

Diplomarbeit

**Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS):
Schwangerschaftskomplikationen und reproduktives
Outcome**

eingereicht von

Franziska Günther

Geb.Dat.: 12.09.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Martina Kollmann

Assoz. Prof. PD Dr. Klaritsch

Graz, 08.10.2013

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 08.10.2013

Unterschrift

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuern Dr. med. univ. Martina Kollmann und Assoz. Prof. PD Dr. Klaritsch für die wertvolle Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Des Weiteren danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mir immer zur Seite standen und mir dadurch mein Studium erst ermöglicht haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist mit einer Prävalenz von rund 10% eine der häufigsten endokrinen Störungen von Frauen im gebärfähigen Alter. Die Definition erfolgt nach den drei Rotterdam-Kriterien, von denen zwei erfüllt sein müssen: 1) Oligo- oder Anovulation, 2) klinische und/oder biochemische Zeichen des Hyperandrogenismus und 3) polyzystische Ovarien. Durch Veränderungen der endokrinen Regelkreise treten bei Frauen mit PCOS häufiger Fertilitätsstörungen und Schwangerschaftskomplikationen auf.

Methoden: In einer retrospektiven Datenanalyse wurde das Schwangerschaftsoutcome von PCOS Patientinnen, welche an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz zwischen August 1998 und März 2012 betreut wurden, untersucht. Primäre Outcomeparameter waren das Auftreten von Fehl- bzw. Frühgeburten, Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie sowie Präeklampsie. Sekundäre Outcomeparameter waren Geburtsmodus und kindliches Outcome (Gewicht, 5-Minuten Apgar, arterieller pH-Wert, perinatale Morbidität und Mortalität und das Auftreten von Malformationen).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 247 PCOS Patientinnen und deren 406 Schwangerschaften analysiert. Im untersuchten Kollektiv traten 131 (32,3%) Aborte auf. Von 275 Schwangerschaften konnte ein Outcome erhoben werden: dabei entwickelte sich in 55 (20,0%) Fällen ein Gestationsdiabetes, in 29 (10,5%) eine SIH und in 8 (2,9%) Fällen eine Präeklampsie. 13 (4,7%) Schwangerschaften waren Zwillingschwangerschaften, eine (0,4%) eine Drillingsschwangerschaft. Eine Frühgeburt trat in 18,8% (n= 54) auf und 41,6% (n= 114) der Patientinnen wurden per sectionem entbunden. Der 5-Minuten Apgar konnte bei 245 Geburten erhoben werden und lag bei 219 Kindern (89,4%) ≥ 9 . 35 (12,1%) Neugeborene mussten postpartal auf einer Intensivstation betreut werden, bei drei (1,0%) wurden Malformationen festgestellt und drei Kinder (1,0%) wurden aufgrund eines frühen vorzeitigen Blasensprungs in der 22.-24. SSW tot geboren.

Conclusio: Bei Schwangeren mit PCOS sollte besonders auf das Auftreten eines Gestationsdiabetes geachtet werden. Besonders gefährdet sind Frauen mit einem BMI > 25 ($p=0,001$). Über das erhöhte Risiko einer Frühgeburt und einer Entbindung per sectionem muss frühzeitig aufgeklärt werden.

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome represents one of the most common endocrine disorders amongst women in reproductive age given a reported prevalence of about 10%. Diagnosis is based on the Rotterdam criteria, which means two of the following three conditions have been met: 1) Oligo-/Amenorrhea, 2) clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism and 3) polycystic ovaries. Women with PCOS are commonly faced with subfertility and complicated pregnancies.

Methods: In a retrospective study we analyzed the reproductive outcome of pregnant women with PCOS at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University of Graz between August 1998 and March 2012. Primary outcome parameters were miscarriage or premature birth as well as occurrence of gestational diabetes, pregnancy-induced-hypertension (PIH) or preeclampsia. Secondary outcome parameters were mode of delivery and perinatal outcome (birth weight, 5-minute-Apgar, arterial pH-level, perinatal morbidity and mortality and congenital malformations).

Results: A total of 247 patients with PCOS and 406 pregnancies were analyzed. In the studied population 131 (31.1%) abortions occurred. In 275 cases information on pregnancy outcome was available: there were 55 (20.0%) cases with gestational diabetes, 29 (10.5%) with PIH and 8 (2.9%) with preeclampsia. 13 pregnancies (4.7%) were twin pregnancies, one (0.4%) a triplet pregnancy. Preterm birth (<37 weeks of gestation) was observed in 18.8% (n = 54) cases and 41.6% (n = 114) children were delivered by cesarean section. The 5-minute Apgar score was available in 245 children; in 219 (89.4%) it was ≥ 9 . 35 newborns (12.1%) had to be admitted to the neonatal intensive care unit (NICU). In 3 (1.0%) cases malformations were observed and three children (1.0%) were stillborn following preterm premature rupture of membranes (pPROM) between 22 -24 weeks of gestation.

Conclusion: In pregnant women with PCOS particular attention should be paid to the occurrence of gestational diabetes. Particularly at risk are women with a BMI >25 (0,001). Patients with PCOS should be informed about an increased risk for preterm birth and cesarean section.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 GESCHICHTLICHES	1
1.2 DEFINITION DES PCOS	2
1.3 KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD	4
1.3.1 Chronische Anovulation.....	4
1.3.2 Polyzystische Ovarien	4
1.3.3 Hyperandrogenismus	5
1.3.4 Weitere klinische Merkmale.....	8
1.4 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	9
1.4.1 Gonadotropindysregulation	9
1.4.2 LH-Überexpression und FSH-Defizit.....	10
1.4.3 Follikulogenese	11
1.4.4 Insulinresistenz	12
1.4.5 Genetik.....	13
1.5 KOMORBIDITÄT/ ASSOZIIERTE PROBLEME	14
1.5.1 Metabolisches Syndrom	14
1.5.2 Insulinresistenz/ Pathologische Glukosetoleranz/ Typ 2 Diabetes	15
1.5.3 Dyslipidämie/ Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	16
1.5.4 Hypertonie.....	16
1.5.5 Karzinome.....	17
1.5.6 Psychische Probleme	17
1.6 AUSWIRKUNG DES PCOS AUF DIE REPRODUKTION, DIE SCHWANGERSCHAFT UND DAS REPRODUKTIVE OUTCOME.....	18
1.6.1. Reproduktion.....	18
1.6.2 Schwangerschaft.....	19
1.6.3 Kindliches Outcome	21
1.7 THERAPIEMÖGLICHKEITEN	22
1.7.1 Lifestyle-Modifikation.....	22
1.7.2 Orale Kontrazeptiva.....	23
1.7.3 Antiandrogene	23
1.7.4 Glucocorticoide	24
1.7.5 Insulinsensitizer.....	24
1.7.6 Clomifen.....	25
1.7.7 Gonadotropine	26
1.7.8 Laparoskopisches Ovarian Drilling	26
1.7.9 Aromatase Hemmer	27
1.7.10 In vitro Fertilisation und In-vitro-Maturation.....	27
1.7.11. Vitamin D.....	28
2. MATERIAL UND METHODEN.....	29
2.1. DEFINITION.....	29
2.2. PATIENTENKOLLEKTIV	29
2.3 DATENERHEBUNG UND DOKUMENTATION	31
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	32
3 ERGEBNISSE – RESULTATE	33
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	33
3.1.1 Altersverteilung.....	33
3.1.2 Body-Mass-Index	35
3.2 ABORTRATE	36
3.3 GEBURTSMODUS.....	38

3.4 SCHWANGERSCHAFTSDAUER.....	41
3.5 GEMINI.....	42
3.6 SCHWANGERSCHAFTSKOMPLIKATIONEN	43
3.6.1 Gestationsdiabetes mellitus.....	43
3.6.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	43
3.6.3 Präeklampsie	44
3.7 REPRODUKTIVES OUTCOME.....	47
3.7.1 Geburtsgewicht	47
3.7.2 Intensivstation	48
3.7.3 Fehlbildungen.....	50
3.7.4 5-Minuten APGAR	50
3.7.5 Arterieller pH-Wert.....	51
4. DISKUSSION	52
5. LITERATURVERZEICHNIS	56
6. ANSCHREIBEN.....	66

Glossar und Abkürzungen

AMH	Anti-Müller Hormon
ART	Assistierte reproduktive Technologie
BMI	Body-Mass-Index [kg/m ²]
DM2	Diabetes mellitus Typ2
DHT	Dihydrotestosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
E2	Östradiol
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
gGT	gestörte Glukosetoleranz
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormon
HDL	High-density Lipoprotein
hMG	humanes Menopausen Gonadotropin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IGFBP-1	Insulin-like growth factor-binding protein-1
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVM	In-vitro-Maturation
LH	Luteinisierendes Hormon
LDL	Low-density Lipoprotein
LGA	Large-for-gestational-Age
NIH	National Institutes of Health
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
OR	Odds Ratio
PCO	Polyzystische Ovarien
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
SGA	Small-for-gestational-Age
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Testosteron
VLDL	Very-low-density Lipoprotein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Normale und polyzystische Ovarien im transvaginalen Ultraschall [1].....	5
Abbildung 2: Ferriman-Gallwey-Score [12].....	6
Abbildung 3: Steroidbiosynthese in der Pathogenese des PCOS [20]	10
Abbildung 4: Pathogenese. Modifiziert nach [27]	13
Abbildung 5: Ein- bzw. Ausschluss des Patientenkollektivs.....	30
Abbildung 6: Altersverteilung des Patientenkollektivs	34
Abbildung 7: BMI-Verteilung der jeweiligen Gruppen nach Geburt bzw. Abort in Prozent.....	36
Abbildung 8: SSW bei Abort des Patientenkollektivs	37
Abbildung 9: Anzahl der Aborte pro Patient.....	37
Abbildung 10: Graphische Verteilung der Geburtsmodi.....	38
Abbildung 11: Geburtsmodus aufgeschlüsselt nach Altersgruppen in Prozent....	39
Abbildung 12: Geburtsmodus aufgeschlüsselt nach BMI in Prozent	40
Abbildung 13: Schwangerschaftskomplikationen nach Altersgruppen aufgeschlüsselt.....	44
Abbildung 14: Prozentsatz der Schwangerschaftskomplikationen in den jeweiligen Altersgruppen.....	45
Abbildung 15: Schwangerschaftskomplikationen nach BMI aufgeschlüsselt.....	46
Abbildung 16: Prozentsatz der Schwangerschaftskomplikationen in den jeweiligen BMI-Gruppen	46
Abbildung 17: Verteilung der Geburtsperzentilen	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Phänotypen des PCOS: Modifiziert nach [6]	3
Tabelle 2: Altersverteilung bei Geburt bzw. Abort	34
Tabelle 3: BMI des Patientenkollektivs	35
Tabelle 4: BMI des Patientenkollektivs aufgeschlüsselt nach Abort bzw. Geburt	35
Tabelle 5: Geburtsmodi des Patientenkollektivs	38
Tabelle 6: Geburtsmodus aufgeschlüsselt nach den Altersgruppen bei Geburt	39
Tabelle 7: Geburtsmodi aufgeschlüsselt nach dem BMI der Patientinnen vor der Schwangerschaft.....	40
Tabelle 8: Aufteilung nach SSW bei Geburt.....	41
Tabelle 9: Risiko einer Frühgeburt in Abhängigkeit vom BMI.....	41
Tabelle 10: Risiko einer Frühgeburt in Abhängigkeit vom Alter.....	42
Tabelle 11: Risiko einer Frühgeburt in Abhängigkeit von Mehrlings- schwangerschaften.....	42
Tabelle 12: Schwangerschaftskomplikationen in Abhängigkeit vom Alter	44
Tabelle 13: Schwangerschaftskomplikationen in Abhängigkeit vom BMI.....	45
Tabelle 14: Anzahl der Neugeborenen, die postpartal auf einer Intensivstation betreut wurden in Abhängigkeit vom maternalen Alter bei Geburt	48
Tabelle 15: Anzahl der Neugeborenen, die postpartal auf einer Intensivstation betreut wurden in Abhängigkeit vom maternalen BMI vor der Schwangerschaft	48
Tabelle 16: Anzahl der Neugeborenen, die postpartal auf einer Intensivstation betreut wurden in Abhängigkeit aufgetretenen Schwangerschaftskomplikationen.....	49
Tabelle 17: Verteilung des 5-Minuten Apgar-Score.....	50
Tabelle 18: Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur	53

1. Einleitung

Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) gilt mit einer Prävalenz von 10-15% als die häufigste endokrine Funktionsstörung bei Frauen im gebärfähigen Alter und ist die häufigste Ursache für eine funktionelle Infertilität und einen Hyperandrogenismus bei Frauen [1]. Durch die biochemischen Veränderungen des PCOS werden verschiedene Körpersysteme beeinflusst, was meist zu Zyklusunregelmäßigkeiten, Infertilität, Hirsutismus, Akne, Übergewicht sowie dem metabolischen Syndrom führt. Ebenso ist das Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz sowie eines Typ 2 Diabetes, einer kardiovaskulären Erkrankung oder von Schäden des Skelettsystems erhöht. Im Zusammenhang mit der Reproduktion können weitere Komplikationen auftreten, welche sowohl die Mutter als auch das Kind betreffen [1,2,3].

1.1 Geschichtliches

Ein dem PCOS ähnliches Krankheitsbild wurde erstmals im Jahre 1721 von dem Italienischen Arzt Antonio Vallisnerie erwähnt. Er berichtete über zystische Ovarien bei übergewichtigen Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch [4]. 1921 fanden die französischen Ärzte Achard und Thier in ihrer Veröffentlichung „Femmes à barbe diabétiques“ eine Assoziation zwischen Hyperandrogenismus und Diabetes [4]. 1935 beschrieben dann Stein und Leventhal erstmals den Zusammenhang von Amenorrhoe, Hirsutismus, Übergewicht und polyzystischen Ovarien bei Frauen im gebärfähigen Alter, weshalb das PCOS lange Zeit unter den Namen Stein-Leventhal-Syndrom bekannt war [5].

1.2 Definition des PCOS

Eine einheitliche Definition des PCOS fehlte lange Zeit. 1990 wurde bei der Konsensus Konferenz der National Institutes of Health (NIH) das PCOS als ein gleichzeitiges Auftreten von chronischer Oligo-/Anovulation und Hyperandrogenismus/Hyperandrogenämie definiert, wobei relevante Differentialdiagnosen wie Cushing Syndrom, Hyperprolaktinämie und kongenitale adrenale Hyperplasie vorher ausgeschlossen sein mussten [4]. Diese Definition stellte die ersten Weichen für eine standardisierte Diagnostik sowie weltweite randomisierte klinische Untersuchungen. Im Wesentlichen definierte diese Experten Konferenz das PCOS als eine Störung aufgrund eines ovariellen Androgenüberschusses. Da sich aber zeigte, dass das klinische Erscheinungsbild des PCOS weitgefächerter sein konnte als 1990 durch die NIH Kriterien definiert [6], wurden 2003 in Rotterdam die Kriterien überarbeitet [7].

Nach den Rotterdam Kriterien von 2003 (ESHRE/ASRM) liegt also ein PCOS vor, wenn zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

1. chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe)
2. Polyzystische Ovarien
3. klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus

nach Ausschluss anderer Erkrankungen des Ovars, der Hypophyse und der Nebenniere die Zyklusunregelmäßigkeiten und Androgenexzess bedingen können [7].

Erkrankungen mit ähnlichen klinischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden: kongenitale adrenale Hyperplasie, Cushing Syndrom, Androgen-sezernierender Tumor, 21-Hydroxylase-Mangel und ein hypogonadotroper Hypogonadismus [7].

2006 wurde von der „Androgen Excess and PCOS Society“ die neueste Definition für die Diagnose PCOS erstellt, welche das Vorhandensein eines

Hyperandrogenismus und einer ovariellen Dysfunktion, nach Ausschluss anderer ursächlicher Erkrankungen fordert [6].

Die Rotterdam Kriterien von 2003 haben die NIH 1990 Kriterien keineswegs ersetzt, da alle Frauen, die den NIH Kriterien entsprechen ebenso durch die Rotterdam Kriterien diagnostiziert werden können. Eher haben die Rotterdam Kriterien die Definition des PCOS erweitert, indem zwei zusätzliche Phänotypen des PCOS eingeschlossen wurden (Tabelle 1).

- 1) Frauen mit polyzystischen Ovarien und Hyperandrogenismus und/oder Hyperandrogenämie, jedoch ohne ovulatorische Dysfunktion, und
- 2) Frauen mit polyzystischen Ovarien und ovulatorischer Dysfunktion, jedoch ohne Hyperandrogenismus und/oder Hyperandrogenämie [6].

Merkmale	Phänotypen			
	A	B	C	D
Ovulatorische Dysfunktion	X	X	X	-
Hyperandrogenismus/Hyperandrogenämie	X	X	-	X
Polyzystische Ovarien	X	-	X	X
NIH 1990 Kriterien	√	√	-	-
Rotterdam 2003 Kriterien	√	√	√	√

Tabelle 1: Phänotypen des PCOS. X, im Phänotyp vorkommende Merkmale, √ Phänotyp ist in der Definition vorhanden [6].

Beide Definitionen finden heutzutage ihre Anwendung. In den USA wird das PCOS bevorzugt nach den NIH 1990 Kriterien definiert und betrifft 6-10% der Frauen im reproduktiven Alter. Da die Rotterdam 2003 Kriterien, die vorwiegend in Europa genutzt werden, mehr Phänotypen einschließen, beträgt hier die Prävalenz 15% [8].

1.3 Klinisches Erscheinungsbild

1.3.1 Chronische Anovulation

Zyklusstörungen sind ein frühes klinisches Symptom des PCOS und äußern sich als Oligo- oder Amenorrhoe. Eine Oligomenorrhoe ist definiert als ein Zyklus länger als 35 Tage über mindestens 3 Monate. Eine Amenorrhoe liegt vor, wenn es zu höchstens einem Zyklus in sechs Monaten, zwei Zyklen in einem Jahr oder zum kompletten Ausbleiben der Menstruationsblutung kommt. 70-80% der PCOS-Patientinnen weisen eine Oligo- bzw. Amenorrhoe auf, umgekehrt leiden etwa 80 bis 90% der Frauen mit Oligomenorrhoe an einem PCOS [9].

Doch auch bei PCOS-Patientinnen mit regulärem Zyklus kann eine ovulatorische Dysfunktion vorliegen, die sich in einem monophasischen Zyklus und Fertilitätsproblemen äußert [10].

1.3.2 Polyzystische Ovarien

Obwohl die Polyzystischen Ovarien namensgebend für das Syndrom sind, sind sie laut Rotterdam Kriterien nicht obligat für die Diagnose. Jedoch lassen sie sich in 80 bis 100% der Patientinnen mit PCOS sonographisch nachweisen [1].

Laut den Rotterdam Kriterien von 2003 liegen „Polyzystische Ovarien vor, wenn sonographisch folgende Kriterien an mindestens einem Ovar erfüllt sind:

- Volumen mindestens 10 ml
- und/oder mindestens 12 Zysten mit einer Größe von 2-9 mm“ [7].

Abbildung 1 zeigt das Bild polyzystischer Ovarien im transvaginalen Ultraschall.

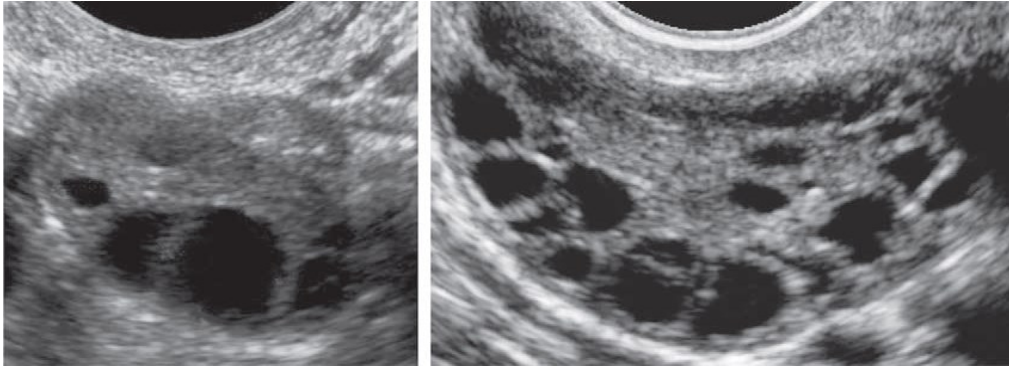


Abbildung 1: Normale (links) und polyzystische (rechts) Ovarien im transvaginalen Ultraschall [1].

1.3.3 Hyperandrogenismus

1.3.3.1 Klinischer Hyperandrogenismus

Eine erhöhte Konzentration von Androgenen kann sich klinisch als Hirsutismus, Akne oder Alopezia diffusa manifestieren.

1.3.3.1.1 Hirsutismus

Hirsutismus ist das häufigste dieser Symptome und findet sich bei 60% der Frauen mit PCOS [1]. Hirsutismus ist definiert als „verstärkte, dem männlichen Behaarungstyp entsprechende Pubes-, Körper- und Gesichtsbehaarung bei Frauen durch androgeninduzierte Umwandlung des Vellushaares in Terminalhaar“ [11]. Jedoch ist die Beurteilung sehr subjektiv, da es deutliche ethnische Unterschiede gibt. Für die Diagnostik wird der Ferriman-Gallwey-Score genutzt, der ab einer Punktezahl von ≥ 8 als pathologisch gilt. Jedoch gibt es keine direkte Korrelation zwischen dem Ferriman-Gallwey-Score und dem Androgenlevel [12].

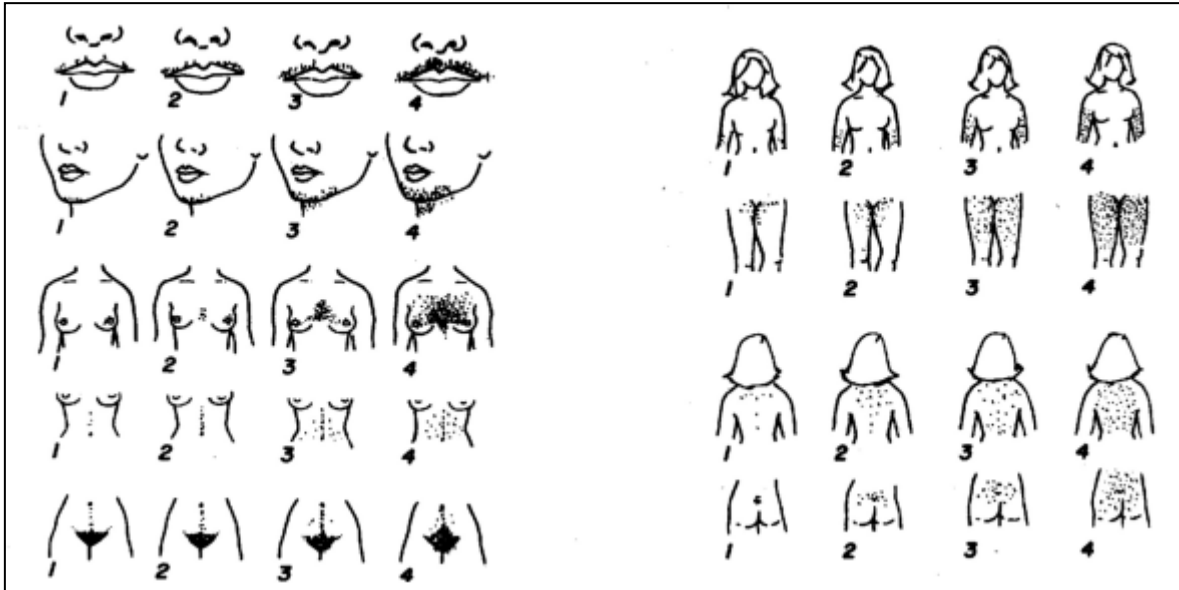


Abbildung 2: Ferriman-Gallwey-Score [12]

In der Entstehung des Hirsutismus spielt das Enzym 5- α -Reduktase eine wesentliche Rolle, welches in der Haut Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) synthetisiert. Frauen mit Hirsutismus haben eine erhöhte 5- α -Reduktase Aktivität in den Haarfollikeln. Die Aktivität der 5- α -Reduktase wird durch Hyperandrogenismus, Insulin-like-growth factor (IGF) und Insulin stimuliert [12].

1.3.3.1.2 Akne

Akne ist eine weitere klinische Manifestation des Hyperandrogenismus. Sie betrifft überwiegend jüngere Frauen. Androgene spielen in der Entwicklung der Akne eine wesentliche Rolle, da sie die Talgproduktion stimulieren und auf diese Weise optimale Voraussetzungen für eine bakterielle Besiedlung mit Organismen wie z.B. *Propionibacterium acnes* schaffen [12].

1.3.3.1.3 Androgenetische Alopezie

Die androgenetische Alopezie ist charakterisiert durch einen Verlust an Terminalhaaren v.a. im Bereich des Scheitels. Durch die erhöhte 5- α -Reduktaseaktivität bei Frauen mit PCOS wird vermehrt DHT aus Testosteron gebildet. DHT scheint für eine Verkürzung der Anagenphase von Follikeln der Kopfhaut verantwortlich zu sein, wodurch sich mit jedem durchlaufenden Haarzyklus die Größe der Haarmatrix verkleinert, die terminalen Follikel minimieren und in Vellushaar umwandeln [12].

Eine eigentliche Virilisierung wie eine Muskelhypertrophie, Stimmvertiefung, Glatzenbildung oder eine Klitorishypertrophie sind Raritäten in Verbindung mit dem PCOS und verlangen einen Ausschluss der Differentialdiagnosen [13].

1.3.3.2 Laborchemischer Hyperandrogenismus

Biochemisch wird der Hyperandrogenismus üblicherweise durch die Messung des Serum Gesamttestosterons und des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) abgeschätzt. Das freie bzw. bioverfügbare Testosteron (T) wird mittels freien Androgenindex ($T/SHBG \times 100$) ermittelt [1]. Weitere Parameter, welche zur Beurteilung herangezogen werden Androstendion, Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) und Dihydrotestosteron. Der Test sollte am frühen Morgen zwischen den 4.-10. Zyklustag durchgeführt werden [12].

1.3.4 Weitere klinische Merkmale

1.3.4.1 Acanthosis nigricans

Die Acanthosis nigricans ist durch eine Verdickung und Verdunkelung der oberen Hautschichten charakterisiert, was zu einem samtigen Erscheinungsbild führt. Sie kommt vor allem in Hautfalten wie dem Nacken oder der Axilla vor und betrifft ca. 5% der Patientinnen mit PCOS [12,14]. Übermäßige Bindung von Seruminsulin an Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) Rezeptoren in peripheren Gewebe bestimmt die Proliferation der Keratinozyten und Fibroblasten, daher stellt die Acanthosis nigricans die kutane Manifestation von Hyperinsulinämie dar. Histologisch findet sich eine Papillomatose, Hyperkeratose und Akanthose mit minimaler oder fehlender Hyperpigmentierung der Basalschicht [12].

1.3.4.2 Adipositas

Nahezu 50% der Frauen mit PCOS sind übergewichtig oder adipös [15]. Jedoch spielt die Fettverteilung eine größere Rolle als das Vorhandensein einer Adipositas oder eines hohen Body-Mass-Index (BMI). Unabhängig von der Ethnizität, haben die meisten Frauen mit PCOS eine viszerale Adipositas und 70% der schlanken Frauen mit PCOS zeigen ein männliches Fettverteilungsmuster [16]. Viszerale Adipositas ist metabolisch aktiv und es besteht eine größere Korrelation zu Hyperinsulinämie als bei subkutanem Fett. Übergewicht, vor allem die viszerale Adipositas, ist vergesellschaftet und verantwortlich für eine Hyperinsulinämie, welche mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Zudem ist Adipositas mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Hypertonie und Typ2 Diabetes mellitus (DM2) assoziiert. Zuletzt steht die Adipositas per se mit einer reduzierten Fertilität in Beziehung [16].

1.4 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache des PCOS ist noch nicht vollständig geklärt. Es scheint eine multifaktorielle Erkrankung zu sein, die durch die Kombination einer genetischen Prädisposition und von Umweltfaktoren hervorgerufen wird. In der Pathophysiologie spielen Gonadotropindysregulation, Insulinresistenz, ovarielle Hyperandrogenämie sowie Übergewicht eine Rolle. Das Hauptcharakteristikum des PCOS stellt der Hyperandrogenismus dar [17].

1.4.1 Gonadotropindysregulation

Aus noch nicht geklärten Gründen ist bei Patientinnen mit PCOS die Frequenz, sowie die Amplitude des Luteinisierenden Hormon (LH)-Pulses in der Hypophyse erhöht [18]. Waldstreicher et al. konnten zeigen, dass bei diesen Frauen persistierend hohe LH bzw. hohe Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH) Pulsfrequenzen von einem Puls pro Stunde bestehen. Die zyklischen Veränderungen dieser Pulsfrequenz, die bei ovulatorischen Frauen zu beobachten sind fehlen [18]. Die Erhöhung der GnRH- Pulsfrequenz bewirkt eine vermehrte Transkription von LH und wirkt gleichzeitig der von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) entgegen. Dies wird wahrscheinlich durch eine vermehrte Expression von hypophysärem Follistatin durch schnelle GnRH Pulse erklärt. Follistatin bindet an Activin und unterdrückt dadurch dessen stimulierenden Effekt auf die FSH- β Expression und verschiebt so den Schwerpunkt auf die Produktion von LH. Es resultiert eine erhöhte LH/FSH-Ratio [5].

Die inadäquaten FSH Level führen zu einer Beeinträchtigung der Follikulogenese, wogegen die erhöhten LH Konzentrationen eine vermehrte Androgenproduktion bewirken. Normalerweise reduzieren die steigenden Konzentrationen von Progesteron während der Lutealphase die GnRH Pulsfrequenz. Bei Frauen mit PCOS wird dies, womöglich aufgrund einer verminderten hypothalamischen Progesteronsensitivität verhindert [5]. Es ist unklar, ob dem eine intrinsische Störung im GnRH-Puls-Generator zugrunde liegt oder ob die relativ niedrige Progesteron-Konzentration dafür verantwortlich ist [4].

1.4.2 LH-Überexpression und FSH-Defizit

Als Antwort auf die LH-Stimulation werden in den Theka-Zellen des Ovars Androgene synthetisiert. Das Cytochrom P450 c17, ein Enzym mit 17- α -Hydroxylase- und 17,20-Lyase-Aktivität vermittelt die Bildung von Androstendion, welches in Folge durch die 17-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase in Testosteron oder durch das Cytochrom P450 c19 (Aromatase) in Östron umgewandelt wird (Abbildung 3). Bei Frauen mit PCOS sollen diese Schritte in den Thekazellen wesentlich schneller und effizienter ablaufen als bei gesunden Probanden [19].

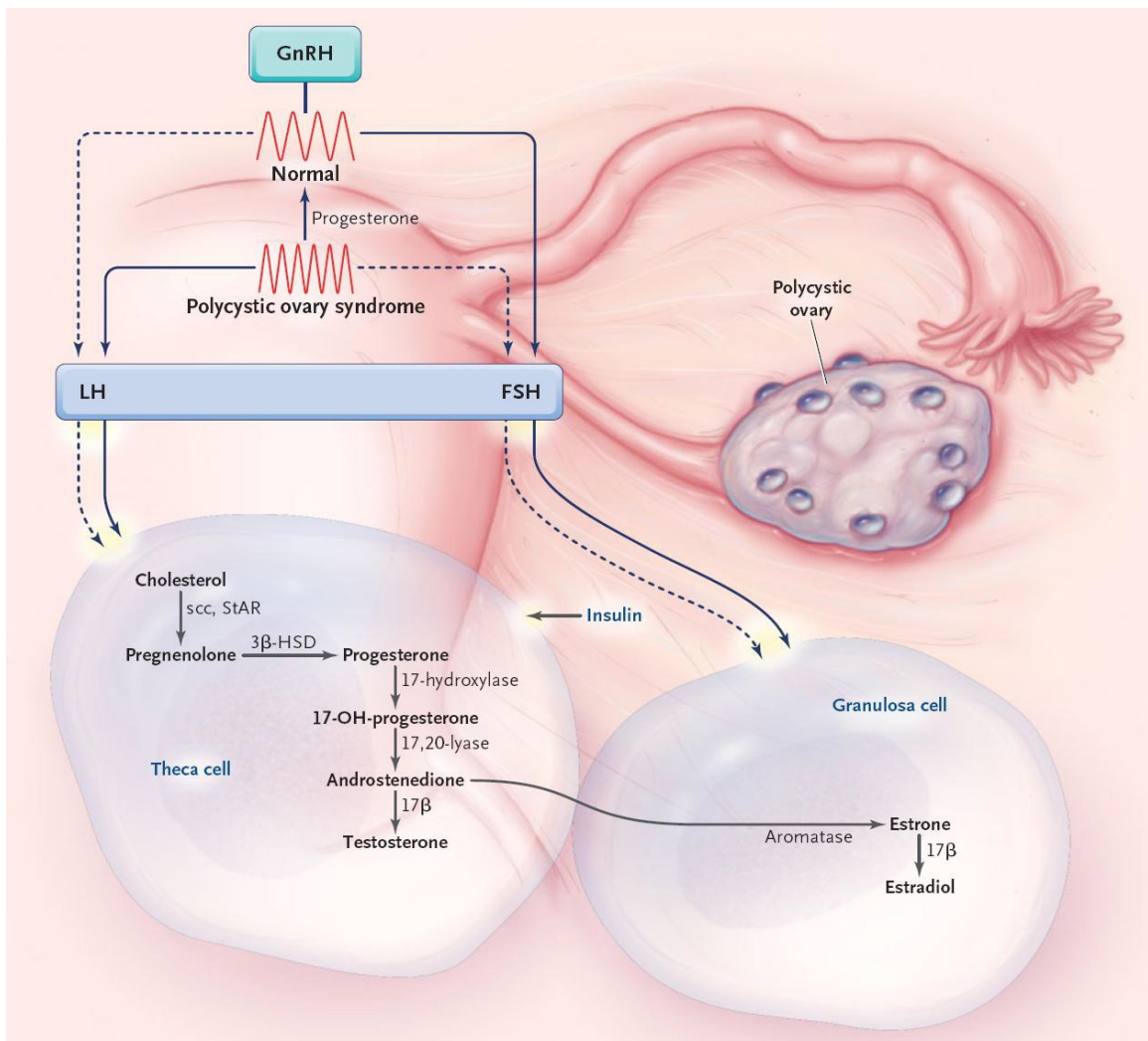


Abbildung 3: Steroidbiosynthese in der Pathogenese des PCOS [20]

FSH induziert das Wachstum der Granulosazellen, die Synthese des Androgen-umwandelnden Enzyms Aromatase und es spielt eine wesentliche Rolle bei der Rekrutierung der sekundären Follikel und der Auswahl eines dominanten Follikels [21].

Die Überexpression von LH während der Follikulogenese unterdrückt die FSH Funktion, was eine frühzeitige Luteinisierung der Granulosazellen und eine folliculäre Atresie der kleinen antralen Follikel zur Folge hat. Dies verursacht, durch Hemmung von Oozytenreifungsinhibitoren eine frühzeitige Reifung der Oozyten. Das führt zu einer Beeinträchtigung der Qualität von Oozyte und folglich des Embryo. Fehler in der Embryogenese, welche von abnormalen und unreifen Oozyten stammen, die einer erhöhten LH Stimulation ausgesetzt waren könnten die erhöhte Abortrate bei PCOS-Patienten erklären [22].

1.4.3 Follikulogenese

Polyzystische Ovarien weisen im Vergleich zu gesunden Ovarien eine 2-6-mal höhere Anzahl an primären, sekundären und kleinen antralen Follikeln auf. Diese Follikel sind funktionell meist normal. Der Mechanismus, der zu einer übermäßigen Anzahl der Follikel führt ist unbekannt, vermutet wird jedoch ein abnormales Androgensignal. Einige Studien berichteten von einer positiven Korrelation zwischen der Anzahl der Follikel und dem Serum-Testosteron- und Androstendionkonzentrationen bei diesen Frauen [1].

Bei anovulatorischen Frauen mit PCOS stoppt das antrale Follikelwachstum wenn die Follikel im Durchmesser kleiner als 10 mm sind, was der Stufe kurz vor dem Heranreifen eines dominanten Follikels entspricht. Dieser sogenannte „Follikelarrest“ ist assoziiert mit exzessiver Stimulation der Follikelzellen durch Insulin, LH oder beidem, zusammen mit dem hyperandrogenen Umfeld [1].

Aufgrund der erhöhten Dichte an präantralen Follikeln lassen sich erhöhte Spiegel des Anti-Müller Hormons (AMH) bei Frauen mit PCOS nachweisen [23].

AMH wird im Ovar von den Granulosazellen in Follikeln der frühen Entwicklungsstufen gebildet und inhibiert den Übergang des Primordialfollikels zum Primärfollikel. Somit wirkt es dem FSH bei der Follikelentwicklung entgegen

[24]. Die Messung des AMH dient dazu, die Follikulogenese und das ovarielle Potential zu untersuchen [25]. Die gängigste Anwendung der AMH-Messung findet sich bei Frauen zu Beginn einer In-vitro-Fertilisation (IVF). Hier kann es Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) oder schlechtem Ansprechen auf die Therapie identifizieren und so die Beratung der Patientinnen erleichtern [24].

1.4.4 Insulinresistenz

Insulinresistenz und kompensatorische Hyperinsulinämie sind Merkmale des PCOS, welche sich in 30% der schlanken und 75% der übergewichtigen Frauen mit PCOS wiederfinden [26]. Übergewicht könnte die Zunahme einer Insulinresistenz fördern und direkt oder indirekt eine schädliche Auswirkung auf den Glukosemetabolismus mit einer möglichen Verschlechterung der klinischen und biochemischen Merkmale des PCOS haben [16].

Daten deuten auf eine wichtige Rolle von Insulin in der Pathogenese des PCOS hin. Insulin wirkt, wie LH, stimulierend auf die ovarielle Androgenproduktion. Des Weiteren unterdrückt es die Produktion von SHBG in der Leber, was zur Zunahme von freiem oder bioverfügbarem Testosteron führt [5].

Die Insulinresistenz bei PCOS-Patientinnen ist auch durch eine selektive Gewebe-Insulinsensitivität charakterisiert. Einige Gewebe, wie Knochen und Muskel scheinen hochresistent und andere, wie Ovarien und Nebennierenrinde sensitiv [1].

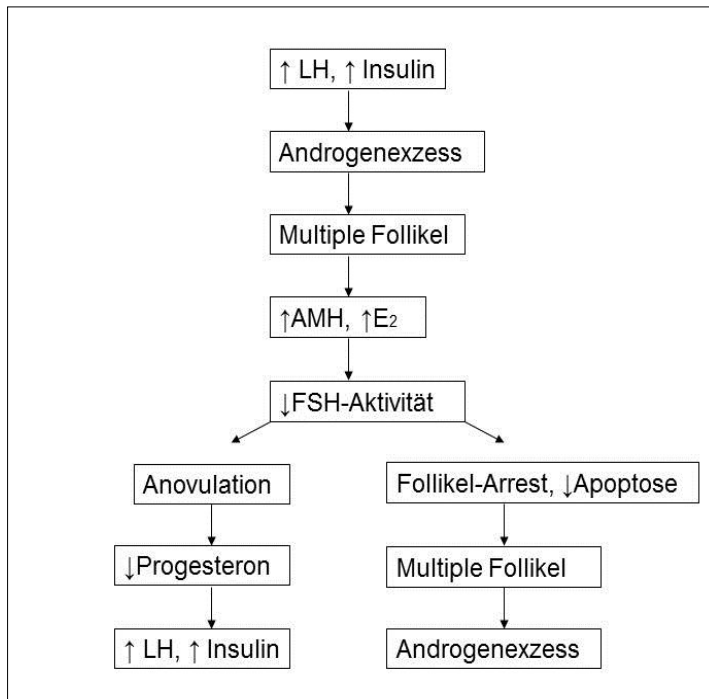


Abbildung 4: Pathogenese des PCOS [27]

Hyperinsulinämie dürfte die Oozytenentwicklung beeinträchtigen, was zu reduzierten Raten an Fertilisation, Embryoentwicklung und Implantation bei PCOS-Patientinnen mit Übergewicht führt [22].

1.4.5 Genetik

Familienuntersuchungen und Zwillingsstudien lassen eine genetische Komponente des PCOS mit einem polygenetischen Erbmuster vermuten [21].

Kahsar-Miller et al. konnten in ihrer Studie eine fünf bis sechsfach erhöhte Inzidenz von PCOS in weiblichen Verwandten 1. Grades betroffener Patientinnen (35% der prämenopausalen Mütter und 40% der Schwestern) im Vergleich zu der Prävalenz der Allgemeinbevölkerung zeigen [28]. Vermutlich existiert sogar ein männlicher Phänotyp dieser endokrinen Funktionsstörung. Bei männlichen Verwandten von PCOS Patientinnen konnte vermehrt ein frühzeitiger Haarausfall, eine verstärkte Körperbehaarung, erhöhte Konzentrationen von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) sowie gehäuft Insulinresistenz festgestellt werden [29].

Der Fokus bisheriger Studien lag auf Kandidatengen, welche die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse regulieren, beziehungsweise für die Insulinresistenz verantwortlich sind [20]. Bisher konnten zwei Schlüsselgene, die bei der Entstehung des PCOS eine Rolle zu spielen scheinen identifiziert werden. Zum einem das Steroidsynthese Gen CYP11a, welches die ersten Schritte der Umwandlung von Cholesterin in Progesteron in Ovar und Nebennierenrinde katalysiert und zum anderen das Insulin VNTR (variables number tandem repeat), beteiligt in der Insulinexpression [29]. Jedoch werden die genetischen Analysen durch die verminderte Fruchtbarkeit, altersabhängige Veränderungen des reproduktiven Phänotyps und die verschiedenen Diagnosekriterien erschwert. Epigenetische Variationen stellen ebenfalls einen Störfaktor dar [29].

1.5 Komorbidität/ Assoziierte Probleme

Durch die biochemischen Veränderungen des PCOS werden verschiedene Körpersysteme beeinflusst. Frauen mit PCOS haben ein erhebliches Risiko für die Entwicklung metabolischer, kardiovaskulärer und reproduktiver Störungen [20].

1.5.1 Metabolisches Syndrom

Viele Frauen mit PCOS entsprechen den Kriterien eines metabolischen Syndroms. Sowohl beim PCOS wie auch beim metabolischen Syndrom steht die Insulinresistenz als zentraler pathogenetischer Faktor im Mittelpunkt [20]. Studien zeigen eine Prävalenz des metabolischen Syndroms bei PCOS-Patientinnen von 33,4% [30] bis 46% [31,32]. Die national Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definiert das metabolische Syndrom als das Vorhandensein von drei der folgenden fünf Faktoren:

- Hüftumfang >88cm
- Nüchtern glukose ≥ 110 mg/dl
- Nüchtern triglyceride >150mg/dl
- HDL-Cholesterin <50mg/dl
- Arterieller Blutdruck über 130/85mmHg [33].

Diese Konstellation wird auch Syndrom X genannt und birgt große kardiale Risikofaktoren [16]. Das PCOS könnte somit als geschlechtsspezifische Form des Metabolischen Syndroms angesehen werden, weshalb die Überlegung besteht „Syndrom XX“ als geeigneten Begriff zu verwenden um diese Assoziation hervorzuheben [20].

1.5.2 Insulinresistenz/ Pathologische Glukosetoleranz/ Typ 2 Diabetes

Wie oben erwähnt, findet man im Zusammenhang mit dem PCOS häufig eine Insulinresistenz und eine kompensatorische Hyperinsulinämie. Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko eine gestörte Glukosetoleranz (gGT) oder einen Typ2 Diabetes (DM2) zu entwickeln. Eine Studie an 254 PCOS Patientinnen zeigte eine Prävalenz für eine gGT von 31,1% und 7,5% für einen DM2 im Gegensatz zu 14% für gGT und 0% für DM2 bei gesunden Kontrollgruppen [34].

Viele PCOS-Patientinnen können die Insulinresistenz lange vollständig kompensieren. In manchen Situationen, welche die Insulinresistenz verstärken (z.B. Schwangerschaft) kann es aber zu einer gestörten und unzureichenden Beta-Zell-Antwort auf eine Glukosebelastung kommen. Diese Insulinsekretionsstörung tritt dann in Situationen hervor, die die Insulinresistenz verstärken. In der Schwangerschaft manifestiert sich dies in Form eines Gestationsdiabetes (GDM) [4].

1.5.3 Dyslipidämie/ Kardiovaskuläre Erkrankungen

Eine Dyslipidämie kommt bei Frauen mit PCOS häufiger vor, als bei gewichtsangepassten Kontrollgruppen. Es zeigen sich höhere Triglycerid-, Very-low-density Lipoprotein (VLDL) und Low-density Lipoprotein (LDL) -Cholesterinwerte und niedrigere High-density Lipoprotein (HDL) -Cholesterinwerte; dies vor allem bei übergewichtigen Patientinnen [35]. Ursächlich wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen [36]. Jedoch tragen Insulinresistenz und Hyperandrogenämie zu dem artherogenen Lipidprofil bei. Testosteron reduziert die Lipoproteinlipaseaktivität in abdominalen Fettzellen und die Insulinresistenz beeinträchtigt die Fähigkeit des Insulin seine antilipolytischen Effekte auszuüben [20]. Obwohl die Vermutung besteht, dass diese Veränderungen die Morbidität und Mortalität aufgrund von Koronarer Herzkrankheit (KHK) und anderen Gefäßerkrankungen bei Frauen mit PCOS steigern, konnte das noch nicht endgültig bewiesen werden [20,37]. Wild et al. untersuchten die Daten von 786 PCOS Patientinnen 31 Jahre nach Diagnosestellung. Sie konnten zwar höhere Raten an kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie, erhöhtes Plasmacholesterin und Übergewicht in Vergleich zu Kontrollgruppen feststellen, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied in Mortalität und Morbidität aufgrund von KHK [37].

1.5.4 Hypertonie

Bei einigen Frauen mit PCOS bildet sich bereits sehr früh eine Hypertonie aus. Ehrmann et al. zeigten eine Prävalenz von 21% für einen Blutdruck über 130/85 [30], eine andere Studie konnte keine erhöhte Prävalenz von Hypertonie bei PCOS Patientinnen gegenüber Kontrollgruppen zeigen [39]. Eine reduzierte vaskuläre compliance und eine vaskuläre endotheliale Dysfunktion konnten in vielen Studien bei PCOS Patientinnen als Ursache gefunden werden [20,40]. Darüber hinaus scheint die vaskuläre Reaktivität deutlich beeinträchtigt zu sein. Insulinsensitizer verbessern die vaskulären endothelialen Dysfunktionen bei Patienten mit PCOS [20]. Analog zur gestörten Glukosetoleranz / Typ 2 Diabetes

kann es in der Schwangerschaft erstmals zu erhöhten Blutdruckwerten kommen, welche sich nach der Geburt wieder normalisieren. Das Risiko für eine arterielle Hypertonie im späteren Leben ist erhöht [30,37,38].

1.5.5 Karzinome

Die typischen Veränderungen beim PCOS (chronische Anovulation, chronisch erhöhte Östrogenexposition, Progesteronmangel, Androgenexzess) können das Risiko für Karzinome, deren Entstehung hormonabhängig ist, erhöhen. In Studien untersucht wurden das Endometrium-, das Mamma- und das Ovarialkarzinom. Am intensivsten untersucht ist sicher das Endometriumkarzinom [41-45]. Durch die veränderte Hormonsituation besteht eine erhöhte Prävalenz für eine endometriale Hyperplasie und in Folge ein Endometriumkarzinom bei Frauen mit PCOS. Dies wird größtenteils auf die persistierende Östrogenstimulation des endometrialen Gewebes und auf die fehlende Progesteron-induzierte Hemmung von Proliferation und Differenzierung zum sekretorischen Endometrium zurückgeführt. Des Weiteren wird das Endometriumkarzinom mit Übergewicht und Typ 2 Diabetes in Verbindung gebracht, was beides gehäuft im Rahmen des PCOS auftritt [20].

1.5.6 Psychische Probleme

Das Anzweifeln der weiblichen Identität und das negative Körperbild aufgrund von Übergewicht, Akne und übermäßiger Behaarung, sowie Infertilität und langfristiger gesundheitsbezogener Beunruhigung beeinträchtigen die Lebensqualität und wirken sich nachteilig auf die Stimmung und das subjektive Wohlbefinden der Frauen mit PCOS aus [36].

Psychologische Studien zeigten ein höheres Erkrankungsrisiko für eine Depression [46,47]. Verringertes Selbstwertgefühl, eingeschränkte soziale Aktivität

und geringere sexuelle Zufriedenheit wurden von diesen Frauen ebenfalls berichtet [46].

1.6 Auswirkung des PCOS auf die Reproduktion, die Schwangerschaft und das reproduktive Outcome

Für viele Frauen mit PCOS ist es schwierig schwanger zu werden. Oft benötigen sie assistierte reproduktive Technologien zusammen mit einer medikamentösen Behandlung der Insulinresistenz. Wenn diese Frauen schwanger werden muss die Auswirkung der mütterlichen Insulinresistenz und des Hyperandrogenismus auf den Fetus betrachtet werden [48]. Eine Metaanalyse von 2011 hat gezeigt, dass Frauen mit PCOS gegenüber gesunden Frauen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines GDM, SIH, Präeklampsie und Frühgeburten aufweisen. Des Weiteren seien die Neugeborenen öfter small-for-gestational-age (SGA) [49]. Eine Metaanalyse von 2006 zeigte zusätzlich Korrelationen von PCOS mit Sectio caesarea, Aufenthalt auf einer neonatalen Intensivstation und erhöhter perinataler Mortalität, jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit SGA Kindern [48].

1.6.1. Reproduktion

1.6.1.1 Infertilität

Die Prävalenz der Infertilität liegt bei Frauen mit PCOS bei 70% gegenüber 11% bei Frauen ohne PCOS [4]. Von dauerhafter Kinderlosigkeit sind 24% der PCOS Patientinnen betroffen, in der Normalbevölkerung sind es 16% [4]. Ursächlich dafür sind die anovulatorischen Zyklen, die mit einer Anhäufung vieler kleiner Follikel und signifikanten Abnormitäten in den sehr frühen Stadien der Follikulogenese assoziiert sind [27].

Ovarieller Hyperandrogenismus und Hyperandrogenämie verursachen eine vorzeitige Luteinisierung der Granulosazellen und eine parakrine Dysregulation

der Wachstumsfaktoren zerstört das intrafollikuläre Umfeld und beeinträchtigt die zytoplasmatische und/oder nukleäre Reifung der Oozyten [8]. Zudem haben PCOS Patientinnen, die spontan oder nach Ovulationsstimulation schwanger werden mehr schwangerschaftsassozierte Pathologien [50]. Diese Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko für spontane Aborte. Der genaue Mechanismus dieser Komplikationen ist immer noch unklar, Hyperandrogenismus und Übergewicht werden als Hauptursachen angesehen [50]. Des Weiteren zeigen PCOS Patientinnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) nach Behandlung mit assistierter reproduktiver Technologie (ART) [51,52]. Swanton et al. zeigten in ihrer Studie ein Risiko von 15,5% bei anovulatorischen PCOS Patientinnen nach IVF ein OHSS zu entwickeln, im Gegensatz zu 2,8% bei Frauen mit normalen Ovarien. Zusätzlich zeigten sie eine signifikant erhöhte Rate an Zyklusabbrüchen und ungünstigem Outcome in der PCOS Gruppe nach IVF [53].

1.6.2 Schwangerschaft

1.6.2.1 Abortneigung

Verschieden Studien zeigten bei Frauen mit PCOS Spontanabortursraten von 25% bis 73% [4,54]. Eine mögliche Ursache für das gesteigerte Risiko für frühe Fehlgeburten könnten die erhöhten LH-Konzentrationen, die gesteigerten Androgenlevel, Insulinresistenz und Adipositas sein [55].

Jüngste Forschungsergebnisse zeigten, dass PCOS Patientinnen signifikant niedrigere Serum-Glycodelin und IGFBP-1-Konzentrationen während des 1. Trimesters der Schwangerschaft aufweisen, was auf eine mangelhafte endometriale Umgebung für Implantation und Schwangerschaftsaufrechterhaltung hindeutet. Glycodelin wird von Drüsen des Endometriums sezerniert und reduziert die endometriale Immunantwort auf die Embryoentwicklung. IGFBP-1 passt den Adhäsionsprozess der Feto-Maternalen Verbindung an und könnte daher in der Periimplantationsphase wichtig sein [16]. Des Weiteren wird die Abortneigung bei

Frauen mit PCOS auf die Behandlung mit Ovulations-auslösenden Medikamenten zurückgeführt, die mit einer erhöhten Abortrate assoziiert sind [55].

1.6.2.2 Gestationsdiabetes

50-70% aller Frauen mit PCOS leiden vor der Schwangerschaft an einer Insulinresistenz und es besteht somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung diabetischer Schwangerschaftskomplikationen [56]. Boomsma et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines GDM bei Frauen mit PCOS mit einer Odds Ratio (OR) von 2,94 bzw. 3,66 in fünf höher validierten Studien [48]. Ein Gestationsdiabetes führt seinerseits zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer SIH, einer Präeklampsie sowie der Kaiserschnittentbindung bedingt durch fetale Makrosomie bzw. mütterlicher Adipositas [57]. In Österreich wird im Rahmen der Mutter-Kind-Pass Untersuchung routinemäßig ein oraler Glukosetoleranztest zwischen 24-28 SSW durchgeführt. Metformineinnahme während der Schwangerschaft (off label use) kann das Risiko einen GDM zu entwickeln verringern [58].

1.6.2.3 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie

Die Metaanalyse von Boomsma et al. zeigt ein signifikant erhöhtes Risiko für PCOS-Patientinnen eine SIH (OR 3,67) oder eine Präeklampsie (OR 3,47) zu entwickeln im Vergleich zu den Kontrollgruppen [48].

SIH ist definiert als eine Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck >140 mmHg oder ein diastolischen Blutdruck >90 mmHg ohne Proteinurie, die sich nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) entwickelt. Wenn dies durch Proteinurie, d.h. $\geq 0,3$ g Protein im 24-h-Sammelurin oder persistierend 1+ am Teststreifen kompliziert wird spricht man von einer Präeklampsie [55].

Der Mechanismus, der zu diesem erhöhten Risiko für SIH und Präeklampsie bei PCOS Patientinnen führt bleibt unklar. Jedoch gibt es Daten, die im Vergleich zu

gesunden Kontrollgruppen bei PCOS Patientinnen eine signifikant erhöhte Resistenz der uterinen Arterien in den ersten 12 SSW zeigen [16].

1.6.2.4 Geburtsmodus/Sectio

Zwei Metaanalysen konnten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Entbindung per Sectionem bei PCOS Patientinnen nachweisen [48,53]. Dabei stellt Übergewicht einen unabhängigen Risikofaktor für eine Sectio Cesarea dar [48].

1.6.3 Kindliches Outcome

1.6.3.1 Frühgeburten

Eine Geburt, die sich vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche ereignet, wird als Frühgeburt bezeichnet. Frühgeburten kommen häufiger bei Mehrlingsschwangerschaften vor, welche bei Frauen mit PCOS aufgrund häufig genutzter assistierter reproduktiver Technologien (ART) vermehrt auftreten [55]. Jedoch besteht bei PCOS Patientinnen, die ohne ART schwanger wurden ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Frühgeburten (OR 1,75 versus OR 1,16 bei gesunden Probanden) [48].

1.6.3.2 Small for gestational age (SGA), Makrosomie bei GDM, neonatologische Betreuung

Die fetale Insulinsekretion ist eine der Schlüsselfaktoren von fetalem Wachstum. Aufgrund der erhöhten Rate an GDM bei Frauen mit PCOS kann auch eine erhöhte Rate an fetaler Makrosomie erwartet werden. Andererseits kann es durch eine Plazentainsuffizienz, welche häufig in Assoziation mit hypertensiven

Erkrankungen vorkommt, zu einer Wachstumsrestriktion kommen. Des Weiteren stellt der Hyperandrogenismus per se eine Ursache für eine fetale Wachstumsretardierung dar [55]. Die Metaanalyse von Boomsma et al. zeigte keinen signifikanten Anstieg der Inzidenz von Makrosomie (OR 1,13) oder SGA (OR 1,16) [48]. Da Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, SIH oder GDM mit einer erhöhten neonatalen Morbidität assoziiert sind, müssen Neugeborene von PCOS Patientinnen signifikant häufiger intensivmedizinisch betreut werden (OR 2,31) [48]. Fridstrom et al. zeigten, dass die Ursache für eine neonatale Intensivüberwachung vor allem mit Frühgeburten bei Mehrlingsschwangerschaften in Beziehung stehen [59]. Eine erhöhte Inzidenz an Malformationen bei Neugeborenen von PCOS-Patientinnen konnte nicht nachgewiesen werden (OR 0,70) [16].

1.7 Therapiemöglichkeiten

Ob und welche Therapie beim PCOS zum Einsatz kommt ist von der Klinik und den Wünschen der Patientin abhängig. Besonders wichtig für die Entscheidung, ob und wie therapiert wird, ist, ob ein Kinderwunsch besteht. Weitere Entscheidungsfaktoren sind das Vorhandensein einer Insulinresistenz. Ganz wichtig, auch in Hinsicht auf die Langzeitfolgen, ist die Lifestyle-Modifikation mit Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität [20]. Aufgrund der erhöhten Insulinresistenz der PCOS Patientinnen, die mit einer erhöhten Rate an frühen Aborten, Präeklampsie und GDM assoziiert ist, wird eine Therapie mit Insulinsensitizern während der Schwangerschaft diskutiert [55,69-75,83].

1.7.1 Lifestyle-Modifikation

50% der Patientinnen mit PCOS und Infertilität sind übergewichtig [15]. Übergewicht per se verschlimmert die Infertilität, reduziert die Effektivität der

Infertilitätsbehandlung und verursacht ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten [36]. Daher stellt die Lifestyle Modifikation in der Therapie des PCOS eine wichtige Grundlage dar. Bereits ein geringer Gewichtsverlust von 2-5% [60] genügt, um bei übergewichtigen, anovulatorischen Frauen die Ovulation auszulösen und die Insulinsensitivität um 71% zu steigern [1]. Die Gewichtsreduktion ist auch auf lange Sicht gesehen in der Lage das Risiko für die Entstehung von DM2 und kardiovaskulären Erkrankungen zu senken [61]. Die Behandlung beinhaltet Verhaltens- und Lifestyletherapie (Diät, körperliche Aktivität), Pharmaka oder operative Eingriffe als Ultima Ratio [61].

1.7.2 Orale Kontrazeptiva

Für Patientinnen ohne aktuellen Kinderwunsch stellen orale Kontrazeptiva die Therapie der Wahl dar. Diese Medikamente bewirken eine regelmäßige Abbruchsblutung, verringern das Risiko für eine Endometriumhyperplasie und verbessern durch eine antiandrogene Komponente Akne und Hirsutismus [62]. Die Wirkung beruht auf einer Suppression der LH-Freisetzung, welche zu einer Verminderung der ovariellen Androgensynthese führt. Des Weiteren wird die hepatische SHBG Produktion gefördert und somit der Anteil des freien Testosterons verringert [20].

1.7.3 Antiandrogene

Das Antiandrogen Cyproteronacetat hemmt kompetitiv die Bindung von Testosteron und 5- α -Dihydrotestosteron an den Androgenrezeptor und wirkt so effektiv gegen Hirsutismus und Akne [20].

Spirolacton, ein Aldosteron Antagonist, bewirkt in hoher Dosis (100 bis 200mg/Tag) moderate antiandrogene Effekte. Eine Schwangerschaft ist unter dieser Therapie allerdings absolut zu vermeiden, da sonst eine Feminisierung des

Fetus droht. Daher wird Spironolacton häufig mit einem oralen Kontrazeptivum kombiniert [63].

Flutamid ist ein potentes nichtsteroidales Antiandrogen welches effektiv Hirsutismus behandelt. Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion als Nebenwirkung limitiert jedoch den Gebrauch von Flutamid [20].

1.7.4 Glucocorticoide

Manche Frauen mit PCOS haben erhöhte adrenale Androgen-Level. Nur bei diesen stellen Glucocorticoide eine Therapieoption dar. Jedoch ist eine längere Behandlung aufgrund der Nebenwirkungen nicht zu empfehlen [20].

1.7.5 Insulinsensitizer

Da die Insulinresistenz eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des PCOS darstellt, werden Insulinsensitizer sehr breit eingesetzt [64]. Bisher sind sie nicht zur Behandlung bei PCOS zugelassen. Über den „Off-label-use“ muss ausführlich aufgeklärt werden [65].

1.7.5.1 Metformin

Metformin ist der am besten untersuchte Insulinsensitizer in der Behandlung der Kurz- und Langzeitfolgen des PCOS. Zusätzlich wird es zur präventiven Behandlung von Mädchen mit hohem Risiko für die Entwicklung eines PCOS eingesetzt [16]. Die Einnahme von Metformin führt zu einem geregelter Menstruationszyklus (OR von 12,88), verbesserter Ovulation (OR von 3,88) und einer Senkung des Androgenspiegels [66,67,68]. Der grundlegende Effekt von Metformin beruht auf einer Hemmung der hepatischen Glukoneogenese, des

Weiteren führt es zu einer verminderten intestinalen Glukoseaufnahme und einer gesteigerten Insulinsensitivität der peripheren Gewebe [66]. Metabolische Leistungen werden bei Gewichtsverlust verbessert, andersherum wird der Gewichtsverlust selbst durch die Einnahme von Metformin gefördert [66]. Klinische Studien zeigen einen positiven Effekt von Metformin auf das Abortrisiko wenn die Einnahme während der Schwangerschaft erfolgt [69,70,71], dieser positive Effekt konnte bei Therapieabbruch bei Eintritt der Schwangerschaft nicht gezeigt werden [72]. Die Schwangerschaftsrate, sowie die Lebendgeburtenrate können durch Metformin bei Normalgewichtigen und Übergewichtigen infertilen Frauen signifikant gesteigert werden [83]. Des Weiteren verringert eine Metformingabe während der Schwangerschaft signifikant das Risiko eines GDM [73,74,75]. Glueck et al zeigten in einer prospektiven Studie ein zehnfach erniedrigtes Risiko für einen GDM bei PCOS-Patientinnen unter Metformintherapie [73].

1.7.5.2 Thiazolidindione

Die Thiazolidindione Rosiglitazon und Pioglitazon verbessern die Insulinwirkung in der Leber, der Skelettmuskulatur und dem Fettgewebe und haben nur einen bescheidenen Effekt auf die hepatische Glukoseproduktion. Wie auch Metformin beeinflussen Thiazolidindione direkt die ovarielle Steroidsynthese. Jedoch deuten Untersuchungen darauf hin, dass vor allem die Reduktion des Insulinlevels für die erniedrigten Konzentrationen der zirkulierenden Androgene verantwortlich ist [20].

1.7.6 Clomifen

Clomifen ist die Therapie der Wahl zur Ovulationsinduktion bei Frauen mit PCOS. Clomifen ist ein Östrogen-Rezeptor-Antagonist, welcher über ein negatives Feedback in den Östrogen Signalweg eingreift und so die Verfügbarkeit von FSH steigert. Die FSH-Erhöhung induziert das Follikelwachstum, gefolgt von einem LH-Peak und der Ovulation [66]. Einflussgrößen auf den Erfolg der Therapie sind

Übergewicht, Hyperandrogenämie und Alter. Das ovarielle Volumen, wie auch der menstruale Status bestimmen ebenso die Ansprechrate von Clomifen [61].

Zu Beginn der Therapie wird eine Dosis von 50 mg/Tag für 5 Tage am 2.-5. Tag des Menstruationszyklus verabreicht [61]. Die Ovulationsrate nach Stimulation mit Clomifen liegt bei 75- 80%. Jedoch zeigten Studien eine Diskrepanz zwischen Ovulations- und Schwangerschaftsraten. Die Konzeptionsrate dieser Patientinnen befand sich bei nur 22 % pro Zyklus [76,77]. 20 % der Patientinnen sind resistent gegen Clomifen [61]. Mehrlingsschwangerschaften treten in weniger als 10% der Fälle auf und ein OHSS entwickelt sich nur selten [66].

1.7.7 Gonadotropine

Gonadotropine stellen die second-line-Therapie bei einer Clomiphenresistenz dar. Zur Ovulationsinduktion sind Humanes Menopausen Gonadotropin (hMG) bzw. rekombinantes FSH (GonalF, Puregon) oder LH erhältlich. Der größte Nachteil der Gonadotropine ist, dass sie die Entwicklung vieler Follikel provozieren und damit das Risiko für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) und Mehrlingsschwangerschaften erheblich steigern [61]. Derzeit finden zwei low-dose Behandlungsweisen Anwendung. Zum einen das step-up-Protokoll bei dem die FSH Gabe stufenweise bis zum Erreichen der FSH-Schwelle für das Follikelwachstum gesteigert wird. Ist nach einer Woche keine Follikelentwicklung im Ultraschall zu beobachten folgt die Verabreichung von Gonadotropin. Bei step-down-Protokoll wird hingegen mit einer höheren Dosis FSH begonnen, die bis zum sonographischen Nachweis eines Follikelwachstums runterreguliert wird [61].

1.7.8 Laparoskopisches Ovarian Drilling

Das laparoskopische Drilling ist vor allem bei Clomifenresistenten Patientinnen mit PCOS indiziert. Des Weiteren findet es Anwendung bei Patientinnen mit persistierender exzessiver LH-Hypersekretion. Mittels Diathermie (Elektrokauter)

oder Laser wird ein Teil der ovariellen Oberfläche zerstört und führt so zu einer Reduktion ovarieller Androgene. Mit steigender Anzahl an Koagulationspunkten erhöht sich jedoch das Risiko für Adhäsionen. Da es sich um einen invasiven Eingriff mit den typischen potentiellen Komplikationen einer Laparoskopie handelt ist es als First-line Therapie nicht geeignet [61].

1.7.9 Aromatasehemmer

Aromatasehemmer, ursprünglich für die Behandlung von Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen genutzt, wurden erstmals 2001 als ovulationsauslösende Medikamente bei anovulatorischen Frauen mit inadäquater Clomifenreaktion verwendet. Die am häufigsten angewandten Aromataseinhibitoren sind Letrozole und Anastrozole [78]. Aromatasehemmer inhibieren die Östrogenbiosynthese, entbinden die Hypothalamus-Hypophysen-Achse vom negativen Feedback des Östrogens und fördern so die Sekretion von FSH. Als Ergebnis wird das Ovar vermehrt durch FSH stimuliert, was ein verbessertes Follikelwachstum und –entwicklung mit sich bringt. Zusätzlich werden Androgene, die normalerweise zu Östrogen umgewandelt werden im Ovar angehäuft und diese Androgene verstärken wiederum die Sensitivität der Follikel gegenüber FSH [78].

1.7.10 In vitro Fertilisation und In-vitro-Maturation

Die in vitro-Fertilisation ist die letzte Option die zur Behandlung von Infertilität anovulatorischer Frauen mit PCOS in Frage kommt [66]. Grundsätzlich stellt Anovulation keine Indikation für eine IVF dar, daher wird bei Frauen mit PCOS die Ovulation in erster Linie mittels Clomifen Citrat bzw. bei Nichtansprechen durch eine exogene Gonadotropin Therapie ausgelöst. Die häufigste Komplikation der Ovulationsauslösung ist das Auftreten einer Mehrlingsschwangerschaft in 10% der Fälle, vor allem nach einer Behandlung mit Gonadotropinen [61]. Jedoch ist die

IVF, besonders bei Frauen mit PCOS mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines potentiell lebensbedrohlichen OHSS assoziiert. Daher stellt die In-vitro-Maturation (IVM), bei der die Oozyten aus unstimulierten Ovarien entnommen werden eine komplikationsärmere Alternative dar [82]. Jedoch besteht bei der IVM eine geringere Erfolgsrate als bei der IVF. Die Implantationsrate bei IVM beträgt in der Studie von Gremeau et al. nur 12,9% im Vergleich zu 39,4% bei Behandlung mittels IVF [82]. Shalom-Paz beschrieb ebenfalls eine geringere Implantationsrate (16,1% versus 21,6%) [84].

1.7.11. Vitamin D

Vitamin D ist ein Steroidhormon und entsteht zum Großteil durch Sonnenlicht-induzierte Synthese in der Haut. An der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Graz wird dieses Hormon intensiv untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass beim PCOS ein Vitamin D Mangel mit Adipositas, einer Glukosetoleranzstörung, einer Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom assoziiert ist. Ein Vitamin D Mangel in der Schwangerschaft erhöht das Risiko für Präeklampsie oder Gestationsdiabetes. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei einer IVF ein hoher Vitamin D Spiegel in der Follikelflüssigkeit mit einer höheren Implantations- und klinischen Schwangerschaftsrate assoziiert ist [85-89].

2. Material und Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die klinischen Daten von Patientinnen mit PCOS, die im Zeitraum von August 1998 bis März 2012 an der Medizinischen Universität Graz vorstellig waren, analysiert. Aus der Datenbank der Gynäkologischen Endokrinologie wurden 862 Patientinnen herausgefiltert, bei denen die Diagnose PCOS gestellt wurde. Eine detaillierte Analyse erfolgte bei PCOS Patientinnen, bei denen im Beobachtungszeitpunkt eine Schwangerschaft eingetreten ist. Die für die Studie relevanten Daten wurden aus den Datenbanken MEDOCS und PIA/View Point extrahiert und in einer gesicherten Excel-Datei zusammengefasst. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz liegt vor (EK-Nr: 24-282 ex 11/12).

2.1. Definition

Definiert wurde das PCOS nach den Rotterdam-Kriterien von 2003. Demnach wurden die Patientinnen eingeschlossen, die mindestens zwei der folgenden drei Kriterien aufwiesen, nachdem andere Erkrankungen des Ovars, der Hypophyse und der Nebenniere ausgeschlossen werden konnten.

1. chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe)
2. Polyzystische Ovarien
3. klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus

2.2. Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, die den Kriterien eines PCOS entsprachen und zum Zeitpunkt der Schwangerschaft mindestens 16 Jahre und höchstens 50 Jahre alt waren.

Bei den 862 Patientinnen traten 293 Schwangerschaften auf 46 Patientinnen wurden wegen unvollständiger Daten aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 51 der Patientinnen außerhalb des LKH Graz entbunden. Diese Patienten wurden schriftlich benachrichtigt, im Verlauf telefonisch kontaktiert und bezüglich aufgetretener Komplikationen im Rahmen ihrer Schwangerschaft befragt (Anschreiben siehe Anhang). 21 Patientinnen konnten telefonisch erreicht werden bzw. willigten der Befragung ein, sodass die fehlenden Informationen ergänzt werden konnten. Abbildung 5 zeigt die Anzahl und Verteilung der in die Studie ein- bzw. ausgeschlossenen Patientinnen.

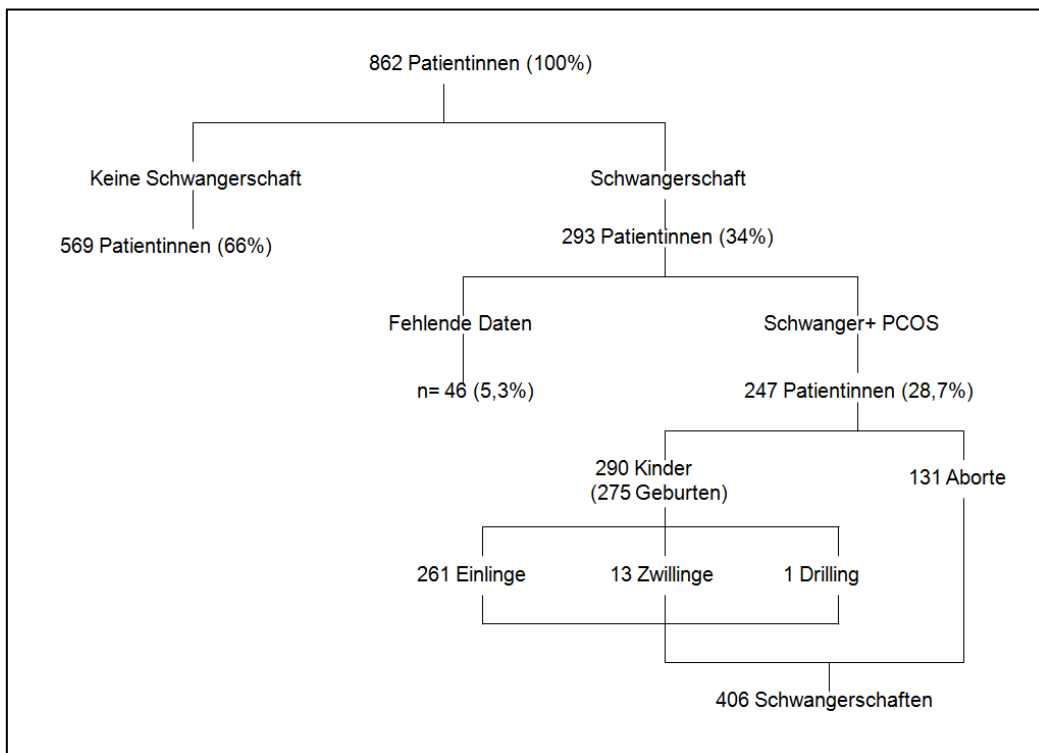


Abbildung 5: Ein- bzw. Ausschluss des Patientenkollektivs

2.3 Datenerhebung und Dokumentation

Von den 247 Patientinnen (406 Schwangerschaften) mit PCOS wurden folgende Daten aus OpenMedocs und Pia/Viewpoint extrahiert und in einer Datenbank (Microsoft Excel) zusammengefasst.

Zur Person:

- Name
- Vorname
- Geburtsdatum
- BMI
- Nebendiagnosen

Zum PCOS:

- Hyperandrogenismus
- Zyklusstörungen
- Sonographischer Befund

Zur Schwangerschaft:

- Art der Konzeption
- Mögliche Komplikationen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Präeklampsie, Mehrlings-Schwangerschaft, Andere
- Schwangerschaft-Dauer

Zur Geburt:

- Art der Entbindung
- Abort

Zum Neugeborenen:

- Gewicht
- Größe
- Kopfumfang
- APGAR-Score

- Nabelschnur-pH
- BE
- Fehlbildungen
- perinatale Mortalität
- Aufenthalt auf der Intensivstation

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte deskriptiv sowie mittels Fisher's Test und Contingency Tables (PRISM 5, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Ergebnisse der statistischen Tests wurden mittels p-value, Odds ratio und 95% Konfidenzintervall (95% CI) dargestellt.

3. Ergebnisse – Resultate

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 247 der PCOS Patientinnen, die zwischen 1998 und 2012 an der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der Medizinischen Universitätsklinik Graz vorstellig waren schwanger. Von diesen gebaren 208 Frauen 290 Kinder, und 88 Patientinnen erlitten insgesamt 131 Aborte, wobei sich demnach 42 Patientinnen überschneiden und somit sowohl eine Geburt, wie auch einen Abort vorwiesen. 140 (56,7%) Frauen gebaren im betrachteten Untersuchungszeitraum nur ein Kind, 59 (38,5%) zwei Kinder, 8 (3,2%) drei Kinder und 2 (0,8%) vier Kinder.

3.1.1 Altersverteilung

Bei insgesamt 327 (80,1%) Schwangerschaften war das Alter der Patientin zur Zeit der Schwangerschaft ersichtlich. Im Mittel betrug das Alter der Patientinnen 29,1 Jahre. Die jüngste Patientin war 16 Jahre alt, die Ältteste 43. Die Frauen, bei denen die Schwangerschaft zu einer Geburt führte waren im Durchschnitt 29,4 Jahre alt. Die, die einen Abort erlitten waren mit einem Mittelwert von 27,5 Jahren etwas jünger, wobei hier nur bei 56 Aborten (43,8% aller Aborte) das Alter der Patientin zu der Zeit ersichtlich war. Tabelle 2 zeigt die Altersverteilung der Patientinnen bei Geburt bzw. bei Abort. Die Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen einer Altersgruppe bei Abort bzw. Geburt. Es ereigneten sich 78,6% aller Aborte zwischen dem 20.-und 35. Lebensjahr und 80,4% aller Geburten in diesem Lebensabschnitt.

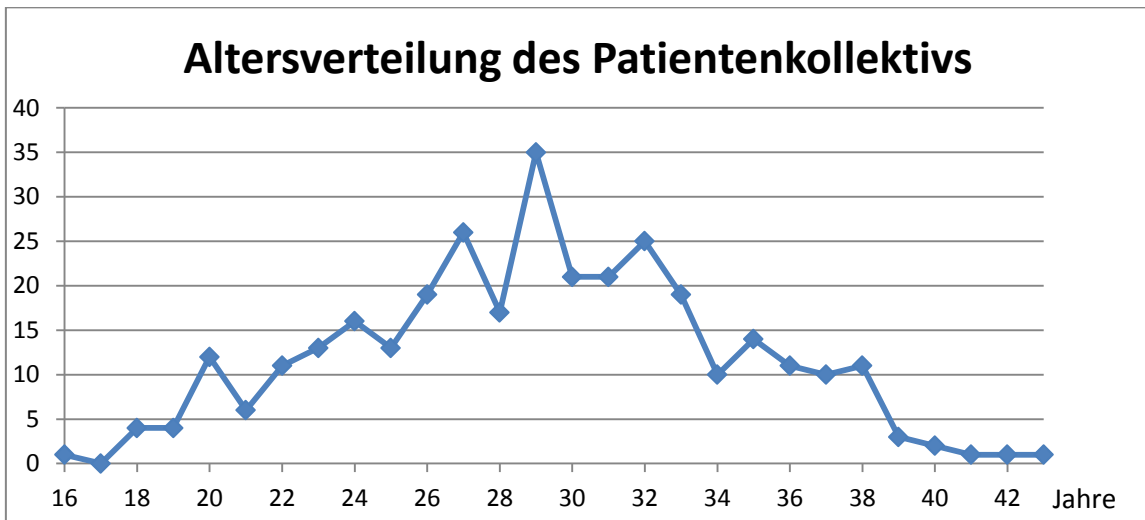


Abbildung 6: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Altersgruppen des Gesamtkollektivs	Altersverteilung bei Abort	Altersverteilung bei Geburt
< 20 (n= 9; 2,8%)	5 (55,5%)	4 (44,4%)
20-24 (n= 58; 17,7%)	12 (20,7%)	46 (79,3%)
25-29 (n= 110; 33,6%)	15 (13,6%)	95 (86,4%)
30-34 (n= 96; 29,4%)	17 (17,7%)	79 (82,3%)
35-40 (n= 49; 15,0%)	7 (14,3%)	42 (85,7%)
> 40 (n= 5; 1,5%)	0 (0%)	5 (100%)
Insgesamt (n= 327, 100%)	56 (17,1%)	286 (87,5%)

Tabelle 2: Altersverteilung bei Geburt bzw. Abort

3.1.2 Body-Mass-Index

Bei 392 Schwangerschaften konnte der BMI [kg/m²] der Patientin ermittelt werden. Die Hälfte (52,3%) aller Patienten unseres Kollektivs hatten einen BMI von ≥ 25 kg/m² und litten somit an Übergewicht. Im Mittel betrug der BMI 26,6 kg/m². Die schlankste Patientin hatte einen BMI von 15,9 kg/m², die Übergewichtigste einen von 47,39 kg/m².

In Tabelle 3 ist das Patientenkollektiv nach BMI aufgeschlüsselt.

	BMI (kg/m ²)	Anzahl
Untergewicht	< 20	52 (13,3%)
Normalgewicht	20- 24,9	132 (33,7%)
Übergewicht	25- 29,9	103 (26,3%)
Adipositas	30- 39,9	95 (24,2%)
Schwere Adipositas	> 40	10 (2,6%)
		392 (100%)

Tabelle 3: BMI des Patientenkollektivs

In Tabelle 4 sind die BMI Gruppen nach Abort bzw. Schwangerschaft aufgeteilt.

BMI Gruppen des Gesamtkollektivs	BMI Verteilung bei Abort	BMI Verteilung bei Geburt
< 20 (n=52)	14 (11,3%)	38 (14,2%)
20- 24,9 (n=132)	40 (32,3%)	92 (34,3%)
25- 29,9 (n=103)	36 (29,0%)	67 (35,2%)
30- 39,9 (n=95)	32 (25,8%)	63 (23,5%)
> 40 (n=10)	2 (1,6%)	8 (3,0%)
Insgesamt (n=392)	124 (100%)	268 (100%)

Tabelle 4: BMI des Patientenkollektivs aufgeschlüsselt nach Abort bzw. Geburt

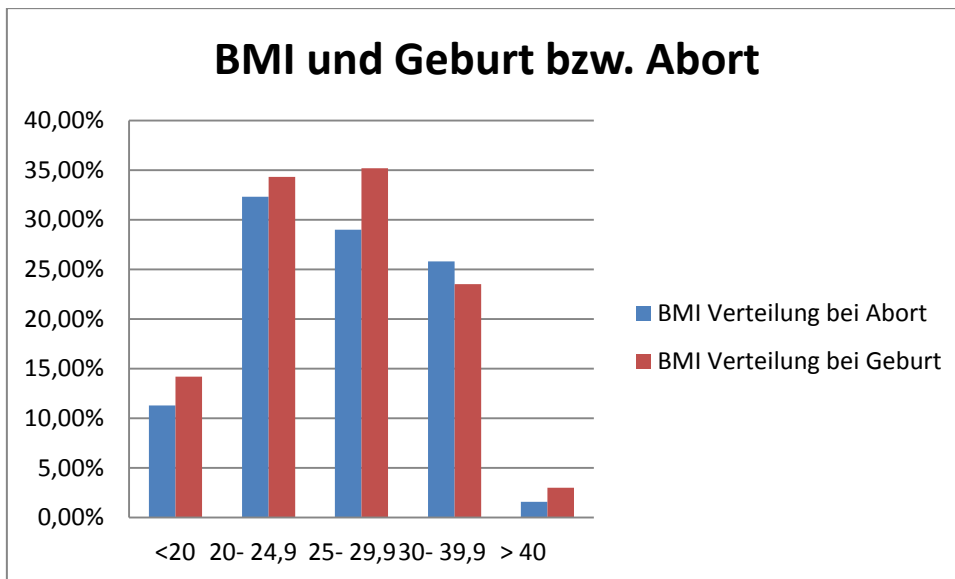


Abbildung 7: BMI-Verteilung bei Geburt bzw. Abort in Prozent

3.2 Abortrate

Bei 88 der 247 Patientinnen (35,6%) kam es zu einer oder mehrerer Fehlgeburten. Insgesamt wurden 131 Aborte erfasst die sich zwischen der zweiten und 22. Schwangerschaftswoche (SSW) ereigneten. Diese Patientinnen hatten im Mittel eine BMI von 27 kg/m² der sich nicht wesentlich von denjenigen unterschied, bei denen die Schwangerschaft zu einer Geburt führte (Mittelwert 26,2kg/m²). Alter und BMI scheinen keine Risikofaktoren für einen Abort darzustellen.

Bei 18 (20,5%) dieser Frauen war vor der Schwangerschaft eine Hyperinsulinämie bzw. eine Insulinresistenz bekannt, bei 4 (4,5%) von ihnen eine arterielle Hypertonie.

Bei 105 Aborten (80,77%) war die derzeitige Schwangerschaftswoche ersichtlich. Im Mittel erfolgte ein Abort in der 10. SSW.

Abbildung 8 zeigt die Schwangerschaftswoche in der sich die Fehlgeburt ereignete. Wie in dieser Grafik ersichtlich traten vor allem Frühaborte <12 SSW auf.

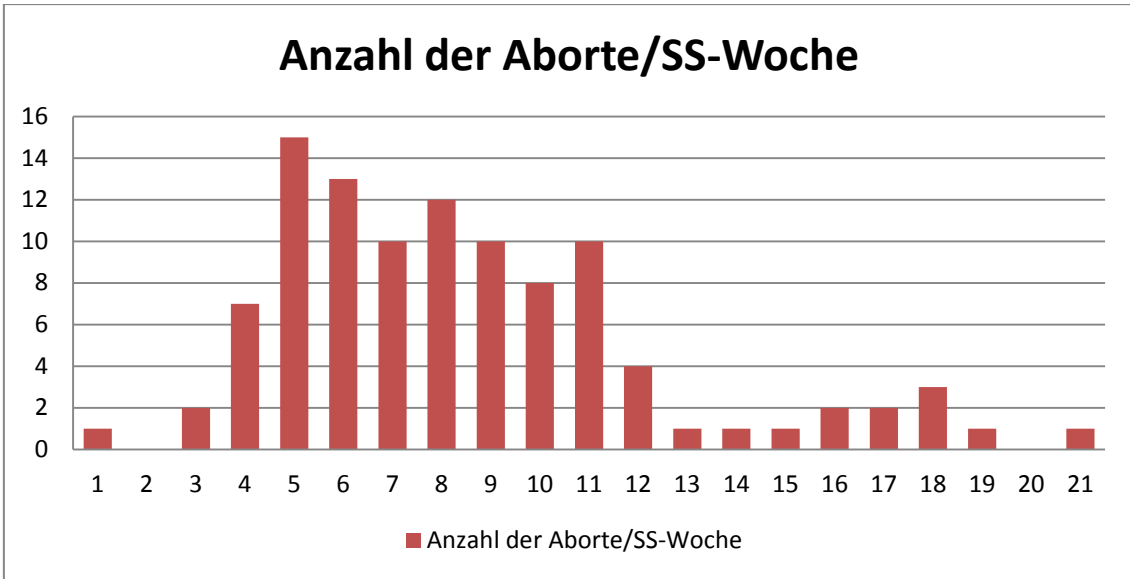


Abbildung 8: SSW bei Abort des Patientenkollektivs

11,36% (n=10) Patientinnen litten an einem habituellem Abort, das heißt drei oder mehr aufeinander folgende Fehlgeburten.

Abbildung 9 zeigt die Anzahl der Aborte pro Patientin.

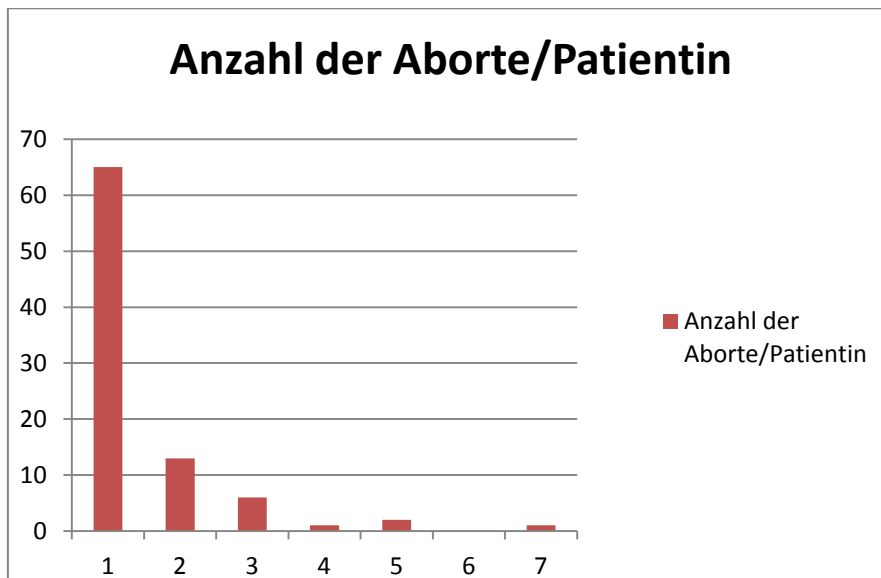


Abbildung 9: Anzahl der Aborte pro Patient

3.3 Geburtsmodus

Bei 274 Geburten war der Geburtsmodus ersichtlich. Nur etwa die Hälfte (48,9%; n=134) aller Patientinnen konnte spontan entbunden werden, darunter fielen drei Totgeburten. Weitere 41,6% (n= 114) wurden per sectionem entbunden, bei 10 (3,6%) Patientinnen war eine Notsectio erforderlich, bei 24 (8,8%) Patientinnen wurde eine Vakuumextraktion durchgeführt. In Tabelle 5 und Abbildung 10 werden die Geburtsmodi der Patientinnen aufgeschlüsselt.

Art der Entbindung	Anzahl	(Anteil in %)
Spontangeburt	134	(48,9%)
Primäre Sectio	55	(20,1%)
Sekundäre Sectio	59	(21,5%)
Vakuumextraktion	24	(8,8%)
Zangenextraktion	2	(0,7%)

Tabelle 5: Geburtsmodi des Patientenkollektivs

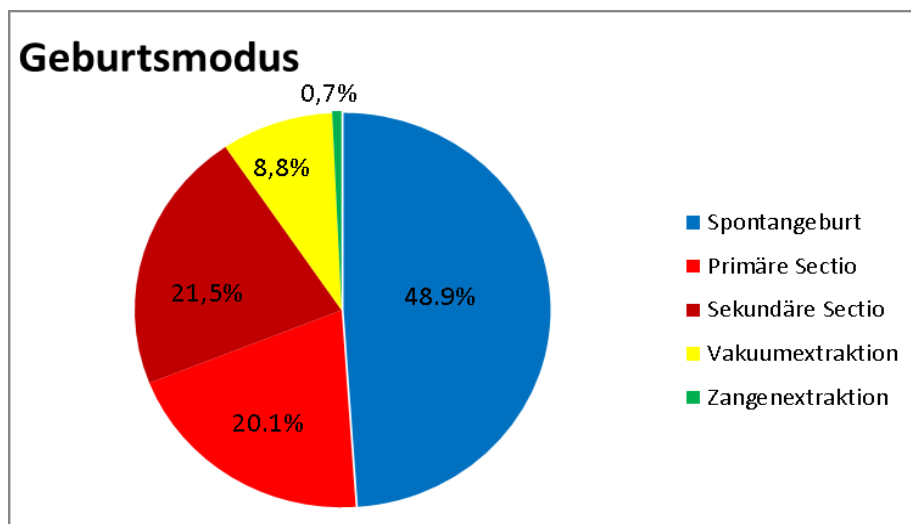


Abbildung 10: Graphische Verteilung der Geburtsmodi

In Tabelle 6 und Abbildung 11 ist ersichtlich, dass das Risiko einer Entbindung per Sectio caesarea mit einem Alter ab 35 Jahren anstieg. 64,3% aller 35 bis 40-jährigen und 100% der über 40-jährigen wurden auf diese Weise entbunden.

Altersgruppen bei Geburt	Spontangeburt	Sectio caesarea
< 20 (n= 4)	3 (75,0%)	1 (25,0%)
20-24 (n= 49)	25 (51,0%)	15 (30,6%)
25-29 (n= 95)	44 (46,3%)	40 (42,1%)
30-34 (n= 79)	45 (57,0%)	26 (32,9%)
35-40 (n= 42)	14 (33,3%)	27 (64,3%)
> 40 (n= 5)	0 (0,0%)	5 (100%)

Tabelle 6: Geburtsmodus aufgeschlüsselt nach den Altersgruppen bei Geburt

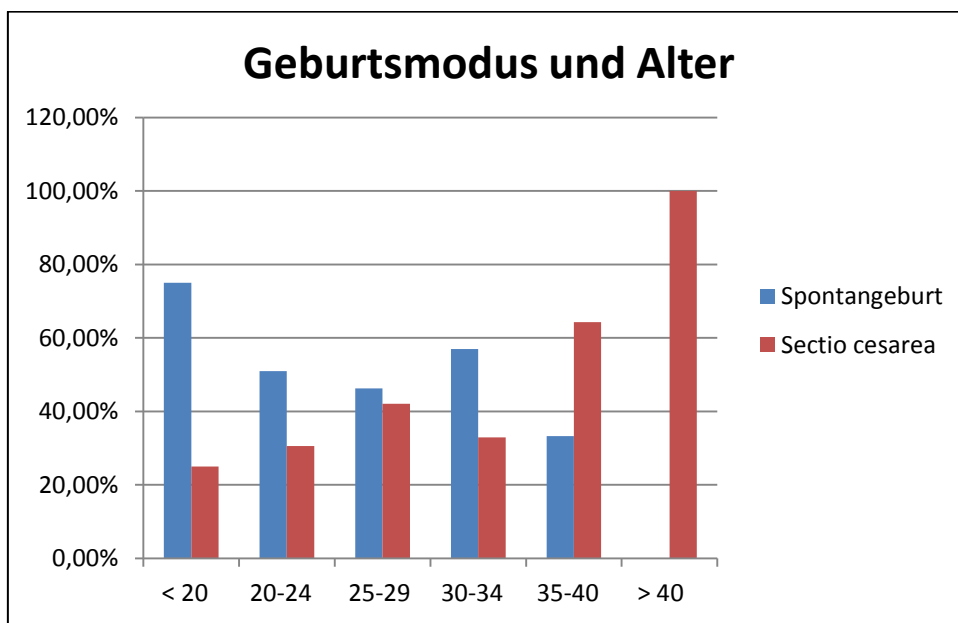


Abbildung 11: Geburtsmodus aufgeschlüsselt nach Altersgruppen in Prozent

Wie in Tabelle 7 und Abbildung 12 ersichtlich zeigen Patientinnen mit Untergewicht (52,6% versus 39,5%) bzw. schwerer Adipositas (75% versus 25%) ein erhöhtes Risiko für eine Entbindung per sectionem.

BMI (kg/m ²) der Patientinnen	Spontangeburt	Sectio caesarea
< 20 (n=38)	15 (39,5%)	20 (52,6%)
20- 24,9 (n=92)	53 (57,6%)	33 (35,9%)
25- 29,9 (n=68)	31 (45,6%)	27 (39,7%)
30- 39,9 (n=63)	30 (47,6%)	29 (46,0%)
> 40 (n= 8)	2 (25,0%)	6 (75,0%)

Tabelle 7: Geburtsmodus aufgeschlüsselt nach BMI der Patientinnen vor der Schwangerschaft

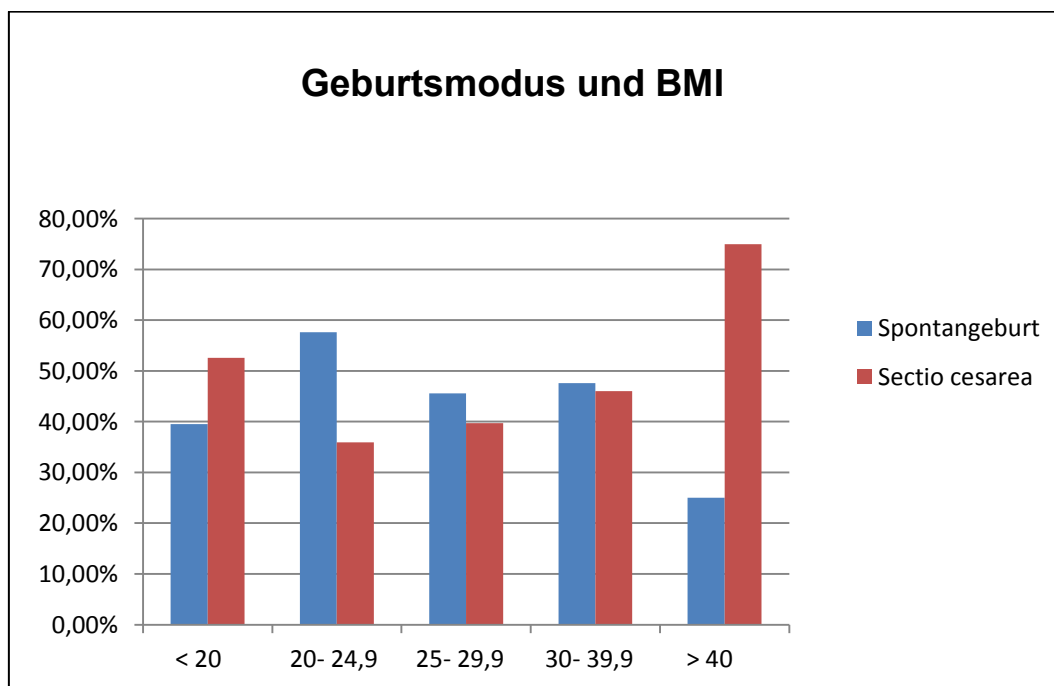


Abbildung 12: Geburtsmodus aufgeschlüsselt nach BMI in Prozent

3.4 Schwangerschaftsdauer

Die Schwangerschaftsdauer war bei 288 Geburten (99,3%) unseres Patientenkollektivs ersichtlich. Im Mittel betrug eine Schwangerschaft bis zur Geburt 38+4 Wochen (von 22+0 bis 42+0 Wochen).

Eine Frühgeburt < 37+0 SSW trat in 18,8% (n= 54) der Fälle auf, 79,9% (n=230) der Neugeborenen wurden termingerecht geboren (Tabelle 8).

SSW bei Entbindung	Anzahl
<28+0 SSW (extrem Frühgeborenes)	8 (2,8%)
28+0-31+6 SSW (sehr frühes Frühgeborenes)	2 (0,7%)
32+0-36+6 SSW (Frühgeborenes)	44 (15,3%)
37+0-41+6 SSW (Termingeborenes)	230 (79,9%)
>42+0 SSW (Übertragengeborenes)	4 (1,4%)

Tabelle 8: Aufteilung nach SSW bei Geburt

Die Patientinnen, die <37 SSW gebären, hatten im Mittel einen BMI von 25,9 kg/m². Es besteht kein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt für Patientinnen mit Übergewicht (p=0,493, OR 1,22).

BMI	Frühgeburt	Termingeburt
<25 kg/m ²	30 (10,8%)	108 (39,0%)
>25 kg/m ²	23 (8,3%)	115 (41,5%)

Tabelle 9: Risiko einer Frühgeburt in Abhängigkeit vom BMI

Im Mittel waren die Patientinnen, die < 37 SSW gebären 30 Jahre alt. Es besteht kein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt für Patientinnen mit einem Alter > 30 Jahre (p=0,826, OR 1,13)

Alter	Frühgeburt	Termingeburt
<30	27 (9,4%)	124 (43,1%)
>30	27 (9,4%)	110 (38,2%)

Tabelle 10: Risiko einer Frühgeburt in Abhängigkeit vom Alter

Unter den 54 Frühgeburten waren 12 Mehrlingsgeburten (22,2%). Das Risiko einer Frühgeburt ist bei einer Mehrlingsschwangerschaft signifikant erhöht.

Mehrlingsschwangerschaft	Frühgeburt	Termingeburt
Ja	25 (8,7%)	4 (1,4%)
Nein	29 (10,1%)	230 (79,9%)

Tabelle 11: Risiko einer Frühgeburt in Abhängigkeit von Mehrlingsschwangerschaften

Schwangerschaftskomplikationen wie GDM (14,8%;n=8), SIH (7,4%;n=4) und Präeklampsie (3,7%;n=2) erhöhten nicht signifikant das Risiko einer Frühgeburt.

Ursächliche Gründe für eine Frühgeburt waren in 24 der Fälle ein vorzeitiger Blasensprung, bei zwei kam es nach Blutungen bei Zervixinsuffizienz zur Frühgeburt.

3.5 Gemini

Unter den insgesamt 290 Geburten befanden sich 29 Mehrlingsgeburten (10%). Darunter eine Drillingsgeburt und 13 Zwillingsgeburten. Diese Frauen waren im Mittel 30,6 Jahre alt (23-38 Jahre) und hatten einen durchschnittlichen BMI von 23,9 kg/m².

Als Konzeptionsart wurde bei acht Mehrlingsschwangerschaften die In-vitro-Fertilisation genutzt, dies entspricht 36,3% aller durch IVF bedingten Schwangerschaften unseres Patientenkollektivs. Eine weitere Patientin wurde durch eine Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) schwanger, zwei

Mehrlingsschwangerschaften kamen unter Behandlung mit Clomifen zustande, eine durch Menopur/Pregnyl, eine nach Ovarieller Stichelung und nur eine nach spontaner Konzeption.

3.6 Schwangerschaftskomplikationen

3.6.1 Gestationsdiabetes mellitus

Bei 55 der 277 Schwangerschaften (19,9%) die zu einer Geburt führten, wurde ein Gestationsdiabetes mellitus (GDM) festgestellt. Bei 23 dieser Schwangerschaften (41,8%) war bei der Patientin bereits vorher eine Insulinresistenz bzw. eine Hyperinsulinämie bekannt.

Diese Komplikation trat mit zunehmendem Alter (> 30 Jahren) gehäuft auf ($p=0,061$). 65,5% ($n=36$) der Patientinnen mit GDM waren über 30 Jahre alt. In der Gruppe der 35 bis 39-jährigen waren es 40,5% mit dieser Komplikation.

Auch mit zunehmenden BMI stieg das Risiko ein Gestationsdiabetes mellitus zu entwickeln. 38% der Patientinnen mit einem BMI über 30 kg/m^2 entwickelten im Laufe ihrer Schwangerschaft einen GDM. Das Risiko für Patientinnen mit einem BMI über 25 kg/m^2 ist signifikant erhöht ($p=0,001$).

Von den Patientinnen mit Gestationsdiabetes mellitus konnten 23 (41,8%) spontan entbunden werden. 24 (43,6%) benötigten eine Entbindung per sectionem und weitere 8 (14,5%) wurden vaginal operativ entbunden (Vakuum-/Zangenextraktion).

3.6.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

Bei 29 der 277 Schwangerschaften (10,5%) die zu einer Geburt führten entwickelte sich eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH). Bei 11 dieser Schwangerschaften (37,9%) bestand bei den Patientinnen bereits ein präexistenter Hypertonus.

60% der über 40-jährigen unseres Kollektivs entwickelten eine SIH. Allerdings bestand bei allen dieser drei Schwangerschaften bereits vorher eine arterielle Hypertonie. Das Risiko einer SIH ist für Frauen >30 Jahre nicht signifikant erhöht ($p=0,18$). Ebenfalls besteht kein signifikant erhöhtes Risiko einer SIH für Frauen mit einem BMI > 25 kg/m² ($p=0,19$).

3.6.3 Präeklampsie

8 Patientinnen (2,9%) litten während ihrer Schwangerschaft an einer Präeklampsie. Diese Schwangerschaftskomplikation trat in unserem Patientenkollektiv mit zunehmenden Alter ab 35 Jahren und erhöhten BMI > 25 gehäuft auf.

Die folgenden Abbildungen und Tabellen zeigen die Schwangerschaftskomplikationen aufgeschlüsselt nach Alter (Tabelle 12, Abbildung 13 und 14) bzw. BMI (Tabelle 13, Abbildung 15 und 16).

Alter	GDM	SIH	Präeklampsie
<20 (n= 4)	1 (25,5%)	1 (25,5%)	0 (0%)
20- 24 (n=49)	6 (12,2%)	4 (8,2%)	0 (0%)
25- 29 (n=95)	12 (12,6%)	5 (5,3%)	2 (2,1%)
30- 34 (n=79)	18 (22,8%)	4 (5,1%)	2 (2,5%)
35- 39 (n=42)	17 (40,5%)	11 (26,2%)	4 (9,5%)
> 40 (n= 5)	1 (20,0%)	3 (60%)	0 (0%)
Insgesamt	56	28	8

Tabelle 12: Schwangerschaftskomplikationen in Abhängigkeit von Alter

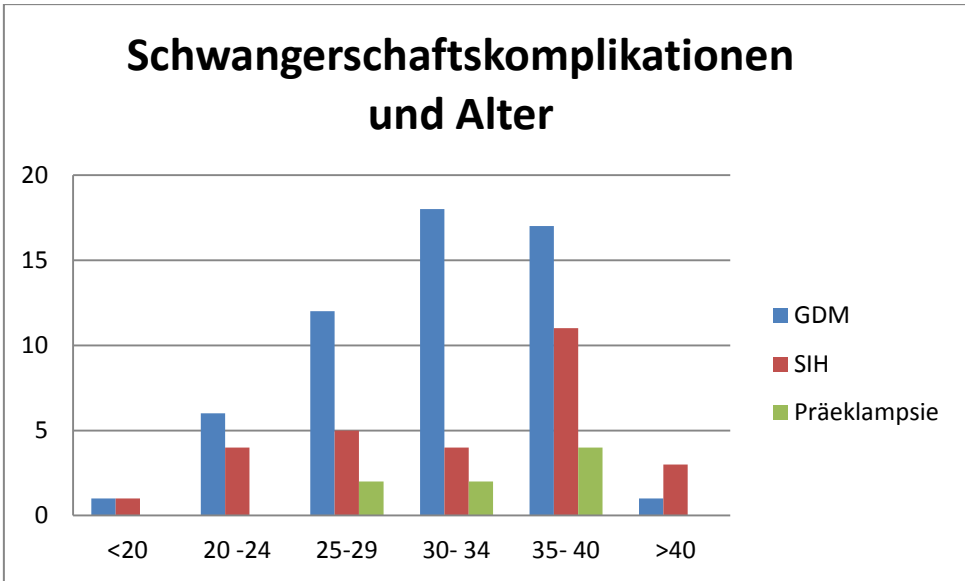


Abbildung 13: Schwangerschaftskomplikationen nach Altersgruppen aufgeschlüsselt

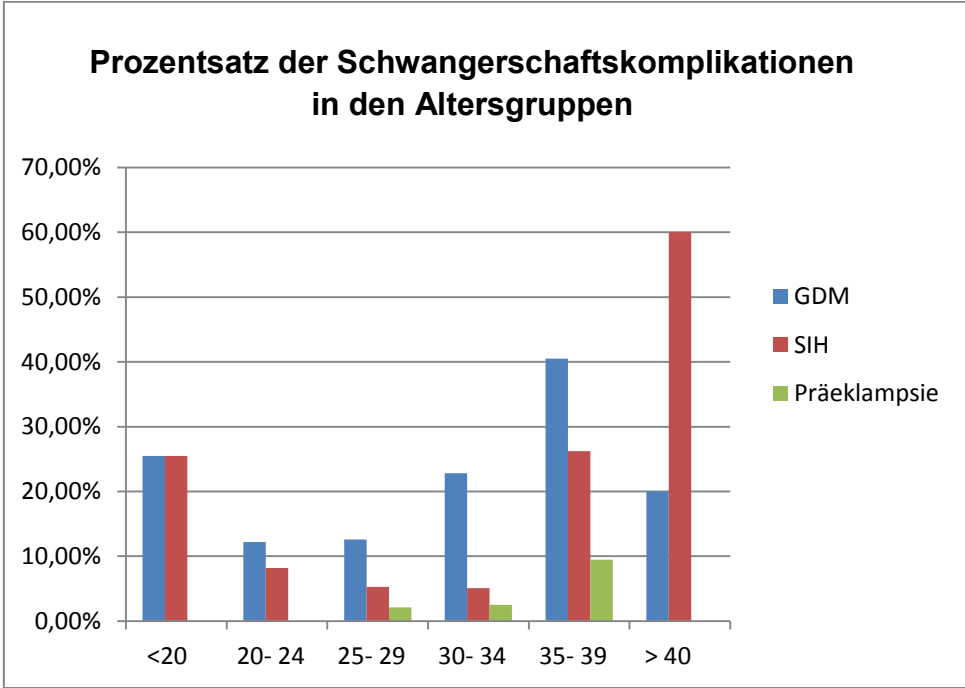


Abbildung 14: Prozentsatz der Schwangerschaftskomplikationen in den jeweiligen Altersgruppen

BMI (kg/m ²)	GDM	SIH	Präeklampsie
< 20 (n=38)	5 (13,2%)	3 (7,9%)	0 (0%)
20- 24,9 (n=92)	12 (13,0%)	3 (3,3%)	1 (1,1%)
25- 29,9 (n=68)	11 (16,2%)	8 (11,8%)	3 (4,4%)
30- 39,9 (n=63)	21 (33,3%)	11 (17,5%)	3 (4,8%)
> 40 (n=8)	6 (75,0%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)

Tabelle 13: Schwangerschaftskomplikationen in Abhängigkeit vom BMI

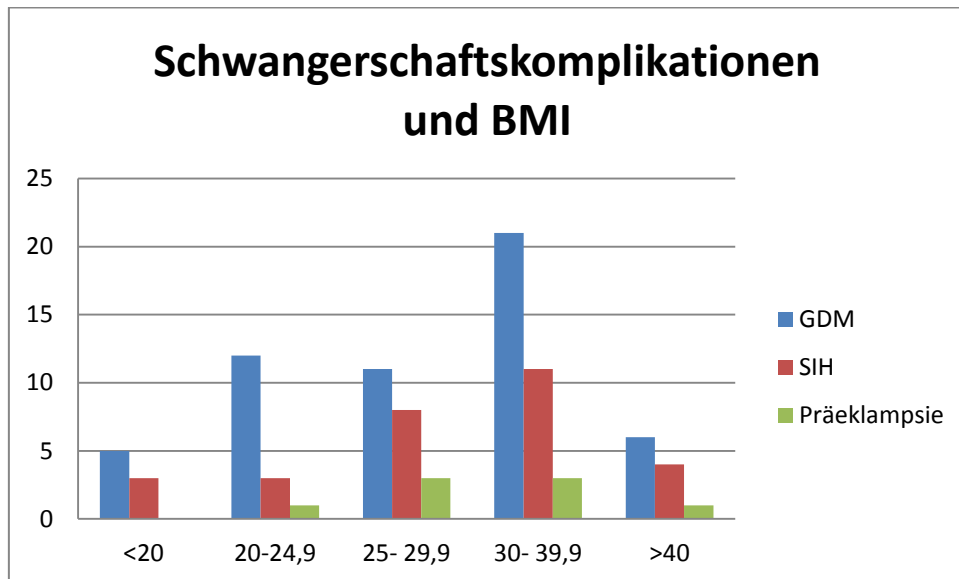


Abbildung 15: Schwangerschaftskomplikationen nach BMI-Gruppen aufgeschlüsselt

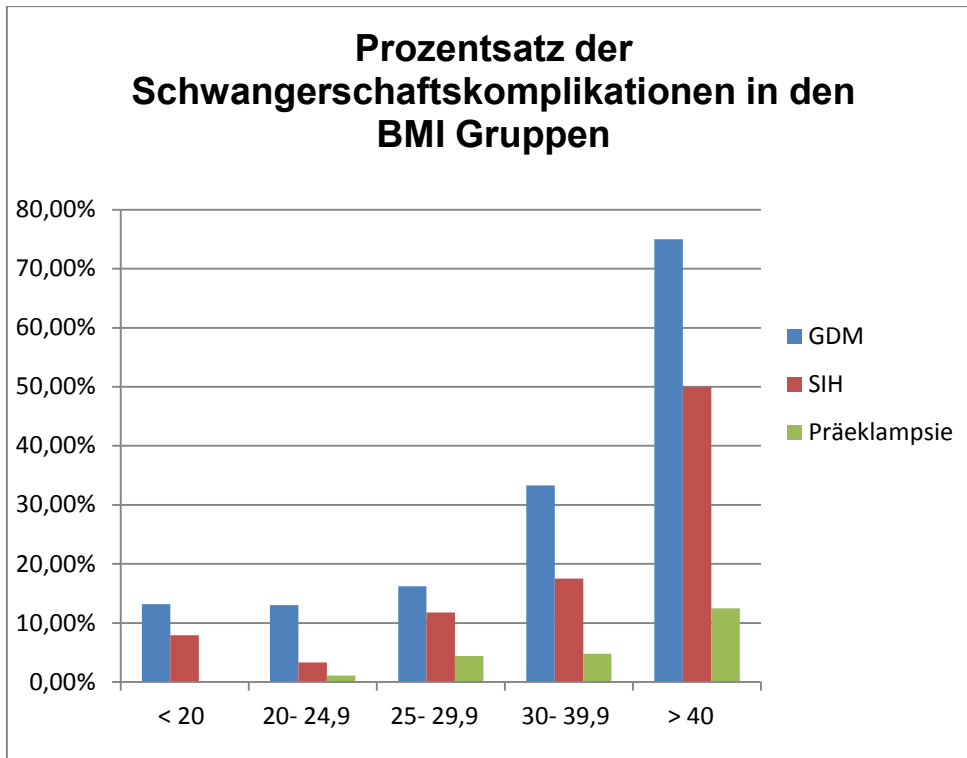


Abbildung 16: Prozentsatz der Schwangerschaftskomplikationen der jeweiligen BMI-Gruppe

3.7 Reproduktives Outcome

Von den insgesamt 290 Neugeborenen waren 139 (51,3%) weiblich und 132 (48,7%) männlich, bei 19 war das Geschlecht in unserer Datenbank nicht ersichtlich.

3.7.1 Geburtsgewicht

Die Neugeborenen wogen bei Geburt im Mittel 3152 kg (von 800g- 4536kg).

Nach den Geburtsperzentilen nach Voigt mit Gewicht/Länge, die bei insgesamt 280 Neugeborenen erhoben werden konnten, befanden sich 240 (85,7%) Neugeborene im Normalbereich. 21 (7,5%) Kinder waren small-for-gestational-age (SGA), 19 (6,8%) large-for-gestational-age (LGA). Der Durchschnittliche BMI der Mutter vor der Schwangerschaft lag bei den LGA-Geborenen bei 26,4 (kg/m²), bei

den SGA-Geborenen bei 23,4 (kg/m²). Bei Vier der LGA-Geborenen entwickelte die Mutter im Schwangerschaftsverlauf einen GDM, Bei den SGA-Geborenen waren es zwei Mütter, die einen GDM hatten, weitere zwei mit SIH und eine mit Präeklampsie.

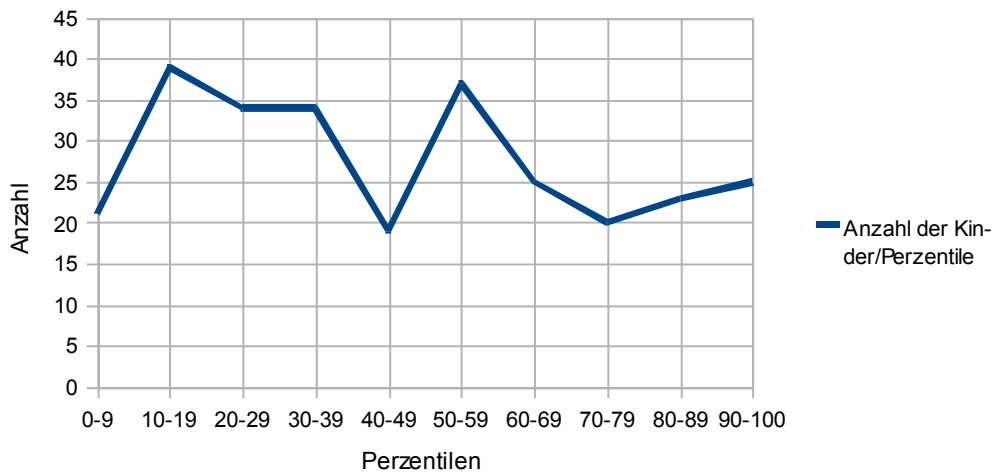


Abbildung 17: Verteilung der Geburtsperzentilen

3.7.2 Intensivstation

35 (12%) Kinder mussten post partum auf einer Intensivstation betreut werden. 29 (82,9%) von diesen waren Frühgeburten. 17 (48,6%) von diesen Kindern waren Zwillingsskinder aus insgesamt 10 Schwangerschaften. Das Risiko für das Neugeborene postpartal auf eine Intensivstation zu kommen stieg mit dem maternalen Alter an (Tabelle 14).

Maternales Alter bei Geburt	Neugeborene auf Intensivstation
< 20	0 (0%)
20-24	4 (11,4%)
25-39	9 (25,7%)
30-34	10 (28,6%)
35-39	12 (34,3%)
>40	0 (0%)

Tabelle 14: Anzahl der Neugeborenen, die postpartal auf einer Intensivstation betreut wurden in Abhängigkeit vom maternalen Alter bei Geburt

Der BMI der Mutter ist kein Risikofaktor für einen postpartalen Aufenthalt des Neugeborenen auf einer Intensivstation (Tabelle 15).

BMI der Mutter	Neugeborene auf Intensivstation
<20	9 (25,7%)
20-24,9	11 (31,4%)
25-29,9	6 (17,2%)
30-39,9	9 (25,7%)
>40	0 (0%)

Tabelle 15: Anzahl der Neugeborenen, die postpartal auf einer Intensivstation betreut wurden in Abhängigkeit vom maternalen BMI vor der Schwangerschaft

Das Risiko für das Neugeborene postpartal auf einer Intensivstation betreut werden zu müssen ist bei dem Auftreten eines GDM während der Schwangerschaft erhöht (Tabelle 16).

Schwangerschaftskomplikation	Neugeborene auf Intensivstation
GDM	9 (25,7%)
SIH	2 (5,7%)
Präeklampsie	2 (5,7%)
Keine SS-Komplikation	22 (62,9%)

Tabelle 16: Anzahl der Neugeborenen, die postpartal auf einer Intensivstation betreut wurden in Abhängigkeit aufgetretenen Schwangerschaftskomplikationen

3.7.3 Fehlbildungen

3 (1%) Neugeborene wiesen bei Geburt Auffälligkeiten auf: Pulmonalstenose, Hypospadie und angeborene Hydronephrose.

3.7.4 5-Minuten APGAR

Der APGAR-Score nach 5 Minuten konnte bei 244 Geburten erhoben werden und lag bei 219 Kindern (89,7%) über 9. Drei Neugeborenen (1,2%) waren mit einem APGAR-Score von 0 Totgeburten.

5-Minuten Apgar	Anzahl der Neugeborenen
0	3 (1,2%)
3	1 (0,4%)
6	1 (0,4%)
7	4 (1,6%)
8	16 (6,6%)
9	35 (14,3%)
10	184 (75,4%)

Tabelle 17: Verteilung des 5-Minuten Apgar-Score

3.7.5 Arterieller pH-Wert

Der arterielle Nabelschnur pH-Wert variierte von 7,0- 7,49 mit einem mittleren pH von 7,27.

4. Diskussion

In einer retrospektiven Datenanalyse wurde das Schwangerschaftsoutcome von PCOS Patientinnen, welche an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz zwischen August 1998 und März 2012 betreut wurden, untersucht.

Mit einem Altersdurchschnitt von 29,1 Jahren war unser Patientenkollektiv repräsentativ für eine endokrine Erkrankung, die das gebärfähige Alter betrifft. Die Tatsache, dass 52,3% der Frauen an Übergewicht (BMI >25 kg/m²) litten, ist mit der aktuellen Datenlage vergleichbar. Roos et al. zeigten in einer großen retrospektiven Studie eine Prävalenz von 60,6% für eine Adipositas bei Frauen mit PCOS [79].

In unsrem Patientenkollektiv kam es bei circa einem Drittel der Schwangerschaften zu einem Abort. Diese Daten sind vergleichbar mit denen der Literatur [54,55]. Die Aborte unseres Patientenkollektivs traten unabhängig von BMI und höherem mütterlichen Alter auf. Eine vor der Schwangerschaft bestehende Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz sowie bevorstehende arterielle Hypertonie zeigte kein erhöhtes Risiko für einen Abort im Vergleich zu den PCOS Patientinnen bei denen die Schwangerschaft zu einer Geburt führte.

Die Rate an Frühgeburten <37 SSW in unserem Patientenkollektiv ist mit einem Risiko von 18,8% im Vergleich zu dem Risiko von 8% [80] der Allgemeinbevölkerung in Österreich relativ hoch. Andere Studien und Metaanalysen zeigten geringere Raten bei PCOS Patientinnen: Boomsma 12,8%, Palomba 6,5%, Roos 6,1% [48,81,79]. Wir fanden keine Korrelation von Frühgeburten und Merkmalen der Mutter wie BMI und Alter, lediglich Mehrlingsschwangerschaften erhöhten das Risiko signifikant.

Die Rate an Mehrlingsschwangerschaften in unserem Patientenkollektiv lässt sich eindeutig auf eine Infertilitätsbehandlung zurückführen und spielt demnach aufgrund der häufigen Anwendung eine wichtige Rolle.

In unserem Kollektiv wurden 43,8% der Frauen mit PCOS per sectionem entbunden. Dies könnte mit der relativ hohen Rate an GDM (19,9%) bei unseren Patientinnen im Zusammenhang stehen. Des Weiteren lässt die gesellschaftliche Entwicklung vermuten, dass auch in unserem Kollektiv die erhöhte Sectiorate mit dem vermehrten Wunsch der Frauen per sectionem entbunden zu werden zusammenhängt. Darüber hinaus könnte die, aufgrund haftungsrechtlicher Gründe zunehmende Tendenz der Ärzte einen Kaiserschnitt bei Problemschwangerschaften durchzuführen die erhöhte Rate erklären. Eine Metaanalyse von Palomba et al. zeigt ähnliche Zahlen, mit einer Sectiorate von 39,8% bei Frauen mit PCOS [81]. In der Studie von Roos et al. in Schweden waren es dagegen nur 22,4% [79]. Das Risiko für eine Geburt per sectionem stieg, jedoch nicht signifikant, mit erhöhtem Alter und BMI, sodass das PCOS per se ein unabhängiger Risikofaktor zu sein scheint.

Das Risiko für einen Gestationsdiabetes nahm mit steigendem Alter ($p=0,061$) und BMI ($p=0,001$) zu. Jedoch ist das Risiko für untergewichtige und normalgewichtige Frauen mit 13% bzw. 16,2% immer noch höher als das der Allgemeinbevölkerung. Insgesamt entwickelten in unserem Patientenkollektiv 19,9% der Frauen ein GDM. Die Metaanalyse von Boomsma zeigte vergleichbare Daten (14%-17,9%) [48].

Das Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln ist in unserem Patientenkollektiv mit einer Prävalenz von 2,9% im Vergleich zur der aktuellen Datenlage der gesunden Allgemeinbevölkerung mit einer Prävalenz von 2,6% nicht wesentlich erhöht.

Die Metaanalyse von Boomsma et al. zeigt für die Präeklampsie ein Risiko von 10,1% bei Frauen mit PCOS [48]. Auch für das Auftreten einer SIH lag das Risiko unseres Patientenkollektivs mit 10% unter dem der Metaanalyse von Boomsma (16,8%- 25,8%) [48]. Jedoch sind diese Ergebnisse womöglich aufgrund der geringen Fallzahl nicht repräsentativ.

Wir fanden keine Abweichung des Geburtsgewichtes der Neugeborenen von PCOS-Patientinnen. In anderen Studien waren die Ergebnisse widersprüchlich. Einige fanden eine Korrelation zu SGA [49,48], andere eine für LGA [79].

Die erhöhte Rate an Neugeborenen, die postpartal auf einer Intensivstation betreut werden mussten, ist zum Großteil auf die Frühgeburtlichkeit in Folge von Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen. In unserem Kollektiv mussten 12% der Neugeborenen auf einer neonatalen Intensivstation aufgenommen werden. Diese Zahl ist vergleichbar mit der aktuellen Literatur. Die Metaanalyse von Boomsma et al. zeigte eine Inzidenz von 11,1% [48].

Tabelle 18 vergleicht direkt die Ergebnisse dieser Studie mit denen der aktuellen Literatur.

	Diese Studie	Roos Schweden	Kjerulff Meta-analyse	Palomba Italien	Boomsma Meta-analyse	Haakova Tschechien
Jahr	2013	2011	2011	2010	2006	2003
Kollektivgröße	247	3787	k.A.	93	720	66
Frühgeburt	18,80%	7,70%	13,50%	6,50%	12,80%	28,10%
Sectio	41,60%	22,40%	33,30%	39,80%	k.A.	31,20%
GDM	19,90%	3,30%	14,20%	16,10%	14%	4,90%
SIH	10,50%	k.A.	16,10%	14,00%	16,80%	8,20%
Präeklampsie	2,90%	5,80%	10,70%	9,60%	10,10%	k.A.

Tabelle 18: Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur

Die wesentliche Limitation dieser Studie stellt die fehlende Vergleichsgruppe gesunder Probanden dar. So konnten wir nur Absolutzahlen der Ereignisse schildern, können diese jedoch nicht eindeutig auf das Vorhandensein des PCOS zurückführen.

Nichtsdestotrotz ist es wichtig, in der Beratung und Aufklärung von Patientinnen aktuelle und das eigene Zentrum betreffende Zahlen nennen zu können.

Bei Schwangeren mit PCOS sollte besonders auf das Auftreten eines Gestationsdiabetes geachtet werden. Besonders gefährdet sind Frauen mit einem BMI > 25 ($p=0,001$). Über das erhöhte Risiko einer Frühgeburt und einer Entbindung per sectionem sollte frühzeitig aufgeklärt werden.

5. Literaturverzeichnis

- [1] Robert J Norman et al. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007; 370:685-97
- [2] Dunaif A, Segal KR, Futterweit W et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989; 38:1165-74
- [3] Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. Fertil Steril 1992; 57:505-13
- [4] Wehr E, Obermayer-Pietsch B. Das polyzystische Ovarialsyndrom: Im Spannungsfeld von Hormonen und Stoffwechsel. J KLIN ENDOKRINOL STOFFW 2010; 3 (1):7-16
- [5] Blank S.K. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2006; 12 (4): 351-361
- [6] Azziz R. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism 2006;91(3):781-785
- [7] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reproduction 2004;19(1):41-47
- [8] Fauser B et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS):the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and Sterility 2012;97(1):28-38
- [9] Schöfl C. et al. Polyzystische Ovarialsyndrom und Insulinresistenz. Deutsches Ärzteblatt 2004, 101(6):346-351

- [10] Lujan M., Chizen D., Pierson R. Diagnostic Criteria for Polycystic ovary syndrome: Pitfalls and Controversies. *J. Obstet Gynaecol Can.* 2008, 30(8):671-679
- [11] Pschyrembel W. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.* De Gruyter 2012, 264:890
- [12] Goncalves H. et al. Polycystic ovary syndrome: A dermatologic approach. *An Bras Dermatol.* 2011, 86(1):111-9
- [13] Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1998, 18(6): 774-800
- [14] Shivaprakash G et al. Acanthosis Nigricans in PCOS Patients and its Relation with Type 2 Diabetes mellitus and Body Mass at a Tertiary Care Hospital in Southern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2013;7(2):317- 319
- [15] Gambineri A et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity* 2002;26:883–896
- [16] Palomba et al. Evidence-Based and Potential benefits of Metformin in the Polycystic Ovary Syndrome: A comprehensive Review. *Endocrine Reviews* 2009;30(1):1-50
- [17] Baptiste CG; Battista MC; Trottier A. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2010;122:42-52
- [18] Waldstreicher J. et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988, 66(1):165-72
- [19] Ho CK, Wood JR, Steward DR et al. Increased transcription and increased messenger ribonucleic acid (mRNA) stability contribute to increased GATA6 mRNA abundance in polycystic ovary syndromethecacells. *J Clin Endocrinol metab* 2005; 90:6596-6602

- [20] Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36
- [21] Simoni M et al. Functional genetic polymorphism and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian reserve. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):454-484
- [22] Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1):17-33
- [23] Rosenfield RL et al. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Fertility and sterility* 2012; 98(1):242-249
- [24] Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? *Maturitas* 2012;71(1):28-33
- [25] Parco S, Novelli C, Vascotto F, Princi T. Serum anti-Müllerian hormone as a predictive marker of polycystic ovarian syndrome. *International Journal of General Medicine* 2011; 4:759–763
- [26] McCartney C. et al. Regulation of Gonadotropin Secretion: Implications for Polycystic Ovary Syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2002, 20(4):317-325
- [27] Roy Homburg. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, Vol.24, No.7 pp. 1548-1555, 2009
- [28] Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75:53–58

- [29] Escobar-Morreale HF et al. The Molecular-Genetic Basis of Functional Hyperandrogenism and the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews* 2005; 26(2):251-282
- [30] Ehrmann et al. Prevalence and Predictors of the metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53
- [31] Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1929–1935
- [32] Glueck CJ et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2003; 52(7):908-15
- [33] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143–3421
- [34] Legro S. et al. Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84(1):165-168
- [35] Talbot E et al. Coronary Heart Disease Risk Factors in Women with polycystic ovary Syndrome. *Arterioskler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:821-826
- [36] Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine* 2010;8:41
- [37] Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000;3(2):101-105

- [38] Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11:23-28
- [39] Zimmermann S. et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75(2):508-13
- [40] Kelly CJ, Speirs A et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2):742-6
- [41] Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61(4):403-7
- [42] Smyczek-Gargya B, Gepert M. Endometrial cancer associated with polycystic ovaries in young women. *Pathol Res Pract* 1992;188(7):946-8
- [43] Dahlgren E, Friberg LG, Johannson S. Endometrial carcinoma; ovarian dysfunction – a risk factor in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41(2):143-50
- [44] Gammon MD, Thompson WD. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134(8):818-24
- [45] Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E. Epithelial ovarian cancer risk among women with PCOS. *Obstet Gynecol* 1996;88:554-9
- [46] Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecol Endocrinol.* 2003; 17(5):379-86
- [47] Hahn S et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:853-860

- [48] Boomsma CM et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):673-683
- [49] Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:558.e1-6
- [50] Fica S et al. Insulin resistance and fertility in polycystic ovary syndrome. *Journal of Medicine and Life* 2008;1(4):415-422
- [51] Luke B. et al. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertility and Sterility* 2010;94(4):1399-1404
- [52] MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:597-600
- [53] Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur J Obstet and Gynecol and reprod Biol* 2010; 149:68-71
- [54] Jakubowicz DJ et al. Effects of Metformin on early Pregnancy Loss in the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:524-529
- [55] Boomsma CM, Fauser B, Macklon NS. Pregnancy Complications in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26:72-84
- [56] Legro RS. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Feb;59(2):141-54
- [57] Schmitter M, Klockenbusch W, Kiesel L. Gestationsdiabetes und Diabetes mellitus in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2005;65(12):246-272

[58] Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77(3):520–525

[59] Friedstrom M, Nisell H, Sjoblom P, Hillensjo T. Are women with polycystic ovary syndrome at an increased risk of pregnancy-induced hypertension and/or preeclampsia? *Hypertens Pregnancy* 1999;18:73-80

[60] Huber-Buchholz MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of Reproductive Potential by Lifestyle Modification in Obese Polycystic Ovary Syndrome: Role of Insulin Sensitivity and Luteinizing Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84(4):1470-74

[61] The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2008; 23(3):462–477

[62] Geller DH, Pacaud D, Gordon CM, Misra M. State of the art Review: Emerging Therapies: The use of Insulin Sensitizers in the Treatment of Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2011;2011:9

[63] Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatologic therapy* 2006, 19:210-223

[64] Marx TL; Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003;70(1):31-45

[65] Heutling D, Schulz H, Randeve H, Dodt C, Lehnert H. Das Polyzystische Ovarsyndrom: Prototyp eines kardiometabolischen Syndroms. *Internist* 2007;48:144-153

[66] Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health* 2011;3:25-35

[67] Moghetti P et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:139–146

[68] Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951–953

[69] Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46–52

[70] Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):524–529

[71] Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-InanyH. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(12):680–684

[72] Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Preconceptional effect of metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009; 92(5):1646-1658

[73] Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77(3):520–525

[74] Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17(11):2858–2864

[75] Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89(3):625–634

[76] Eijkemans M et al. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Human Reproduction* 2003;18(11): 2357-2362

[77] Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997;3:359-365

[78] Misso ML et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2012;18(3):301–312

[79] Roos N et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ* 2011;343

[80] Klimont J. Frühgeburten in Österreich. *Statistische Nachrichten* 2012:660-668

[81] Palomba S, Falbo A, Russo T. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertility and Sterility* 2010;94(5):1805-11

[82] Gremeau A, Andreadis N, Fatum M. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case–control study of 194 treatment cycles. *Fertility and Sterility* 2012;98(2):355–360

[83] Morin-Papunen, Rantala, Unkila-Kallio. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1492-1500

[84] Shalom-Paz E, Holzer H, Son W et al. PCOS patients can benefit from in vitro maturation (IVM) of oocytes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165 (1):53-6

[85] Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. Eur J Endocrinologie 2012; 166 (5): 765-78

[86] Ott J et al. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. Eur J Endocrinol 2012; 166 (5):897-902

[87] Ozkan S et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertil Steril 2010;94(4):1314-9

[88] Baker AM et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(11):5105-09

[89] Zhang C et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. PLoS One 2008; 3(11):e3753

6. Anschreiben

Datenrecherche – Diplomarbeit

Sehr geehrte Frau...,

im Rahmen meines Medizinstudiums schreibe ich eine Diplomarbeit an der Abteilung für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universitätsklinik Graz. Meine Diplomarbeit beschäftigt sich mit Frauen mit PCO-Syndrom und dem Verlauf und eventuellen Komplikationen ihrer Schwangerschaften. Betreut wird meine Arbeit von Frau Dr. Kollmann und Herrn Ass.- Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Basis für meine Arbeit sind die Unterlagen der Universitätsklinik über Frauen mit bekanntem PCO-Syndrom, die an unserer Klinik betreut wurden. Zu diesen Frauen gehören nach den hier vorliegenden Angaben auch Sie.

Zur Vervollständigung meiner für die Diplomarbeit relevanten Daten könnte es erforderlich sein, dass ich Sie in den nächsten 14 Tagen telefonisch kontaktiere, um Ihnen ein paar medizinische Fragen zu stellen.

Die Teilnahme an dieser Befragung erfolgt freiwillig und kann Ihrerseits ohne Angabe von Gründen abgelehnt werden. Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Ihre Daten und Antworten werden streng vertraulich behandelt. Eine Weitergabe der selbigen erfolgt ausschließlich aus statistischen Gründen in anonymisierter Form. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

Für Ihre Mithilfe und Bemühungen bedanke ich mich im Voraus!

Mit freundlichen Grüßen

Franziska Günther