ref.Nr. 6, mit freundlicher Genehmigung der Autoren (CC BY 4.0).

Reproduktive Symptome

Insbesondere durch die bei PCOS auftretende Hyperandrogenämie, die veränderte LH/FSH-Ratio sowie die Insulinresistenz tritt eine gestörte Follikelreifung mit ausbleibendem oder unregelmäßigem Eisprung auf. Klinisch manifest wird dies in verändertem Menstruationszyklus, Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung sowie äußeren Anzeichen eines Androgenüberschusses. Die Zyklusstörungen treten typischerweise als Oligomenorrhoe mit Zykluslängen von über 35 Tagen oder Amenorrhoe mit Ausbleiben der Menstruation über 3 Monate auf. Aufgrund der gestörten Follikelreifung kann es zu chronischer Anovulation kommen, was neben endometrialen Veränderungen, die die Einnistung der befruchteten Eizelle erschweren, die Fertilität stark beeinträchtigt.

Schätzungen zufolge ist PCOS die häufigste Ursache für anovulatorische Infertilität und verantwortlich für bis zu 80 % der Fälle von anovulatorischer Sterilität. (12, 25, 26) Zusätzlich führt ein erhöhter Androgenspiegel zu äußeren Erscheinungen wie Hirsutismus, Maskulinisierung der Körperproportionen, Alopezie und Hyperseborrhoe mit Akne. Während milde Akne in der Adoleszenz physiologisch häufig vorkommt, ist schwere, therapieresistente Akne ein typisches Zeichen einer Hyperandrogenämie. (12, 35)

Metabolische Symptome

Häufig sind mit PCOS metabolische Veränderungen verknüpft, insbesondere den Glukose- und Fettstoffwechsel sowie den Blutdruck betreffend, was langfristig das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen und das metabolische Syndrom erhöht. Diese Veränderungen treten besonders häufig bei übergewichtigen oder adipösen Patientinnen auf, können aber auch bei normalgewichtigen Frauen vorkommen. Etwa 25% der PCOS-Patientinnen sind übergewichtig, weitere 40 % leiden an Adipositas. (26) Das Übergewicht zeigt sich häufig in Form einer viszeralen Fettverteilung mit einem erhöhten Taillenumfang, was besonders stark mit der Entwicklung einer Insulinresistenz korreliert. Die bei 30–35 % der PCOS-Patientinnen vorkommende Insulinresistenz verstärkt die Hyperandrogenämie durch eine SHBG-Erniedrigung sowie eine Androgenproduktionserhöhung durch Wirkung auf die Thekazellen. (26) Auch der weibliche Zyklus wird zusätzlich destabilisiert und ovulatorische Störungen verstärkt. Bei Patientinnen mit PCOS tritt eine gestörte Glukosetoleranz fast zweieinhalbfach häufiger auf, wodurch die pathophysiologische Hormondysregulation des PCOS weiter aggraviert wird. (36) Innerhalb dieses sich gegenseitig verstärkenden Kreislaufes zeigen Untersuchungen, dass bis zu 40 % der Frauen mit PCOS im Laufe der vierten Lebensdekade ein metabolisches Syndrom sowie 5–10 % im Verlauf einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2. entwickeln. (13, 26, 37) In etwa 20% der Fälle entsteht folgend ein Hypertonus mit erhöhten Lipid-, Glucose- und Insulinspiegeln, was das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen weiter erhöht. (12, 13, 18, 38)

Psychische und psychosoziale Symptome

Neben körperlichen Symptomen können bei PCOS auch psychische Symptome wie besonders Depression oder Angststörung auftreten. Die Erkrankung kann sich negativ auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die allgemeine Lebensqualität auswirken. Insbesondere Symptome wie Hirsutismus, Alopezie oder Akne werden von vielen

Patientinnen als stigmatisierend empfunden und sind mögliche Auslöser für sozialen Rückzug sowie vermindertes Selbstbewusstsein.(12) Auch Zyklusstörungen und ein unerfüllter Kinderwunsch können erhebliche emotionale Belastungen verursachen und den Leidensdruck verstärken. Aktuelle Studien zeigen bei 26,1% der Probandinnen Anzeichen einer Angststörung sowie bei 52% Hinweise auf Depressionen. Innerhalb der Studienteilnehmer neigen infertile Patientinnen weniger häufig zu Angststörungen- jedoch nahezu doppelt so häufig zu depressiver Symptomatik. (14) PCOS ist ebenfalls assoziiert mit erhöhtem Risiko weiterer psychiatrischer Erkrankungen wie bipolaren Störungen, Zwangsstörungen oder somatoformen Störungen. (39)

Es konnte eine deutlich erhöhte Prävalenz von Essstörungen bei PCOS-Patientinnen gezeigt werden, besonders bei Binge Eating bis zu 42% und Bulimia nervosa bis zu 12%. Ursächlich diskutiert wird ein Zusammenspiel verschiedener psychischer und somatischer Faktoren. (7) (Abb. 10)

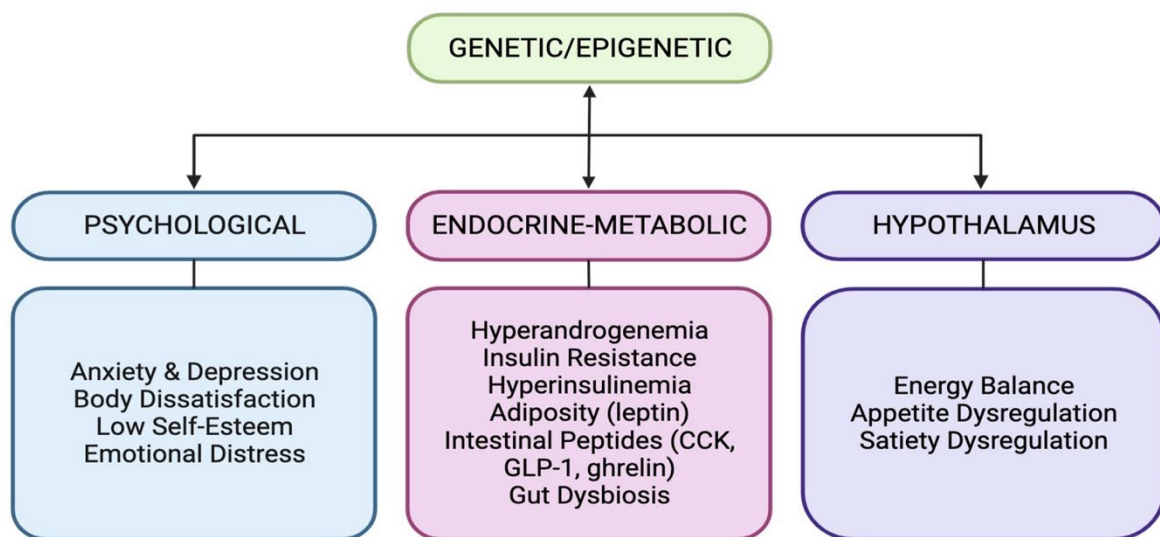


Abbildung 10

Abb. 10 Multifaktorielle Ätiologie von Essstörungen beim polyzystischen Ovarsyndrom

Abkürzungen: CCK = Cholezystokinin; GLP-1 = Glucagon-like-Peptid-1

Aus Lalonde-Bester, S., et al., Ref.Nr. 7, mit freundlicher Genehmigung der Autoren (CC BY NC ND).

Diagnostik

Kriterien

Zur Diagnosestellung eines PCOS müssen zwei der drei Rotterdam-Kriterien erfüllt sein. Diese beinhalten eine Oligo-/Amenorrhö mit Zyklusabständen über 35 Tagen. Eine klinische Hyperandrogenämie und sonographisch bestätigte polyzystische Ovarien mit einem möglichen erhöhten ovariellen Volumen. Das PCOS-typische Bild im Ultraschall wird als „polycystic ovary morphology“ (PCOM) bezeichnet. (35) Laut aktueller internationaler Leitlinien kann die Messung eines erhöhten AMH-Hormons zusätzlich die sonographische Feststellung von polyzystischen Ovarien ersetzen. (12) Es lässt sich also zwischen klinischer, laborchemischer sowie bildgebender Diagnostik unterscheiden.

Klinische Diagnostik

Zyklusstörungen

Die klinische Feststellung einer Zyklusstörung ist abhängig von der vergangenen Zeit seit der Menarche, da der Zyklus meist erst nach drei bis fünf Jahren regelmäßig wird. Jeder Zyklus, der ein Jahr nach der Menarche länger als 90 Tage andauert, Zyklen, die weniger als 21 Tage oder mehr als 45 Tage ein bis drei Jahre nach der Menarche und Zyklen, die weniger als 21 Tage und mehr als 35 Tage bei mehr als drei Jahren nach der Menarche auftreten, gelten als unregelmäßig. Zudem kann eine primäre Amenorrhö in Folge von Hyperandrogenämie als Symptom eines PCOS interpretiert werden, falls im Alter von 15 Jahren oder drei Jahre nach Thelarche noch keine Menarche stattgefunden hat. (12)

Hyperandrogenämie

Eine Hyperandrogenämie wird klinisch häufig manifest in Form von Akne oder Hirsutismus, wobei Letzteres mit einem Vorkommen von 60-76% das spezifischste Symptom darstellt. (40) Milde Akne ist in der Adoleszenz bei gesunden Mädchen ein häufiger Befund, wobei schwere Akneformen häufiger bei PCOS-Patientinnen auftreten. Hirsutismus ist durch vermehrte Behaarung in androgensensitiven Arealen definiert, beispielsweise Auftreten von zum Nabel ziehender Schambehaarung, Terminalbehaarung der Brust oder Bartwuchs. Der gängigste Score zur Beurteilung des Hirsutismus ist der

Ferriman-Gallwey(mFG)-Score, der die Körperbehaarung an neun Arealen evaluiert (Abb. 11). Der Score rangiert von dem Wert 0 mit keiner sichtbaren Behaarung bis zu Wert 4 mit einem männlichen Behaarungstyp. (12, 35)

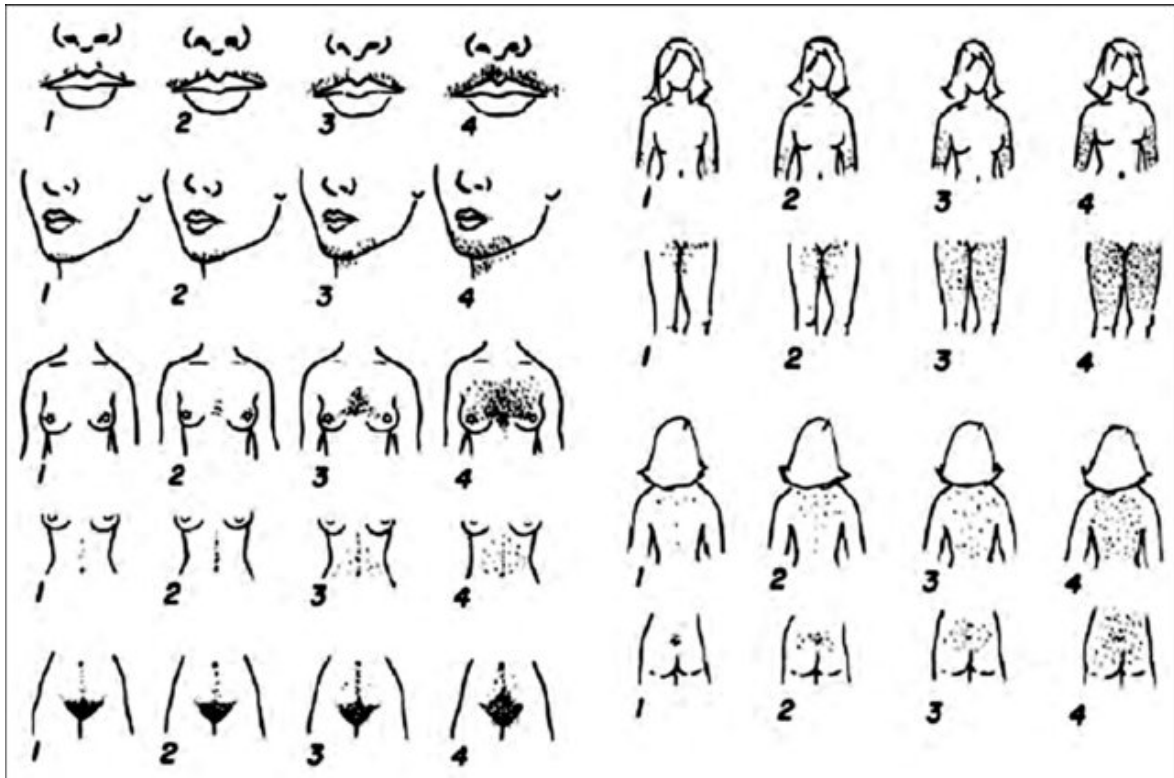


Abbildung 11

Abb. 11 Modifizierter Ferriman-Gallwey Score (mFG score)

Terminalhaare an neun verschiedenen Körperstellen werden mit 0 bis 4 Punkten bewertet, wobei sich eine Gesamtpunktzahl von maximal 36 ergibt. Ein Wert unter 8 weist auf keinen Hirsutismus hin, ein Wert von 8–16 auf milden Hirsutismus, 17–24 auf mäßigen Hirsutismus und eine Punktzahl über 24 auf schweren Hirsutismus.

Aus Khan, A., et al., Ref.Nr. 8, mit freundlicher Genehmigung der Autoren (CC BY 3.0).

Auch Alopezie und Virilisierung können Symptome eines Androgenüberschusses sein, wobei bei etwa 20% der Patientinnen mit PCOS eine Alopezie erhoben werden kann. (41)

Zu Virilisierung zählen neben Hirsutismus eine Klitorishypertrophie,

Stimmlagenvertiefung, Brustatrophie sowie androgenes Muskelwachstum. (42) Das für

viele Frauen gravierendste Symptom ist jedoch die ovarielle Dysfunktion mit potenziell einhergehender Fertilitätsstörung. Neben der bereits beschriebenen Oligo- bis Amenorrhoe kommt es auch zu Zwischenblutungen, Unterleibsschmerzen sowie Veränderungen der

lutealen und folliculären Phasen bis hin zu Anovulation. Dies kann zu längerer Dauer bis zur Entstehung von Befruchtung und Schwangerschaft, gehäuften Spontanaborten oder genereller Infertilität führen. (12, 29, 40)

Laborchemische Diagnostik

Testosteron, DHEAS und Androstendion

Bei fehlender klinischer Androgenisierung erfolgt die laborbiochemische Abklärung einer Hyperandrogenämie anhand erhöhter Werte von freiem Testosteron, Gesamttestosteron und Dehydroepiandrosteron (DHEAS). Die Bestimmung von freiem Testosteron kann bei Patientinnen mit normalem Gesamttestosteron ein erster Hinweis auf Hyperandrogenämie sein, wobei zu beachten gilt, dass bei adipösen Frauen das freie Testosteron aufgrund von Hyperinsulinämie mit reduzierten SHBG erhöht ist.

Freies Testosteron kann durch den FAI (Free Androgen Index) berechnet werden: $100 \times (\text{Gesamttestosteron} / \text{SHBG})$. Es wird empfohlen zunächst Gesamttestosteron und freies Testosteron zu bestimmen. Sollten beide Werte unauffällig sein folgt die Analyse von Androstendion und DHEAS, welche weniger spezifisch, jedoch in Grenzfällen hilfreich sind. Ein erhöhter DHEAS-Wert gibt Aufschluss hinsichtlich einer Nebennierenbeteiligung. (12, 42, 43)

Funktionstests Hyperandrogenämie

Um als Ursache eines Androgenüberschusses eine ovarielle, adrenale- oder Umwandlungsstörung zuordnen zu können werden der Dexamethason- Hemmtest, der ACTH-Stimulationstest sowie der GnRH-Test verwendet.

Beim ersterem fungiert Dexamethason als synthetisches Cortisol-Derivat und mittels negativer Rückkopplung wird unter physiologischen Bedingungen die Produktion von ACTH in der Hirnanhangdrüse und weiter Steroidhormonen in der Nebenniere gedrosselt. (42) (Abb. 12)

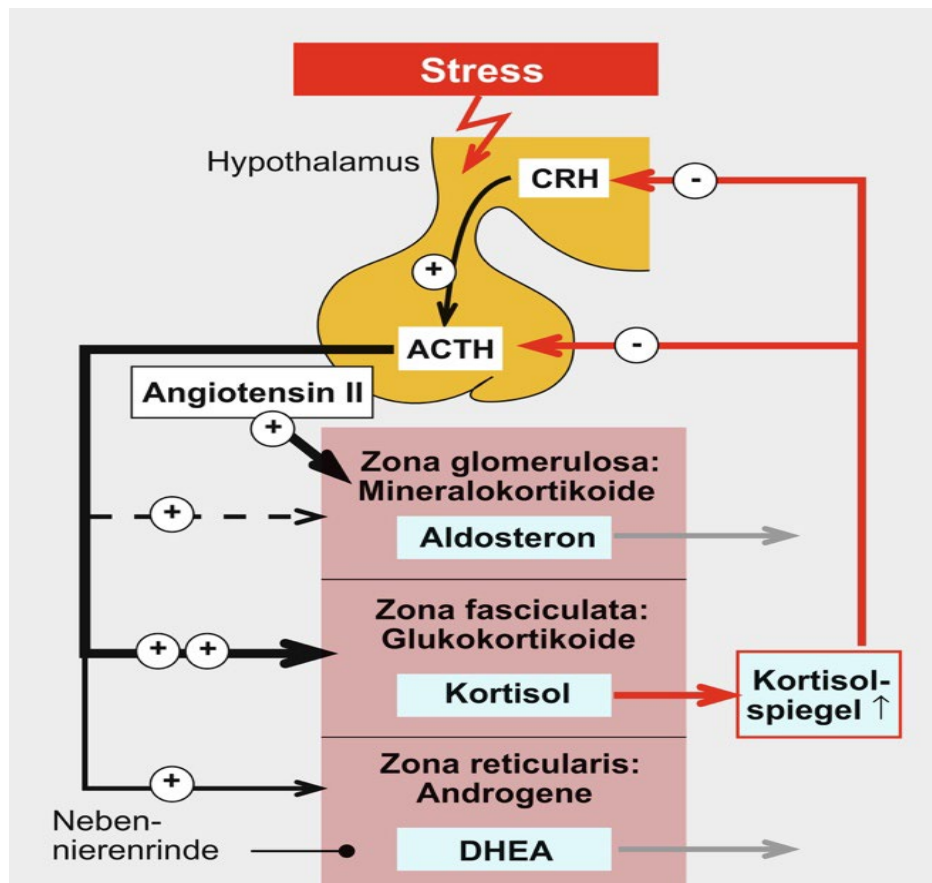


Abbildung 12

Abb. 12 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
 ACTH-Ausschüttung erfolgt gesteuert über CRH aus dem Hypothalamus und führt zu Androgenproduktion in der Zona reticularis.

Abkürzungen: CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon; ACTH = Adrenocorticotropes Hormon; DHEA = Dehydroepiandrosteron
 Aus BASICS Klinische Chemie und Labormedizin 2021, Ref.Nr. 9, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Wird der Testosteronspiegel nach der Verabreichung von Dexamethason um mehr als 40 % und der DHEAS-Spiegel um mehr als 60 % unterdrückt wird, stammt die erhöhte Androgenproduktion höchstwahrscheinlich aus den Nebennieren, da ein Eingriff in den hormonellen Nebennierenkreislauf eine Androgenabnahme bewirkt. (42)

Wenn der Testosteronspiegel nicht unterdrückt wird, DHEAS und Cortisol jedoch reagieren, stammt das Testosteron hauptsächlich aus den Eierstöcken, da diese unabhängig von den Nebennieren weiter Androgene produzieren.

Beträgt die Testosteronunterdrückung weniger als 40 %, ist eine kombinierte Beteiligung von Eierstöcken und Nebennieren für die übermäßige Testosteronproduktion

verantwortlich, da über den Eingriff in die Nebennierenproduktion nur ein kleiner Anteil des Androgenüberschusses gemindert werden kann. (42)

Wenn die fehlende Androgenunterdrückung mit einer fehlenden Cortisolunterdrückung einhergeht, liegt höchstwahrscheinlich eine Nebennierenüberfunktion wie Morbus Cushing vor.

Um andere Defekte der Hormonsynthese der Nebennieren ausschließen zu kann der ACTH-Stimulationstest dienen, welcher als pathologisch zu werten ist, falls sowohl ein abgeschwächter wie überschießender Anstieg des Serumcortisols gemessen wird. (42)

LH/FSH-Ratio

Um gezielt eine ovarielle Androgenproduktion aufgrund der bei PCOS vorkommenden erhöhten Frequenz der hypothalamischen GnRH-Pulse mit folgender LH-Erhöhung zu erheben, steht der GnRH-Test zur Verfügung. Zu Beginn werden hier die LH- und FSH-Basalwerte gemessen, dann intravenös GnRH-Analoga verabreicht und 30- 60 Minuten nach der Gabe die Hormonspiegel erneut gemessen. Bei Patientinnen mit PCOS sind nun erhöhte Testosteron- und LH-Spiegel sowie LH/FSH-Ratio zu erkennen. (44, 45)

Obwohl beide Werte bei über einem Drittel der Patientinnen nicht erhöht auftreten, können sie zur Diagnosestellung beitragen und sind besonders bei Infertilitätsproblematik relevant, da ist ein hoher LH-Wert assoziiert mit dem Ausbleiben von Ovulation sowie erhöhtem Fehlgeburtsrisiko ist. (42)

17-Hydroxyprogesteron

Neben der bislang aufgeführten Diagnostik zeigen besonders postmenopausale Frauen mit PCOS häufig erhöhte Werte für 17-Hydroxyprogesteron, welche sich im Gegensatz zu Fällen von Patientinnen mit adrenogenitalem Syndrom(AGS) nur leicht erhöht präsentieren.(12) Beim AGS ist dieser Laborparameter aufgrund eines 21- Hydroxylase-Mangels erhöht, wodurch diese Differenzialdiagnose entsprechend bei geringer oder ausbleibendem Anstieg ausgeschlossen werden kann. (42)

Prolaktin

Aufgrund der FSH-Sekretion bei pulsatiler GnRH-Ausschüttung werden die zuvor unter LH-Einfluss in den Thekazellen gebildeten Androgene in den Granulosazellen zu Östrogenen aromatisiert, welche wiederum den Prolaktinspiegel als diagnostisches Indiz erhöhen. Auch eine Hypothyreose kann über den TRH-Anstieg mit einer begleitenden

Hyperprolaktinämie einhergehen. Eine stark ausgeprägter Hyperprolaktinämie kann zum typischen Beschwerdebild des PCOS beitragen, da es zu Ausbleiben des Eisprungs mit resultierender Amenorrhö führt. Durch Hemmung der GnRH-Sekretion kommt es zu einer verminderten Ausschüttung von FSH und LH, sodass fehlendes Follikelwachstum, niedrige Östrogenspiegel bis hin zu Infertilität resultieren. (46, 47)

Anti-Müller-Hormon

Ebenso getestet werden kann auf das Anti-Müller-Hormon, welches bei Frauen mit PCOS um das zwei- bis dreifache erhöht ist.(13) Es hemmt die wachstumsfördernde Wirkung des FSH auf den Follikel in unkontrolliertem Ausmaß bis zur zu frühen Erschöpfung der Eizellreserve. Die AMH-Erhöhung entsteht durch die Produktion in den einzelnen Granulosazellen ist und besonders ausgeprägt ist dies bei Frauen mit einem anovulatorischen PCOS. (13)

Glukose, Insulin und Lipidprofil

Eng vergesellschaftet ist PCOS mit dem metabolischen Syndrom, welches in der vierten Lebensdekade bei 40% der Frauen mit PCOS nachzuweisen ist. (13) Dieses beinhaltet das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und gestörte Glukosetoleranz bis hin zum Diabetes mellitus Typ 2. Die Diagnose wird einer Grenzwertüberschreitung von drei oder mehr dieser Risikofaktoren gestellt. (37) (Abb. 13)

Risikofaktor	Grenzwert
Taillenumfang	Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm
Triglyzeride	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
High-Density-Lipoprotein (HDL)	Männer < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) Frauen < 1,3 mmol/l (50 mg/dl)
Blutdruck	≥ 130/85 mmHg
Nüchternblutzucker	≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl)

Abbildung 13

Abb. 13 Diagnostische Kriterien des metabolischen Syndroms
Die Diagnose wird gestellt, wenn eine viszerale Adipositas und mindestens zwei weitere Kriterien erfüllt sind.

Im Zentrum der Pathogenese steht eine Insulinresistenz welche auch viele PCOS-Patientinnen und dadurch sowohl ein höheres Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms als auch für einen manifesten Typ-2-Diabetes haben. Dies macht eine frühzeitige Diagnostik und Therapie besonders wichtig, um langfristige kardiovaskuläre Komplikationen zu vermeiden. (37) Zum Zeitpunkt der Erstbeurteilung kann bei 40-45% der PCOS-Patientinnen eine gestörte Glucosetoleranz sowie ein Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt werden. (42)

Insulin stimuliert synergistisch mit LH die Thekazellen und erniedrigt das testosteronbindende SHBG. Evaluiert werden kann eine Glukosetoleranzstörung mit der Nüchternbestimmung von Glukose und Insulin oder auch einem OGTT (13). Auch gebräuchlich zur Bestimmung der Insulinresistenz ist der Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR): $(\text{Nüchtern-Glukose [mg/dl]} \times \text{Nüchtern-Insulin [}\mu\text{U/ml]}) / 405$, welcher neben einer regelmäßigen Kontrolle des Lipidprofils hinsichtlich Dyslipidämien zur Abschätzung des metabolischen Risikos dienen kann.(12)

Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung des polyzystischen Ovarsyndroms. Hierbei ist die klassische Methode zur Darstellung der typischen ovarialen Veränderungen ist die Sonographie, bei der die „polycystic ovary morphology“ (PCOM) festgestellt wird. Zwar kann das Ovar auch vollkommen unauffällig imponieren, jedoch sind oft beidseits subkortikal perlenkettenartig angeordnete, zystische Strukturen sowie eine Zunahme des Stromagewebes mit Größenwachstum zu erkennen. Histologisch sind multiple Mikrozysten mit atretischen und unreifen Follikeln und eine fibrös verdickte ovarielle Kapsel ersichtlich. (29)

Neben der herkömmlichen Transvaginalsonographie kommen auch modernere Methoden wie die 3D-Sonographie zum Einsatz. Diese ermöglicht eine detailliertere Beurteilung der Ovarien und kann dabei helfen, subtile Veränderungen im Ovar zu identifizieren.

In speziellen Fällen, besonders bei Verdacht auf Tumoren, kann auch eine Magnetresonanztomografie durchgeführt werden, jedoch spielt diese bei der Standarddiagnostik von PCOS eine weniger zentrale Rolle.(12)

Bei der Diagnosestellung des PCOS ist es wichtig, andere Erkrankungen auszuschließen, die ähnliche Symptome verursachen können. Dies kann sowohl anhand von

Laborparametern wie auch mit Hilfe von Bildgebung erfolgen.

Dazu zählen sowohl endokrine Störungen als auch seltenere genetische Ursachen. (48)

(Abb.14)

Diagnose	Untersuchungsparameter
Polyzystisches Ovarsyndrom	LH/FSH > 1, SHBG ↓ bis normal, Androstendion ↑, Testosteron ↑, AMH ↑, Insulinresistenz/metabolisches Syndrom, Sonographie der Ovarien
Hypothalamische Amenorrhö	LH/FSH < 1, SHBG normal bis ↑, AMH normal, Androstendion normal
Late-onset-AGS	Basales 17-OHP ↑, auffälliger ACTH-Test, genetische Untersuchung
Androgenbildende Ovarialtumore	Testosteron ↑, bildgebende Diagnostik
Androgenbildende Tumoren	DHEAS ↑, Testosteron ↑, bildgebende Diagnostik
Anorexia nervosa	BMI < 18, LH ↓
Hyperprolaktinämie	Prolaktin ↑, bildgebende Diagnostik
Hypothyreose	TSH ↑, fT3 ↓, fT4 ↓, Antikörper, Schilddrüsen-Sonographie
Morbus Cushing / Cushing-Syndrom	Cortisol im Urin ↑, Dexamethasonhemmtest ↓, bildgebende Diagnostik

Abbildung 14

Abb. 14 Differenzialdiagnostik des PCOS

Abkürzungen: FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon; SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin; AMH = Anti-Müller-Hormon; AGS = adrenogenitales Syndrom; 17-OHP = 17-Alpha-Hydroxyprogesteron; ACTH = Adrenocorticotropes Hormon; DHEAS = Dehydroepiandrosteron-Sulfat; BMI = Body-Mass-Index; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT3 = freies Trijodthyronin; fT4 = freies Thyroxin

Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde als Scoping Review erstellt, um einen möglichst umfassenden Überblick über den aktuellen Wissensstand zur Diagnostik, Pathophysiologie und Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms sowie damit einhergehender Hyperandrogenämien zu erhalten.

Die Literaturrecherche fand hauptsächlich über die Datenbanken PubMed und Google Scholar statt. Zusätzlich wurden einschlägige Fachbücher, aktuelle Leitlinien sowie relevante Fachzeitschriften berücksichtigt. Der berücksichtigte Zeitraum lag zwischen 2000 und 2025, um sowohl klassische Grundlagen als auch neue Entwicklungen abdecken zu können.

Bei der Suche wurden vor allem die Begriffe PCOS, Polycystic Ovary Syndrome, Hyperandrogenämie, Hyperandrogenismus und GLP-1-Analoga verwendet. Um ein möglichst breites Spektrum abzudecken, wurden diese mit weiteren Schlagwörtern wie diagnosis, therapy, treatment, GLP-1 receptor agonist, lifestyleintervention und management kombiniert.

Einschlusskriterien waren:

- Publikationen in deutscher oder englischer Sprache
- Studien, die sich mit der Diagnostik, Pathophysiologie oder Therapie des PCOS befassen
- aktuelle internationale Leitlinien
- bevorzugt systematische Reviews und Meta-Analysen, die mehrere Einzelstudien zusammenfassen und damit ein hohes Maß an Evidenz liefern

Ausschlusskriterien umfassten:

- Arbeiten ohne klaren Bezug zu PCOS
- nicht peer-reviewte Publikationen oder solche mit unzureichender Datenqualität

Die gefundenen Arbeiten wurden zunächst anhand von Titel und Abstract gesichtet.

Anschließend wurden die potenziell relevanten Artikel im Volltext ausgewertet. Besondere Aufmerksamkeit galt dabei systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen, da diese mehrere Studien zusammenfassen und somit besonders aussagekräftig sind.

Insgesamt wurden 68 Quellen in die Arbeit aufgenommen, bestehend aus wissenschaftlichen Artikeln, aktuellen Leitlinien und Fachbüchern.

Durch diese strukturierte Herangehensweise konnte ein fundiertes und zugleich breites Bild der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zum PCOS gezeichnet werden. Dabei

wurden sowohl die etablierten diagnostischen Kriterien und auch moderne Therapieansätze, wie etwa der Einsatz von GLP-1-Rezeptor-Agonisten und die Kombination von Lebensstiländerung und psychologischer Behandlung, berücksichtigt.

Therapieoptionen

Die Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms richtet sich nach den jeweils vorherrschenden Symptomen sowie den individuellen Bedürfnissen jeder Patientin. Dabei stehen verschiedene Behandlungsziele im Vordergrund von der Regulierung des Menstruationszyklus, der Reduktion der Hyperandrogenämie bis zur Behandlung von Infertilität sowie der Vorbeugung von metabolischen Langzeitfolgen wie Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere in Bezug auf kosmetisch belastende Symptome und psychische Beeinträchtigungen.

Basistherapeutisch werden zunächst nicht-medikamentöse Maßnahmen mittels Lebensstilmodifikationen wie beispielsweise Gewichtsreduktion empfohlen. Diese kann den Stoffwechsel positiv beeinflussen, den Zyklus regulieren und die Ovulation fördern. Erweisen sich diese Maßnahmen bei ausgeprägter Symptomatik als unzureichend, kommen medikamentöse Therapien zum Einsatz. Hierzu zählen hormonelle Ansätze zur Zyklusregulierung und Reduktion der Androgenwirkung, Insulinsensitizer wie Metformin sowie neuere Therapieoptionen wie GLP-1-Rezeptor-Agonisten, die insbesondere bei adipösen Patientinnen vielversprechende Ergebnisse zeigen. (Abb. 15) Da PCOS ein komplexes, multifaktorielles Syndrom darstellt, erfordert die Behandlung häufig ein interdisziplinäres Vorgehen, welches gynäkologische, endokrinologische und auch psychologische Aspekte berücksichtigt. Die Wahl der Therapie sollte stets individuell angepasst und regelmäßig überprüft werden, um sowohl akute Beschwerden wie auch langfristige Gesundheitsrisiken bestmöglich zu reduzieren. (12, 13, 49)

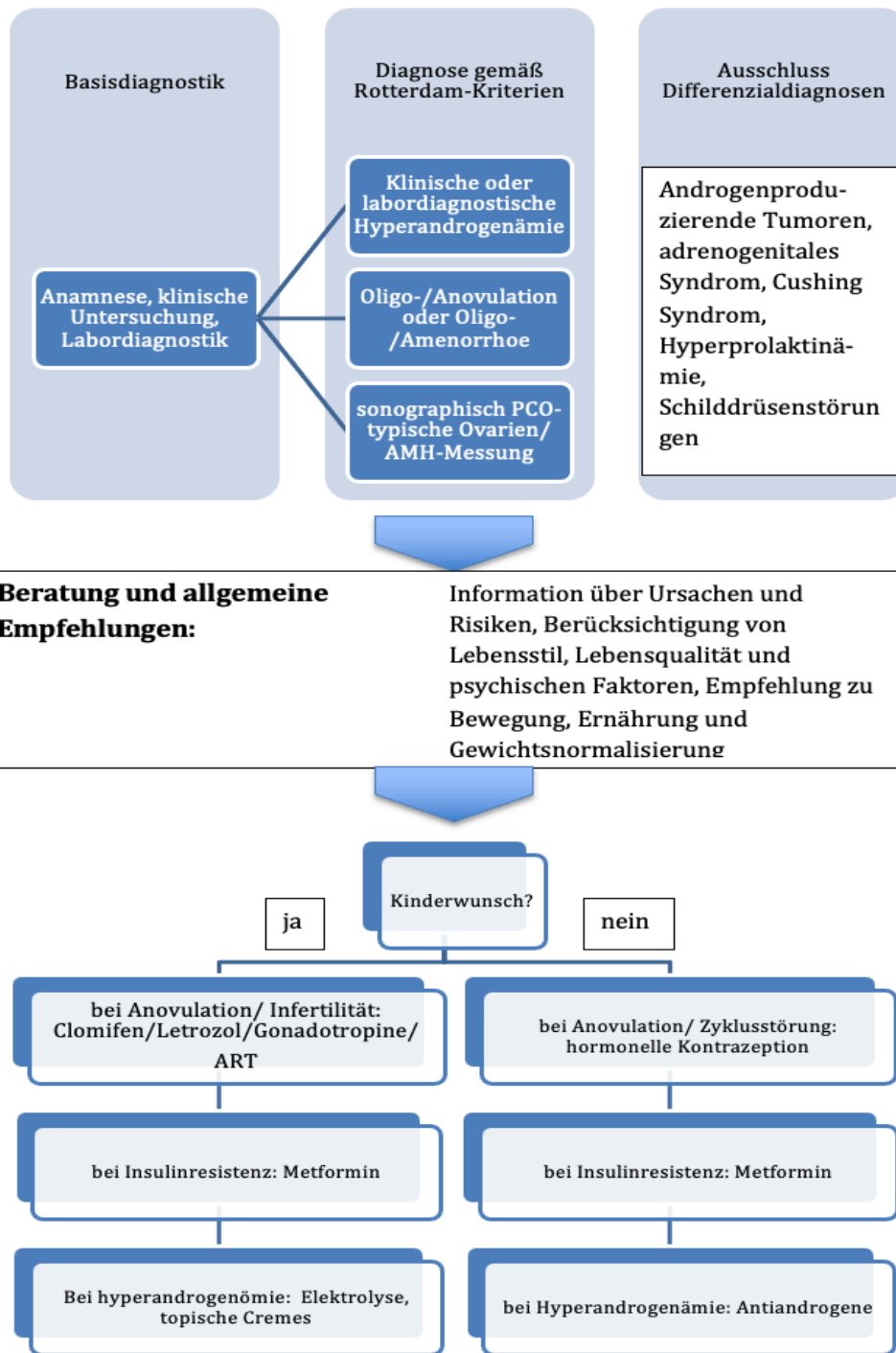


Abbildung 15

Abb. 15 Handlungsalgorithmus: Diagnose und Therapie bei polyzystischem Ovarsyndrom im Erwachsenenalter
 Abkürzungen: ART = Assistierte Reproduktionstechnologie

Lebensstilmodifikationen

Lebensstiländerungen bilden den ersten und wichtigsten Therapieschritt bei PCOS und werden unabhängig vom Körpergewicht empfohlen.

Ziel ist es, durch Ernährung, Bewegung und Verhaltensänderungen den Hormonhaushalt und Stoffwechsel positiv zu beeinflussen und somit sowohl die Zyklus- wie auch die Stoffwechselstörungen zu verbessern.

Bereits eine moderate Gewichtsabnahme von 5–10 % des Ausgangsgewichts kann deutliche Besserung hinsichtlich einer besser regulierten Ovulation, einer Senkung der Androgenspiegel und einer Reduktion der Insulinresistenz bewirken. (12, 13)

Ernährung

Eine ausgewogene und kalorienreduzierte Ernährung kann zur Senkung der Insulinresistenz beitragen. Hierzu empfohlen wird ein tägliches Energiedefizit von ca. 500–750 kcal und eine ausreichende Eiweißzufuhr, um den Muskelabbau zu verhindern und das Sättigungsgefühl zu verbessern.

Generell wird Patienten die Reduktion von stark verarbeiteten Kohlenhydraten mit hohem glykämischen Index, eine ballaststoffreiche Kost mit viel Gemüse, Vollkornprodukten und Hülsenfrüchten sowie eine ausreichende Zufuhr ungesättigter Fettsäuren, zum Beispiel aus Nüssen, Fisch und Olivenöl nahegelegt.

Verschiedene Diätformen wie Low-Carb- oder mediterrane Ernährung können eingesetzt werden, wobei die langfristige Umsetzbarkeit für die Patientinnen entscheiden ist. (12)

Innerhalb verschiedener Ernährungsformen zeigen sich keine eindeutigen Vorteile einer spezifischen Diätform gegenüber anderen, sofern eine kalorische Reduktion erreicht wird.

Sowohl kohlenhydratreduzierte Ernährungsformen als auch mediterrane

Ernährungskonzepte können positive Effekte auf Insulinsensitivität und Körpergewicht entfalten. Im Gegensatz dazu wurde bei kohlenhydratreicher Ernährung ein Anstieg des freien Androgenindex beobachtet. Eine Ernährung mit niedrigem glykämischen Index war gesteigerter Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Psychische Parameter wie depressive Symptome und Selbstwertgefühl zeigten sich insbesondere unter eiweißreicher Ernährung verbessert. (50) Die aktuelle Evidenz deutet jedoch darauf hin, dass die langfristige Adhärenz der Patientinnen einen entscheidenderen Einfluss auf den Therapieerfolg hat als die konkrete Makronährstoffzusammensetzung (50-52).

Entsprechend wird in aktuellen Übersichtsarbeiten die individuelle Anpassung der Ernährungsstrategie als zentraler Erfolgsfaktor hervorgehoben (51).

Hinsichtlich der Evidenzlage ist zu berücksichtigen, dass viele Studien zu Ernährungstherapien bei PCOS durch kurze Beobachtungszeiträume und heterogene Studiendesigns limitiert sind. Ein direkter Vergleich einzelner Diätformen ist daher nur eingeschränkt möglich. (51)

Bewegung

Auch regelmäßige körperliche Aktivität kann die Insulinsensitivität verbessern und die Gewichtsabnahme unterstützen. Empfohlen werden mindestens 150 Minuten moderate aerobe Bewegung pro Woche, beispielsweise schnelles Gehen, Radfahren oder Schwimmen. Zusätzlich sollten zwei bis drei Krafttrainingseinheiten pro Woche erfolgen, um die Muskelmasse zu steigern und den energetischen Grundumsatz zu erhöhen. Bei stark adipösen Patientinnen kann auch hochintensives Intervalltraining (HIIT) sinnvoll sein, wenn keine medizinischen Kontraindikationen bestehen. Jedoch auch normalgewichtige Frauen mit PCOS profitieren von einer strukturierten Ernährungs- und Bewegungstherapie, da sich auch ohne Gewichtsverlust Zyklus und Stoffwechsel verbessern können. (12)

Studien zeigen, dass sowohl moderates Ausdauertraining als auch Krafttraining wirksam sind, während hochintensives Intervalltraining insbesondere bei adipösen Patientinnen zusätzliche metabolische Effekte erzielen kann, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Der Body-Mass-Index nimmt unter kontinuierlichem moderatem Ausdauertraining im Vergleich hochintensivem Intervalltraining stärker ab. Der Taillenumfang verringert sich unter HIIT ausgeprägter.

Hinsichtlich der Lipidparameter zeigt sich eine signifikant stärkere Reduktion des LDL-Cholesterins sowie ein Anstieg des High Density Lipoprotein-Cholesterins (HDL) unter HIIT im Vergleich zu moderatem Ausdauertraining. (51, 53) Ein klarer Vorteil einer einzelnen Trainingsform gegenüber anderen lässt sich jedoch nicht konsistent nachweisen. Vielmehr scheint auch hier die Regelmäßigkeit der Durchführung entscheidend für den klinischen Nutzen zu sein. (51) Limitiert wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch unterschiedliche Trainingsprotokolle, Studiendauern und Endpunkte sowie fehlende Patientinnenadhärenz, sodass Aussagen zur Überlegenheit einzelner Bewegungsformen vorsichtig zu interpretieren sind. Insgesamt ist die Evidenz für Bewegungstherapie jedoch

als robust einzustufen, insbesondere in Kombination mit ernährungsbezogenen Maßnahmen. (12, 51)

Verhaltenstherapie & psychologische Unterstützung

Lebensstiländerungen sind oft schwer umzusetzen - besonders für PCOS-Patientinnen, welche häufig bereits psychisch vorbelastet sind. Viele Patientinnen zeigen gestörtes Essverhalten, geringes Selbstwertgefühl oder Depressionen, die den Erfolg von Ernährungs- und Aktivitätsumstellung erschweren. Um die Compliance zu erhöhen, wird daher eine psychologische Begleitung empfohlen, besonders bei bereits diagnostizierten psychischen Begleiterkrankungen. Im Vergleich zu isolierten Lebensstilinterventionen zeigen multimodale Programme, die Ernährungsberatung, strukturierte Bewegung und verhaltenstherapeutische Elemente kombinieren, insgesamt die günstigsten Effekte auf metabolische, reproduktive und psychische Endpunkte. (12, 14)

Ergänzend konnten interventionsbasierte Ansätze, wie die gezielte Bereitstellung strukturierter Informationen zu Ernährung und körperlicher Aktivität, zu einer Verbesserung psychischer Symptome beitragen. Auch digitale Unterstützungsangebote, etwa in Form von Gesundheits-Apps, zeigten positive Effekte sowohl auf somatische als auch auf psychische Parameter. Digitale Gesundheitsinterventionen können bei PCOS-Patientinnen die Therapieadhärenz, gesundheitsfördernde Lebensstile und die Lebensqualität signifikant verbessern sowie Angst- und Depressionssymptome und Serum-Testosteron senken. Effekte auf LH- und FSH-Spiegel oder das Körperbewusstsein für Lebensstiländerungen wurden hingegen nicht nachgewiesen. Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass insbesondere die Interventionsdauer ein relevanter Moderator ist. Verbesserungen von BMI und depressiven Symptomen treten vor allem bei Interventionen mit einer Dauer von über sechs Monaten auf, während Angstreduktionen unabhängig von der Dauer beobachtet wurden. Insgesamt wird die Evidenz aufgrund heterogener Studiendesigns, unterschiedlicher Messinstrumente und überwiegend kurzer Beobachtungszeiträume als moderat eingestuft. (54-56)

Medikamentöse Therapie

Sollte sich durch Lebensstiländerungen allein keine ausreichende Verbesserung erzielen lassen, kommen folgend medikamentöse Therapien zum Einsatz.

Deren Wahl richtet sich nach den Symptomen, den Therapiezielen und eventuellen individuellen Risikofaktoren der Patientinnen.

Ziele der Behandlung sind die Regulierung des Zyklus, Senkung der Androgenspiegel, Verbesserung der Insulinresistenz und Förderung der Fruchtbarkeit. (Abb. 16) (12, 13)

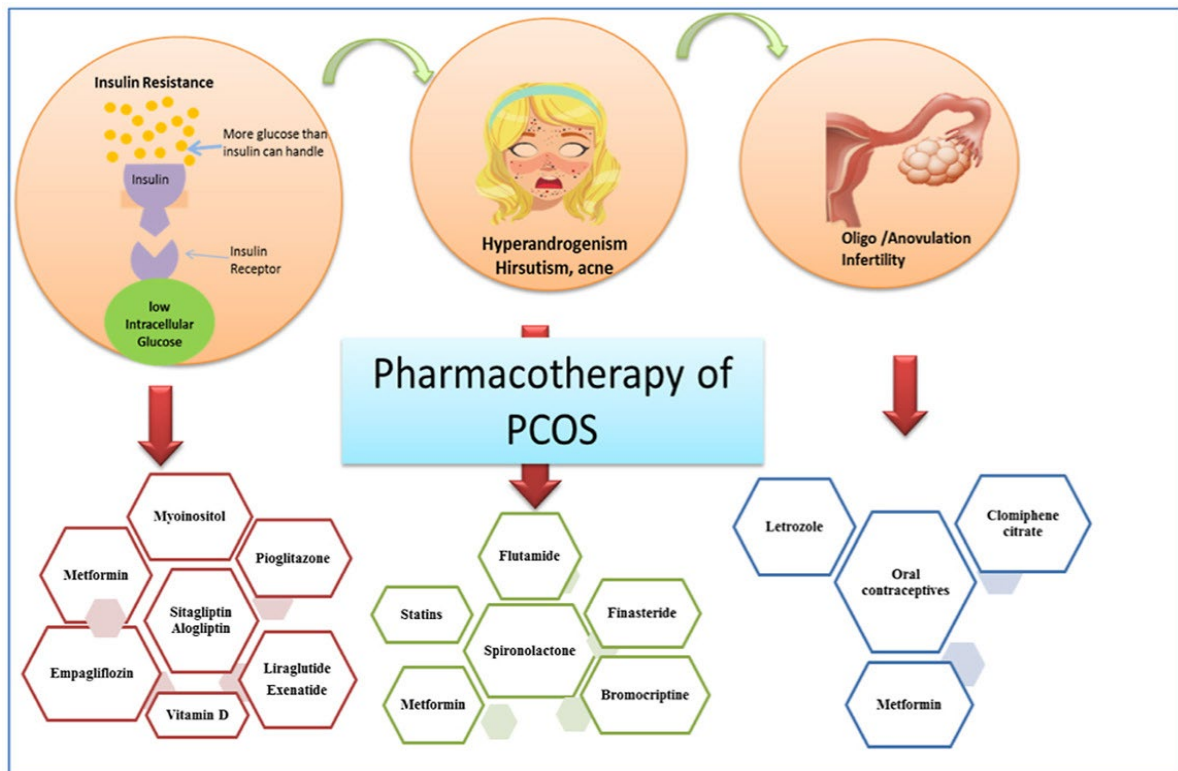


Abbildung 16

Abb. 16 Pharmakotherapie des PCOS

Abkürzungen: PCOS = Polyzystisches Ovarsyndrom

Aus Rashid, R., et al., Ref.Nr. 10, mit freundlicher Genehmigung der Autoren (CC BY NC ND).

Zyklusregulation und Hyperandrogenämie

Hormonelle Therapien werden vor allem eingesetzt, um den Zyklus zu regulieren und Symptome wie Hirsutismus, Akne oder Alopezie zu lindern.

Sie sind für Patientinnen geeignet, die aktuell keinen Kinderwunsch haben.

Orale Kontrazeptiva (OCP)

Kombinationspräparate aus Östrogen und Gestagen sind die Standardtherapie. Sie hemmen über eine negative Rückkopplung die Ausschüttung von LH und FSH in der Hypophyse, wodurch die LH-gesteuerte ovarielle Androgensynthese gesenkt wird.

Östrogen erhöht die Produktion von SHBG in der Leber und senken dadurch den Spiegel des freien Testosterons. Dies verringert die Wirkung der Androgene und führt langfristig zu einer Besserung von Hirsutismus und Akne. Laut Leitlinie wird die niedrigst wirksame Östrogendosis empfohlen, in der Regel 20–30 µg Ethinylestradiol pro Tag.

Die Wahl des Gestagens hängt vom individuellen Risikoprofil ab.

Gestagene mit antiandrogener Wirkung wie Cyproteronacetat, Drospirenon oder Dienogest sind besonders geeignet, wenn Symptome wie Hirsutismus oder Akne im Vordergrund stehen, da sie zusätzlich die Wirkung der Androgene an Rezeptoren blockieren. OCP sind einfach anzuwenden, gut wirksam, dienen als Verhütungsmethode jedoch sollte vor Beginn der Therapie eine Abklärung von Kontraindikationen erfolgen.

Besonders wichtig ist hier die Beachtung des erhöhten Thromboserisikos bei adipösen Patientinnen mit PCOS. (12, 13)

Gegenüber nicht-hormonellen Therapieansätzen stellen kombinierte orale Kontrazeptiva die am besten etablierte pharmakologische Option zur Behandlung der Hyperandrogenämie bei PCOS dar. Insgesamt ist die Evidenz für kombinierte orale Kontrazeptiva in der symptomatischen Kontrolle der Hyperandrogenämie als gut einzustufen, während die Datenlage zu langfristigen metabolischen Effekten und zur optimalen Präparatewahl weiterhin als begrenzt gilt. Gestagene mit antiandrogener Partialwirkung zeigen gegenüber neutralen Gestagenen tendenziell stärkere Effekte auf dermatologische Endpunkte, eine klare Überlegenheit einzelner Präparate ist jedoch weitgehend unbelegt und durch unterschiedliche Outcome-Parameter sind diese nur unzureichend vergleichbar. Zudem sind aufgrund der geringen Studienanzahl nur eingeschränkt Aussagen zur Langzeitwirksamkeit sowie zum kardiovaskulären und thromboembolischen Risikoprofil insbesondere bei adipösen PCOS-Patientinnen möglich. (12, 57, 58)

Antiandrogene

Tritt unter oralen Kontrazeptiva keine ausreichende Besserung von hyperandrogenämischen Symptomen wie Hirsutismus oder Akne auf, können

zusätzlich antiandrogene Medikamente eingesetzt werden.

Diese werden nur bei Frauen angewendet, die sicher verhüten, da sie in der Schwangerschaft zu Fehlbildungen des männlichen Fetus führen können.

Die Wirkung von Androgenen wird direkt am Rezeptor oder die Umwandlung von Testosteron in seine aktive Form Dihydrotestosteron (DHT) gehemmt. In Folge werden androgeninduzierte Reaktionen wie die Stimulation der Haarfollikel oder der Talgdrüsen vermindert.

Als Standard-Antiandrogen bei PCOS kommt als kompetitiver Androgenrezeptor-Antagonist Spironolacton in einer Dosierung von 100–200 mg pro Tag zu Einsatz. Der Aldosteronantagonist kann zusätzlich diuretisch wirken, jedoch besteht bei Gabe die Gefahr einer Hyperkaliämie weshalb regelmäßige Kontrolle der Kaliumwerte notwendig sind.

Besonders geeignet bei starkem Hirsutismus ist Cyproteronacetat mit sowohl gestagener wie auch antiandrogener Wirkung. Die Verwendung sollte wegen des erhöhten Thromboserisikos nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei androgenetischer Alopezie werden bevorzugt 5–7,5 mg Finasterid täglich verwendet, welches das Enzym 5-Alpha-Reduktase und damit die Umwandlung von Testosteron zu DHT hemmt. Hierbei ist besonders die strenge Kontrazeptionspflicht wegen teratogener Wirkung zu beachten.

Zuletzt steht zur direkten Blockade der Androgenrezeptoren der Wirkstoff Flutamid zur Verfügung, welcher jedoch aufgrund des Risikos schwerer Leberschäden nur nach strengster Indikationsstellung zur Anwendung kommt. (12, 13, 59)

Antiandrogene können in Kombination mit effektiver Kontrazeption klinisch signifikante Verbesserungen bei hyperandrogenbedingten Symptomen bewirken. Sowohl unter alleiniger Flutamidgabe sowie Therapie mit Spironolacton und Cyproteronacetat kann Hirsutismus effizient behandelt werden, jedoch zeigt sich kein signifikanter Vorteil einer der Medikationen. Diese Begrenzung der Daten durch die geringe Anzahl von auf PCOS-Patientinnen zugeschnittene Studien sowie jeweils betrachtete unterschiedlicher Antiandrogene erschwert direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Antiandrogenern und schränkt die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ein, weshalb Antiandrogene bislang nicht als primäre Alternative zu oralen Kontrazeptiva empfohlen werden, sondern eher als Ergänzung bei unzureichender Antwort auf Erstlinientherapie. (60, 61)

Behandlung der Insulinresistenz

Etwa 30–35 % der PCOS-Patientinnen haben eine nachweisbare Insulinresistenz. (26) Um den Blutzuckerspiegel zu regulieren, produziert der Körper vermehrt Insulin. Die entstehende Hyperinsulinämie verstärkt die Androgensynthese in den Ovarien und fördert gleichzeitig die Senkung von SHBG. Um den Nüchterninsulinspiegel und die Glukoseproduktion in der Leber zu reduzieren sowie die Insulinsensitivität zu steigern kommt das orale Antidiabetikum Metformin zum Einsatz. Es wird beginnend mit 500mg täglich schrittweise aufdosiert, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu reduzieren. Eine Dosissteigerung erfolgt in wöchentlichen Abständen um 500 mg mit Zieldosis von 1500–2000 mg pro Tag, verteilt auf zwei bis drei Einnahmen. Gastrointestinale Nebenwirkungen treten häufig auf und können durch die Einnahme zu den Mahlzeiten sowie langsames Aufdosieren reduziert werden. Eine seltene, aber gefährliche Nebenwirkung ist die Laktatazidose, die vor allem bei Patientinnen mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung auftreten kann, weshalb die Nierenwerte vor Beginn und während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden müssen.

Metformin ist nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft zugelassen und muss zu Beginn dieser abgesetzt werden. (12, 13, 59)

In systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien zeigt Metformin gegenüber Placebo oder fehlender Behandlung konsistent Verbesserungen der Insulinsensitivität, eine Reduktion des Nüchterninsulins und günstigere Effekte auf metabolische Parameter wie Körpergewicht und BMI bei PCOS-Kohorten. Es konnten zusätzlich Hinweise auf ein verbessertes Lipidprofil festgestellt werden. Darüber hinaus sind Veränderungen gynäkologisch-endokriner Parameter wie eine leichte Senkung freier Androgene und ein Anstieg der SHBG unter Metformin beschrieben worden, was auf eine klinisch relevante, wenn auch moderate Wirkung auf die Hyperandrogenämie hindeutet. Trotz dieser positiven Effekte ist die Gesamt-Evidenz zur Wirksamkeit von Metformin bei PCOS durch sowohl geringe Studiengrößen sowie -dauer, mit fehlenden Langzeitdaten eingeschränkt. So zeigen einige Analysen signifikante metabolische und reproduktive Verbesserungen, während andere Effekte weniger konsistent sind. (62-64)

GLP-1-Rezeptor-Agonisten

GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1 RA) sind Medikamente, die ursprünglich für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt wurden. Sie wirken über den Inkretineffekt, indem sie die Insulinsekretion stimulieren und ausschließlich bei erhöhtem Blutzucker die Glukagonfreisetzung hemmen. Das Risiko für Hypoglykämien ist hierdurch deutlich reduziert. Ein wichtiger Effekt für Gewichtabnahme ist Wirkung hinsichtlich der Verlangsamung der Magenentleerung und der Steigerung des Sättigungsgefühls im Hypothalamus. Es steht zur Behandlung eine Reihe an Substanzen zur Auswahl, wobei besonders Liraglutid und Semaglutid sich bei PCOS bewährt haben, da sie eine ausgeprägte Gewichtsreduktion und eine starke Verbesserung der Insulinresistenz erzielen. (Abb. 17) Semaglutid mit Handelsnamen Ozempic gilt aktuell als der wirksamste GLP-1-Rezeptoragonist, insbesondere in Bezug auf die Blutzuckerkontrolle und eine Gewichtsabnahme von bis zu 15%. Therapeutisch dienlich ist auch, dass die Inkretinmimetika zu einer Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse führen, deren Risiko bei PCOS-Patientinnen im Rahmen der Vergesellschaftung mit dem metabolischen Syndrom erhöht ist. (65)

Präparat	Wirkungsdauer	Dosierung	Dosierung für die Dauerbehandlung	Jahr der Zulassung	Besonderheiten
Liraglutid	Langwirksam	1x täglich	3,0 mg	2015	Erster GLP-1-Rezeptor-Agonist, der zur Therapie der Adipositas zugelassen wurde
Semaglutid	Langwirksam	1x wöchentlich	2,4 mg	2022	Wirkstärkster selektiver GLP-1-Rezeptor-Agonist für die Therapie der Adipositas

Abbildung 17

Abb. 17 GLP-1-Rezeptor-Agonisten für die Therapie der Adipositas
 Abkürzungen: GLP-1 = Glucagon-like Peptide-1

Zu Beginn der Therapie treten häufig dosisabhängig gastrointestinale Beschwerden auf, welche bei längerer Einnahme meist nachlassen. GLP-1-Agonisten führen nicht zu Hypoglykämien, sind bei Patientinnen mit einer Pankreatitis-Anamnese jedoch kontraindiziert. (12, 66)

Speziell bei PCOS-Patientinnen konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden, dass GLP-1-Rezeptor-Agonisten verschiedene pathologische Aspekte des PCOS günstig beeinflussen können. Dazu gehören insbesondere die Verbesserung der Insulinresistenz, Senkung des Androgenspiegels, die Regulation der GnRH-Ausschüttung sowie eine positive Wirkung auf Reifungsstörungen der Ovarialfollikel. Bei Frauen mit neu diagnostiziertem PCOS konnte unter einer Monotherapie mit Liraglutid eine ähnlich deutliche Reduktion des Körpergewichts, des BMI sowie des Taillenumfangs wie unter Metformin erreicht werden. Bei Patientinnen, die während einer sechsmonatigen Metformintherapie keine Gewichtsabnahme von mindestens 5 % erzielten zeigten sich nach einem Wechsel auf Liraglutid sowohl Verbesserungen im Essverhalten als auch eine signifikante Gewichtsreduktion.

Da die Wirkung von Metformin auf das Gewicht häufig unzureichend ist, wurde auch der Zusatznutzen einer kombinierten Therapie untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus Liraglutid und Metformin in Verbindung mit Lebensstilmodifikationen weit bessere Ergebnisse erzielte als Metformin allein – insbesondere in Bezug auf Gewichtsverlust, BMI und Taillenumfang. (Abb.18)

Eine höher dosierte Liraglutid-Monotherapie mit 3 mg wies zwar eine nochmalige Verbesserung der Adipositas-Parameter auf, jedoch zeigte sich die Kombinationstherapie besser verträglich und hatte zudem einen günstigeren Effekt auf die Androgenspiegel. (67)

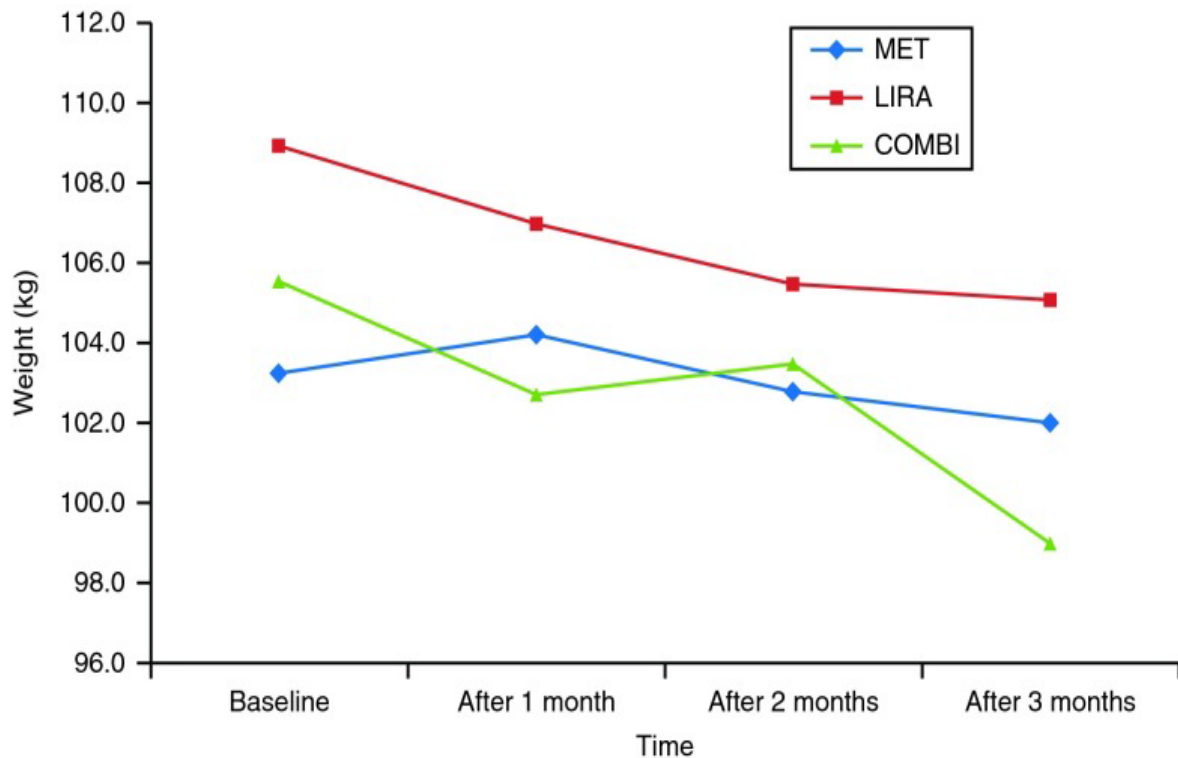


Abbildung 18

Abb. 18 Gewichtsverlust Liraglutid/Metformin/Kombination - 3-Monatsverlauf

Abkürzungen: MET = Metformin; LIRA = Liraglutid; COMBI = Kombination

Aus Jensterle Sever, M., et al., Ref.Nr. 11, mit freundlicher Genehmigung der Autoren (CC BY).

Die Gabe von GLP-1-Rezeptor-Agonisten führte nicht nur zu einer Reduktion von Adipositas-bedingten Parametern, sondern zeigte auch positive Effekte auf verschiedene stoffwechsel- und hormonbezogene Marker. Nachgewiesen werden konnten erniedrigte Nüchtern-Glukosewerte, gesteigerte Insulinsensitivität anhand des HOMA-IR, Senkung von LH und Androgenen sowie erhöhtes SHBG und Progesteron. Beobachtet werden konnten zudem eine erhöhte Menstruationsfrequenz, Verringerung der Ovarialvolumens und erhöhte Schwangerschaftsraten bei In-vitro-Fertilisation. (67-69) Auch die Behandlung mit Semaglutid 0,5 mg wöchentlich führte bei ca. 80 % der Frauen mit PCOS, welche zuvor nicht auf ein Lebensstilprogramm angesprochen hatten, zu einer deutlichen Gewichtsreduktion einhergehend mit erniedrigter Nüchtern-Glukosewerte, einer Abnahme der Insulinresistenz unregelmäßigeren Menstruationszyklen. (70) GLP-1- Rezeptor-Agonisten zeigen vielfach überlegene Reduktion von Körpergewicht im Vergleich zu Lebensstilinterventionen oder Metformin, teilweise begleitet von günstigen Effekten auf metabolische, reproduktive und kardiovaskuläre Markern. Trotz dieser positiven Ergebnisse ist der Einsatz von GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei PCOS bislang

nicht breit in der klinischen Routine etabliert. Ein wesentlicher limitierender Faktor ist die notwendige sichere Kontrazeption während der Therapie sowie eine empfohlene Auswaschphase vor Eintritt einer Schwangerschaft, wodurch sich insbesondere bei Patientinnen mit aktuellem oder mittelfristigem Kinderwunsch eine komplexe Abwägung zwischen metabolischen und reproduktiven Therapiezielen ergibt. Dies erfordert eine individualisierte Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts. Eine präzise phänotypische Einordnung, die Berücksichtigung individueller Lebensumstände sowie eine engmaschige Verlaufskontrolle werden daher als zentrale Voraussetzungen für den sicheren und effektiven Einsatz von GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei PCOS angesehen. Insgesamt erscheinen diese als vielversprechende Ergänzung bei ausgewählten PCOS-Patientinnen mit Adipositas und ausgeprägter Insulinresistenz, die Evidenz ist jedoch aufgrund begrenzter Fallzahlen, kurzer Beobachtungszeiträume und heterogener Studiendesigns derzeit als moderat einzustufen. (71, 72)

Fertilitätsbehandlung

Ziel der Fertilitätsbehandlung ist die Herstellung einer Ovulation und in Folge die Herbeiführung einer Schwangerschaft bei gleichzeitig möglichst niedrigem Risiko für Mehrlinge und Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS). Grundlage bleibt ein strukturierter Lebensstilansatz da bereits 5–10 % Gewichtsverlust in mehr als 55% zu einer Wiederherstellung regelmäßiger ovulatorischer Zyklen führen können. (13) (Abb. 19) Vor Beginn der Behandlung sollte eine ausführliche Basisdiagnostik durchgeführt werden sowie andere Ursachen für unerfüllten Kinderwunsch wie auch eine Untersuchung des Partners erfolgen. (12, 13, 73)

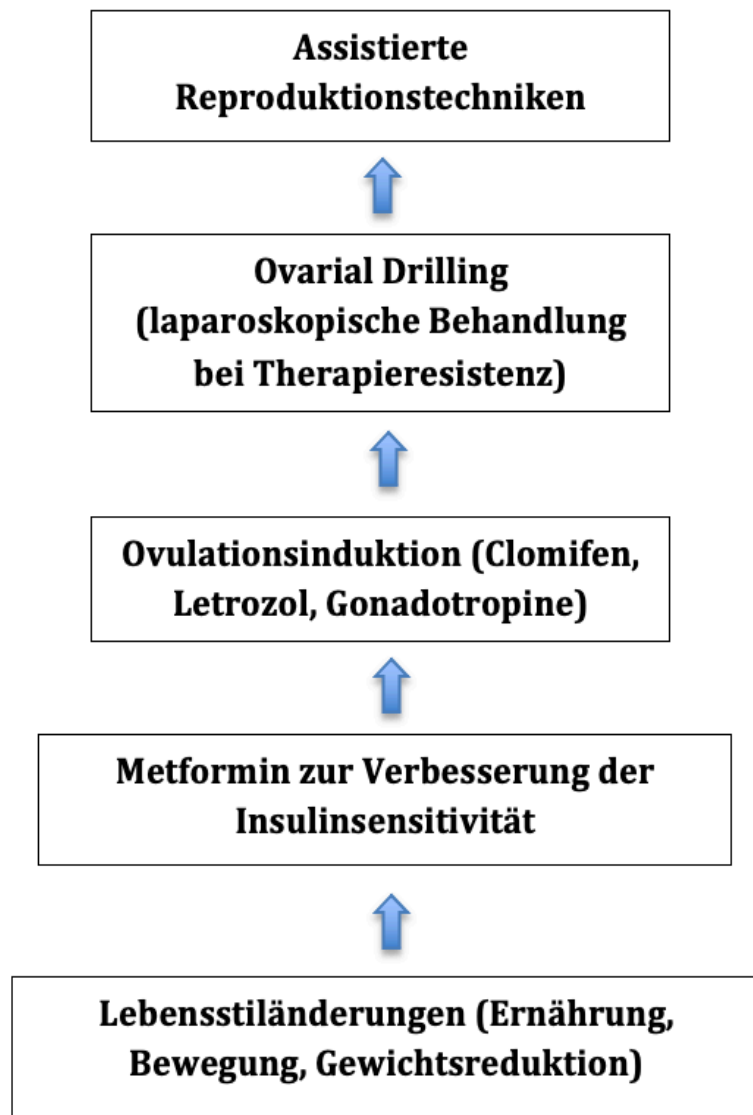


Abbildung 19

Abb. 19 Stufenkonzept der Therapie bei PCOS und Kinderwunsch

Ovulationsinduktion

Der nichtsteroidale Aromatasehemmer Letrozol gilt laut aktueller Leitlinie als Mittel der ersten Wahl zur Ovulationsinduktion und bewirkt über eine gehemmte Östrogensynthese als Gegenregulation eine gesteigerte LH/FSH-Synthese und Eizellreifung. Es führt zu höheren Ovulations- und Lebendgeburtenraten im Vergleich zu Clomifen und hat ein geringeres Risiko für Mehrlingsschwangerschaften. Die Gabe erfolgt typischerweise mit 2,5–5 mg täglich vom 3.–7. Zyklustag.

Alternativ eingesetzt werden kann der selektive Estrogenrezeptormodulator Clomifen welcher durch seine antiöstrogene Wirkung die hypothalamisch regulierte Frequenz der GnRH-Pulse verändert. Dies führt zu einer verstärkten Ausschüttung von FSH aus der Hypophyse, wodurch die Follikelreifung stimuliert wird. Auf Grund des Risikos von polyfollikulärer Stimulation müssen die Ovarien sonographisch überwacht werden um eine Mehrlingsschwangerschaft auszuschließen. Standardmäßig wird Clomifen über fünf Tage ab Zyklustag 2–3 verabreicht, beginnend mit 50 mg/Tag und ist innerhalb von sechs Ovulationszyklen bei Bedarf bis auf 250 mg/Tag steigerbar. Die Ovulationsrate liegt deutlich über der Schwangerschaftsrate, was teilweise auf antiöstrogene Effekte am Endometrium und Zervix zurückgeführt wird. Etwa 20% der Patientinnen erweisen sich als clomifenresistent.(13) Eine Kombination mit Metformin sowohl mit Clomifen wie auch Letrozol kann vor allem bei Patientinnen mit Adipositas oder Insulinresistenz sinnvoll sein und die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten verbessern und das Risiko eines OHSS verringern. (26)

Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) kann nach Ovulationsinduktion mit Choringonadotropin(HCG) oder auch bereits nach vorbereitender Therapie mit Gonadotropinen entstehen. Patientinnen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko für dessen Entwicklung, da bereits vor einer hormonellen Stimulation viele Follikel vorhanden sind, welche sich vergrößern könne. Es kommt neben Follikelluteinisierung mit Eierstockvergrößerung zu erhöhter Gefäßpermeabilität mit Aszites, Hypovolämie, erhöhter Blutviskosität mit einhergehendem Thromboserisiko. (74)

Bei Nichtansprechen auf diese beiden First-Line-Medikamente steht die Gabe von Gonadotropinen wie FSH zur Verfügung. Dieses wird aufgrund des hohen Risikos für OHSS mit sehr niedriger Dosis und langsamer Steigerung verabreicht. Engmaschige Ultraschall- und ggf. Estradiolkontrollen sind obligat. Die Empfehlungen zur Ovulationsinduktion bei PCOS basieren überwiegend auf randomisierten kontrollierten Studien und Metaanalysen und gelten insbesondere für den Vergleich von Letrozol und Clomifen als gut abgesichert. Einschränkend ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die verfügbaren Studien hinsichtlich Dosierung, Vergleichsarmen und Definition der Endpunkte teilweise deutlich unterscheiden. Während für Letrozol gegenüber Clomifen robuste Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie der Lebendgeburtenrate vorliegen, sind Aussagen zu weiterführenden Therapiestrategien – insbesondere jenseits der oralen

First-line-Therapie – stärker vom jeweiligen Behandlungssetting, der Intensität des Monitorings und der klinischen Erfahrung abhängig. (10, 12, 13, 59, 73)

Assistierte Reproduktionstechnologien

Sollten konservative Maßnahmen wie Lebensstilmodifikation, medikamentöse Ovulationsinduktion mit Clomifen oder Letrozol sowie die Kombination mit Metformin nicht zum Erfolg führen, stellt die assistierte Reproduktion (ART) eine therapeutische Option für Patientinnen mit PCOS und Kinderwunsch dar. Sie wird besonders dann in Betracht gezogen, wenn nach mehrmonatiger Ovulationsinduktion keine Schwangerschaft eingetreten ist oder zusätzliche Fertilitätsfaktoren vorliegen, wie beispielsweise eingeschränkte Spermienqualität oder tubare Faktoren. Als gering invasive Methode gilt die intrauterine Insemination dar, bei welcher mittels eines Katheters zuvor aufbereiteten Spermien direkt in das Cavum uteri injiziert werden. Weitere etablierte Verfahren der ART sind die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Bei beiden Methoden erfolgt zunächst eine ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen, um mehrere Follikel gleichzeitig heranreifen zu lassen. Im Anschluss werden die Eizellen durch Follikelpunktion gewonnen und entweder mit den Spermien im Kulturmedium zusammengebracht (IVF) oder mittels ICSI direkt injiziert. Die entstehenden Embryonen werden nach einigen Tagen in die Gebärmutter transferiert. PCOS-Patientinnen profitieren von ihrer meist hohen Zahl an Antralfollikeln, sodass häufig viele Eizellen gewonnen werden können. Allerdings ist die Eizellqualität nicht immer optimal, wodurch sich die Erfolgsrate von etwa 20% im Vergleich zu anderen Indikationen nicht zwangsläufig verbessert. Neben der für PCOS-Patientinnen wichtigen Komplikation OHSS können auch Mehrlingsschwangerschaften entstehen, weshalb internationale Leitlinien den Single-Embryo-Transfer empfehlen. (12, 75) Im Vergleich zu konservativen und medikamentösen Therapieansätzen stellt die assistierte Reproduktion die wirksamste Strategie zur Erzielung einer Schwangerschaft bei PCOS dar, da ovulatorische Störungen und weitere fertilitätslimitierende Faktoren direkt umgangen werden. Während Ovulationsinduktion und Lebensstilinterventionen primär auf die Wiederherstellung einer spontanen Fertilität abzielen und mit variablen Erfolgsraten verbunden sind, ermöglicht ART insbesondere bei komplexer oder multifaktorieller Infertilität höhere und besser kalkulierbare Schwangerschaftsraten. Bei Frauen mit PCOS konnte unter IVF/ICSI über zwei Jahre hinweg eine vergleichbare oder sogar höhere

kumulative Lebendgeburtenrate erreicht werden als bei alters- und BMI-angepasste Kontrollen ohne PCOS, was auf deren gute ovarielle Reserve zurückzuführen ist. (12, 76, 77)

Chirurgische Verfahren

Eine weitere Option bei medikamentöser Resistenz ist das Ovarian Drilling mit dem Vorteil eines geringen Mehrlingsrisikos. Ziel ist die Reduktion der androgenproduzierenden Thekazellen zur Wiederherstellung der Ovulation. Hierzu erfolgen Punktkoagulationen der verdickten Tunica albicans.

In Metaanalysen konnte bewiesen werden, dass das laparoskopische ovarielle Drilling hinsichtlich Schwangerschaftsraten und Abortraten ebenso effektiv wie eine Clomifentherapie ist. (26, 59) Es bietet den Vorteil, dass kein intensives Ultraschallmonitoring erforderlich ist und das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften sowie das ovarielle Überstimulationssyndrom reduziert wird. Im Gegensatz zu medikamentösen Therapien können Verbesserungen der ovulatorischen Funktion und der klinischen Symptomatik bei einem relevanten Anteil der Patientinnen über viele Jahre anhalten. (78, 79) Dennoch ist das Verfahren aufgrund seiner Invasivität, der variablen Erfolgsraten und der klaren Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil nicht als Standardtherapie anzusehen, sondern sollte nach Versagen konservativer Behandlungsoptionen und unter sorgfältiger Patientinnenselektion erwogen werden. Die Wirksamkeit des Ovarialdrillings ist in der Literatur heterogen und stark von patientinnenspezifischen Faktoren abhängig. Berichtet werden Ovulationsraten zwischen 30 und 90 % sowie Schwangerschaftsraten von etwa 13 bis 80 %, was die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studien unterstreicht. (79, 80).

Kosmetische Interventionen

Um den für viele Patientinnen als belastend empfundenen Virilisierungserscheinungen entgegenzuwirken, stehen verschiedene Optionen zur Auswahl. Der Hirsutismus kann sowohl medikamentös mit Eflornithin-Creme wie auch physikalisch mittels Fotoepilation oder Elektrolase therapiert werden. Bei der Elektrolase wird jedes Haar einzeln über eine feine Sonde im Follikel mit Strom verödet. Die Vorteile bestehen in der Anwendbarkeit bei jedem Haut- und Haartyp sowie der Eignung für kleinere, lokalisierte Areale, die Anwendung ist jedoch schmerzhaft und zeitintensiv. Mögliche Nebenwirkungen sind ein

Auftreten von Erythemen und postinflammatorischen Pigmentveränderungen. Die Fotoepilation ist wirksamer als konventionelle Methoden, meist weniger schmerzhaft und schneller als die Elektrolyse. Bei PCOS konnte im Rahmen von 6 bis 24 Monaten wiederholt eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden, wobei Langzeit-Daten speziell für PCOS jedoch begrenzt sind. In der Praxis werden neue Depilationscremes wie Eflornithin gelegentlich adjuvant zum Laser eingesetzt, wodurch der Effekt verstärkt und schneller erreicht wird. Eflornithin hemmt irreversibel die Ornithin-Decarboxylase in der Haut und verlangsamt das Haarwachstum. Es wird topisch zweimal täglich zur Reduktion von Gesichtsbehaarung angewendet. Randomisierte Studien zeigen eine wirksame Reduktion der Gesichtsbehaarung und Verbesserungen der Lebensqualität. (10, 81)

Therapeutische Evidenz hinsichtlich Alopezie konnte gezeigt werden für das Antihypertonikum Minoxidil, den 5α -Reductasehemmer Finasterid sowie den Androgenrezeptorblocker Spironolacton. Finasterid und Spironolacton sollten aufgrund des teratogenen Potenzials jedoch nur unter sicherer Kontrazeption angewendet werden. (82)

Psychologische und unterstützende Therapie

Da Patientinnen mit PCOS, insbesondere jene mit Infertilität, häufig stark unter den Symptomen der Krankheit leiden, treten psychische Begleiterkrankungen wie Angststörungen und Depressionen gehäuft auf. Es konnten deutlich erhöhte Prävalenzen von Depressionen mit 42 %, Angstsymptome mit 37 % und dem gleichzeitigen Auftreten von Depression und Angst mit 28% erhoben werden.(83) Bei unfruchtbaren PCOS-Patientinnen zeigten sich Angst- und Depressionssymptome vor allem in Verbindung mit Körpergewicht und Hyperandrogenismus. Bei fruchtbaren Patientinnen war Angst dagegen eher mit der Anzahl der Geburten sowie Hirsutismus, Depression hingegen vor allem mit Körpergewicht assoziiert. (14)

Mögliche Therapieoptionen inkludieren eine kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Gewichtsreduktion sowie medikamentöse Interventionen. Die CBT lindert Angstsymptome und verbessert die Lebensqualität, insbesondere im Zusammenhang mit Hirsutismus. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass CBT auch die Therapietreue stärkt und die Schwangerschaftsraten positiv beeinflusst. (84) Ebenso konnten Erfolge bei

Gewichtsreduktion sowie ein Rückgang depressiver Symptomatik festgestellt werden.(85) Die bisherige Evidenz zur Wirksamkeit kognitiver Verhaltenstherapie bei PCOS ist mit mehreren Limitationen behaftet. Die Anzahl verfügbarer Studien ist gering, und ein Teil der Arbeiten weist methodische Schwächen auf, darunter unzureichende Angaben zu Dauer und Intensität der Intervention sowie kurze Beobachtungszeiträume von unter sechs Monaten, obwohl Verhaltensänderungen in der Regel längere Interventionszeiträume erfordern. Zudem handelt es sich bei CBT häufig um multimodale Programme, die Ernährungs- und Bewegungselemente einschließen und qualifiziertes Fachpersonal voraussetzen, was die praktische Umsetzung zeit- und ressourcenintensiv macht. Die Aussagekraft der Studien wird weiter durch eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich Patientinnenkollektiven, Outcome-Messinstrumenten, Interventionsinhalten und -durchführung sowie durch den Einsatz selbstberichteter Fragebögen eingeschränkt. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse den Bedarf an gut konzipierten, randomisierten Studien mit größeren Fallzahlen und längeren Nachbeobachtungszeiträumen, um die Rolle von CBT im multimodalen Therapiekonzept des PCOS verlässlich zu bestimmen. (84)

Sowohl auf die Gewichtsreduktion und damit indirekt auf das psychische Wohlbefinden als auch einen direkt positiven Effekt auf Depression, Angst und weitere psychiatrische Erkrankungen hat physische Aktivität. (86) Bei PCOS-Patientinnen konnte verbesserte Lebensqualität und Linderung von Depression und Angstsymptomatik gezeigt werden. Hinsichtlich der Ausgestaltung der Interventionen zeigen sich alle Bewegungsformen als effektiv, wobei moderate bis hohe Intensitäten stärkere Effekte erzielen als niedrig intensive Aktivitäten. Bemerkenswert ist, dass bereits kurzzeitige Interventionen relevante Symptomverbesserungen bewirken. (87) (Abb. 20) Laut Guidelines werden aktuell 150–300 min/Woche moderates oder 75–150 min intensives Training empfohlen. (12) Die berichteten Effektstärken für die Reduktion depressiver und angstbezogener Symptome sind vergleichbar oder teils höher als jene für Psychotherapie oder Pharmakotherapie. Die Evidenz zur Wirksamkeit körperlicher Aktivität auf psychische Symptome weist jedoch einige Einschränkungen auf, da der Schwerpunkt der verfügbaren Daten überwiegend auf milden bis moderaten depressiven Symptomen liegt, während Angststörungen und allgemeine psychische Belastung seltener differenziert untersucht wurden. Ungeachtet dieser Limitationen zeigt sich über verschiedene Populationen hinweg konsistent, dass körperliche Aktivität depressive und Angstsymptome wirksam reduziert.

Dennoch bleibt offen, wie sich körperliche Aktivität im direkten Vergleich oder in Kombination mit etablierten Therapieformen langfristig positioniert. Insgesamt unterstreicht die Evidenz die Rolle körperlicher Aktivität als wirksame, breit einsetzbare und niedrigschwellige Intervention zur Behandlung von Depression und Angst, deren Stellenwert im therapeutischen Gesamtkonzept weiter gestärkt werden sollte. (86)

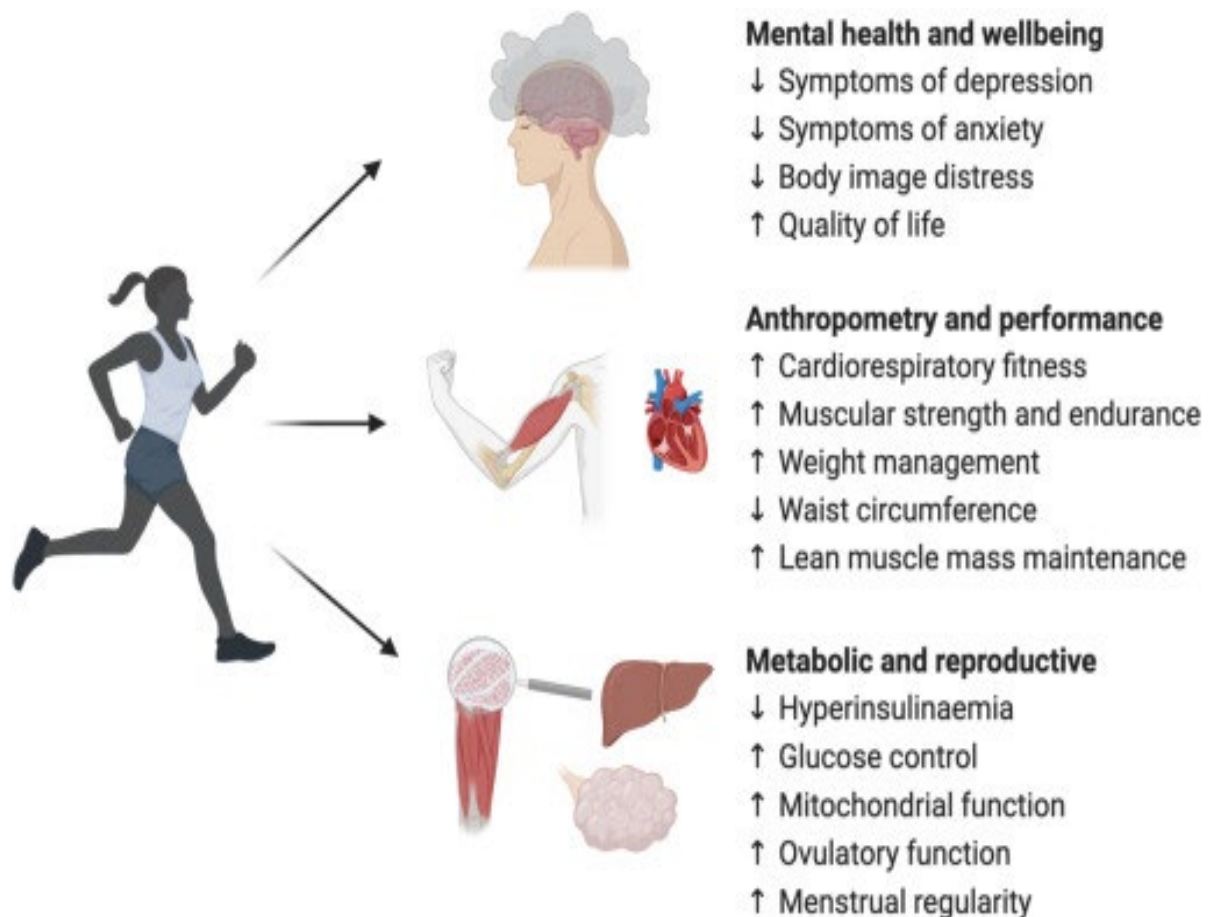


Abbildung 20

Abb. 20 Gesundheitliche Effekte physischer Aktivität auf PCOS

Aus Sabag, A., et al., Ref.Nr. 6, mit freundlicher Genehmigung der Autoren (CC BY 4.0).

Ein positiver Effekt von unterschiedlichen Ernährungsinterventionen bei PCOS im Bezug auf anthropometrische und metabolische Parameter konnte erhoben werden, wobei sich deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Diätformen ergeben. Im Vergleich zu einer Normalkost zeigten antihypertensive Diäten die deutlichsten Effekte auf

die Reduktion der Insulinresistenz sowie das Körpergewicht. Kalorienreduzierte Diäten zeigten ebenfalls einen relevanten Effekt auf die Gewichtsabnahme, insbesondere durch die Reduktion der abdominalen Fettmasse, die eng mit Insulinresistenz, Hyperandrogenismus und ovulatorischen Störungen assoziiert ist. Der mediterranen Ernährung konnte eine günstige Wirkung auf den BMI zugeschrieben werden, wobei die Evidenz aufgrund der sehr begrenzten Anzahl verfügbarer Studien als eingeschränkt einzustufen ist. Demgegenüber führten Diäten, die primär auf eine Veränderung des Makronährstoffverhältnisses abzielten nicht zu signifikant besseren Ergebnissen als ausgewogene Ernährungskonzepte. (88) Dennoch konnte auch der vorteilhafte Nutzen proteinreicher und kohlenhydratarmer Ernährung auf psychische Gesundheit im Rahmen reduzierter depressiver Symptomatik und gesteigerten Selbstbewusstseins gezeigt werden. Dies könnte zu gesteigerter Compliance von Patientinnen bei weiteren Lebensstiländerungen führen und somit auch metabolische Symptome bessern. (89) Im Vergleich zu diätetischen Interventionen bleibt Metformin die etablierte medikamentöse Standardtherapie zur Verbesserung metabolischer und hormoneller Parameter bei PCOS. Sämtliche medikamentöse Therapie von PCOS kann ebenso dazu beitragen psychische Symptome der Patientinnen zu lindern, indem sie deren Ursache behandelt und das Wohlbefinden steigert, besonders Metformin und GLP-1-Analoga zeigen jedoch auch direkten Einfluss auf die psychische Gesundheit. (90) Unter Metforminbehandlung konnte im Vergleich zu Patientinnen mit alleiniger Lifestyle-Intervention bis zu 70% geringeres Depressionsrisiko aufgezeigt werden. (91) Jedoch auch die Gabe von GLP-1-Analoga führte zu gesteigerter Lebensqualität gemessen anhand von 26 Fragen des Fragebogens „WHOQOL-BREF“ der World Health Organization. (92) Die Evidenzlage zu Ernährungsinterventionen bei PCOS ist insgesamt durch kleine Stichproben, wenige direkte Vergleichsstudien, heterogene Interventionsdauern sowie unzureichende Charakterisierung der PCOS-Phänotypen limitiert. Zudem können kulturelle und ernährungsbedingte Unterschiede die Übertragbarkeit einzelner Diätkonzepte einschränken. Trotz dieser Limitationen sprechen die vorliegenden Daten dafür, ausgewogene, kalorienmodifizierte Ernährungsformen bevorzugt einzusetzen. (88) Kombinierte Therapieansätze aus Bewegung, Ernährung und pharmakologischer Unterstützung zeigen eine höhere Wirksamkeit als Einzelinterventionen. Insbesondere Kombinationen aus körperlicher Aktivität, diätetischen Maßnahmen und gewichtsreduzierenden Medikamenten erweisen sich als besonders effektiv zur

Wiederherstellung der Ovulation und zur Verbesserung des hormonellen Profils, mit einer Abnahme von Testosteron und freiem Androgenindex bei gleichzeitigem Anstieg von SHBG und LH. Ernährungsinterventionen allein oder in Kombination mit medikamentöser Gewichtsreduktion zeigten hingegen den stärksten Effekt auf die Senkung des BMI. Insgesamt spricht die Evidenz klar für einen kombinierten Ansatz aus Lebensstil- und medikamentösen Interventionen, welcher besonders in der CBT individuell an Patienten angepasst werden kann. (93)

Therapieerfolg und Vergleich

Die Bewertung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei PCOS wird durch die Heterogenität der Studiendesigns und der verwendeten Endpunkte erschwert. Je nach Therapieansatz werden unterschiedliche primäre Readouts herangezogen, sodass ein direkter Vergleich einzelner Interventionen nur eingeschränkt möglich ist. Eine strukturierte Einordnung über übergeordnete Endpunkt-Cluster erlaubt jedoch eine klinisch sinnvolle Bewertung der relativen Wirksamkeit. (Abb. 21)

Therapieansatz	Primäre Readouts	Nachgewiesene Effekte	Vergleich & Einordnung	Limitationen der Evidenz
Lebensstilintervention	BMI, Körpergewicht, Taillenumfang, HOMA-IR, QoL	Moderater Gewichtsverlust; indirekte Verbesserung Zyklus Hyperandrogenismus & QoL	Basis jeder Therapie, kausaler Ansatz auf metabolischer Ebene	Hohe interindividuelle Variabilität, Adhärenzabhängigkeit
Orale Kontrazeptiva	Gesamt-Testosteron, freier Androgenindex, SHBG, LH-FSH-Ratio, Hirsutismus-Score	Konsistente Reduktion hyperandrogenener Symptome; Zyklusstabilisierung, deutlicher SHBG-Anstieg	Stärkste Effekte auf hormonelle Hyperandrogenämie, primär symptomatisch	Fehlende Datenlage zu langfristigen metabolischen Effekten, unklare Überlegenheit einzelner Präparate
Antiandrogene	Hirsutismus-Score, Testosteron, SHBG	Signifikante Reduktion des Hirsutismus	Add-on bei unzureichendem OCP-Ansprechen oder Kontraindikation	wenige PCOS-spezifische Studien
Metformin	HOMA-IR, Nüchterninsulin, BMI	Konsistente Verbesserung der Insulinsensitivität, moderater Gewichtsverlust	Metabolisch orientierte Basistherapie bei Insulinresistenz	begrenzte Studiendauer, heterogene Populationen, fehlende Langzeitdaten
GLP-1-Rezeptor-Agonisten	BMI, Taillenumfang, HOMA-IR	Stärkste Effekte auf Gewichtsreduktion; günstige Effekte auf metabolische und hormonelle Parameter	Überlegen gegenüber Metformin bei Adipositas	begrenzte Fallzahlen & PCOS-spezifische Langzeitdaten
Ovulationsinduktion	Ovulations-, Schwangerschafts- & Lebendgeburtsraten	Verbesserte Ovulationsrate, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate	Letrozol überlegen gegenüber Clomifen hinsichtlich Ovulation und Lebendgeburten, First-Line bei Kinderwunsch	Heterogenes Studiendesign
Ovarielles Drilling	Ovulations-, Schwangerschafts- & Lebendgeburtsraten	Verbesserte Ovulationsrate, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate, langanhaltende Effekte	Erfolgsraten vergleichbar mit Clomifen, Option bei medikamentöser Resistenz	stark patientinnenabhängig, variable Erfolgsraten
ART	Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate	Hohe und gut kalkulierbare Erfolgsraten, vergleichbar oder sogar höhere kumulative Lebendgeburtenrate als bei Nicht-PCOS-Patientinnen	Bei fehlendem Ansprechen auf Ovulationsinduktion, Wirksame Strategie bei multifaktorieller Infertilität	Anzahl hochwertiger, randomisiert-kontrollierter Studien bei PCOS-Patientinnen ausbaufähig
Psychologische Interventionen	Angst, Depression, Lebensqualität	Verbesserung psychischer Symptome und Lebensqualität	Zentrale Ergänzung im biopsychosozialen Ansatz, Verbesserung Adhärenz	Kleine Stichproben, kurze Beobachtungszeiträume
Kombinierte Therapieansätze	BMI, HOMA-IR, Fertilität, Hyperandrogenismus, Angst, Depression, Lebensqualität	Konsistent stärkste Effekte über metabolische, reproduktive und psychosoziale Endpunkte	Bestes Gesamt-Outcome, überlegen gegenüber Einzelinterventionen	Ressourcenintensiv, kaum direkte Vergleichsstudien

Abb. 21 Vergleich zentraler Therapieansätze bei PCOS nach primären Readouts
 Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; QoL = Quality of Life; OP = orale Kontrazeptiva; PCOS = Polyzystischer Ovarialsyndrom; GLP-1 = Glucagon-like Peptide; FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon; SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin; ART = Assistierte Reproduktionstechnologie

Metabolische Endpunkte

BMI, Körpergewicht, Taillenumfang und Insulinresistenz werden insbesondere zur Bewertung von Lebensstilinterventionen, Metformin und GLP-1-Rezeptor-Agonisten verwendet. Lebensstilinterventionen zeigen hierbei variable Effekte mit moderaten Verbesserungen, die stark von der Adhärenz abhängen. Kombinierte Interventionen aus körperlicher Aktivität, Ernährungsumstellung und kognitiver Verhaltenstherapie zeigen bei PCOS die konsistentesten Effekte über mehrere relevante Readouts hinweg.

Verbesserungen betreffen insbesondere metabolische Parameter wie BMI und Insulinresistenz, reproduktive Endpunkte wie Ovulationsrate sowie psychosoziale Outcomes einschließlich Lebensqualität, Angst- und Depressionssymptomatik. Im Vergleich zu Einzelinterventionen ermöglicht der multimodale Ansatz eine breitere und nachhaltigere Wirkung, ist jedoch stärker von Adhärenz, Interventionsdauer und struktureller Umsetzung abhängig. (12, 50-52)

Metformin führt konsistent zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität, während der Effekt auf das Körpergewicht meist moderat ausfällt. (12) Randomisierte Studien zeigen zudem, dass Metformin insbesondere bei adipösen PCOS-Patientinnen zu einer Gewichtsreduktion beitragen kann, unabhängig von begleitenden Lebensstiländerungen. (94) Auch lipidassoziierte Risikoparameter vor allem durch eine Senkung von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden beeinflusst, während konsistente Effekte auf das Gesamtcholesterin nicht nachgewiesen sind. (95) Insgesamt unterstreicht die Evidenz den Stellenwert von Metformin als metabolisch orientierte Basistherapie bei PCOS. (63) Auch GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeigen bei PCOS konsistente positive Effekte auf metabolische, hormonelle und reproduktive Parameter, insbesondere durch Verbesserung der Insulinresistenz, Reduktion von Androgenspiegeln und günstige Effekte auf die ovarielle Funktion. Im Vergleich weisen sie die stärksten Effekte auf Gewichtsreduktion auf, wobei die Evidenz für PCOS-spezifische Langzeitwirkungen bislang begrenzt ist. (65). Die Kombination aus GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Metformin und Lebensstilmodifikationen erweist sich insgesamt als am wirksamsten und zugleich besser verträglich als hochdosierte Monotherapien, mit zusätzlichen Vorteilen für hormonelle Profile und reproduktive Endpunkte. GLP-1-Rezeptor-Agonisten. (67-69)

Reproduktive Endpunkte

Reproduktive Endpunkte umfassen Ovulationsrate, Zyklusregularität sowie Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten. Für die medikamentöse Ovulationsinduktion zeigen randomisierte Studien und Metaanalysen, dass Letrozol im Vergleich zu Clomifen höhere Ovulations- und Lebendgeburtenraten erzielt. (96) Lebensstilinterventionen können reproduktive Endpunkte insbesondere bei adipösen Patientinnen indirekt verbessern, weisen jedoch eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Auch Antidiabetische Therapien wie Metformin oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten beeinflussen reproduktive Outcomes überwiegend sekundär über metabolische Verbesserungen und sind primär nicht zur Ovulationsinduktion konzipiert. Über die Reduktion der Hyperinsulinämie und eine Verbesserung der Insulinsensitivität wird indirekt auch die Fertilität gesteigert. Entsprechend ist Metformin Clomifen unterlegen, entfaltet jedoch als Add-on-Therapie in Kombination mit Clomifen einen signifikanten Zusatznutzen hinsichtlich Ovulations- und Schwangerschaftsraten. (97) Auch hier konnte der Nutzen einer Kombination von Bewegung, Ernährungsumstellung und medikamentöser Ovulationsinduktion durch signifikant gesteigerte Ovulationsraten belegt werden, wobei es weiterer qualitativ hochwertiger Studien bedarf. (93) Im Vergleich zu Lebensstilinterventionen und Ovulationsinduktion, die primär auf die Wiederherstellung einer spontanen Fertilität abzielen und mit variablen Erfolgsraten verbunden sind, ermöglicht ART eine direkte Umgehung ovulatorischer Störungen und weiterer fertilitätslimitierender Faktoren und bietet insbesondere bei komplexer oder multifaktorieller Infertilität höhere und besser kalkulierbare Schwangerschaftsraten. PCOS-Patientinnen unter IVF/ICSI erreichen vergleichbare oder sogar höhere kumulative Lebendgeburtenraten als alters- und BMI-adaptierte Kontrollen ohne PCOS. (12, 76, 77) Ovariales Drilling ist hinsichtlich Schwangerschafts- und Abortraten vergleichbar mit einer Clomifentherapie, jedoch können im Unterschied zu medikamentösen Therapien Verbesserungen der ovulatorischen Funktion bei einem Teil der Patientinnen über viele Jahre anhalten. Die Wirksamkeit ist jedoch stark patientinnenabhängig und mit einer hohen Spannweite der berichteten Ovulations- und Schwangerschaftsraten assoziiert, was die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Daten unterstreicht. (79, 98)

Hormonelle Endpunkte

Zur Bewertung antiandrogener Therapien werden neben klinischen Scores vor allem hormonelle Readouts wie Gesamt-Testosteron, freier Androgenindex, SHBG sowie die LH/FSH-Ratio herangezogen. Kombinierte orale Kontrazeptiva zeigen bei PCOS mit Anstieg des SHBG sowie Abnahme von Gesamt- und freiem Testosteron, Androstendion, DHEAS und des Ferriman-Gallwey-Scores konsistente Effekte auf biochemische und klinische Parameter der Hyperandrogenämie. Im Vergleich zwischen unterschiedlichen Gestagentypen oder Behandlungsdauern zeigen sich hinsichtlich der Senkung der Androgenspiegel keine relevanten Unterschiede, wobei eine längere Anwendungsdauer von 6–12 Monaten im Vergleich zur Kurzzeitanwendung mit einer stärkeren klinischen Besserung des Hirsutismus assoziiert ist. Präparate mit Cyproteronacetat weisen dabei die ausgeprägtesten Effekte auf den Hirsutismus auf. (99)

Die antiandrogenen Wirkstoffe Spironolacton, Flutamid und Finasterid zeigten ebenfalls jeweils eine signifikante klinische Reduktion der Hirsutismus-Parameter, ohne dass sich statistisch relevante Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Wirkstoffen zeigten. (100) Auch Metformin und GLP-1-Rezeptor-Agonisten tragen beide sekundär zu ähnlich moderaten Verbesserungen androgener Readouts bei, die meist parallel zur Gewichtsreduktion und verbesserten Insulinsensitivität auftreten. (101) Metaanalysen zeigen, dass Antiandrogene in Kombination mit Lebensstilinterventionen im Vergleich zu Metformin plus Lebensstil eine signifikant stärkere Reduktion des Hirsutismus sowie günstigere Effekte auf SHBG, Nüchterninsulin und das Insulin-Glukose-Verhältnis erzielen. Die Kombination aus Antiandrogenen, Metformin und Lebensstilinterventionen führte zwar zu niedrigeren Testosteronspiegeln als Metformin plus Lebensstil allein, zeigte jedoch keinen zusätzlichen Vorteil hinsichtlich des Hirsutismus im Vergleich zu Antiandrogenen plus Lebensstil. Insgesamt sprechen die verfügbaren Daten nicht für einen bevorzugten Einsatz von Antiandrogenen gegenüber OCPs zur Behandlung des Hyperandrogenismus bei PCOS. Antiandrogene sollten vielmehr selektiv eingesetzt werden, etwa bei Kontraindikationen, unzureichendem Ansprechen oder schlechter Verträglichkeit von OCPs. (60)

Psychosoziale Endpunkte

Psychische Begleiterkrankungen stellen bei PCOS einen zentralen, klinisch relevanten Aspekt dar und sind insbesondere bei Patientinnen mit Infertilität, Adipositas und Hyperandrogenismus deutlich häufiger. Kognitive Verhaltenstherapie kann Angst- und Depressionssymptome sowie die Lebensqualität verbessern und scheint zusätzlich die Therapieadhärenz und reproduktive Outcomes positiv zu beeinflussen. (84) Körperliche Aktivität zeigt konsistente, teils mit Psychotherapie oder Pharmakotherapie vergleichbare Effektstärken auf depressive und angstbezogene Symptome und stellt eine niedrighschwellige, breit einsetzbare Intervention dar. Moderate bis hohe Intensitäten sind wirksamer als niedrig intensive Programme, wobei bereits kurzfristige Interventionen relevante Verbesserungen erzielen können. (86) Ernährungsinterventionen wirken primär indirekt über Verbesserungen anthropometrischer und metabolischer Parameter. Zusätzlich zu physischen Parametern gibt es Hinweise, dass Ernährungsinterventionen bei PCOS auch direkt psychische Gesundheitsaspekte beeinflussen. Eine mediterrane antihypertensive Diät bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen kann depressive und Angstsymptome sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität lindern, sowie ein höherer Konsum von Gemüse, Hülsenfrüchten, Milchprodukten und Eiern ist mit einem deutlich geringeren Risiko für depressive Symptome bei PCOS assoziiert ist. (102, 103)

Im Vergleich zu reinen Lebensstilinterventionen deutet die Studienlage an, dass auch medikamentöse Therapien, insbesondere Metformin und GLP-1-Rezeptor-Agonisten über Gewichtsverlust zu einem verbesserten Körperbild führen und so psychische Symptome und Lebensqualität verbessern kann. (104) Insgesamt sprechen die verfügbaren Daten klar für kombinierte Therapieansätze aus Bewegung, Ernährung, psychologischer Unterstützung und medikamentöser Therapie, die gegenüber Einzelinterventionen überlegen sind. (12, 93)

Neue Therapieansätze

Angesichts der heterogenen Symptomatik und der chronischen, bislang nicht kausal heilbaren Natur des polyzystischen Ovarsyndroms rückt die Entwicklung neuer, individuell angepasster Therapieansätze zunehmend in den Fokus der Forschung. Ziel ist es, über rein symptomorientierte Standardtherapien hinauszugehen und patientinnenzentrierte, ganzheitliche Behandlungsstrategien zu etablieren. Parallel zur Weiterentwicklung

pharmakologischer Interventionen werden auch Nahrungsergänzungsmittel, Mikronährstoffe sowie komplementärmedizinische Verfahren wie Akupunktur oder Yoga untersucht. Die bislang vorliegenden Studien zu diesen Interventionen zeigen jedoch eine heterogene und teilweise widersprüchliche Datenlage. Obwohl einzelne Untersuchungen auf potenziell günstige Effekte bestimmter Supplemente, Probiotika oder hormonmodulierender Ansätze hinweisen, ist die Evidenz insgesamt limitiert und eine Übertragbarkeit in die klinische Routine bislang nur eingeschränkt möglich. Ziel dieses Abschnitts ist es daher, ausgewählte neuere Therapieoptionen darzustellen, deren Wirkmechanismen und bisherige Evidenzlage einzuordnen und deren potenziellen Stellenwert als Ergänzung zu etablierten Therapieformen kritisch zu bewerten. (105)

Myoinositol

Inositol stellt eine ergänzende therapeutische Option bei PCOS dar, die insbesondere im Kontext der Insulinresistenz untersucht wird. Es ist an der intrazellulären Insulinsignalübertragung beteiligt und beeinflusst den Glukosestoffwechsel und ovarielle hormonelle Prozesse. Sowohl die Insulinsensitivität wird verbessert wie auch die insulinabhängige Androgensynthese im Ovar moduliert. Studien zeigen günstige Effekte auf metabolische Parameter sowie auf Ovulationsrate und Zyklusregularität. In IVF-Settings konnte unter Myoinositol eine verbesserte Eizell- und Embryoqualität beobachtet werden, weshalb es als unterstützende Maßnahme in reproduktionsmedizinischen Protokollen diskutiert wird. Trotz dieser positiven Effekte konnte bislang kein konsistenter Vorteil hinsichtlich der Lebendgeburtenrate nachgewiesen werden, sodass die Evidenz insgesamt als begrenzt einzustufen ist. (79, 106)

Fezolinetant

Fezolinetant ist ein Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonist, welcher über eine Reduktion der GnRH-Pulsfrequenz zu einer Absenkung des LH/FSH-Quotienten und verminderten Hyperandrogenämie führt. Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien konnten eine verringerte LH-abhängige ovarielle Androgenproduktion und somit signifikante Senkung des Gesamttestosterons zeigen. Trotz der ausgeprägten biochemischen Effekte konnten innerhalb eines 12-wöchigen Studienzeitraums keine signifikanten Verbesserungen klinischer Endpunkte wie Zyklusregularität, Follikelanzahl oder Lebensqualitätsparameter beobachtet werden. Insgesamt deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass NK3-Rezeptor-Antagonisten gezielt neuroendokrine

Dysregulationen bei PCOS adressieren und zu einer Normalisierung zentraler hormoneller Parameter führen können. Die Evidenz beschränkt sich bislang jedoch überwiegend auf biochemische Marker, sodass der klinische Stellenwert dieser Substanzklasse derzeit als experimentell einzustufen ist und längerfristige Studien erforderlich sind, um potenzielle klinische Vorteile zu beurteilen. (107, 108)

Probiotika

Bei Frauen mit PCOS konnte eine veränderte bakterielle Zusammensetzung des Darmmikrobioms mit einer vermehrten Präsenz einzelner Spezies sowie einer reduzierten Häufigkeit kurzkettiger Fettsäuren (SCFA) produzierender Bakterien festgestellt werden. Diese spielen eine zentrale Rolle in der Regulation metabolischer Prozesse, insbesondere im Hinblick auf Insulinsensitivität und entzündliche Signalwege, sodass deren verminderte Verfügbarkeit mit der bei PCOS häufig bestehenden Insulinresistenz in Zusammenhang gebracht wird.

Interventionsstudien deuten darauf hin, dass eine Supplementierung mit Probiotika zu einer Modulation der intestinalen Dysbiose führen und die SCFA-Produktion erhöhen kann. In diesem Zusammenhang wurden Verbesserungen metabolischer Parameter sowie eine Reduktion PCOS-assoziiertes Symptome beschrieben. In randomisierten Studien führte die Gabe verschiedener Lactobacillus- und Bifidobacterium-Stämme über einen Zeitraum von acht bis zwölf Wochen zu einer signifikanten Reduktion von Körpergewicht und Body-Mass-Index sowie zu Verbesserungen der glykämischen Kontrolle. Zudem wurden eine Abnahme von Nüchternblutglukose, Seruminsulin und Insulinresistenz sowie positive Effekte auf das Lipidprofil deutlich.

Aufgrund der bislang heterogenen Studienlage, unterschiedlicher probiotischer Zusammensetzungen und überwiegend kurzer Beobachtungszeiträume ist die Evidenz jedoch als begrenzt einzustufen, sodass das therapeutische Potenzial mikrobiombasierter Interventionen derzeit noch als ergänzend und explorativ zu bewerten ist. (109-112)

Ergebnisse

Die Auswertung der recherchierten Literatur zeigte, dass das polyzystische Ovarsyndrom eine vielschichtige endokrine Störung darstellt, die sowohl reproduktive, metabolische, kosmetische wie auch psychische Dimensionen umfasst. Durch die Sichtung von insgesamt 68 Quellen, darunter systematische Reviews, Leitlinien und aktuelle Studien, konnten wesentliche Erkenntnisse zu den diagnostischen Kriterien, pathogenetischen Mechanismen und therapeutischen Optionen zusammengefasst werden.

Zunächst wurde bestätigt, dass die Insulinresistenz als Schlüsselfaktor in der Pathophysiologie eine zentrale Rolle spielt. Diese verstärkt die Hyperandrogenämie durch Stimulation der Thekazellen und Senkung des Sexualhormon-bindenden Globulins und trägt somit maßgeblich zur Entstehung reproduktiver und metabolischer Symptome bei. Parallel dazu führt die dysregulierte LH/FSH-Ausschüttung zu einer gestörten Follikelreifung und Anovulation, was PCOS zur häufigsten Ursache anovulatorischer Infertilität macht.

In der Diagnostik konnte anhand der Literatur gezeigt werden, dass die Rotterdam-Kriterien weiterhin das Standardverfahren darstellen, wobei die internationale Leitlinie von 2023 erstmals die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons als alternatives Kriterium anerkennt. Die klinische Relevanz liegt darin, dass PCOS-typische Zyklusstörungen, sonographisch sichtbare polyzystische Ovarien und laborchemische Hyperandrogenämie eine sichere Diagnosestellung ermöglichen, wobei differenzialdiagnostische Abgrenzungen miteinzubeziehen sind.

Die Ergebnisse der Therapiedarstellung belegen, dass Lebensstilmodifikationen die Basis jeder Behandlung darstellen. Bereits eine moderate Gewichtsabnahme von 5–10 % kann Zyklusregularität und Ovulation wiederherstellen und die metabolische Symptomatik deutlich verbessern. Metformin bleibt das wichtigste Medikament zur Behandlung der Insulinresistenz, während orale Kontrazeptiva mit antiandrogen wirksamen Gestagenen die Standardoption für Frauen ohne Kinderwunsch sind. Bei fortbestehenden hyperandrogenämischen Symptomen kommen Antiandrogene wie Spironolacton oder Cyproteronacetat in Betracht.

Besonders hervorzuheben ist die zunehmende Evidenz für den Einsatz von GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Studien zeigen hier eine signifikante Reduktion von Gewicht, BMI und Taillenumfang, eine Verbesserung der Insulinsensitivität sowie teils positive Effekte auf hormonelle Marker wie Testosteron und SHBG. Darüber hinaus konnten

Verbesserungen der Zyklusregularität und sogar erhöhte Schwangerschaftsraten berichtet werden. Damit stellen GLP-1-Analoga eine vielversprechende neue Therapieoption dar, obwohl ihr Einsatz bislang nicht in allen Leitlinien als Standard verankert ist.

Im Bereich der Fertilitätsbehandlung wurde bestätigt, dass Letrozol das Mittel der ersten Wahl zur Ovulationsinduktion ist. Clomifen zeigt zwar hohe Ovulationsraten, ist jedoch mit geringeren Schwangerschaftsraten und erhöhter Mehrlingsschwangerschaftsrate assoziiert. Gonadotropine kommen bei Resistenz zum Einsatz, erfordern jedoch ein engmaschiges Monitoring wegen des erhöhten Risikos für ein ovarielles

Hyperstimulationssyndrom. Falls medikamentöse Therapien nicht erfolgreich sind, stehen assistierte Reproduktionstechnologien wie IVF und ICSI zur Verfügung, wobei PCOS-Patientinnen zwar von hohen Antralfollikelzahlen profitieren, gleichzeitig aber bereits primär ein höheres Risiko für das ovarielle Überstimulationssyndrom aufweisen.

Schließlich zeigen die Ergebnisse auch, dass PCOS mit einer hohen psychischen Belastung verknüpft ist. Meta-Analysen berichten Prävalenzen von Depressionen bis zu 42 % und Angstsymptomen von bis zu 37 %. Besonders kosmetisch belastende Symptome wie Hirsutismus, Akne oder Alopezie tragen erheblich zum Leidensdruck der Patientinnen bei. Interventionen wie kognitive Verhaltenstherapie konnten sowohl die psychische Symptomatik wie auch die Lebensqualität und Therapieadhärenz verbessern.

Insgesamt verdeutlicht die Literaturanalyse, dass PCOS eine komplexe Erkrankung mit multiplen therapeutischen Ansatzpunkten ist. Während klassische Therapien nach wie vor unverzichtbar sind, eröffnen neue Substanzen wie GLP-1-Analoga sowie ein integrativer Ansatz, der auch psychische und kosmetische Aspekte berücksichtigt, zusätzliche Möglichkeiten zur Verbesserung von Prognose, Fertilität und Lebensqualität betroffener Frauen.

Diskussion

Einordnung der Ergebnisse

Das polyzystische Ovarialsyndrom ist durch seine Vielzahl an pathophysiologischen, sich gegenseitig verstärkenden Faktoren gekennzeichnet und daher nur eingeschränkt mit einem einheitlichen Therapiekonzept behandelbar. Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass PCOS nicht ausschließlich als endokrinologische Erkrankung zu verstehen ist, sondern ebenso metabolische und psychische Dimensionen umfasst, die in der Therapie berücksichtigt werden müssen.

Die Ergebnisse aus der aktuellen Literatur bestätigen, dass Lebensstilinterventionen weiterhin die Basis jeder PCOS-Therapie darstellen. Gleichzeitig wird deutlich, dass klare, spezifisch auf PCOS-Patientinnen zugeschnittene Empfehlungen hinsichtlich Art, Intensität und Dauer dieser Interventionen bislang nur begrenzt vorliegen und Gegenstand laufender Forschung sind. Metformin hat sich insbesondere bei Patientinnen mit Insulinresistenz als wirksam erwiesen, wobei die Effektstärke auf die Gewichtsreduktion insgesamt moderat bleibt. Hinweise auf positive Effekte auf psychische Symptome sind vorhanden, bedürfen jedoch weiterer gezielter Untersuchung.

Ein zentrales Forschungsfeld stellen derzeit GLP-1-Rezeptor-Agonisten dar, die in mehreren Studien signifikante Effekte auf Körpergewicht, Insulinresistenz, Zyklusregularität und teilweise auf hyperandrogene Parameter zeigen konnten. Insbesondere bei adipösen und therapieresistenten PCOS-Patientinnen könnten sie einen vielversprechenden neuen Therapieansatz darstellen. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass diese Substanzen bislang nicht flächendeckend in Leitlinien zur PCOS-Therapie verankert sind, wenngleich die aktuelle Evidenz darauf hindeutet, dass sie langfristig einen festen Stellenwert im therapeutischen Spektrum einnehmen könnten.

Neben den somatischen Aspekten wurde in dieser Arbeit der erhebliche Einfluss psychischer Faktoren auf das Krankheitsbild PCOS hervorgehoben. Positive Effekte auf Angst, Depression und Lebensqualität konnten insbesondere durch Lebensstiländerungen, kognitive Verhaltenstherapie und teilweise auch durch medikamentöse Interventionen nachgewiesen werden. Die Kombination psychologischer Therapieansätze mit Lebensstilinterventionen erscheint vielversprechend, ist hinsichtlich ihres Einflusses auf Therapieadhärenz und metabolische Parameter bislang jedoch nur unzureichend untersucht.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass sich medikamentöse, reproduktionsmedizinische, chirurgische und psychologische Therapieansätze sinnvoll ergänzen können, um ein verbessertes Gesamtergebnis für Patientinnen mit PCOS zu erzielen. Entscheidend bleibt eine individualisierte Therapie, die metabolische, reproduktive und psychische Aspekte gleichermaßen berücksichtigt.

Vergleich mit Literatur

Im Vergleich zu anderen aktuellen Reviews unterscheidet sich die vorliegende Arbeit insbesondere durch ihren integrativen Ansatz. Während viele Übersichtsarbeiten einzelne Therapieoptionen oder Symptombereiche des PCOS isoliert betrachten, liegt der Fokus dieser Arbeit auf einer vergleichenden Einordnung somatischer, metabolischer und psychischer Therapieansätze anhand klinisch relevanter Endpunkte. Darüber hinaus werden neuere pharmakologische Strategien, insbesondere GLP-1-Rezeptor-Agonisten, nicht nur als metabolische Interventionen, sondern im Kontext reproduktiver und psychosozialer Effekte diskutiert. Im Unterschied zu stärker pharmakologisch fokussierten Reviews wird zudem die Bedeutung multimodaler Therapieansätze und individueller Therapieentscheidungen im Sinne eines biopsychosozialen Krankheitsmodells hervorgehoben.

Limitationen

Die Aussagekraft dieser Arbeit ist durch mehrere Faktoren begrenzt. Zum einen befindet sich das therapeutische Spektrum des PCOS in stetiger Weiterentwicklung, wodurch insbesondere für neuere Therapieansätze bislang nur begrenzte Langzeitdaten verfügbar sind. Zum anderen sind direkte Vergleichsstudien zwischen unterschiedlichen Therapieformen selten, und viele Interventionen wurden nicht primär an PCOS-spezifischen Patientinnenkollektiven untersucht, was die Übertragbarkeit einzelner Ergebnisse einschränkt.

Darüber hinaus erschweren heterogene Studiendesigns, variierende Endpunkte sowie unterschiedliche Interventionsdauern eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Insbesondere zu kombinierten Therapieansätzen liegen bislang nur wenige systematische Untersuchungen vor.

Ausblick

Vor dem Hintergrund der rasch wachsenden therapeutischen Optionen und der begrenzten Zahl direkter Vergleichsstudien unterstreichen die Ergebnisse den Bedarf an langfristig angelegten, PCOS-spezifischen Studien. Zukünftige Forschung sollte sich insbesondere auf multimodale und kombinierte Therapieansätze konzentrieren, um dem komplexen Einfluss sowohl somatischer wie auch psychischer Faktoren auf das Krankheitsbild des PCOS besser gerecht zu werden und evidenzbasierte, individualisierte Behandlungskonzepte weiterzuentwickeln.

Literaturverzeichnis

1. Chumduri C, Turco MY. Organoids of the female reproductive tract. *Journal of Molecular Medicine*. 2021;99(4):531-53.
2. Dubé-Zinatelli E, Anderson F, Ismail N. The overlooked mental health burden of polycystic ovary syndrome: neurobiological insights into PCOS-related depression. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2025;78:101203.
3. Nandi A, Singh K, Sharma K. Advancement in early diagnosis of polycystic ovary syndrome: biomarker-driven innovative diagnostic sensor. *Microchimica Acta*. 2025;192.
4. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, Sisk R, Legro RS, Urbanek M, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLOS Medicine*. 2020;17(6):e1003132.
5. Marischler C. Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS). In: Marischler C, editor. *BASICS Endokrinologie*2020. p. 112-3.
6. Sabag A, Patten RK, Moreno-Asso A, Colombo GE, Dafaucé Bouzo X, Moran LJ, et al. Exercise in the management of polycystic ovary syndrome: A position statement from Exercise and Sports Science Australia. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2024;27(10):668-77.
7. Lalonde-Bester S, Malik M, Masoumi R, Ng K, Sidhu S, Ghosh M, et al. Prevalence and Etiology of Eating Disorders in Polycystic Ovary Syndrome: A Scoping Review. *Advances in Nutrition*. 2024;15(4):100193.
8. Khan A, Karim N, Ainuddin J, Faheem M. Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation between clinical hyperandrogenism, anthropometric, metabolic and endocrine parameters. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019;35.
9. Schmetzer O. Nebenniere. In: Schmetzer O, editor. *BASICS Klinische Chemie und Labormedizin*2021. p. 93-5.
10. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;61(1):40-50.
11. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(3):451-9.
12. Teede H TC, Laven JSE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen T, et al. International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. Monash University; 2023 [cited 2024 Aug9]. Available from: https://bridges.monash.edu/articles/online_resource/International_Evidence-based_Guideline_for_the_Assessment_and_Management_of_Polycystic_Ovary_Syndrome_2023/24003834/1.
13. Bartley J. Das Syndrom polyzystischer Ovarien (PCO-Syndrom, PCOS) – neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2011;71(11):B6.

14. Lin H, Liu M, Zhong D, Ng EHY, Liu J, Li J, et al. The Prevalence and Factors Associated With Anxiety-Like and Depression-Like Behaviors in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12.
15. Weissenbacher T, Steldinger R, Klosterhalfen T. Ovarium (Oophoron). In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
16. Valet A. Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane. In: Ali ZBM, editor. *Gynäkologie und Geburtshilfe hoch2 professional2020*. p. 3-9.
17. Teschner A, Hinrichsen MJ. Hypothalamisch-hypophysär-ovarieller Regelkreis. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
18. Teschner A, Hinrichsen MJ. Testosteron, DHEAS, freies DHEA. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
19. Weissenbacher T, Steldinger R, Klosterhalfen T. Uterus. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
20. Weber S. Die Entwicklung des weiblichen Geschlechts. In: Weber S, editor. *BASICS Gynäkologie und Geburtshilfe2024*. p. 2-3.
21. Goerke K. Menstrueller Zyklus. In: Ali ZBM, editor. *Gynäkologie und Geburtshilfe hoch2 professional2020*. p. 59-64.
22. Goerke K. Das weibliche Hormonsystem. In: Ali ZBM, editor. *Gynäkologie und Geburtshilfe hoch2 professional2020*. p. 49-52.
23. Teschner A, Hinrichsen MJ. Hormone des Ovars. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
24. Teschner A, Hinrichsen MJ. Androgene. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
25. Valet A. Kapitel 15 - Sterilität. In: Goerke K, Steller J, Valet A, editors. *Klinikleitfaden Gynäkologie, Geburtshilfe (Siebte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2008. p. 595-638.
26. Beyer DA, Amari F, Ludwig AK, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K. Fertilitätsstörungen und Sterilität. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. *Die Gynäkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 163-207.
27. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin A-L, Malone SA, Loyens A, Pigny P, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nature Medicine*. 2018;24(6):834-46.
28. Torchen LC, Wu M, Thompson B, Beaudouin A. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: ORIGINS AND IMPLICATIONS: The significance of functional adrenal hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome across the lifespan. *Reproduction*. 2025;169(6):e250091.
29. Teschner A, Hinrichsen MJ. Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO). In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
30. Schüler-Toprak S, Ortmann O, Buechler C, Treeck O. The Complex Roles of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome and Endometriosis. *Biomedicines*. 2022;10(10).

31. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *REPRODUCTION*. 2015;149(5):R219-R27.
32. Pei C-Z, Jin L, Baek K-H. Pathogenetic analysis of polycystic ovary syndrome from the perspective of omics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;142:112031.
33. Stener-Victorin E, Deng Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome — challenges and opportunities for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(9):521-33.
34. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(4):351-61.
35. Jasser-Nitsche H, Fröhlich-Reiterer EE, Obermayer-Pietsch B. PCO-Syndrom in der Adoleszenz – neue Therapiemöglichkeiten. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2023;16(3):109-12.
36. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2010;16(4):347-63.
37. Lehmann R, Steffel J, Lüscher T. Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom – kardiovaskuläre Implikationen. In: Steffel J, Lüscher T, editors. *Herz-Kreislauf*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 47-55.
38. Shi Y, Cui Y, Sun X, Ma G, Ma Z, Gao Q, et al. Hypertension in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated cardiovascular risk factors. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;173:66-70.
39. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, Morrow AS, Murad MH, Javed A. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(2):318-25.
40. Kanbour SA, Dobs AS. Hyperandrogenism in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: Pathophysiology and Controversies. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics*. 2022;3(1):22-30.
41. Quinn M, Shinkai K, Pasch L, Kuzmich L, Cedars M, Huddleston H. Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertility and Sterility*. 2014;101(4):1129-34.
42. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, Futterweit W, Goldzieher JW, Petak SM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Hyperandrogenic Disorders: Hyperandrogenic Disorders Task Force. *Endocrine Practice*. 2001;7(2):120-34.
43. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Medical Clinics of North America*. 2021;105(6):1099-116.
44. Lewandowski KC, Cajdler-Łuba A, Salata I, Bieńkiewicz M, Lewiński A. The utility of the gonadotrophin releasing hormone (GnRH) test in the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol*. 2011;62(2):120-8.
45. Barnes Randall B, Rosenfield Robert L, Burstein S, Ehrmann David A. Pituitary-Ovarian Responses to Nafarelin Testing in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(9):559-65.
46. Walch K. Hyperprolaktinämie bei der Frau. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich*. 2021;31(3):102-5.

47. Deutzmann R. Prolaktin (PRL). In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie*. 4., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
48. van de Loo I, Harbeck B. Weibliche Gonaden. In: van de Loo I, Harbeck B, editors. *Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie: Klinik, Diagnostik, Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 159-75.
49. Goeckenjan M, Seifert-Klauss V. Handlungsalgorithmus: Diagnose und Therapie bei polyzystischem Ovarsyndrom im Erwachsenenalter. *Die Gynäkologie*. 2023;56(5):364-6.
50. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary Composition in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013;113(4):520-45.
51. Dashti S, Abdul Hamid H, Mohamad Saini S, Tusimin M, Ismail M, Jafarzadeh Esfehiani A, et al. A randomised controlled trial on the effects of a structural education module among women with polycystic ovarian syndrome on nutrition and physical activity changes. *BMC Women's Health*. 2022;22(1):277.
52. Danielsen KK, Svendsen M, Mæhlum S, Sundgot-Borgen J. Changes in Body Composition, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Eating Behavior after an Intensive Lifestyle Intervention with High Volume of Physical Activity in Severely Obese Subjects: A Prospective Clinical Controlled Trial. *Journal of Obesity*. 2013;2013(1):325464.
53. Benham JL, Booth JE, Corenblum B, Doucette S, Friedenreich CM, Rabi DM, et al. Exercise training and reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A pilot randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology*. 2021;95(2):332-43.
54. Alkoudsi KT, Basheti IA. Prevalence of anxiety and depression among women with Polycystic Ovary Syndrome living in war versus non-war zone countries: A randomized controlled trial assessing a pharmacist intervention. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2020;16(5):689-98.
55. Wang L, Liu Y, Tan H, Huang S. Transtheoretical model-based mobile health application for PCOS. *Reproductive Health*. 2022;19(1):117.
56. Xie M, Qing X, Huang H, Xie B, Zhang J. The clinical efficacy of digital health interventions in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2025.
57. Spritzer PM. Contraception for Women with Polycystic Ovary Syndrome: Dealing with a Complex Condition. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(4):325-6.
58. Forslund M, Melin J, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Tay CT, et al. Combined oral contraceptive pill compared with no medical treatment in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Clinical Endocrinology*. 2023;99(1):79-91.
59. van de Loo I, Harbeck B. *Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie : Klinik, Diagnostik, Therapie*. Berlin, Heidelberg, GERMANY: Springer Berlin / Heidelberg; 2020.
60. Alesi S, Forslund M, Melin J, Romualdi D, Peña A, Tay CT, et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *eClinicalMedicine*. 2023;63.
61. Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, et al. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus

- ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: A randomised controlled study. *Advances in Therapy*. 2008;25(4):321-8.
62. Awartani KA, Cheung AP. Metformin and Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2002;24(5):393-401.
63. Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, Sahebkar A, Östlundh L, Al-Rifai RH, et al. Impact of metformin on the clinical and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2022;13:20420188221127142.
64. Patel R, Shah G. Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(9):1545-57.
65. Nauck M. Inkretin-Agonisten: In 30 Jahren vom Geheimtipp zum Bestseller Supplement *Diabetologie 2*. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2023:-6.
66. Rustenbeck I, Joost H-G. Antidiabetika, Behandlung der Adipositas. In: Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*2022. p. 607-31.
67. Monney M, Mavromati M, Leboulleux S, Gariani K. Endocrine and metabolic effects of GLP-1 receptor agonists on women with PCOS, a narrative review. *Endocrine Connections*. 2025;14(5):e240529.
68. Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;35(1):121-7.
69. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179(1):1-11.
70. Carmina E, Longo RA. Semaglutide Treatment of Excessive Body Weight in Obese PCOS Patients Unresponsive to Lifestyle Programs. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2023; 12(18).
71. Jensterle M, Herman R, Janež A. Therapeutic Potential of Glucagon-like Peptide-1 Agonists in Polycystic Ovary Syndrome: From Current Clinical Evidence to Future Perspectives. *Biomedicines* [Internet]. 2022; 10(8):[1989 p.].
72. Bader S, Bhatti R, Mussa B, Abusanana S. A systematic review of GLP-1 on anthropometrics, metabolic and endocrine parameters in patients with PCOS. *Women's Health*. 2024;20:17455057241234530.
73. Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW. *Therapieshandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg, GERMANY: Springer Berlin / Heidelberg; 2020.
74. Hess AP, Krüssel JS, Baston-Büst DM. Ovarielles Überstimulationssyndrom. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 317-27.
75. Weber S. Therapie der Sterilität. In: Weber S, editor. *BASICS Gynäkologie und Geburtshilfe*2024. p. 38-9.
76. Mai Z, Liu M, Pan P, Li L, Huang J, Chen X, et al. Comparison of Cumulative Live Birth Rate Between Aged PCOS Women and Controls in IVF/ICSI Cycles. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;Volume 12 - 2021.

77. Xie N, Zhao W. Adverse pregnancy and perinatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*. 2025;Volume 12 - 2025.
78. Gjønness HMD. Late Endocrine Effects of Ovarian Electrocautery in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. 1998;69(4):697-701.
79. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(10):869-74.
80. Seow K-M, Juan C-C, Hwang J-L, Ho L-T. Laparoscopic Surgery in Polycystic Ovary Syndrome: Reproductive and Metabolic Effects. *Semin Reprod Med*. 2008;26(01):101-10.
81. Roche A, Sedgwick PM, Harland CC. Laser treatment for female facial hirsutism: are quality-of-life benefits sustainable? *Clinical and Experimental Dermatology*. 2016;41(3):248-52.
82. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, et al. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(7):2875-91.
83. Wang Y, Ni Z, Li K. The prevalence of anxiety and depression of different severity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(12):1072-8.
84. Tang R, Yang J, Yu Y, Fang Y. The effects of cognitive behavioral therapy in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Frontiers in Psychology*. 2022;Volume 13 - 2022.
85. Rofey DL, Szigethy EM, Noll RB, Dahl RE, Iobst E, Arslanian SA. Cognitive–Behavioral Therapy for Physical and Emotional Disturbances in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study. *Journal of Pediatric Psychology*. 2009;34(2):156-63.
86. Singh B, Olds T, Curtis R, Dumuid D, Virgara R, Watson A, et al. Effectiveness of physical activity interventions for improving depression, anxiety and distress: an overview of systematic reviews. *British Journal of Sports Medicine*. 2023;57(18):1203.
87. Patten RK, Pascoe MC, Moreno-Asso A, Boyle RA, Stepto NK, Parker AG. Effectiveness of exercise interventions on mental health and health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *BMC Public Health*. 2021;21(1):2310.
88. Juhász AE, Stubnya MP, Teutsch B, Gede N, Hegyi P, Nyirády P, et al. Ranking the dietary interventions by their effectiveness in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Reproductive Health*. 2024;21(1):28.
89. Galletly C, Moran L, Noakes M, Clifton P, Tomlinson L, Norman R. Psychological benefits of a high-protein, low-carbohydrate diet in obese women with polycystic ovary syndrome—A pilot study. *Appetite*. 2007;49(3):590-3.
90. Doan SN, Patel SK, Xie B, Nelson RA, Yee LD. Disrupting the Mood and Obesity Cycle: The Potential Role of Metformin. *Obesities [Internet]*. 2023; 3(1):[59-75 pp.].
91. AlHussain F, AlRuthia Y, Al-Mandeel H, Bellahwal A, Alharbi F, Almogbel Y, et al. Metformin Improves the Depression Symptoms of Women with Polycystic

- Ovary Syndrome in a Lifestyle Modification Program. Patient Prefer Adherence. 2020;14:737-46.
92. Kahal H, Kilpatrick E, Rigby A, Coady A, Atkin S. The effects of treatment with liraglutide on quality of life and depression in young obese women with PCOS and controls. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(2):142-5.
93. Ruiz-González D, Cavero-Redondo I, Hernández-Martínez A, Baena-Raya A, Martínez-Forte S, Altmäe S, et al. Comparative efficacy of exercise, diet and/or pharmacological interventions on BMI, ovulation, and hormonal profile in reproductive-aged women with overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2024;30(4):472-87.
94. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and Weight Loss in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: Comparison of Doses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4593-8.
95. Sin HY, Kim JY, Jung KH. Total cholesterol, high density lipoprotein and triglyceride for cardiovascular disease in elderly patients treated with metformin. *Archives of Pharmacal Research*. 2011;34(1):99-107.
96. Franik S, Le QK, Kremer JAM, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(9).
97. Nestler JE. Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective. *Fertility and Sterility*. 2008;90(1):14-6.
98. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(2).
99. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2018;23(1):64-77.
100. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of Spironolactone, Flutamide, and Finasteride Efficacy in the Treatment of Hirsutism: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(1):89-94.
101. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019;39(2):332-42.
102. Kabiri SS, Javanbakht Z, Zangeneh M, Moludi J, Saber A, Salimi Y, et al. The effects of MIND diet on depression, anxiety, quality of life and metabolic and hormonal status in obese or overweight women with polycystic ovary syndrome: a randomised clinical trial. *British Journal of Nutrition*. 2024:1-14.
103. Łagowska K, Bajerska J, Pieczyńska-Zajac JM. Dietary Factors and the Risk of Depression among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients* [Internet]. 2024; 16(6):[763 p.].
104. Alur-Gupta S, Chemerinski A, Liu C, Lipson J, Allison K, Sammel MD, et al. Body-image distress is increased in women with polycystic ovary syndrome and mediates depression and anxiety. *Fertility and Sterility*. 2019;112(5):930-8.e1.
105. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Advances in Nutrition*. 2022;13(4):1243-66.

106. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine Connections*. 2017;6(8):647-58.
107. Fraser GL, Ramael S, Hoveyda HR, Gheyle L, Combalbert J. The NK3 Receptor Antagonist ESN364 Suppresses Sex Hormones in Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):417-26.
108. Fraser GL, Obermayer-Pietsch B, Laven J, Griesinger G, Pintiaux A, Timmerman D, et al. Randomized Controlled Trial of Neurokinin 3 Receptor Antagonist Fezolinetant for Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(9):e3519-e32.
109. Salehi S, Allahverdy J, Pourjafar H, Sarabandi K, Jafari SM. Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Understanding the Pathogenesis and the Role of Probiotics as a Therapeutic Strategy. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2024;16(5):1553-65.
110. Ahmadi S, Jamilian M, Karamali M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Taghizadeh M, et al. RETRACTED ARTICLE: Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Human Fertility*. 2017;20(4):254-61.
111. Shoaee T, Heidari-Beni M, Tehrani HG, feizi A, Esmailzadeh A, Askari G. Effects of Probiotic Supplementation on Pancreatic β -cell Function and C-reactive Protein in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. *International Journal of Preventive Medicine*. 2015;6(1).
112. Rashad NM, El-Shal AS, Amin AI, Soliman MH. Effects of probiotics supplementation on macrophage migration inhibitory factor and clinical laboratory feature of polycystic ovary syndrome. *Journal of Functional Foods*. 2017;36:317-24.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde stellenweise folgendes Tool verwendet:

DeepL Write

Jaroslav Kutylowski

<https://www.deepl.com/de/write>