

**Diplomarbeit**

**Polyzystisches Ovar Syndrom (PCOS) und  
Subfertilität**

eingereicht von

**Verena Schneider**

Geb.Dat.: 08.07.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

**Dr. Martina Kollmann**

**Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch**

## *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 11. April 2014*

*Verena Schneider*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Vor allem meinen Betreuern Frau Dr. Martina Kollmann und Herrn Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch, die mir jederzeit mit fachlichen und inhaltlichen Ratschlägen zur Seite standen.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Danke an meine Eltern, die mich mein ganzes Leben lang bedingungslos unterstützt haben und mir ermöglicht haben meine Träume zu erfüllen. Danke auch an meinen großen Bruder Michael, der mir in vielerlei Hinsicht als Vorbild diente.

Außerdem vielen Dank an meinen Freund Fabian und meine langjährigen Freundinnen, die mich durch die Studienzeit begleitet haben und sie zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Das polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ist mit einer Prävalenz von rund 10% eine der häufigsten endokrinen Störungen von Frauen im gebärfähigen Alter. Die Definition erfolgt nach den Rotterdam-Kriterien, von denen zwei erfüllt sein müssen: 1) Oligo- oder Anovulation, 2) klinische und/oder biochemische Zeichen des Hyperandrogenismus und 3) polyzystische Ovarien. Das PCOS zählt zu den häufigsten Ursachen einer funktionellen Sterilität und betroffene Frauen mit Kinderwunsch benötigen gehäuft reproduktionsmedizinische Maßnahmen.

**Methodik:** In einer retrospektiven Analyse wurden Daten von Frauen mit PCOS und Kinderwunsch evaluiert, welche von August 1998 bis März 2012 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz in Behandlung waren. Primäre Outcomeparameter waren die Art der Behandlung (medikamentös und/oder assistierte Reproduktionstechnik [ART]), die Schwangerschaftsrate sowie die Lebendgeburtrate. Sekundäre Outcomeparameter waren im Zusammenhang mit der Behandlung aufgetretene Komplikationen.

**Ergebnisse:** Von 417 Patientinnen mit PCOS und Kinderwunsch wurde bei 170 (40,8%) Frauen primär eine Gewichtsreduktion und Lebensstilveränderung angestrebt und 247 (59,2%) Frauen wurden medikamentös oder mittels ART behandelt. Von den 170 Patientinnen mit konservativem Vorgehen wurden 91 (21,8%) spontan schwanger. Von den 247 Patientinnen mit Behandlung traten bei 138 (33,1%) insgesamt 162 Schwangerschaften auf. Unter den erfolgreichen Behandlungen wurden am häufigsten die In-Vitro-Fertilisation (14,4%), Clomifen (13,2%), Gonadotropine (5,3%) und Metformin (4,6%) eingesetzt. Bei 68 Patientinnen (16,3%) der gesamt 247 behandelten Frauen traten Komplikationen auf. Darunter trat das Hyperstimulationssyndrom (OHSS) mit 33 (13,4%) Fällen am häufigsten auf. Bei 26 (10,5%) Patientinnen kam es zu einem Früh-, oder Spätabort, bei 5 Patientinnen (2,0%) zu Cephalaea und/oder Nausea und bei 3 (1,2%) Patientinnen zu einer Extrauterin gravidität. 14 (5,7%) Schwangerschaften waren Mehrlingsschwangerschaften (12 Gemini, 1 Drillinge, 1 Sechslinge).

**Schlussfolgerung:** Die In-Vitro-Fertilisation und die Ovulationsstimulation mit Clomifen waren die am häufigsten erfolgreich angewendeten Maßnahmen zur Behandlung von Frauen mit PCOS und Kinderwunsch. Die Überwachung der Therapie und Frühschwangerschaft ist essentiell, um Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und ein optimales Management zu gewährleisten. Gewichtsreduktion und Lebensstilveränderung spielen eine weitere wichtige Rolle bei PCOS und Kinderwunsch.

## Abstract

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy of woman in reproductive age. In accordance with the Rotterdam consensus 2003 two of three criteria have to be fulfilled: 1) oligo- or anovulation, 2) clinical or biochemical signs of hyperandrogenism and 3) polycystic ovaries. PCOS is one of the most common reasons for functional infertility and results in a frequent administration of reproductive procedures.

**Methods:** In a retrospective study, data of women with PCOS and a wish for a child, who were treated between august 1998 and march 2012 at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University of Graz, has been evaluated. Primary outcome parameters were different types of treatment (medicinal and/or assisted reproductive technology [ART]), pregnancy as well as life birth rate. Second outcome parameters were concurrent complications.

**Results:** In 170 (40.8%) of 417 patients with PCOS and a wish for a child weight reduction and change of lifestyle were aimed and 247 (59.2%) patients were treated medicinal or with ART. 91 (21.8%) of the 170 patients with a conservative management became pregnant spontaneously. In the other group of 247 patients with treatment, 162 pregnancies occurred in 138 (33.1%) women. The most used successful treatments were in-vitro-fertilization (IVF) (14.4%), clomifene (13.2%), gonadotropins (5.3%) and metformin (4.6%). In 68 (16.3%) patients of all 247 treated women complications occurred. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) was with 33 (13.4%) cases the most frequent complication. Early or late miscarriage occurred in 26 (10.5%) patients, 5 (2.0%) patients developed headache and/or nausea and 3 (1.2%) pregnancies were ectopic. 14 (5.7%) pregnancies were multiple pregnancies (12 twins, 1 triplet, 1 sextuplet).

**Conclusion:** In women with PCOS and a wish for a child IVF and ovulation induction with clomifene were the most used and most successful treatments. A close monitoring of treatment and pregnancy is important to detect complications on time and to ensure an optimal management. Further, weight reduction and a change of lifestyle play an important role in PCOS and a wish for a child.

# Inhaltsverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Danksagungen .....   | ii  |
| Zusammenfassung .....  | iii |
| Abstract .....   | v   |
| Inhaltsverzeichnis .....   | vii |
| Glossar und Abkürzungen .....  | ix  |
| Abbildungsverzeichnis .....  | xi  |
| Tabellenverzeichnis .....  | xii |
| 1 Einleitung .....   | 1   |
| 1.1 Arbeitshypothese .....   | 1   |
| 2 Das polyzystische Ovarsyndrom .....  | 2   |
| 2.1 Definition und Epidemiologie .....   | 2   |
| 2.2 Pathophysiologie .....   | 5   |
| 2.2.1 Gonadotropine .....  | 5   |
| 2.2.2 Störungen der Follikulogenese .....  | 7   |
| 2.2.3 Insulin .....  | 7   |
| 2.2.4 Genetische Faktoren und Umwelteinflüsse .....  | 8   |
| 2.3 Zyklusstörungen und Anovulation .....  | 10  |
| 2.4 Biochemischer und klinischer Hyperandrogenismus .....  | 10  |
| 2.4.1 Biochemischer Hyperandrogenismus .....   | 11  |
| 2.4.2 Klinischer Hyperandrogenismus .....  | 11  |
| 2.5 Sonographische Diagnostik .....  | 13  |
| 2.6 Infertilität .....   | 15  |
| 2.7 Komorbiditäten/assoziierte Probleme .....  | 16  |
| 2.7.1 Metabolisches Syndrom .....  | 16  |
| 2.7.2 Adipositas .....   | 17  |
| 2.7.3 Insulinresistenz/ pathologische Glukosetoleranz/ Typ-2-Diabetes ....   | 18  |
| 2.7.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen .....   | 19  |
| 2.7.5 Thromboembolische Komplikationen .....   | 19  |
| 2.7.6 Psychische Beeinträchtigung .....  | 20  |
| 2.7.7 Karzinomrisiko .....   | 21  |
| 2.8 Vitamin D .....  | 21  |
| 2.9 Anti-Müller-Hormon (AMH) .....   | 22  |
| 2.10 PCOS und Kinderwunsch .....   | 22  |
| 3 Behandlungsarten und reproduktives Outcome .....   | 24  |
| 3.1 Gewichtsregulation und Lifestyle-Modifikation .....  | 25  |
| 3.2 Medikamentöse Behandlung .....   | 25  |
| 3.2.1 Insulinsensitizer .....  | 25  |
| 3.2.2 Clomifen .....   | 27  |
| 3.2.3 Gonadotropine .....  | 28  |
| 3.2.4 Glukokortikoide .....  | 29  |
| 3.2.5 Aromatasehemmer .....  | 29  |
| 3.3 Laparoskopisches ovarian drilling (LOD) .....  | 30  |
| 3.4 In-Vitro-Fertilisierung (IVF), Intrazytoplasmatische Spermieninjektion<br>(ICSI) und In-Vitro-Maturation (IVM) ..... | 31  |
| 3.5 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) .....   | 32  |
| 3.6 Behandlungsmaßnahmen bei Patientinnen ohne Kinderwunsch .....  | 34  |
| 3.6.1 Orale Kontrazeptiva .....  | 34  |

---

vii

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 3.6.2 | Antiandrogene .....   | 34 |
| 4     | Auftretende Komplikationen .....                                    | 36 |
| 4.1   | Abort.....  | 36 |
| 4.2   | Mehrlingsschwangerschaft .....                                      | 36 |
| 4.3   | Gestationsdiabetes (GDM) .....                                      | 37 |
| 4.4   | Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH) und Präeklampsie ..... | 37 |
| 5     | Material und Methoden .....   | 39 |
| 5.1   | Zusammensetzung des Patientinnenkollektivs .....                    | 39 |
| 5.2   | Ein- und Ausschlusskriterien .....                                  | 40 |
| 5.3   | Datenerfassung .....  | 40 |
| 5.4   | Erhobene Parameter .....  | 40 |
| 5.5   | Statistische Auswertung .....                                       | 41 |
| 6     | Ergebnisse .....  | 42 |
| 6.1   | Patientinnenkollektiv .....   | 42 |
| 6.2   | Altersverteilung .....  | 44 |
| 6.3   | Body-Mass-Index (BMI) .....   | 46 |
| 6.4   | Hyperandrogenismus.....   | 48 |
| 6.5   | Oligo-/Anovulation .....  | 49 |
| 6.6   | Polyzystische Ovarien (PCO) im Ultraschall .....                    | 50 |
| 6.7   | Zuckerstoffwechselstörungen .....                                   | 51 |
| 6.8   | Sterilität.....   | 51 |
| 6.9   | Male factor .....   | 51 |
| 6.10  | Behandlungsarten.....   | 51 |
| 6.11  | Komplikationen .....  | 54 |
| 7     | Diskussion.....   | 60 |
| 8     | Literaturverzeichnis .....  | 64 |

## Glossar und Abkürzungen

|         |  |
|---------|--|
| AGA     | androgenetische Alopezie                     |
| AGS     | Androgenitales Syndrom                       |
| AMH     | Anti-Müller-Hormon                           |
| ART     | assistierte Reproduktionstechnik             |
| BDI     | Beck-Depressions-Inventar                    |
| BMI     | Body-Mass-Index                              |
| BPA     | Bisphenol A                                  |
| CPA     | Cyproteronacetat                             |
| DHEAS   | Dehydroepiandrosteronsulfat                  |
| DHT     | Dihydrotestosteron                           |
| E2      | Östradiol                                    |
| FNPO    | follicle number per ovary                    |
| FNPS    | follicle number per single cross-section     |
| FSH     | Follikel-Stimulierendes Hormon               |
| GDM     | Gestationsdiabetes                           |
| GFC     | Globale Fibrinolytische Kapazität            |
| gGT     | gestörte Glukosetoleranz                     |
| GnRH    | Gonadotropin-Releasing-Hormon                |
| hCG     | humanes Choriongonadotropin                  |
| HDL     | high-density lipoprotein                     |
| HHA     | Hypothalamus-Hypophysen-Achse                |
| ICSI    | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion      |
| IGF     | Insulin-like growth factor                   |
| IGFBP-1 | Insulin-like growth factor-binding protein 1 |
| IMT     | Intima-Media-Dicke                           |
| IU      | International Units                          |
| IVF     | In-Vitro-Fertilisation                       |
| IVM     | In-Vitro-Maturation                          |
| KHK     | koronare Herzkrankheit                       |
| LDL     | low-density lipoprotein                      |
| LGA     | large-for-gestational-age                    |

|         |   |
|---------|---|
| LH      | Luteinisierendes Hormon                 |
| OGTT    | Oraler Glukosetoleranztest              |
| OHSS    | Ovarielles Hyperstimulationssyndrom     |
| OV      | ovarian volume                          |
| NIH     | National Institutes of Health           |
| NNR     | Nebennierenrinde                        |
| PAI(-1) | Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (Typ 1) |
| PCOS    | Polyzystisches Ovar Syndrom             |
| SGA     | small-for-gestational-age               |
| SHBG    | Sexualhormon-bindendes Globulin         |
| SIH     | Schwangerschafts-induzierte Hypertonie  |
| T       | Testosteron                             |
| tAFC    | total antral follicle count             |
| t-PA    | gewebespezifischer Plasminogenaktivator |
| VLDL    | very low-density lipoprotein            |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: mögliche Phänotypen des PCOS (3).....   | 4  |
| Abbildung 2: Pathophysiologie des PCOS im Hinblick auf die Gonadotropine (13) 6                                  |    |
| Abbildung 3: Ferriman-Gallwey-Score zur Messung des Hirsutismus (36) .....                                       | 12 |
| Abbildung 4: Polyzystisches Ovar im Ultraschall.....   | 15 |
| Abbildung 5: gemeinsame Kriterien des PCOS (links) und des metabolischen<br>Syndroms (rechts).....               | 16 |
| Abbildung 6: Ovulationsinduktion bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch (113)24                                    |    |
| Abbildung 7: Übersicht des Patientinnenkollektivs .....  | 43 |
| Abbildung 8: Patientinnenverteilung nach Kategorie .....   | 44 |
| Abbildung 9: Altersverteilung des Patientinnenkollektivs.....  | 45 |
| Abbildung 10: Durchschnittliches Alter der Kategorien.....   | 46 |
| Abbildung 11: BMI-Durchschnitt der jeweiligen Kategorie .....  | 48 |
| Abbildung 12: Anzahl der Fälle des klinischen Hyperandrogenismus .....   | 49 |
| Abbildung 13: Absolutzahlen der verschiedenen Zyklusstörungen .....  | 50 |
| Abbildung 14: Verteilung der erfolgreichen Behandlungsarten .....  | 53 |
| Abbildung 15: Auftreten der Komplikationen in Prozent bezogen auf alle<br>behandelten Patientinnen (n=247) ..... | 54 |
| Abbildung 16: Verteilung der Komplikationen bei Behandlung.....  | 55 |
| Abbildung 17: Aufschlüsselung des Abortgeschehens.....   | 58 |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Phänotypen des PCOS (2) .....  | 3  |
| Tabelle 2: OGTT Normwerte (venös) .....   | 18 |
| Tabelle 3: Patientinnenverteilung nach Altersgruppe .....   | 45 |
| Tabelle 4: Einteilung der Patientinnen nach BMI-Gruppen.....  | 47 |
| Tabelle 5: Verteilung des BMI bezogen auf die Altersgruppen.....  | 47 |
| Tabelle 6: Aufschlüsselung der erfolgreichen Behandlungsarten.....  | 52 |
| Tabelle 7: Anzahl der Ereignisse und prozentualer Anteil der Komplikationen<br>bezogen auf die Gesamtzahl aller behandelten Patientinnen..... | 55 |
| Tabelle 8: Aufschlüsselung der Komplikationen nach Behandlungsart .....   | 57 |
| Tabelle 9: Komplikationen der erfolgreich eingetretenen Schwangerschaften<br>bezogen auf die für das PCOS relevanten Kriterien .....          | 59 |

# 1 Einleitung

Das polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ist eine heterogene endokrine Funktionsstörung. Es ist mit einer Prävalenz von rund 10% eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen 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) sonographisch polyzystische Ovarien. Die Ursache für das PCOS ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Die genetische Komponente spielt eine große Rolle und wird vom Lebensstil stark beeinflusst. Das PCOS zählt zu den häufigsten Ursachen einer funktionellen Sterilität und betroffene Frauen mit Kinderwunsch benötigen gehäuft reproduktionsmedizinische Maßnahmen. Durch Veränderungen der endokrinen Regelkreise treten auch häufiger Schwangerschaftskomplikationen auf (1,2).

Neben diesen Risiken besteht auch ein erhöhtes Risiko für Langzeitfolgen wie Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie psychische Veränderungen (1-3).

## 1.1 Arbeitshypothese

In der folgenden Diplomarbeit sollen anhand einer retrospektiven Datenanalyse die Behandlungsmöglichkeiten bei Kinderwunsch und PCOS, die damit verbundenen Komplikationen und das retrospektive Outcome an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz erhoben und mit der internationalen Literatur verglichen werden.

## 2 Das polyzystische Ovarsyndrom

### 2.1 Definition und Epidemiologie

1721 berichtete der italienische Arzt Antonio Vallisnerie erstmals von einem PCOS-ähnlichem Krankheitsbild mit zystischen Ovarien bei übergewichtigen Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch. 1921 fanden die französischen Ärzte Achard und Thier eine Assoziation zwischen Hyperandrogenismus und Diabetes, die sie unter „Femmes à barbe diabétiques“ veröffentlichten (4). Als Syndrom wurde dieses Krankheitsbild erstmalig 1935 von Irving Stein und Michael Leventhal beschrieben und fortan auch nach ihnen benannt (Stein-Leventhal-Syndrom) (5).

1990 wurden die National Institutes of Health (NIH) Kriterien veröffentlicht, welche das PCOS als das Vorhandensein von biochemischen oder klinischen Zeichen des Hyperandrogenismus und chronischer Anovulation definiert.

2003 wurde der Rotterdam-Consensus publiziert, nach dem zwei von drei Kriterien erfüllt sein müssen:

1. biochemischer und/oder klinischer Hyperandrogenismus
2. Oligo-/Anovulation
3. sonographisch polyzystische Ovarien

Gemäß den Rotterdam-Kriterien werden 4 Phänotypen unterschieden:

|   | <b>schweres PCOS</b>        | <b>Hyperandrogenismus und chronische Anovulation</b> | <b>PCOS mit Ovulation</b> | <b>mildes PCOS</b> |
|---|-----------------------------|--|---------------------------|--------------------|
| <b>Periode</b>                          | unregelmäßig                | Unregelmäßig   | normal                    | unregelmäßig       |
| <b>Ovarien (Sonographie)</b>            | polyzystisch                | Normal   | polyzystisch              | polyzystisch       |
| <b>Androgen-Konzentrationen</b>         | hoch                        | Hoch   | hoch                      | gering erhöht      |
| <b>Insulin-Konzentrationen</b>          | erhöht                      | Erhöht   | erhöht                    | normal             |
| <b>Risiken</b>                          | potentielle Langzeitrisiken | potentielle Langzeitrisiken                          | unbekannt                 | unbekannt          |
| <b>Prävalenz der betroffenen Frauen</b> | 61%                         | 7%   | 16%                       | 16%                |

Tabelle 1: Phänotypen des PCOS (2)

Das schwere PCOS betrifft 61% der PCOS-Patientinnen und ist definiert als das Vorliegen einer unregelmäßigen Periode, polyzystische Ovarien im Ultraschall, hohe Androgenkonzentration, erhöhte Insulinkonzentration und potentielle Langzeitrisiken. Der Phänotyp „Hyperandrogenismus und chronische Anovulation“ definiert sich als das Vorliegen einer unregelmäßigen Periode, normale Ovarien im Ultraschall, hohe Androgenkonzentration, erhöhte Insulinkonzentration sowie potentielle Langzeitrisiken und betrifft 7% der PCOS-Patientinnen. Der Phänotyp „PCOS mit Ovulation“ betrifft 16% der PCOS-Patientinnen und ist definiert als das Vorliegen einer normalen Periode, polyzystische Ovarien im Ultraschall, hohe Androgenkonzentration und erhöhte Insulinkonzentration. Die Langzeitrisiken dieses Phänotyps sind unbekannt. Das milde PCOS definiert sich als das Vorliegen einer unregelmäßigen Periode, polyzystische Ovarien im Ultraschall, gering erhöhte Androgenkonzentrationen, normale Insulinkonzentrationen und betrifft 16% der PCOS-Patientinnen. Die Langzeitrisiken dieses Phänotyps sind unbekannt.

Andere Ursachen mit ähnlicher klinischer Symptomatik, wie Hyper- und Hypothyreoidismus, Hyperprolaktinämie, adrenogenitales Syndrom (AGS), Cushing-Syndrom, androgen-sezernierende Tumore, Krankheiten mit schwerer Insulinresistenz und Hyperandrogenismus und idiopathischer Hirsutismus müssen gemäß den Rotterdam Kriterien ausgeschlossen werden (3).

Die Kriterien der Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) wurden 2009 publiziert und definieren das PCOS durch das Vorhandensein eines Hyperandrogenismus (klinisch und/oder biochemisch) und einer ovariellen Dysfunktion (Oligo-/Anovulation und/oder polyzystische Ovarien) unter Ausschluss anderer Ursachen. Es wird jedoch erwartet, dass die Definition sich im Laufe der Zeit noch weiterentwickeln wird, um auch die neusten Forschungsergebnisse einzuschließen (3,6).

Beide Definitionen finden heutzutage Anwendung. Die AE-PCOS Kriterien werden vor allem in den USA häufiger angewendet. Die Definition durch den Rotterdam-Consensus von 2003 kommt vor allem in Europa zur Geltung. Aufgrund der unterschiedlichen Kriterien werden verschiedene Phänotypen und Prävalenzen des PCOS angegeben (siehe Abbildung 1). Nach NIH-Kriterien liegt die Prävalenz bei 6,5-8% und nach dem Rotterdam-Consensus bei 15% (1-3,7).

| All possible phenotypes based on the presence or absence of oligo anovulation, hyperandrogenemia, hirsutism, and polycystic ovary syndrome (PCOS). |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--|----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Features   | Potential Phenotypes |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  | A                    | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P |
| Hyperandrogenemia  | +                    | + | + | + | - | - | + | - | + | - | + | - | - | - | + | - |
| Hirsutism  | +                    | + | - | - | + | + | + | + | - | - | + | - | - | + | - | - |
| Oligo-anovulation  | +                    | + | + | + | + | + | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - |
| Polycystic ovaries   | +                    | - | + | - | + | - | + | + | + | + | - | + | - | - | - | - |
| NIH 1990 criteria  | ✓                    | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Rotterdam 2003 criteria  | ✓                    | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |   |   |   |   |   |   |
| AE-PCOS 2006 criteria  | ✓                    | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |   |   |   |   |   |   |

*Aziz. AE-PCOS Society report on PCOS phenotype. Fertil Steril 2009.*

Abbildung 1: mögliche Phänotypen des PCOS (3)

## **2.2 Pathophysiologie**

Die genaue Pathogenese des PCOS ist noch nicht vollständig geklärt. Im Fokus stehen Gonadotropindysregulation, Insulinresistenz, ovarielle Hyperandrogenämie sowie Adipositas. Alle Faktoren müssen als mögliche Ursache eingeschlossen werden. Man geht davon aus, dass für das ganze Spektrum der Veränderungen des PCOS nicht einzelne ätiologische Faktoren verantwortlich sind, sondern dass das Vollbild des PCOS vielmehr auf einem multifaktoriellen Geschehen basiert (2,8). Des Weiteren könnte die pränatale Androgenisierung des weiblichen Fetus verschiedene Zielgewebe zugunsten der Entwicklung eines PCOS im Erwachsenenalter bewirken („fetal programming“), trotz Normalisierung der Androgenlevel nach der Geburt (9,10).

### **2.2.1 Gonadotropine**

Der Frequenz der Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH-Puls) des Hypothalamus bestimmt die Ausschüttung von Follikel-stimulierenden Hormon (FSH) und Luteinisierenden Hormon (LH) aus der Hypophyse. Eine erhöhte Pulsfrequenz hat eine erhöhte LH-Syntheserate zur Folge, eine erniedrigte Pulsfrequenz eine erhöhte FSH-Syntheserate. Typischerweise weisen PCOS-Patientinnen eine erhöhte Frequenz der GnRH-Sekretion auf, woraus eine erhöhte LH-Synthese resultiert und somit die LH/FSH-Ratio erhöht ist. Derzeit ungeklärt ist, ob der erhöhte GnRH-Puls durch eine intrinsische Störung verursacht ist oder durch die relativ niedrige Progesteron-Konzentration, die bei PCOS-Patientinnen durch die anovulatorischen Zyklen vorliegt und normalerweise die GnRH-Pulsfrequenz senkt. Des Weiteren könnten die vermehrt zirkulierenden Androgene die Sensitivität des Progesterons im Hypothalamus herabsetzen. Dadurch kommt es zu einem erhöhten GnRH-Puls (5,11).

Die Hypophyse einer PCOS-Patientin schüttet vermehrt LH und weniger FSH aus. Der erhöhte LH-Spiegel führt zu einer erhöhten Androgenproduktion in den ovariellen Thekazellen, der verminderte FSH-Spiegel zu einer inadäquaten Follikulogenese. Ist die LH-Konzentration gegenüber der FSH-Konzentration

erhöht, so ergibt sich daraus eine gesteigerte Androgenproduktion im Ovar. Die Androgenbiosynthese wird durch das Cytochrom P-450c17 vermittelt, ein Enzym mit 17- $\alpha$ -Hydroxylase und 17,20-Lyase-Aktivität. Das entstandene Androstendion wird durch 17- $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase zu Testosteron oder durch Aromatase zu Östron umgewandelt. Die Aromatase-Aktivität wird beeinflusst durch den FSH-Spiegel (5).

Hinzu kommt, dass die Umwandlung von Androstendion zu Testosteron in den Thekazellen der betroffenen PCOS-Patientinnen verstärkt ist im Gegensatz zu normalen gesunden Thekazellen (5,12,13).

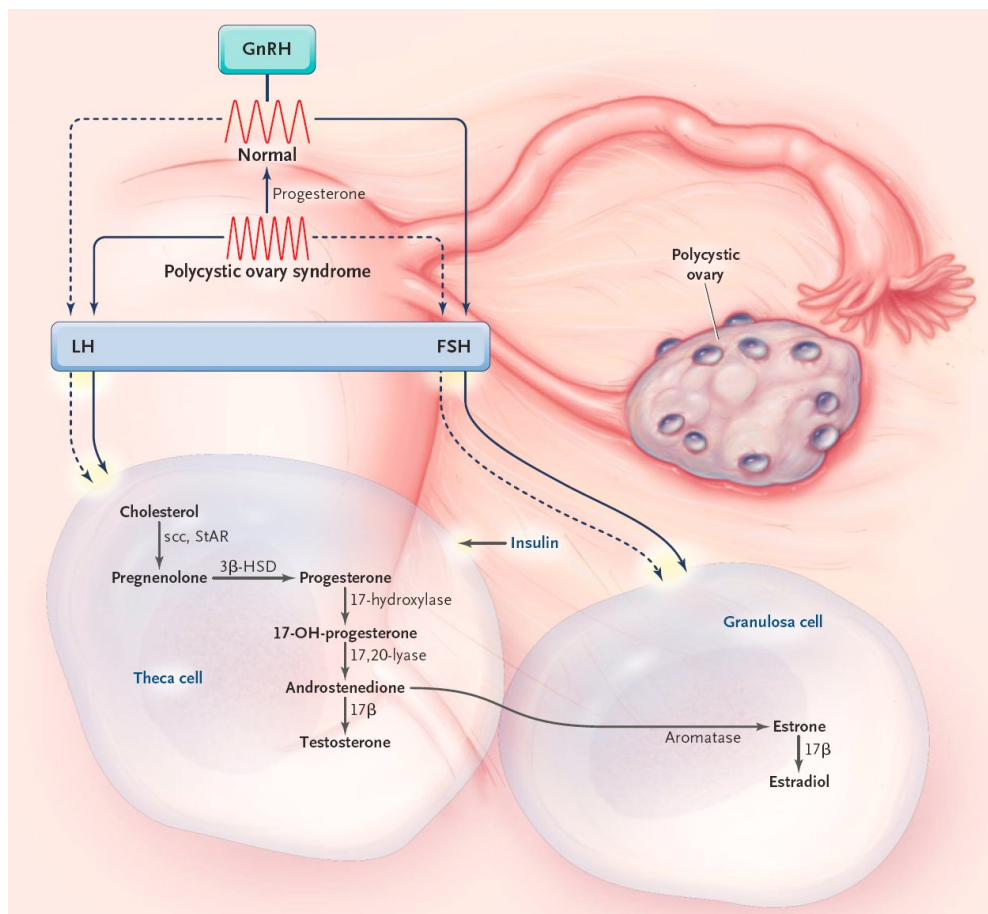


Abbildung 2: Pathophysiologie des PCOS im Hinblick auf die Gonadotropine (14)

### **2.2.2 Störungen der Follikulogenese**

Polyzystische Ovarien haben im Gegensatz zu gesunden Ovarien 2-6-fach mehr primäre, sekundäre und kleine antrale Follikel, die funktionell meist normal sind (15). Der zu einer übermäßigen Anzahl an Follikeln führende Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, vermutet wird aber ein abnormales Androgensignal. Frühe antrale Follikel weisen eine hohe Zahl an Androgenrezeptoren auf, an denen Androgene und FSH synergistisch wirken. Dadurch werden vermehrt Follikel rekrutiert. Es scheint eine Korrelation zwischen Anzahl der Follikel, Serumtestosteron und Androstendionkonzentration bei den betroffenen Frauen zu geben (16). Bei anovulatorischen PCOS-Patientinnen stoppt das Follikelwachstum bei einem Follikeldurchmesser unter 10mm. Es kommt nicht zur Bildung eines dominanten Follikels. Neben dem hyperandrogenen Umfeld spielen auch Insulin und LH eine wichtige Rolle. Insulin verstärkt die Ansprechrate der Granulosazellen auf LH. In den Ovarien der hyperinsulinämischen Frauen mit PCOS zeigen die zum Stillstand gebrachten Follikel Zeichen einer vorzeitigen Luteinisierung (17). Die Granulosazellen der PCOS-Patientinnen scheinen eine selektive Insulinresistenz aufzuweisen, wobei der durch Insulin stimulierte Glukosemetabolismus gehemmt ist (18). Die Assoziation zwischen Hyperinsulinismus, Insulinresistenz und Anovulation bei den betroffenen Patientinnen führte zum Gebrauch von Insulinsensitizern wie beispielsweise Metformin als therapeutischer Ansatz zur Ovulationsinduktion (2).

### **2.2.3 Insulin**

Insulin spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese des PCOS. Es wirkt neben den klassischen Zielgeweben wie Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Leber auch auf das Ovar (2). Insulin stimuliert zusätzlich zu LH die Steroidhormonsynthese der Granulosa- und Thekazellen in den Ovarien. Die bei Patientinnen mit PCOS bestehende Hyperinsulinämie durch Insulinresistenz führt daher zur gesteigerten Androgenproduktion im Ovar. Zudem wirkt Insulin gemeinsam mit LH auf die Thekazellen und bewirkt eine zusätzliche Steigerung der Androgenproduktion (5).

Weiters hemmt Insulin die Synthese von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) in der Leber, welches für die Bindung von Testosteron verantwortlich ist. Ist das SHBG vermindert, resultiert daraus ein erhöhter Anteil von freiem, biologisch aktivem Testosteron. Durch die Hyperinsulinämie der PCOS-Patientinnen ist der Anteil von freiem Testosteron erhöht, während das Gesamttestosteron sich oft nur im oberen Normbereich bewegt oder nur leicht erhöht ist (19).

#### **2.2.4 Genetische Faktoren und Umwelteinflüsse**

Eine familiäre Häufung von PCOS-Patientinnen weist auf einen genetischen Hintergrund der Erkrankung hin. Zahlreiche Studien stellen die auffallende familiäre Häufung der Erkrankung fest, wobei auch männliche Familienmitglieder betroffen sind (20). Wahrscheinlich ist, dass das PCOS nicht auf der Störung eines einzelnen Gens beruht, das dem Vererbungsmuster der Mendelschen Regeln entspricht. Es wird vielmehr von einer polygenetischen Entstehung ausgegangen (21). Bisherige Studien evaluierten Gene, die die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse regulieren oder Ursache der Insulinresistenz sind (14). Als verantwortliche Gene konnten bisher das Gen CYP11a und das Gen Insulin VNTR (variables number tandem repeat) gefunden werden. CYP11a katalysiert den Beginn der Umwandlung von Cholesterin in Progesteron, was in Ovar und Nebennierenrinde stattfindet. Insulin VNTR spielt bei der Insulinexpression eine Rolle (22).

Kahsar-Miller et al. evaluierten in ihrer Studie Mütter und Schwestern von 93 PCOS-Patientinnen. Von den 78 Müttern und 50 Schwestern waren 35% der prämenopausalen Mütter und 40% der prämenopausalen Schwestern betroffen. Bei Einbindung postmenopausaler Frauen waren 24% der Mütter sowie 32% der Schwestern betroffen (23). Bei männlichen Verwandten wurde bei 19,7% der Verwandten von PCOS-Patienten frühzeitiger Haarverlust und vermehrte Körperbehaarung gefunden im Gegensatz zu 6,5% der Verwandten einer Kontrollgruppe (24).

Yildiz et al. untersuchten die Prävalenz der Insulinresistenz bei Familien von PCOS-Patientinnen in einer türkischen Population. Sie zeigten, dass Insulinresistenz und Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels häufiger bei Müttern, Schwestern und Brüdern von PCOS-Patienten vorkamen. Zudem zeigte ihre Studie, dass Mütter und Schwestern von PCOS-Patientinnen im Gegensatz zur Kontrollgruppe einen erhöhten Androgenlevel im Serum aufwiesen (25).

Noch nicht geklärt ist der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Entwicklung des PCOS. Bisher ist der Einfluss von Adipositas als Triggerfaktor für die Erkrankung bekannt (26).

Studien zeigten, dass erhöhte Bisphenol A-Level (BPA) bei PCOS-Patientinnen zu finden sind. Unabhängig vom Körpergewicht der Probandinnen wurden höhere Bisphenol A-Level assoziiert mit höheren Graden der Insulinresistenz, einer Steatosis hepatis, des freien Androgenindex und einer Entzündungsreaktion (27,28). Bisphenol A ist eine weitverbreitete industrielle Komponente, die zur Synthese von Polycarbonat-Kunststoffen verwendet wird. In Tierversuchen führt die Aussetzung von Bisphenol A gegenüber einem Fetus zu einem PCOS im Erwachsenenalter. Eine Interaktion zwischen Androgenen und BPA-Leveln wurde entdeckt (29).

Des Weiteren könnte die pränatale Androgenisierung des weiblichen Fetus verschiedene Zielgewebe zugunsten der Entwicklung eines PCOS im Erwachsenenalter bewirken („fetal programming“), trotz Normalisierung der Androgenlevel nach der Geburt (9,10). Studien zeigen, dass das übermäßige Ausgesetztsein von Androgenen dem Fetus der weiblichen Rhesusaffen eine Prädisposition ist für die spätere Entwicklung eines PCOS. Dabei werden die DNA-Methylierungsmuster im viszeralen Fettgewebe, und somit das Epigenom des weiblichen Fetus, geändert (30-32).

## **2.3 Zyklusstörungen und Anovulation**

Zyklusstörungen wie unregelmäßige Menstruation, Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe werden erstmals in der Adoleszenz diagnostiziert. Sie treten bei bis zu 75% der Patientinnen mit PCOS auf und sie können ein frühes klinisches Zeichen der Erkrankung sein (6). Wiederrum haben Frauen mit Oligo- oder Amenorrhoe ein ca. 90%-iges Risiko, dass bei ihnen ein PCOS diagnostiziert wird (33). Oligomenorrhoe ist definiert als ein Zyklus, der über mindestens 3 Monate länger als 35 Tage dauert. Eine Amenorrhoe liegt vor bei Auftreten von höchstens einem Zyklus in 6 Monaten, zwei Zyklen in einem Jahr oder beim vollständigen Ausbleiben der Menstruationsblutung. PCOS-Patientinnen mit ovulatorischer Dysfunktion haben jedoch nicht automatisch einen gestörten Zyklus. Daher ist die alleinige Anamnese zur Menstruation nicht ausreichend und die Ovulation wird durch Messungen des Serum-Progesterons während der Lutealphase bestimmt (34).

Anovulation oder Oligoovulation ist ebenfalls ein sehr häufig auftretendes Symptom bei Frauen mit PCOS. Als Grundursache für die Entwicklung der Anovulation bei diesen Frauen wird angenommen, dass die kleinen zahlreichen für das PCOS charakteristischen Follikel beteiligt sind. Der Überschuss an Androgenen fördert die Bildung von präantralen und kleinen antralen Follikeln, woraus wiederum eine erhöhte Konzentration des Anti-Müller-Hormons (AMH) und Östradiols (E2) resultiert. In weiterer Folge kommt es durch Entgegenwirkung des AMH und den negativen Feedback-Mechanismus durch Östradiol zur Herabsetzung der Aktivität des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH), das für die Follikelreifung vom Primordialfollikel bis zum Tertiärfollikel verantwortlich ist (6,35).

## **2.4 Biochemischer und klinischer Hyperandrogenismus**

Hyperandrogenismus als diagnostischer Parameter des PCOS spielt bei vielen Kriterien eine zentrale Rolle (3,6,33,36). Bei der Diagnosestellung muss auf ethnische Herkunft, Körpergewicht und Alter geachtet werden. Ein Hyperandrogenismus kann sich entweder klinisch und/oder biochemisch äußern.

### **2.4.1 Biochemischer Hyperandrogenismus**

Der biochemische Hyperandrogenismus wird durch Serum Gesamtestosteron (T), Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und dem daraus berechneten freien Androgen-Index ( $T/SHBG \times 100$ ) gemessen. Weitere Parameter, welche zur Beurteilung herangezogen werden sind Androstendion, Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) und Dihydrotestosteron. Die Bestimmung sollte am Morgen am Beginn des Zyklus durchgeführt werden. Erhöhte Androgenspiegel treten zu 60-80% bei PCOS-Patientinnen auf (2,6,35).

### **2.4.2 Klinischer Hyperandrogenismus**

Der klinische Hyperandrogenismus manifestiert sich durch Hirsutismus, Akne oder androgenetischer Alopezie. Eine Reduzierung des Androgen-Spiegels durch Gewichtsverlust, spezielle Androgen-senkende Medikamente, orale Kontrazeptiva oder Metformin bewirkt eine Verbesserung oder sogar das Verschwinden dieser Symptome (35).

#### **2.4.2.1 Hirsutismus**

Hirsutismus wird definiert als übermäßiges Wachstum von Terminalhaar in Androgen-abhängigen Arealen bei Frauen. Hirsutismus tritt bei ca. 60% (2) der Patientinnen auf und ist als eines der häufigsten Symptome ein guter Marker für Hyperandrogenismus. Es gibt jedoch deutliche ethnische Differenzen die berücksichtigt werden müssen. Zur Diagnosestellung wird der Ferriman-Gallwey-Score herangezogen. Neun Körperregionen sollen sowohl vom untersuchenden Arzt sowie auch von der Patientin selbst beurteilt werden, da durch kosmetische Verfahren wie Epilation oder Rasur eine genaue ärztliche Beurteilung oft nicht sicher möglich ist. Den Regionen können Werte zwischen 0 (keine übermäßige Behaarung) und 4 (extrem starke Behaarung) zugeordnet werden. In Mitteleuropa

liegt ein Hirsutismus bei einem Wert  $\geq 8$  vor. Der Ferriman-Gallwey-Score scheint nicht mit dem Androgenlevel zu korrelieren, da anscheinend die Reaktion der androgen-abhängigen Talgdrüsenfollikel auf Androgene sehr unterschiedlich ist (37,38).

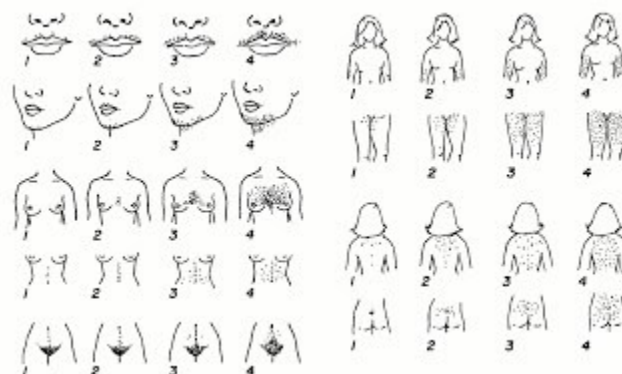


Abbildung 3: Ferriman-Gallwey-Score zur Messung des Hirsutismus (37)

Für das Haarwachstum spielt das Enzym 5- $\alpha$ -Reduktase eine wichtige Rolle, welches Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT), den potentesten Metaboliten umwandelt. Das Enzym 5- $\alpha$ -Reduktase hat zwei Subtypen: Typ 1 befindet sich in den Talgdrüsen und in der Haut des Schambereichs und Typ 2 in den Haarfollikeln, in der Kopfhaut und im Genitalbereich. Die unterschiedliche Aktivität der beiden Enzyme bestimmt die Variation der klinischen Ausprägung der Frauen mit Hyperandrogenismus. Es ist nachgewiesen, dass hirsute Frauen eine erhöhte Aktivität der 5- $\alpha$ -Reduktase in ihren Haarfollikeln haben. Die Aktivität wird getriggert durch Hyperandrogenismus, insulin-like-growth-factor (IGF) und Insulin (37).

### **2.4.2.2 Akne**

Akne ist eine weitere klinische Manifestation des Hyperandrogenismus. Sie tritt häufiger bei jungen Frauen auf und manifestiert sich mit Läsionen in Gesicht, Nacken, Rücken und Brustbereich. Androgene vergrößern nicht nur die Talgdrüsen und erhöhen ihre Talgproduktion, sondern sie verursachen auch eine gestörte Desquamation der epithelialen Follikelzellen. Dadurch entstehen die charakteristischen Komedone und in Kombination mit der Kolonialisierung des Follikels mit dem Bakterium *Propionibacterium acnes* auch eine Entzündung und fortschreitende Entwicklung von Papeln, Pusteln, Knoten, Zysten und Narben (37). Akne hat bei PCOS-Patientinnen eine Prävalenz von 23-35% im Gegensatz zu 12% in der Normalbevölkerung (39).

### **2.4.2.3 Androgenetische Alopezie (AGA)**

Die androgenetische Alopezie ist charakterisiert durch Haarverlust am Oberkopf. Durch ein erhöhtes 5- $\alpha$ -Reduktase-Level, eine höhere Konzentration von Androgenrezeptoren und ein niedrigeres Level vom Enzym Cytochrom p450 ist die anagene Phase verkürzt, wodurch sich die terminalen Follikel verkleinern und in Vellushaar umwandeln. (37) Die androgenetische Alopezie tritt mit einer Prävalenz von ca. 10% auf (6).

## **2.5 Sonographische Diagnostik**

Die veränderte Morphologie des Ovars wurde schon früh beschrieben und gibt dem Syndrom den Namen. 1721 berichtete der italienische Arzt Antonio Vallisnerie erstmals von einem PCOS-ähnlichem Krankheitsbild mit zystischen Ovarien bei übergewichtigen Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch. 1921 fanden die französischen Ärzte Achard und Thier eine Assoziation zwischen Hyperandrogenismus und Diabetes, die sie unter „Femmes à barbe diabétiques“

veröffentlichten (4). Fälschlicherweise handelt es sich jedoch nicht um „Zysten“, sondern vielmehr um antrale und präantrale Follikel, welche vermehrt vorkommen. Die Diagnostik der polyzystischen Ovarien (PCO) erfolgte lange operativ und seit den späten 1970er Jahren sonographisch (40-42). Die Verbesserung der Technik führte 2003 dazu, dass sonographisch polyzystische Ovarien Teil der Diagnosekriterien wurden (43). Das PCO ist gemäß den Rotterdam-Kriterien von 2003 definiert durch das Vorliegen von 12 oder mehr Follikeln mit einem Durchschnitt von 2-9 mm und/oder erhöhtem ovariellen Volumen (>10ml). Das Vorliegen dieser Veränderung auf einer Seite reicht aus, um ein PCO zu definieren (43). Diese Definition gilt nicht, falls Frauen orale Kontrazeptiva einnehmen. Bei Vorhandensein eines Corpus luteum, eines dominanten Follikels oder einer Asymmetrie muss die sonographische Untersuchung wiederholt werden. Bei insgesamt 20-30% der gesunden Bevölkerung konnten polyzystische Ovarien festgestellt werden, wobei die Prävalenz mit dem Alter abnimmt. In einer Studie wiesen nur 7,8% der gesunden Frauen über 35 Jahre polyzystische Ovarien auf im Gegensatz zu 21,6% in Frauen unter 35 Jahre (44). Geschätzt wird, dass 20% der Frauen mit polyzystischen Ovarien auch ein Polyzystisches Ovar Syndrom aufweisen und dass wiederum in 80-100% der Patientinnen mit PCOS sonographisch PCO nachweisbar sind (2,3). Durch den Fortschritt der Technik wird die Forderung nach Erneuerung der Ultraschallkriterien immer lauter (45-48). Die Anzahl der Follikel pro Ovar (FNPO) gilt laut der Studie von Christ et al. als die beste Möglichkeit ein PCOS zu prognostizieren. Falls die Bildqualität die FNPO nur eingeschränkt schätzen lässt, können das ovarielle Volumen (OV) sowie die Anzahl der Follikel pro einzeltem Querschnitt (FNPS) zur Unterstützung herangezogen werden (45). Eine kürzlich erschienene Studie empfiehlt die Kriterien für die Anzahl der Follikel pro Ovar auf  $\geq 25$  zu erhöhen. Falls mit älteren Ultraschallgeräten gearbeitet wird, sollte das ovarielle Volumen ( $\geq 10$ ml) zur Diagnosestellung verwendet werden (47). Die Untersuchung sollte generell transvaginal erfolgen, da die Diagnostik mit transabdominellem Ultraschall weniger aussagekräftig ist, vor allem bei übergewichtigen Patientinnen (2).

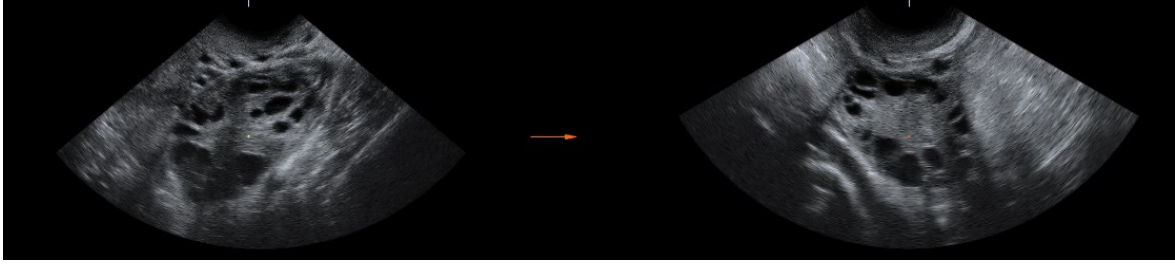


Abbildung 4: Polyzystisches Ovar im Ultraschall

## 2.6 Infertilität

Infertilität bei PCOS-Patientinnen ist bedingt durch anovulatorische Zyklen. Ursächlich ist ein Follikelarrest im antralen Stadium. Es kommt zur Anhäufung vieler kleiner Follikel mit signifikanten Abnormitäten. Eine vorzeitige Luteinisierung der Granulosazellen wird verursacht durch ovariellen Hyperandrogenismus. Eine parakrine Dysregulation der Wachstumsfaktoren zerstört das intrafollikuläre Umfeld und beeinträchtigt die zytoplasmatische und/oder nukleäre Reifung der Oozyten (7).

Die Prävalenz der Infertilität liegt mit 70% bei PCOS-Patientinnen deutlich über der der Kontrollgruppe mit 11%. 24% der PCOS-Patientinnen sind von dauerhafter Kinderlosigkeit betroffen im Gegensatz zu 16% in der Normalbevölkerung (49).

## 2.7 Komorbiditäten/assoziierte Probleme

### 2.7.1 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist definiert als das Vorhandensein von drei oder mehr der folgenden Kriterien:

- Hüftumfang > 88 cm
- Triglyceride  $\geq$  150 mg/dL
- HDL-Cholesterin < 50 mg/dL
- Blutdruck  $\geq$  130/85 mmHg
- Nüchternblutzucker  $\geq$  110 mg/dL (50)

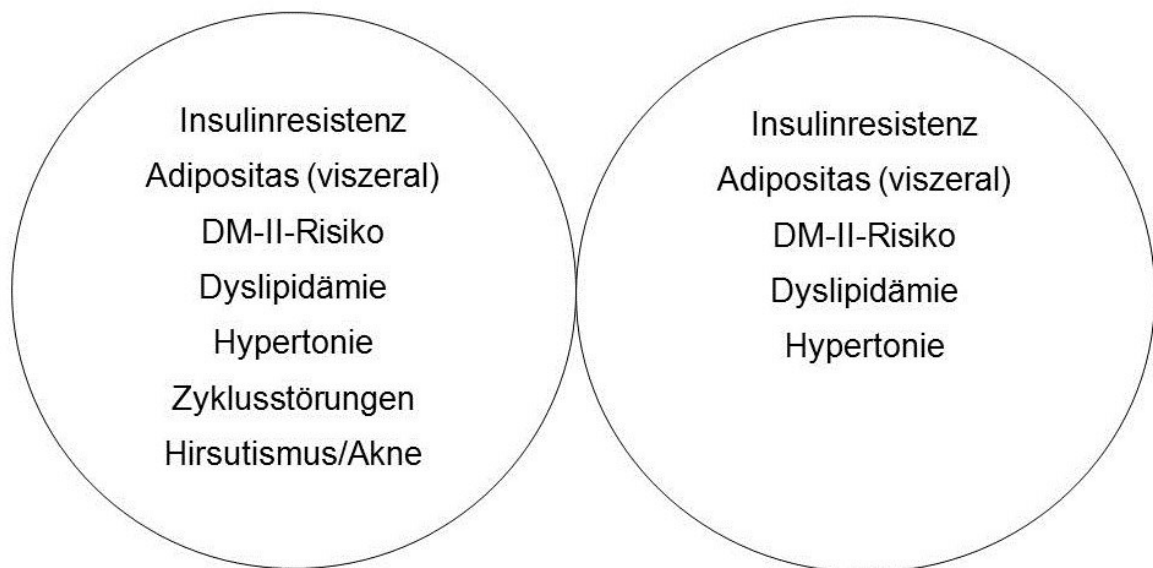


Abbildung 5: gemeinsame Kriterien des PCOS (links) und des metabolischen Syndroms (rechts)

Viele PCOS-Patientinnen weisen ein metabolisches Syndrom auf und haben auch ein erhöhtes Risiko ein solches zu entwickeln. Gemeinsam haben beide Erkrankungen als zentralen pathogenetischen Faktor die Insulinresistenz (14). Personen, die an einem metabolischen Syndrom leiden, haben ein erhöhtes

Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. Ein frühzeitiges Identifizieren der Hochrisiko-Patientinnen ist wichtig um ein drohendes metabolisches Syndrom sowie dessen Folgeerkrankungen vorherzusagen und auch entgegenzuwirken (51).

### **2.7.2 Adipositas**

Die Prävalenz der Adipositas bei PCOS-Patientinnen liegt zwischen 30% und 75%, wobei es in den USA bedeutend mehr adipöse PCOS-Patientinnen gibt als in Europa. Jedoch steigt auch hier der Anteil stark an. 28% aller adipösen Frauen weisen ein PCOS auf (52). Adipositas ist assoziiert mit Hyperandrogenismus, Insulinresistenz, Fertilitätsstörungen und Hyperinsulinismus. Es wurde eine erhöhte Rate an Menstruationsstörungen, anovulatorischer Infertilität und eine verminderte Ansprechrate für Infertilitätsbehandlungen beobachtet, sowie ein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt, Schwangerschaftsdiabetes und schwangerschafts-induzierte Hypertension. Der Hyperinsulinismus steht in Korrelation zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, wie beispielsweise Hypertonie und Typ-2-Diabetes (53,54).

Die Fettverteilung spielt eine besonders wichtige Rolle. Der überwiegende Teil der Patientinnen sind vom viszeralen Phänotyp. Viszerales Fett ist metabolisch aktiv und assoziiert mit Hyperinsulinismus. Erhöhte Androgenspiegel führen zur erhöhten Glukoseaufnahme. Dies fördert die Insulinresistenz, was wiederum das viszerale Fettdepot erhöht. Testosteron vermindert die Lipolyse im subkutanen Fett und fördert den Aufbau von Adipozyten. Dieser Mechanismus kann erklären, warum PCOS-Patientinnen, unabhängig von ihrem BMI, ein erhöhtes viszerales Fettdepot haben (53,54).

### 2.7.3 Insulinresistenz/ pathologische Glukosetoleranz/ Typ-2-Diabetes

Wie bereits erwähnt ist das PCOS mit Insulinresistenz und der daraus folgenden Hyperinsulinämie assoziiert. In der Studie von Legro et al. mit 254 PCOS-Patientinnen wurde beschrieben, dass die betroffenen Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine gestörte Glukosetoleranz (gGT) und Typ-2-Diabetes haben. Eine gestörte Glukosetoleranz trat in 31,1% und ein Typ-2-Diabetes in 7,5% auf, im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe mit 7,8% und 1,0% (55).

PCOS-Patientinnen können ihre Insulinresistenz lange Zeit kompensieren. In besonderen Situationen, die einen erhöhten Insulinbedarf erfordern, wie zum Beispiel die Schwangerschaft, manifestiert sich die Glukosetoleranzstörung. Hier äußert sich die gGT dann als Gestationsdiabetes. Ein weiteres Beispiel für erhöhten Insulinbedarf ist die Verabreichung von Glukokortikoiden. Besonders wichtig sind daher das frühzeitige Screening mittels oralem Glukosetoleranztest (OGTT) und Insulinbestimmung sowie eine frühzeitige Behandlung (52). Beim OGTT wird ein Nüchtern-Blutzucker bestimmt. Anschließend wird 75g Glukose in Wasser gelöst und oral verabreicht. Nach 60 und 120 Minuten wird erneut Blut abgenommen und der Glukosewert gemessen. Grenzwerte sind in Tabelle 2 dargestellt.

|             | Normal     | gGT          | Diabetes mellitus | Grenzwerte GDM |
|-------------|------------|--------------|-------------------|----------------|
| Nüchtern    | < 110mg/dl | 110-125mg/dl | ≥ 126mg/dl        | > 92 mg/dl     |
| 60 Minuten  | < 160mg/dl |              |                   | > 180 mg/dl    |
| 120 Minuten | < 140mg/dl | 140-199mg/dl | ≥ 200mg/dl        | > 153 mg/dl    |

Tabelle 2: OGTT Normwerte (venös)

## **2.7.4 Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln. Frühzeitig erhöhte klinische und subklinische Marker (endotheliale Dysfunktion, eingeschränkte Pulswellengeschwindigkeit, erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT), Plaques der A. carotis und erhöhte Verkalkung der koronaren Arterien) für Atherosklerose werden durch Adipositas gefördert (56). Die bei den betroffenen Patientinnen diagnostizierten Kalzifikationen der Koronararterien werden durch prädisponierende Faktoren (erhöhte Werte des Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (PAI-1), Hypertriglyzeridämie, erhöhtes VLDL (very low-density lipoprotein), LDL (low-density protein) und Cholesterin sowie ein erniedrigtes HDL (high-density lipoprotein) verursacht. Insulinresistenz und Hyperandrogenämie tragen wesentlich zu diesem ungünstigen Lipidprofil bei, wobei das Insulin mit seinem antilipolytischen Effekt durch die Insulinresistenz zusätzlich verstärkt wird. All diese Faktoren können eine koronare Herzkrankheit (KHK) verursachen und somit längerfristig die Morbidität und Mortalität der PCOS-Patientinnen erhöhen (14,57). In der Studie von Wild et al. wurden 786 PCOS-Patientinnen 31 Jahre nach Diagnosestellung erneut untersucht. Es konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes, Hypertonie, erhöhtes Plasmacholesterin und Übergewicht, jedoch kein signifikanter Unterschied in Mortalität und Morbidität aufgrund einer KHK festgestellt werden (58).

## **2.7.5 Thromboembolische Komplikationen**

Yildiz et. al zeigten in ihrer Studie, dass PCOS-Patientinnen eine signifikant erniedrigte globale fibrinolytische Kapazität (GFC) aufweisen, welche eine verminderte fibrinolytische Aktivität zur Folge hat. Dies kann mit einem gesteigerten Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen und die Bildung von Thrombosen einhergehen (57). Erhöhte Werte des PAI-1, erniedrigte Werte des gewebespezifischen Plasminogenaktivators (t-PA) oder beide können zu einer erniedrigten fibrinolytischen Aktivität und der Entstehung

von Thrombosen führen. Die häufig bei PCOS-Patientinnen auftretende Insulinresistenz führt zu einer Erhöhung des PAI-1, was die fibrinolytische Aktivität vermindern kann. Dies ist wiederum ein prädisponierender Faktor für die Bildung von Thrombosen. Eine Behandlung dieser Patientinnen mit Insulinsensitizern kann den PAI-1-Wert im Blut deutlich senken (59).

### **2.7.6 Psychische Beeinträchtigung**

Einige Studien berichteten, dass PCOS-Patientinnen vermehrt zu Depression, Angststörung, herabgesetztem Selbstbewusstsein, negativer Körperwahrnehmung oder psychosexueller Dysfunktion neigen. Häufig spielen Übergewicht, übermäßige Behaarung und Infertilität dabei eine Rolle. Der psychologische Aspekt muss im Rahmen eines PCOS bei Beurteilung und Management berücksichtigt werden (56). In einer Studie mit 115 PCOS-Patientinnen gaben 76,1% an, sich über die zukünftige Kinderlosigkeit große Sorgen zu machen. 51,3% berichteten über einen bestehenden Kinderwunsch. 50,4% aller befragten PCOS-Patientinnen wiesen keine Depression auf, 23,9% der Befragten wiesen eine milde bis moderate Depression auf (BDI 11-17), 25,2% eine schwere Depression (BDI  $\geq$  18). Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein psychologisches Testverfahren, das die Schwere depressiver Symptomatik im klinischen Bereich erfasst. Des Weiteren zeigte die Studie, dass alle befragten Patientinnen niedrigere Werte bezüglich der Lebensqualität hatten und häufiger emotionalem Stress ausgesetzt waren. Das PCOS stellt daher einen ernstzunehmenden Risikofaktor für psychosoziale und emotionale Probleme dar (60).

### **2.7.7 Karzinomrisiko**

PCOS-Patientinnen haben ein 2,7-fach erhöhtes Risiko ein Endometriumkarzinom zu entwickeln (7). Eine Hauptursache für diese Entwicklung ist die verlängerte Stimulation des Endometriums durch Östrogen, verursacht durch Anovulation. Zusätzlich fehlt die durch Progesteron induzierte Hemmung der Proliferation und die sekretorische Umwandlung des Endometriums nach erfolgter Ovulation (61,62).

Bei einigen PCOS-Patientinnen besteht zudem ein erhöhtes Risiko ein Ovarialkarzinom zu entwickeln. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva wirkt über die Gonadotropinsuppression einem Ovarialkarzinom jedoch protektiv entgegen (63).

Scheinbar gibt es keine Assoziation zwischen dem PCOS und der Entwicklung eines Mammakarzinoms (64).

Für eine Assoziation zwischen dem PCOS und einem Vaginal-, Vulva-, Zervikalkarzinom oder einem uterinen Leiomyosarkom ist die Datenlage für eine Evaluation bisher noch unzureichend (65).

## **2.8 Vitamin D**

Studien zeigen eine Assoziation zwischen Vitamin D-Level und verschiedenen PCOS-Symptomen, wie Insulinresistenz, Infertilität, Hirsutismus oder dem metabolischen Syndrom (66-68). In der Studie von Wehr et al. wiesen 72,8% der PCOS-Patientinnen ein Vitamin D-Defizit auf (69). In einer anderen Studie zeigten sie, dass die Supplementierung von Vitamin D einen positiven Effekt auf den Glukosemetabolismus und den Menstruationszyklus hat (70). Diese Annahme wird unterstützt von der Tatsache, dass das Vitamin D-Rezeptor Gen mehr als 3% des menschlichen Genoms reguliert, inklusive Genen die für den Glukosemetabolismus wichtig sind (71,72). Vitamin D-Rezeptoren sind in verschiedenen Geweben zu finden, wie beispielsweise Skelett, Nebenschilddrüse und Ovar (73). Ardabili et al. konnten in ihrer Studie mit 50 PCOS-Patientinnen mit Vitamin D-Defizit jedoch keinen Effekt einer Vitamin D-Supplementierung auf die

Insulinsensitivität oder Insulinresistenz zeigen (74). Auf diesem Gebiet sind noch weitere große Studien nötig, um den Effekt einer Vitamin D-Supplementierung bei PCOS-Patientinnen vollständig zu verstehen (75).

## **2.9 Anti-Müller-Hormon (AMH)**

Der Einsatz des Anti-Müller-Hormons (AMH) im Serum zur Diagnose von PCOS-Patientinnen wird kontrovers diskutiert (76). Der AMH-Spiegel im Serum bei Frauen mit Hyperandrogenismus oder Oligo-Anovulation kann auf ein PCOS hindeuten, wenn keine zuverlässigen Ultraschalldaten oder typische klinische und labortechnische Ergebnisse vorhanden sind (77). Das AMH gehört zur Familie der Transforming growth-factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Es reduziert die Sensitivität des Follikels gegenüber FSH und limitiert den Übergang vom Primordialfollikel zum wachsenden Follikel. In der Studie von Saikumar et al. war das Serum AMH-Level 2-fach höher bei PCOS-Patientinnen im Gegensatz zur gesunden Population. Die Studienergebnisse zeigen weiter, dass das AMH ein potentieller Marker für die nicht-wachsenden Follikel ist (78). Sahmay et al. zeigten in einer anderen Studie, dass die höchsten AMH-Level bei PCOS-Patientinnen gefunden wurden, die alle drei Hauptkriterien für PCOS aufwiesen. AMH-Spiegel korrelieren gut mit der Morphologie des Ovars (79).

## **2.10 PCOS und Kinderwunsch**

Das PCOS zählt zu den häufigsten Ursachen für funktionelle Sterilität bei Frauen im gebärfähigen Alter. Sie müssen daher vermehrt reproduktive Maßnahmen in Anspruch nehmen, die wiederum Komplikationen mit sich bringen.

24% der PCOS-Patientinnen sind von dauerhafter Kinderlosigkeit betroffen, im Gegensatz zu 16% der Normalbevölkerung (49). Die Gesundheit der Patientinnen sollte vor der Konzeption durch Lifestyle-Änderung, Verminderung des BMI, falls dieser erhöht ist und ausreichend Vitamin-Zufuhr verbessert werden (33).

Die Therapie der Infertilität bei PCOS-Patientinnen beinhaltet neben Lifestyle-Modifikationen die Gabe von Medikamenten zur Ovulationsinduktion. Die medikamentöse Therapie der Wahl der Infertilität bei PCOS-Patientinnen ist die Gabe von Clomifen. Second-line Therapie ist die Gabe von exogenen Gonadotropinen allein oder in Kombination mit intrauteriner Insemination. Laparoscopic ovarian drilling (LOD) gehört ebenfalls zur second-line Therapie und wird vor allem bei Patientinnen mit geplanter Laparoskopie eingesetzt. An dritter Stelle steht die assistierte Reproduktionstechnik (ART), zu denen folgendes zählt: In-Vitro-Fertilisation (IVF), intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und In-Vitro-Maturation (IVM). Dies sollte die erste Wahl bei bilateraler tubarer Obstruktion und/oder pathologischen Veränderungen der Spermien sein (80).

Tritt eine Schwangerschaft ein, kommt es bei PCOS-Patientinnen vermehrt zu Schwangerschaftskomplikationen. Die betroffenen Patientinnen sollten während ihrer Schwangerschaft engmaschig kontrolliert und begleitet werden, da sie ein erhöhtes Risiko für Gestationsdiabetes (GDM), Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH), Präeklampsie und Frühgeburten haben (81). Des Weiteren sind die neugeborenen Kinder häufiger small-for-gestational-age (SGA) und large-for-gestational-age (LGA) und es besteht eine Korrelation zwischen dem PCOS und einer Entbindung per Sectio caesarea, postpartalem Aufenthalt auf einer neonatalen Intensivstation sowie einer erhöhten perinatalen Mortalität (82,83).

### 3 Behandlungsarten und reproduktives Outcome

Die folgende Abbildung gibt einen kurzen Überblick über die Strategien zur Ovulationsauslösung bei PCOS-Patientinnen und Kinderwunsch:

| Body-Mass-Index < 30kg/m <sup>2</sup>   | Body-Mass-Index > 30kg/m <sup>2</sup>  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clomifen</li> <li>• bei persistierender LH-Hypersekretion: LOD</li> <li>• bei Clomifen-Resistenz: Gonadotropine</li> <li>• IVF, evtl. nach einer IVM von unreifen Oozyten</li> <li>• bei Insulinresistenz: siehe Therapie BMI &gt; 30</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsregulation und Lifestyle-Modifikation</li> <li>• Metformin</li> <li>• Kombination von Clomifen und Metformin</li> <li>• bei Clomifen-Resistenz: Kombination von Gonadotropinen und Metformin</li> <li>• IVF, evtl. in Kombination mit Metformin</li> <li>• IVM</li> </ul> |

Abbildung 6: Ovulationsinduktion bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch (171)

Der obigen Abbildung ist zu entnehmen, dass bei adipösen PCOS-Patientinnen zuerst eine Gewichtsreduktion angestrebt wird, da ein Gewichtsverlust von nur 5% schon zur Normalisierung von Menstruationszyklen und Ovulation führen kann (84). Clomifen wird als first-line Therapie normalgewichtigen PCOS-Patientinnen angewandt, da Clomifen bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> deutlich erniedrigte Erfolgsraten zeigte (85). LOD wird als second-line Therapie angewendet (86). Den nächsten Schritt stellt die IVF dar, wenn vorherige Behandlungen mit Clomifen, Gonadotropinen oder Letrozol nicht erfolgreich waren (36). Weiters ist IVF die erste Wahl bei bilateraler tubarer Obstruktion und/oder pathologischen Veränderungen der Spermien (80).

### **3.1 Gewichtsregulation und Lifestyle-Modifikation**

Adipositas ist weit verbreitet bei PCOS-Patientinnen und spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der metabolischen, endokrinologischen und reproduktiven Störungen des Syndroms. Adipositas ist assoziiert mit Anovulation, Fehlgeburten oder späte Schwangerschaftskomplikationen wie beispielsweise Präeklampsie oder Schwangerschaftsdiabetes. Gewichtsverlust verbessert die endokrine Hormonlage und die Wahrscheinlichkeit, dass es zu Ovulationen oder dem Eintreten einer Schwangerschaft kommt. Schon 5% Verlust des ursprünglichen Gewichtes kann zur Normalisierung von Menstruationszyklen und Ovulation führen. Zur Lifestyle-Modifikation zählen Diät, Bewegung und Verhaltensänderung. Es ist die first-line Therapie für alle übergewichtigen und adipösen Patientinnen mit PCOS. Die Behandlung muss vor der konzeptionellen Phase stattfinden und nicht gemeinsam mit der reproduktiven Therapie. Die optimale Diät sowie Ausmaß und Art der Bewegung sind derzeit noch unbekannt (87-89).

### **3.2 Medikamentöse Behandlung**

#### **3.2.1 Insulinsensitizer**

##### **3.2.1.1 Metformin**

Metformin gehört zur Gruppe der Biguanide und wird als orales Antidiabetikum bei Typ-2-Diabetes verwendet. Velazquez et al. untersuchten 1994 die Auswirkungen von Metformin bei 26 adipösen PCOS-Patientinnen. Erforscht wurde die Rolle der Insulinresistenz in der Pathogenese des PCOS. Es stellte sich heraus, dass es nach 6 Monaten zu einer signifikanten Reduktion der zirkulierenden Androgene sowie einer Gewichtsreduktion kam. Zusätzlich bewirkte Metformin eine Normalisierung der Menstruation und der ovulatorischen Zyklen (90). Die Senkung von Glukose ist die Hauptaufgabe von Metformin. Durch Metformin wird die Anzahl der Rezeptoren erhöht, ohne gleichzeitige Erhöhung der Insulinsekretion. Metformin verbessert auch die Glukoseabsorption. Daher verbessert die

Behandlung auch Insulinsensitivität und Hyperandrogenismus, steigert die SHBG-Konzentration, vermindert die LH-Konzentration, stimuliert die Glukoneogenese und hemmt die Glykogenolyse in der Leber. Metformin vermindert das Gesamttestosteron und erhöht die SHBG-Konzentration, was zu einer Abnahme des freien Testosteronindex führt (91). Metformin hat keinen Einfluss auf den BMI der Patientinnen (92), verbessert aber Hirsutismus und Akne und induziert normale Menstruationszyklen (93). Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitverlust oder einem metallischen Geschmack im Mund bessern sich bei Reduzieren der Dosis oder Einnahme des Medikaments zu einer Mahlzeit. Die gefährlichste, jedoch relativ selten auftretende Nebenwirkung ist eine Laktatazidose (91,94). Bei PCOS-Patientinnen wird Metformin häufig in Kombination mit Clomifen zur Ovulationsinduktion verwendet (95). Hier konnten höhere Ovulationsraten der Kombination Metformin und Clomifen beobachtet werden, im Gegensatz zur alleinigen Therapie mit Metformin (76% zu 46% bei alleiniger Therapie) (96). In einer Studie von Legro et al. wurde die Behandlung mit Metformin, Clomifen oder die Kombination beider Medikamente verglichen. Die Konzeptionsrate war bei der Behandlung mit Metformin (21,7%) deutlich niedriger als in der Clomifen-Gruppe (39,5%) oder der Kombination aus Clomifen und Metformin (46,0%). Die Lebendgeburtenrate bei der alleinigen Therapie mit Metformin betrug 7,2% im Gegensatz zur Therapie mit Clomifen allein (22,5%) oder der Kombinationstherapie (26,8%). Die Behandlung mit Clomifen ist somit erfolgreicher als mit Metformin, obwohl multiple Schwangerschaften eine Komplikation darstellen (6,0% bei Clomifen, 0% bei Metformin und 3,1% bei der Kombinationstherapie) (85). Eine Vorbehandlung mit Metformin bei Clomifen-resistenten PCOS-Patientinnen verbessert die Effektivität der Clomifen-Behandlung (97). Bei der Konzeption durch Metformin-Therapie ist das Auftreten eines Gestationsdiabetes reduziert (52,98) sowie die Rate von Spontanaborten im ersten Trimester der Schwangerschaft (99,100). Metformin kann während der Schwangerschaft eingenommen werden, da die Nebenwirkungen gering sind und die Vorteile überwiegen (94). Jedoch ist es bisher nur als off-label Medikament bei der Behandlung eines PCOS in Gebrauch (101). Vanky et al. kommen in ihrer Studie zur Conclusio, dass Metformin zur Prävention von Schwangerschaftskomplikationen ab der Hälfte der Schwangerschaft eine sichere und günstige Therapieoption darstellt (94).

### 3.2.1.2 Thiazolidindione

Andere verwendete Insulinsensitizer sind Thiazolidindione wie Rosiglitazon und Pioglitazon. Ihr Wirkmechanismus ist die Erhöhung der Muskelkapazität zur Glukosemetabolisierung, was zur Reduktion der Insulinresistenz führt. Die tägliche Gabe von 8mg Rosiglitazon zeigte eine Verbesserung der spontanen und Clomifen-induzierten Ovulation bei PCOS-Patientinnen mit einem BMI von 35.5-38.5 kg/m<sup>2</sup>. Pioglitazon scheint die gleiche Auswirkung zu haben, allerdings existieren derzeit nur wenige Studien darüber. Die Sicherheit des Fetus bei Gabe dieser Medikamente wurde noch nicht bewiesen. Daher sollte die Medikation bei Eintreten einer Schwangerschaft möglichst bald abgesetzt werden (91).

### 3.2.2 Clomifen

Clomifen ist ein selektiver Östrogenrezeptorantagonist. Es greift über ein negatives Feedback in den Signalweg von Östrogen ein und erhöht die Verfügbarkeit von FSH. Eine FSH-Erhöhung führt zum Follikelwachstum, gefolgt von einem LH-Peak und einer Ovulation. Clomifen ist indiziert bei anovulatorischen PCOS-Patientinnen. Der Clomifeneinsatz wird limitiert von einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> und erhöhtem Alter (42). Legro et al. zeigten deutliche Unterschiede der Schwangerschaftsraten bei Patientinnen mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> im Gegensatz zu Patientinnen mit einem BMI < 30kg/m<sup>2</sup> (85). Gegeben wird eine Dosis von 50-150mg täglich über 5 Tage ab dem 2. oder 5. Tag eines Progesteron-induzierten oder spontanen Zyklus, beginnend mit 50mg. Bei bestehender Anovulation wird bis zu 150mg pro Tag gesteigert. Eine Patientin ist Clomifen-resistent, wenn selbst bei 150mg täglich keine Ovulation erzielt werden kann. Von einem Clomifenversagen wird gesprochen, wenn nach 6 ovulatorischen Zyklen noch immer keine Schwangerschaft eingetreten ist (102). Clomifen induziert eine Ovulation bei 70-90% der PCOS-Patientinnen, wobei die Schwangerschaftsrate bei 30-40% pro ovulatorischem Zyklus liegt. Diese unterschiedlichen Ergebnisse entstehen aufgrund der antiöstrogenen Effekte von Clomifen (103). Um die Rate an Mehrlingen zu senken, ist eine intensive

sonographische Kontrolle während der Stimulation unabdingbar. Das Auftreten eines OHSS ist selten (88,89). Clomifen ist eine der first-line Behandlungen zur Ovulationsinduktion bei PCOS-Patientinnen (104).

### **3.2.3 Gonadotropine**

Die Gabe von exogenen Gonadotropinen ist eine alternative Therapiemöglichkeit bei vorliegender Clomifenresistenz von PCOS-Patientinnen (91). Sie bewirken eine Ovulationsinduktion. Gonadotropine erwirken keinen peripheren antiöstrogenen Effekt wie Clomifen, dafür aber eine multiple Follikelentwicklung. Mittels low-dose Therapie liegt das Risiko für eine multiple Schwangerschaft bei <6% (105) und für OHSS bei <1%, bei der hochdosierten konventionellen Therapie jedoch bei 36% für eine multiple Schwangerschaft und 4% für das Auftreten eines OHSS (89). Eine FSH-Behandlung ist teuer, zeitaufwendig und erfordert ein verstärktes Monitoring der Patientin. Das OHSS wird ausgelöst durch eine hCG-vermittelte Produktion von vasoaktiven Mediatoren nach Gonadotropin-induzierter Entwicklung von multiplen Follikeln (106). Die übliche FSH-Dosis liegt bei 150 IU (international Units) pro Tag. Es wird reduziert auf 37.5-75 IU pro Tag bei PCOS-Patientinnen, um das Risiko eines OHSS zu mindern. Es werden maximal 6 Zyklen verabreicht. Es gibt zwei Hauptprotokolle zur Infertilitätsbehandlung bei einem PCOS: das step-up und das step-down Protokoll (89). Das step-up Protokoll beginnt mit einer minimalen Dosis, die bei fehlender Follikelreaktion gesteigert wird. Kontrolliert wird dies via Ultraschall. Die FSH-Gabe wird stufenweise gesteigert bis zum Erreichen der FSH-Schwelle für das Follikelwachstum. Überschreitet man die Schwelle, kommt es zur polyfollikulären Entwicklung. Die Behandlungsdauer liegt normalerweise bei 7-14 Tagen. Das step-down Protokoll beginnt mit der maximal empfohlenen Dosis und wird immer um 50% reduziert, sobald eine Follikelreaktion beobachtet wird. Neue Studien zeigten eine größere Patientensicherheit bei Verwendung des step-up Protokolls (107). Eine Studie zeigt beinahe 70% ovulatorische Zyklen, Schwangerschaften in 20% und eine 5,7%-ige Reduktion von multiplen Schwangerschaften (108).

### **3.2.3.1 Gonadotropine und intrauterine Insemination**

Eine weitere Möglichkeit ist die intrauterine Insemination (IUI) nach vorheriger Gonadotropingabe. Eine IUI wird erwogen bei PCOS-Patientinnen mit zusätzlichem male factor oder wenn eine Konzeption trotz erfolgreicher Ovulationsinduktion nicht eingetreten ist (89). Eine zweifache Insemination zeigte keinen signifikanten Vorteil bezüglich Schwangerschaftsrate in Gegensatz zur einfachen Insemination (109). Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus reicht von 11% bis zu 20% und multiple Schwangerschaften treten in 11% bis zu 36% (110-112) ein.

### **3.2.4 Glukokortikoide**

Manche PCOS-Patientinnen haben erhöhte NNR-Androgen-Konzentrationen. Glukokortikoide senken diese Androgene und können somit zur Therapie eingesetzt werden. (113) Eine niedrige Dosis Dexamethason (0.25-0.5mg) vor dem Schlafen gehen kann gegeben werden. In einer Studie mit 230 PCOS-Patientinnen, bei denen es während der Therapie mit 200mg Clomifen über 5 Tage zu keiner Ovulation kam, wurde 2mg Dexamethason vom 5.-14. Tag hinzugegeben. Eine höhere Ovulations- und Schwangerschaftsrate wurde beschrieben (114). Von einer längeren Gabe ist allerdings, wegen ihrer Nebenwirkungen unter anderem auch auf die Insulinsensitivität, abzusehen (42).

### **3.2.5 Aromatasehemmer**

Selektive Aromataseinhibitoren wie Anastrozol und Letrozol werden zur Ovulationsinduktion verwendet und sind reversibel, hochpotent und haben eine Halbwertszeit von nur ca. 48 Stunden. In-vitro Studien zeigten, dass Letrozol potenter ist und höhere Plasmalevel aufweist als Anastrozol. Daher wird meist Letrozol verwendet (115). Letrozol ist ein Aromataseinhibitor der 3. Generation

und hemmt die Östrogenproduktion in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHA), was eine Erhöhung der GnRH- und FSH-Konzentration zur Folge hat (91). Folglich wird das Ovar vermehrt durch FSH stimuliert, was ein besseres Follikelwachstum und eine bessere Follikelentwicklung zur Folge hat. Androgene, die normalerweise zu Östrogen umgewandelt werden sollten, häufen sich im Ovar an und verstärken dabei die Sensitivität der Follikel gegenüber FSH (116). Neue Studien zeigten allerdings ein steigendes Risiko für angeborene Herzerkrankungen und Skelettmalformationen bei Neugeborenen mit Letrozol (117). Auch die Behandlung mit Aromataseinhibitoren birgt ein Risiko für multiple Schwangerschaften (118).

### **3.3 Laparoskopisches ovarian drilling (LOD)**

Das LOD ist eine second-line Behandlung und wird meist im Rahmen einer explorativen Laparoskopie durchgeführt. Das Grundprinzip des Verfahrens wurde erstmals für die Behandlung der Infertilität bei PCOS-Patientinnen von Stein und Leventhal 1935 angewendet. Damals wurde ein Großteil des ovariellen Gewebes entfernt („Keilresektion“, „ovarian wedge resection“). Die niedrigere intraovarielle Androgenkonzentration sollte den Menstruationszyklus normalisieren und zu einer Ovulation führen. Das heutige LOD ist ein weniger invasives Verfahren (86). Es besteht aus einem bilateralen laparoskopischen ovariellen chirurgischen Eingriff mit einem monopolaren Elektrokauter (Diathermie). Das Ovar wird mehrmals kontrolliert perforiert. Die Durchführung mit einem Laser stellt eine Alternative dar. Beide Instrumente erwirken ähnliche Resultate (89). LOD scheint effektiver bei Patientinnen mit hohen LH-Werten zu sein. Nach dem Eingriff kommt es zur signifikanten Reduktion von LH und Androgenen (114). Der Wirkmechanismus ist bisher noch nicht ganz erforscht, jedoch wird angenommen, dass es durch die Zerstörung von ovariellen Androgen-produzierenden Thekazellen zu einer lokalen und systemischen Reduzierung der Androgenlevel kommt und dies wiederum zu Follikelwachstum und Ovulation führt (86). LOD als alleinige Therapie ist bei 50% der Patientinnen erfolgreich und assoziiert mit einer geringeren Anzahl an multiplen Schwangerschaften im Gegensatz zur Behandlung mit Gonadotropinen

(89). In der Studie von Amer et al. kam es bei der Therapie mittels LOD in 80% zu einer Ovulation und in 60-80% zu einer Schwangerschaft (119). Der Eingriff bewirkt eine Regulierung der Menstruation bei 63-85% der Frauen und die positiven Aspekte scheinen bei vielen Frauen über mehrere Jahre anzuhalten (120). Ein schlechteres Outcome zeigen Patientinnen mit einem BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>, biochemischer Hyperandrogenismus mit einem Testosteronwert  $\geq 4,5$  nmol/L im Serum, Dauer der Infertilität > 3 Jahre sowie eine LH/FSH-Ratio < 2.0 (86).

### **3.4 In-Vitro-Fertilisierung (IVF), Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und In-Vitro-Maturation (IVM)**

Die In-Vitro-Fertilisierung (IVF) und Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) stellen den nächsten Schritt dar, wenn vorherige Behandlungen mit Clomifen, Gonadotropinen oder Letrozol nicht erfolgreich waren (36). PCOS-Patientinnen sind charakterisiert durch anovulatorische Zyklen, die normalerweise keine Indikationen zur IVF/ICSI sind. IVF und ICSI sind die Therapie der Wahl bei Begleiterkrankungen von Frauen (schwere Endometriose, tubare Obstruktion, etc.) und Männern (male factor), die die Effektivität anderer Behandlungsarten reduzieren. Die Anzahl der im Rahmen von Punktionen gewonnenen Oozyten bei PCOS-Patientinnen ist zwar erhöht, jedoch sind viele davon unreif (121). IVF/ICSI erlaubt den Transfer eines einzigen Embryos, was das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft signifikant reduziert (122). Ebenfalls möglich ist die Kryokonservierung aller Embryonen und der Transfer in einem späteren Zyklus mit Stimulation des Endometriums, jedoch nicht des Ovars. Dies findet vor allem beim Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) Anwendung, welches zu den schwerwiegendsten Komplikationen der ovariellen Stimulation zählt (42). Es gibt bisher noch keine Möglichkeit ein Auftreten völlig zu verhindern, jedoch kann durch eine kontrollierte Stimulation sowie ein korrektes Monitoring der Patientinnen während der Behandlung dem Auftreten und der Schwere der Symptomatik präventiv entgegengewirkt werden (91). Eine Metaanalyse von 2006 zeigte, dass PCOS-Patientinnen, die während einer IVF-Behandlung mit GnRH-Agonisten in Kombination mit Gonadotropinen stimuliert wurden, ein besseres

Outcome bezüglich Konzeptionsrate, Lebendgeburtrate und Fehlgeburtrate hatten, im Gegensatz zu den Patientinnen, die mit Gonadotropinen allein stimuliert wurden (121). Bei der IVF/ICSI-Behandlung von PCOS-Patientinnen kommt es im Vergleich zu Patientinnen ohne PCOS aufgrund der Komplikationen vermehrt zu Zyklusabbrüchen (12,8% im Gegensatz zu 4,1%) (121). Die Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate nach IVF/ICSI scheint trotz der vermehrten Komplikationen und verminderten Qualität der Oozyten bei PCOS-Patientinnen gleich hoch zu sein wie bei gesunden Patientinnen (91,121)

Die In-Vitro-Maturation (IVM) stellt eine komplikationsärmere Alternative dar. Dabei werden die Oozyten aus minimal stimulierten Ovarien entnommen. Bei IVM besteht jedoch eine niedrigere Erfolgsrate als bei IVF/ICSI. Gremeau et al. beschrieben eine Implantationsrate von 19,4% in der IVF-Gruppe im Gegensatz zu 12,9% in der IVM-Gruppe. Auch die Schwangerschaftsrate war bei der IVF mit 50,5% deutlich höher als bei der IVM (19,6%). Zuletzt hob sich auch die Lebendgeburtrate deutlich ab mit 44,3% bei IVF gegenüber 16,5% bei IVM (123).

### **3.5 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)**

Das OHSS ist eine lebensbedrohliche Komplikation bei ovarieller Stimulation. Die beiden Hauptformen sind frühes und spätes OHSS, klassifiziert je nach zeitlichem Eintreten. Das frühe OHSS wird durch exogenes hCG induziert, verabreicht für das finale Heranreifen der Oocyte und tritt normalerweise 3-7 Tage nach Verabreichung auf. Das späte OHSS tritt 12-17 Tage nach hCG-Gabe auf, getriggert durch das von der implantierten Blastozyste produzierte endogene hCG. Eine weitere Klassifikation teilt das OHSS in eine leichte, moderate und schwere Form, abhängig von der Schwere der Symptomatik. Patientinnen mit leichtem OHSS können ambulant betreut werden, das moderate OHSS erfordert ein sorgfältiges Monitoring, während die schwere Form kritisch oder sogar lebensbedrohlich sein kann. Letzteres ist charakterisiert durch einen Aszites und mindestens zwei der folgenden Kriterien: vergrößerte Ovarien (> 100 mm im Durchmesser), Hämatokrit > 45%, Leukozyten > 15.000/mm<sup>3</sup>, Hydrothorax, Dyspnoe, Oligurie oder abnormale Leberfunktionstests. Eine intensivmedizinische

Betreuung kann in schweren Fällen erforderlich sein. Die Prävalenz eines schweren OHSS bei Hochrisikopatientinnen nach IVF reicht von 10% bis zu 38%, wobei diese große Varianz der Prävalenz auf das Fehlen von universell festgelegten Kriterien zur Diagnose und Klassifikation zurückzuführen ist (124). Swanten et al. beschrieben in ihrer Studie ein Risiko von 15,5% bei PCOS-Patientinnen nach IVF ein OHSS zu entwickeln im Gegensatz zu 2,8% bei Frauen mit normalen Ovarien. Frauen, die insgesamt > 20 antrale Follikel aufweisen (total antral follicle count (tAFC)) haben ein höheres Risiko ein OHSS zu entwickeln (125,126). Es kann jedoch auch nach ovarieller Stimulation mit Clomifen (127) oder auch bei Eintreten einer spontanen Schwangerschaft entstehen (128). Jedoch haben PCOS-Patientinnen ein höheres OHSS-Risiko per se (129). Zur Prävention eines OHSS kamen bisher der Zyklusabbruch bzw. das „coasting“ zur Anwendung, wobei die FSH-Stimulation ausgesetzt wird und unter Herabregulation der LH-Rezeptoren abgewartet wird, bis der Östradiol-Wert <3000pg/ml fällt (130). Das „coasting“ scheint das Risiko ein OHSS zu entwickeln zu senken ohne das Schwangerschaftsoutcome des Zyklus der ART negativ zu beeinträchtigen (131,132). Des Weiteren wurden die Gabe von Makromolekülen wie Albumin oder die Kryokonservierung von Oozyte oder Embryo angewendet. Trotz dieser Verfahren ist das OHSS noch nicht vollständig verschwunden. Die Gabe von Cabergolin könnte eine neue Prävention und Behandlung sein. Die tägliche Gabe von 0,5 mg des Dopaminagonisten scheint das Risiko ein OHSS bei Hochrisiko-Patientinnen zu reduzieren, besonders das des moderaten OHSS. Cabergolin schützt vor der Zunahme der vaskulären Permeabilität, was ein wesentlicher Bestandteil der Pathophysiologie ist (133,134). Auch konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Einnahme der Medikation die Schwere des OHSS senken kann (135). Der Einsatz von Cabergolin beeinflusst weder das Schwangerschaftsoutcome noch besteht ein Risiko für andere nachteilige Effekte. Jedoch sind der positive Aspekt sowie die Nebenwirkungen noch nicht ausreichend erforscht und weitere große Studien sind dazu erforderlich (136).

## **3.6 Behandlungsmaßnahmen bei Patientinnen ohne Kinderwunsch**

### **3.6.1 Orale Kontrazeptiva**

Bei Frauen ohne Kinderwunsch können orale Kontrazeptiva zur Behandlung eingesetzt werden. Sie führen zu regelmäßigeren Menstruationszyklen, senken das Risiko einer endometrialen Hyperplasie und verbessern Akne und Hirsutismus (137). Diese Wirkung beruht auf einem negativen Feedbackmechanismus auf die LH-Sekretion, was zu einer reduzierten ovariellen Androgensynthese führt. Sie erhöhen außerdem die hepatische SHBG-Produktion und senken somit die frei zirkulierenden Androgene. Des Weiteren reduzieren sie die Androgensekretion aus der Nebenniere und führen zur Hemmung der peripheren Konversion von Testosteron zu Dihydrotestosteron und die Bindung von Dihydrotestosteron an Androgenrezeptoren (88).

### **3.6.2 Antiandrogene**

Cyproteronacetat (CPA) ist ein Gestagen mit antiandrogener Wirkung. Es verhindert über kompetitive Hemmung die Bindung von Testosteron und 5- $\alpha$ -Dihydrotestosteron an den Androgenrezeptor. Diese Therapie verbessert Hirsutismus und Akne, ist bei PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch allerdings keine Option (113). Weitere antiandrogen wirksame Substanzen, wie Spironolacton oder Flutamid wirken wie CPA über die kompetitive Hemmung der Androgen-bindenden Rezeptoren oder durch Senken der Androgenproduktion. Spironolacton ist ein Aldosteron-Antagonist und ein Dosis-abhängiger kompetitiver Hemmer des Androgenrezeptors. Es kann unter anderem die Aktivität der 5- $\alpha$ -Reduktase hemmen. Spironolacton hat moderate antiandrogene Eigenschaften, wenn es in hohen Dosen (100-200 mg täglich) gegeben wird. Eine Schwangerschaft ist unter Spironolacton-Therapie allerdings absolut zu vermeiden, da es zu einer Feminisierung des Fetus kommen kann. Eine Kombination mit oralen Kontrazeptiva ist daher häufig. CPA hemmt kompetitiv die

Bindung von Testosteron und 5- $\alpha$ -Dihydrotestosteron. CPA ist generell gut verträglich, obwohl Nebenwirkungen wie Cephalaea, Nausea, Gewichtszunahme, Brustspannen, Libidoverlust und selten hepatotoxische Effekte auftreten können. Wie bei Spironolacton besteht ein Risiko einer Feminisierung des Fetus. Eine Kombination mit Ethinylöstradiol wirkt effektiv gegen Hirsutismus und Akne. Flutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne Progesteronwirkung und wirkt sehr gut gegen Hirsutismus. Auf eine mögliche Hepatotoxizität und Nephrotoxizität muss geachtet werden (42).

## **4 Auftretende Komplikationen**

### **4.1 Abort**

PCOS-Patientinnen scheinen eine erhöhte Abortneigung zu haben. Verschiedene Studien beschreiben die Prävalenz von spontanen Aborten von 25% (138) über 44% (139) bis hin zu 73% (99). Bisher noch nicht vollständig geklärt ist die Ursache der erhöhten Abortrate der betroffenen Patientinnen. Hohe LH-Spiegel, Hyperinsulinämie, Hyperandrogenismus und eine gestörte Fibrinolyse verursacht durch den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) scheinen beteiligt zu sein. Die jüngsten Forschungsergebnisse zeigen, dass PCOS-Patientinnen eine signifikant niedrigere Serum-Glycodelin und Insulin-like growth factor-binding protein 1-Konzentration (IGFBP-1) während der 8./9. – 11. Schwangerschaftswoche (SSW) und somit eine mangelhafte endometriale Umgebung für Implantation und Schwangerschaftsaufrechterhaltung haben. Glycodelin wird von endometrialen Drüsen sezerniert und vermindert die endometriale Immunantwort auf die Embryoentwicklung. IGFBP-1 passt den Adhäsionsprozess der fetomaternalen Verbindung an und könnte daher in der Periimplantationsphase wichtig sein. Abgesehen von der Synthetisierung im Endometrium, wird IGFBP-1 außerdem in der Leber produziert, wobei bekannt ist, dass Insulin genau dies hemmt (140). Studien, die das Outcome nach IVF zwischen PCOS-Patientinnen und Patientinnen mit tubarer Sterilität als Kontrollgruppe verglichen, zeigten eine signifikant höhere Abortrate bei den PCOS-Patientinnen im Gegensatz zu den Patientinnen mit tubarer Sterilität (141,142). In einer anderen Studie fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied (143).

### **4.2 Mehrlingsschwangerschaft**

Da es bei Mehrlingsschwangerschaften vermehrt zu Komplikationen kommt, ist eine Reduktion und Vermeidung dieser anzustreben. Eine Mehrlingsschwangerschaft tritt bei der Behandlung mit Gonadotropinen der üblichen Dosis in 36% auf, wobei das Risiko mit dem low-dose Protokoll auf < 6%

gesenkt wurden konnte (89,105). Bei der Behandlung mit LOD ist das Risiko nicht erhöht (89). Bei der Behandlung mit Clomifen liegt das Risiko bei bis zu 10% (89). Durch die Möglichkeit des Transfers eines einzigen Embryos konnte das Risiko einer multiplen Schwangerschaft bei der Behandlung mit IVF signifikant gesenkt werden (122).

### **4.3 Gestationsdiabetes (GDM)**

Ein GDM tritt auf, wenn in einer Schwangerschaft bei bestehender Insulinresistenz die pankreatischen  $\beta$ -Zellen den übersteigerten Insulinbedarf durch erhöhte Insulinausschüttung nicht mehr bewältigen können. Studien zeigen, dass ein BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  der stärkste Faktor für die Entwicklung eines GDM ist (83,144,145). Die Prävalenz eines GDM bei Schwangerschaften von PCOS-Patientinnen liegt bei bis zu 40-70% (146,147). Ein GDM führt zur erhöhten maternalen Morbidität sowie zu erhöhten neonatalen Komplikationen wie neonatale Hypoglykämie, Makrosomie und Frühgeburtlichkeit (148). In Österreich wird der orale Glukosetoleranztest während der Schwangerschaft im Rahmen der Mutter-Kind-Pass Untersuchung routinemäßig durchgeführt. Das Risiko von PCOS-Patientinnen einen Gestationsdiabetes zu entwickeln kann durch die Metformingabe in der Schwangerschaft deutlich verringert werden (149).

### **4.4 Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH) und Präeklampsie**

Eine hypertensive Erkrankung tritt mit einer Prävalenz von 8% in Schwangerschaften von PCOS-Patientinnen auf. SIH ist definiert als eine Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck  $>140 \text{ mmHg}$  oder einem diastolischen Blutdruck  $>90 \text{ mmHg}$  ohne Proteinurie, die sich nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) entwickelt. Wenn dies durch Proteinurie, d.h.  $\geq 0,3 \text{ g}$  Protein im 24-h-Sammelurin oder persistierend 1+ am Teststreifen, kompliziert

wird, spricht man von einer Präeklampsie (83,150). Es gibt Hinweise, dass die uterinen Arterien der PCOS-Patientinnen eine erhöhte Resistenz in den ersten 12 SSW haben (151). Verschiedene Studien zeigten, dass PCOS-Patientinnen ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine SIH oder Präeklampsie zu entwickeln (82,152,153).

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Zusammensetzung des Patientinnenkollektivs

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von Frauen mit PCOS und Kinderwunsch untersucht, welche im Zeitraum von August 1998 bis März 2012 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden.

Das Kollektiv wurde analysiert und in 5 Kategorien eingeteilt:

1. PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch, die eine medikamentöse Behandlung/ART erhalten haben und bei welchen eine Schwangerschaft eingetreten ist
2. PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch, die eine medikamentöse Behandlung/ART erhalten haben und bei welchen keine Schwangerschaft eingetreten ist
3. PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch, bei denen eine Lifestyle Modifikation angestrebt wurde und die keine medikamentöse Behandlung/ART erhalten haben und bei welchen eine Schwangerschaft eingetreten ist
4. PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch, bei denen eine Lifestyle Modifikation angestrebt wurde und die keine medikamentöse Behandlung/ART erhalten haben und bei welchen keine Schwangerschaft eingetreten ist
5. auszuschließende Patientinnen

Bei der Patientinnengruppe ohne Behandlung und mit primärer Lifestyle-Modifikation wurde primär eine Gewichtsreduktion angestrebt. Eine genaue Diät- und Erfolgsüberprüfung erfolgte jedoch nicht. Der Fokus dieser Analyse lag auf der Patientinnengruppe, die medikamentös oder mittels ART behandelt wurden.

## **5.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, bei denen nach dem Rotterdam-Consensus ein PCOS diagnostiziert wurde und ein Kinderwunsch vorlag. Es wurde ein Mindestalter von 18 Jahren festgelegt, das Maximalalter limitiert sich mit Ende des gebärfähigen Alters von selbst.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die keine gesicherte Diagnose hatten oder andere Ursachen für die Subfertilität aufwiesen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine unvollständige Datenlage.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz liegt vor (EK-Nr: 24-279 ex 11/12).

## **5.3 Datenerfassung**

Die Datenerhebung erfolgte aus einer Kennwort-gesicherten Datenbank der Gynäkologischen Endokrinologie. Zur ergänzenden Datensammlung wurden open-MEDOCS (Steiermärkisches medizinisch-pflegerisches Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk), PIA/ViewPoint (Schwangerschafts- und Geburtendokumentationsprogramm) und Patientinnen-Akten verwendet. Die erhobenen Patientinnendaten wurden stets vertraulich behandelt.

## **5.4 Erhobene Parameter**

Von den 417 Patientinnen mit PCOS wurden folgende Daten aus den in oben genannten Quellen extrahiert und in einer Datenbank (Microsoft Excel) zusammengefasst.

#### Zur Person:

- Geburtsdatum
- Alter bei Vorstellung

#### Zum PCOS:

- biochemischer Hyperandrogenismus
- klinischer Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Akne, Alopezie)
- Zyklusstörung
- sonographischer Befund der Ovarien

#### Anamnese und Untersuchung:

- primäre oder sekundäre Sterilität
- Vorerkrankungen
- Nebendiagnosen
- BMI/Adipositas
- Zuckerstoffwechselstörung
- Hypertonie
- endokrine Vorerkrankungen
- Vor-OP/Kürettage
- diagnostische Laparoskopie
- Laborparameter (T, LH, FSH, TSH)
- Medikamente
- Gravidität, Parität
- Vorherige Schwangerschaft

#### Behandlung und Komplikationen:

- auffälliges Spermogramm
- Behandlungsart (Metformin, Clomifen, Gonadotropine, IVF, LOD, HI, andere)
- Fertilitätsrate (positiver Schwangerschaftstest)
- auftretende Komplikationen (OHSS, Abort, Mehrlingsschwangerschaft, Cephalaea und/oder Nausea, EUG, andere)

## **5.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte deskriptiv.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Patientinnenkollektiv

Eingeschlossen wurden insgesamt 417 PCOS-Patientinnen, die im Zeitraum von August 1998 bis März 2012 an der Medizinischen Universitätsklinik Graz vorstellig waren. Sie wurden in 4 Kategorien eingeteilt:

1. PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch, die eine medikamentöse Behandlung/ART erhalten haben und bei welchen eine Schwangerschaft eingetreten ist
2. PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch, die eine medikamentöse Behandlung/ART erhalten haben und bei welchen keine Schwangerschaft eingetreten ist
3. PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch, bei denen eine Lifestyle Modifikation angestrebt wurde und die keine medikamentöse Behandlung/ART erhalten haben und bei welchen eine Schwangerschaft eingetreten ist
4. PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch, bei denen eine Lifestyle Modifikation angestrebt wurde und die keine medikamentöse Behandlung/ART erhalten haben und bei welchen keine Schwangerschaft eingetreten ist

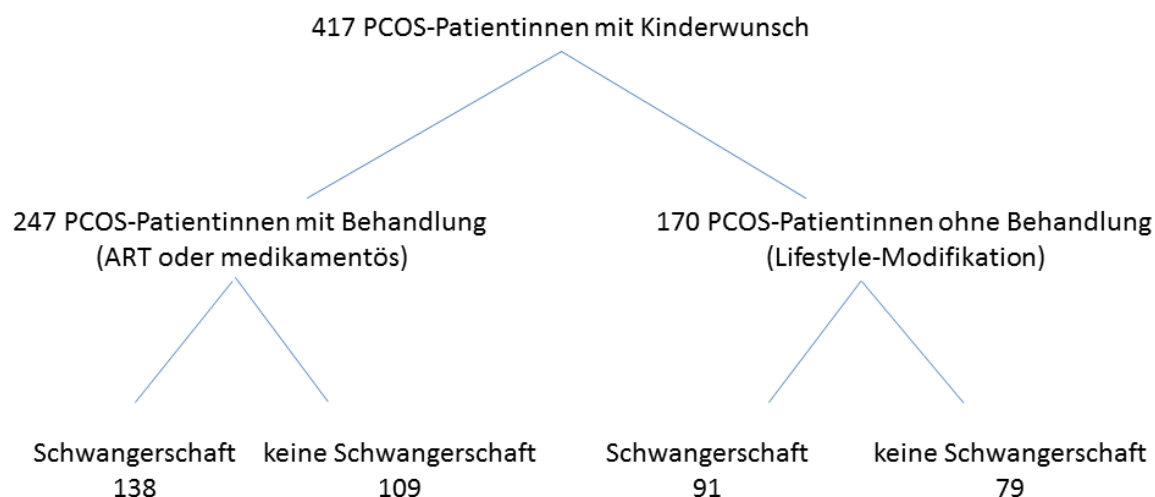


Abbildung 7: Übersicht des Patientinnenkollektivs

In Kategorie 1 (PCOS + Med/ART + SS) sind 138 (33,1%) Patientinnen. Diese PCOS-Patientinnen wurden medikamentös oder mittels ART behandelt und wurden daraufhin schwanger. Kategorie 2 (PCOS + Med/ART – SS) enthält 109 (26,1%) PCOS-Patientinnen. Sie wurden ebenfalls medikamentös oder mittels ART behandelt, wurden jedoch nicht schwanger. Bei den 91 (21,8%) PCOS-Patientinnen in Kategorie 3 (PCOS – Med/ART + SS) wurde primär eine Lifestyle-Modifikation angestrebt. Sie wurden ohne medikamentöse Behandlung oder ART spontan schwanger. Kategorie 4 (PCOS – Med/ART – SS) beinhaltet 79 (18,9%) PCOS-Patientinnen. Bei ihnen wurde ebenfalls primär eine Lifestyle-Modifikation angestrebt. Sie erhielten keine medikamentöse Behandlung oder ART und wurden nicht spontan schwanger.

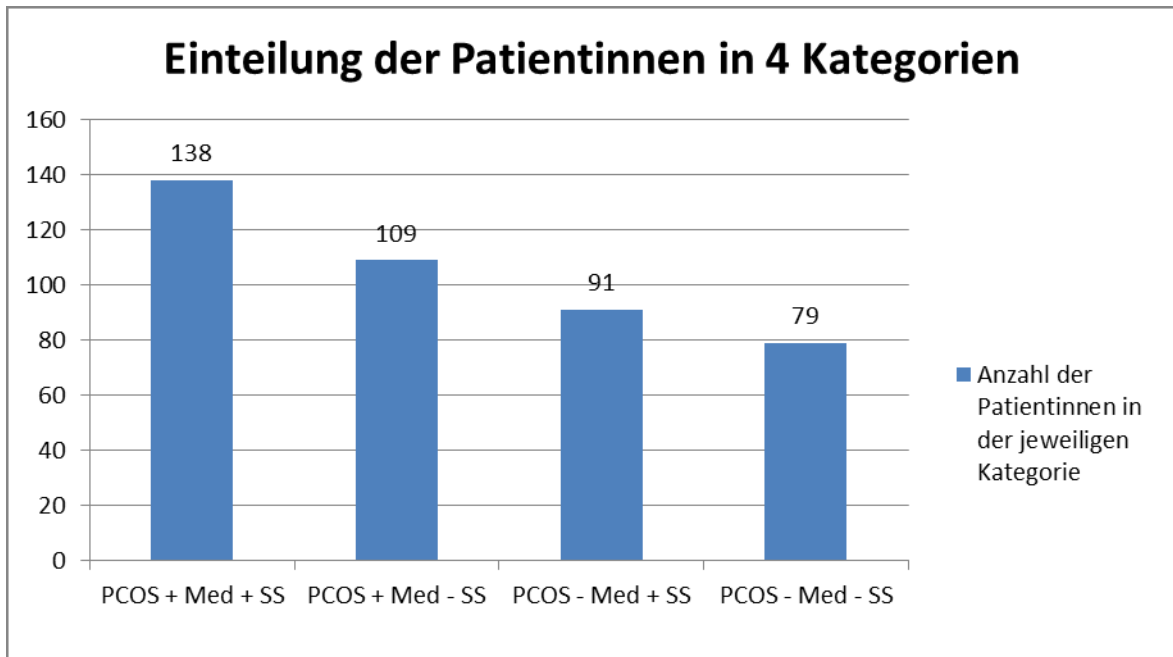


Abbildung 8: Patientinnenverteilung nach Kategorie

## 6.2 Altersverteilung

Im Durchschnitt betrug das Alter im Gesamtkollektiv (n=417) 27,4 Jahre. Die jüngste Patientin war 18 Jahre alt, da dies als untere Altersgrenze festgelegt wurde. Die älteste Patientin war 44 Jahre. Die Altersverteilung der jeweiligen Kategorien war ausgeglichen. Die medikamentös oder mittels ART behandelten PCOS-Patientinnen mit positivem Outcome waren im Durchschnitt 27,3 Jahre alt. Den höchsten Altersdurchschnitt mit 28,0 Jahren hatten die PCOS-Patientinnen, die mit einer medikamentösen Behandlung oder mittels ART nicht schwanger wurden. Den niedrigsten Altersdurchschnitt mit 26,8 Jahren hatten die PCOS-Patientinnen, bei denen primär eine Lifestyle-Modifikation angestrebt wurde und die spontan schwanger wurden. Die PCOS-Patientinnen mit primär angestrebter Lifestyle-Modifikation und ausbleibender Schwangerschaft lagen mit 27,4 Jahren genau im Mittel. Bei der Einteilung der Patientinnen in Altersgruppen war ersichtlich, dass die meisten Patientinnen im Alter von 20 bis 34 Jahren (n = 366, 87,8%) vorstellig waren. Nur 13 Patientinnen (3,1%) waren unter 20 Jahre alt und nur 2 Patientinnen (0,5%) über 40 Jahre.

| Altersgruppen des Gesamtkollektivs | Anzahl der Patientinnen pro Altersgruppe | Prozentualer Anteil pro Altersgruppe |
|------------------------------------|--|--------------------------------------|
| < 20 Jahre                         | n = 13                                   | 3,1%                                 |
| 20 -24 Jahre                       | n = 101                                  | 24,2%                                |
| 25 – 29 Jahre                      | n = 166                                  | 39,8%                                |
| 30 – 34 Jahre                      | n = 99                                   | 23,7%                                |
| 35 – 40 Jahre                      | n = 36                                   | 8,6%                                 |
| > 40 Jahre                         | n = 2                                    | 0,5%                                 |

Tabelle 3: Patientinnenverteilung nach Altersgruppe

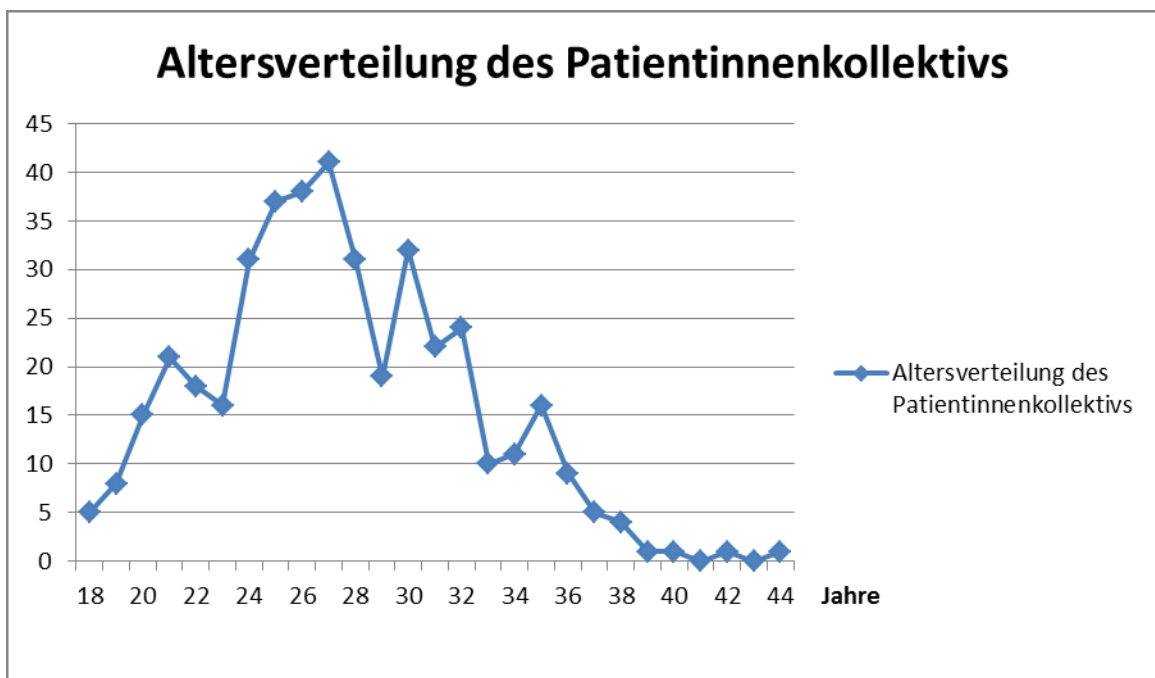


Abbildung 9: Altersverteilung des Patientinnenkollektivs

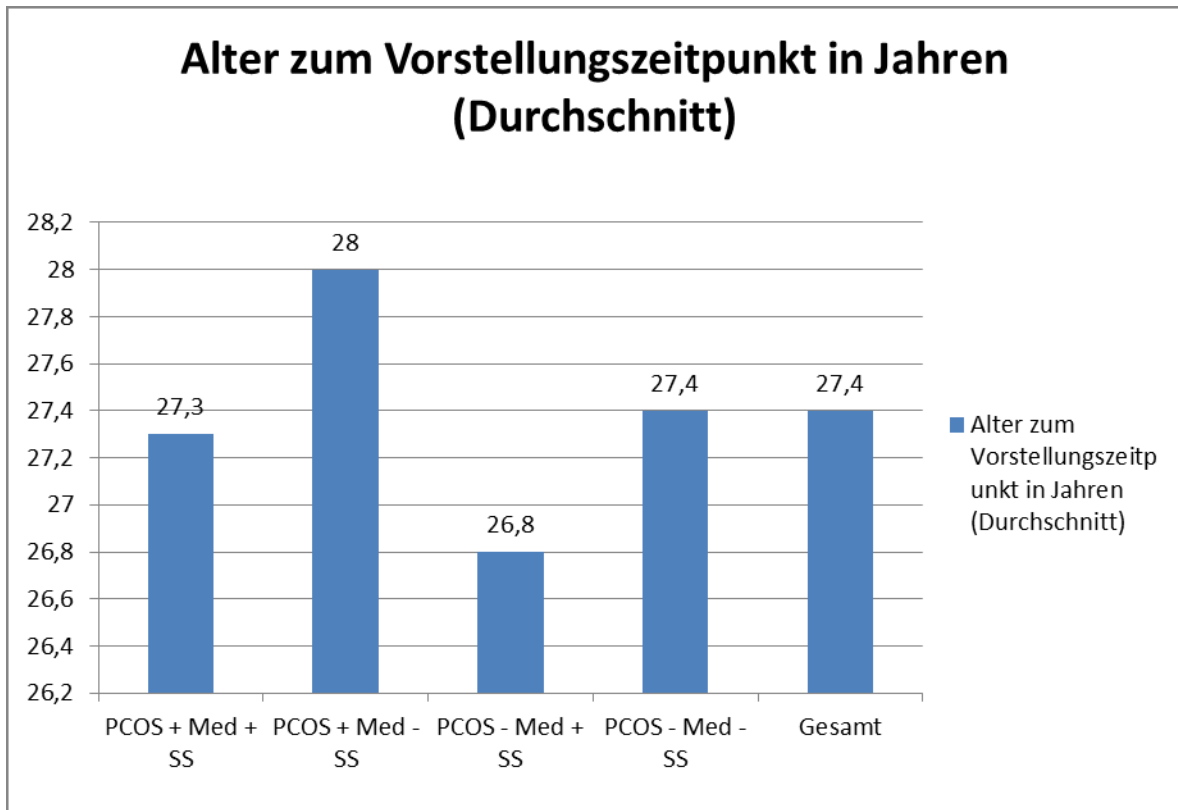


Abbildung 10: Durchschnittliches Alter der Kategorien

### 6.3 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) konnte bei insgesamt 388 Patientinnen evaluiert werden und betrug im Mittel 25,8, wobei ein BMI  $\geq 25$  als Übergewicht eingestuft wird. Die leichteste Patientin hatte einen BMI von 15,9, die Schwerste einen BMI von 47,3. Insgesamt waren 44,3% ( $n=172$ ) über der Grenze des normalen BMI (BMI  $\geq 25,0$ ) und 23,7% ( $n=92$ ) adipös (BMI  $\geq 30,0$ ).

| BMI in kg/m <sup>2</sup>        | Anzahl der Patientinnen | Prozentualer Anteil |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------|
| < 18,5 (Untergewicht)           | n = 22                  | 5,7%                |
| 18,5 – 24,9 (Normalgewicht)     | n = 194                 | 50,0%               |
| 25,0 – 29,9 (Übergewicht)       | n = 80                  | 20,6%               |
| 30,0 – 34,9 (Adipositas Grad 1) | n = 55                  | 14,2%               |
| 35,0 – 39,9 (Adipositas Grad 2) | n = 27                  | 7,0%                |
| > 40,0 (Adipositas Grad 3)      | n = 10                  | 2,6%                |

Tabelle 4: Einteilung der Patientinnen nach BMI-Gruppen

|                                  | <20<br>Jahre | 20-24<br>Jahre | 25-29<br>Jahre | 30-34<br>Jahre | 35-40<br>Jahre | >40<br>Jahre |
|----------------------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| < 18,5<br>(Untergewicht)         | 1<br>(8,3%)  | 5<br>(5,2%)    | 9<br>(5,9%)    | 5<br>(5,5%)    | 2<br>(5,7%)    | 0            |
| 18,5 – 24,9<br>(Normalgewicht)   | 7<br>(58,3%) | 44<br>(45,4%)  | 84<br>(55,3%)  | 42<br>(46,2%)  | 17<br>(48,6%)  | 0            |
| 25,0 – 29,9<br>(Übergewicht)     | 3<br>(25,0%) | 24<br>(24,7%)  | 23<br>(15,1%)  | 21<br>(23,1%)  | 8<br>(22,9%)   | 1<br>(100%)  |
| 30,0 – 34,9<br>(Adipositas G. 1) | 0            | 14<br>(14,4%)  | 23<br>(15,1%)  | 16<br>(17,6%)  | 2<br>(5,7%)    | 0            |
| 35,0 – 39,9<br>(Adipositas G. 2) | 1<br>(8,3%)  | 7<br>(7,2%)    | 9<br>(5,9%)    | 5<br>(5,5%)    | 5<br>(14,3%)   | 0            |
| > 40,0<br>(Adipositas G. 3)      | 0            | 3<br>(3,1%)    | 4<br>(2,6%)    | 2<br>(2,2%)    | 1<br>(2,9%)    | 0            |
|                                  | 12<br>(100%) | 97<br>(100%)   | 152<br>(100%)  | 91<br>(100%)   | 35<br>(100%)   | 1<br>(100%)  |

Tabelle 5: Verteilung des BMI bezogen auf die Altersgruppen

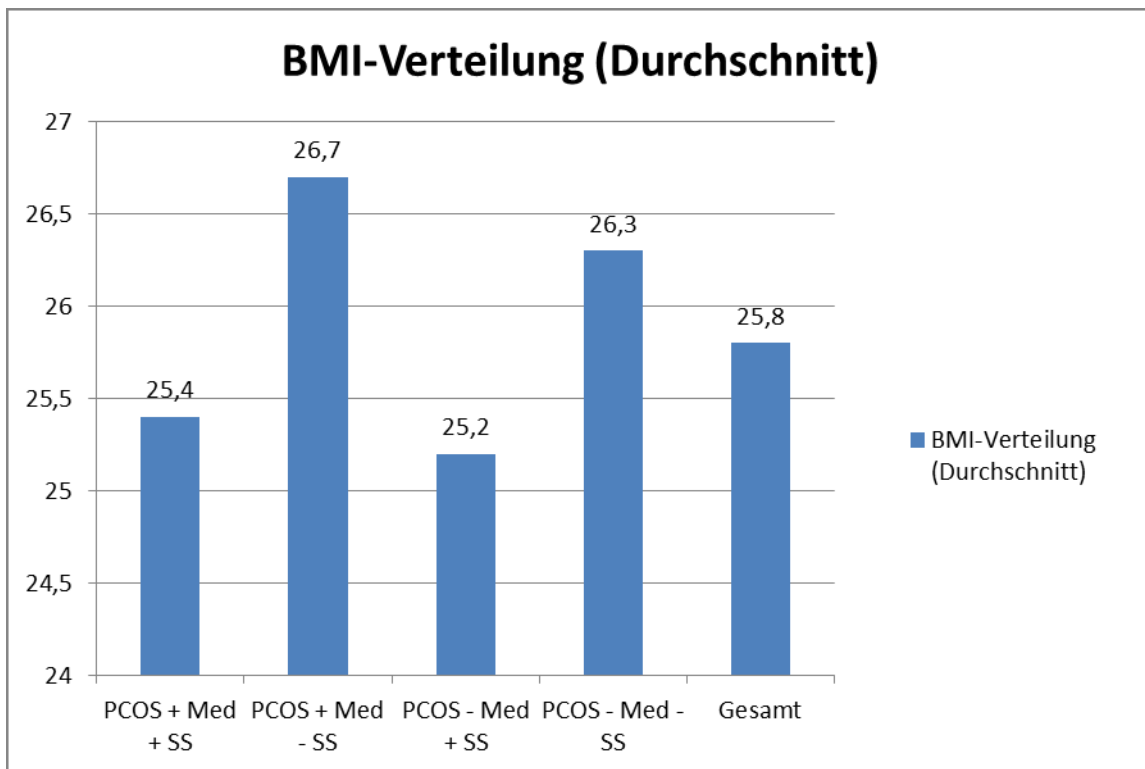


Abbildung 11: BMI-Durchschnitt der jeweiligen Kategorie

## 6.4 Hyperandrogenismus

In der vorliegenden Studie wiesen 48 (11,5%) Patientinnen nur einen biochemischen, 80 (19,2%) Patientinnen nur einen klinischen Hyperandrogenismus und 74 (17,7%) Patientinnen beides auf. 154 Patientinnen hatten einen klinischen Hyperandrogenismus (allein oder mit biochemischem Hyperandrogenismus) und zeigten gesamt 195 Symptome, d.h. im Durchschnitt 1,3 Symptome pro Patientin. Von den gesamt 417 Patientinnen litten 117 (28,1%) an Hirsutismus, 59 (14,1%) an Akne und 19 (4,6%) an Alopezie.

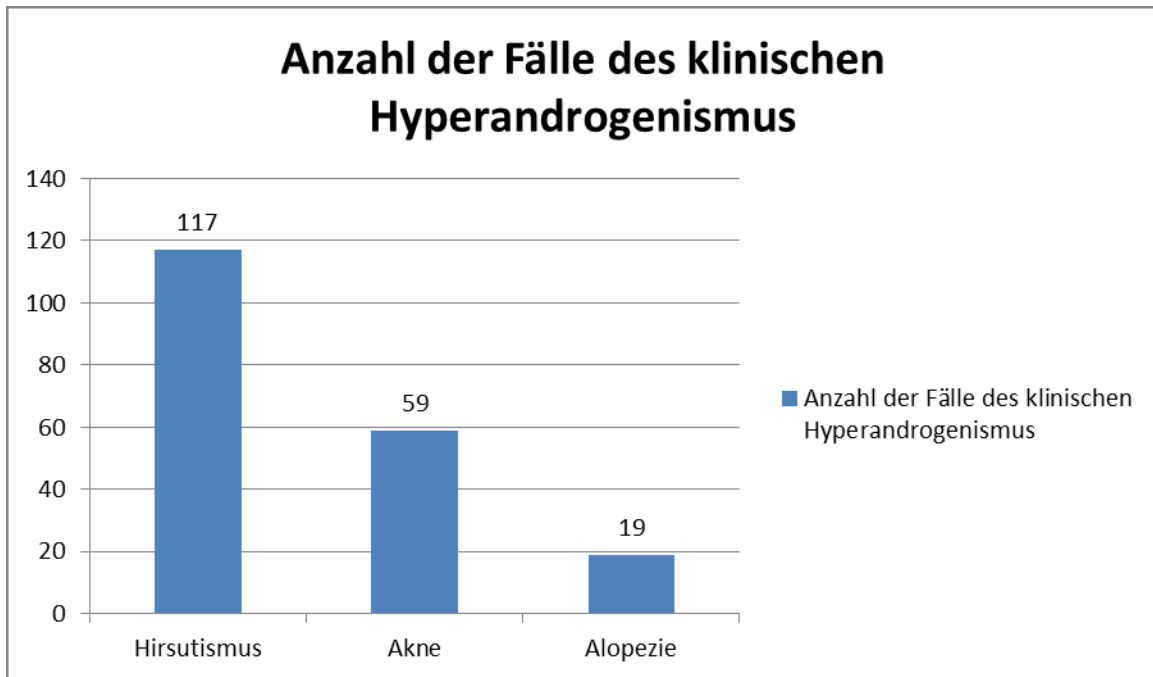


Abbildung 12: Anzahl der Fälle des klinischen Hyperandrogenismus

Bezogen auf die Gesamtzahl aller Patientinnen (n=417) wiesen insgesamt 202 (48,4%) Patientinnen einen biochemischen und/oder klinischen Hyperandrogenismus auf. Davon wurden 105 (25,2%) Patientinnen schwanger (positiver Schwangerschaftsnachweis) und 97 (23,3%) Patientinnen nicht schwanger. Von den 105 schwangeren Patientinnen wurden 68 (16,3%) Patientinnen durch medikamentöse Behandlung oder mittels ART schwanger, 37 (8,9%) Patientinnen spontan.

Von den 68 durch Behandlung schwangeren Patientinnen traten dabei bei 24 (5,8%) Patientinnen Komplikationen auf.

## 6.5 Oligo-/Anovulation

Von allen 417 evaluierten Patientinnen wiesen 343 (82,3%) Patientinnen Zyklusstörungen auf, 74 (17,7%) Patientinnen hatten einen regelrechten Zyklus. Die hingegen für das Syndrom ausschlaggebenden Zyklusstörungen Oligo-/Amenorrhoe und Anovulation traten bei insgesamt 252 (60,4%) der Patientinnen auf.

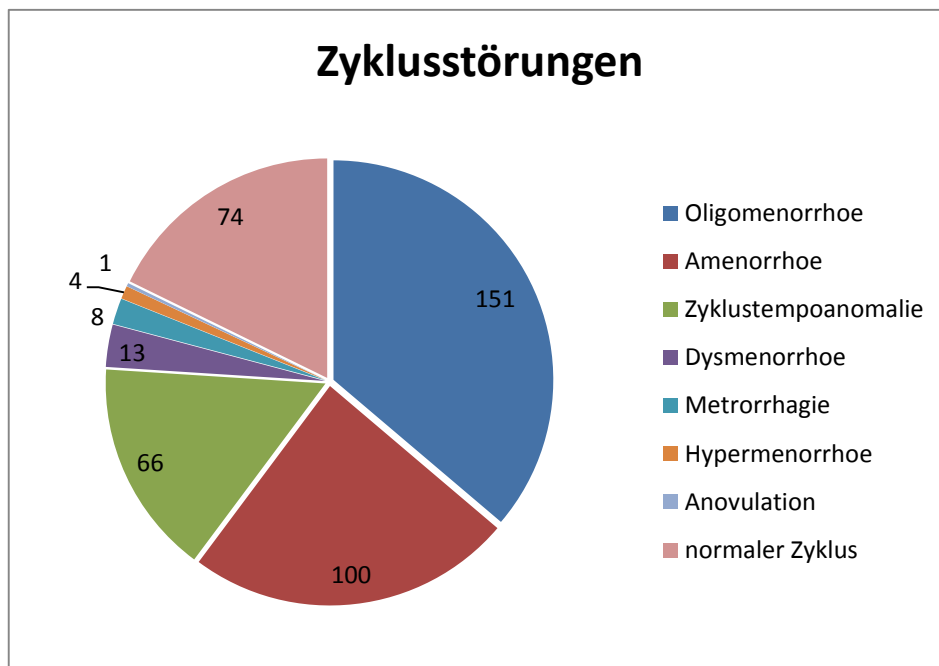


Abbildung 13: Absolutzahlen der verschiedenen Zyklusstörungen

Von den 252 Patientinnen (60,4%) mit für das Syndrom relevanten Zyklusstörungen wurden 139 Patientinnen (33,3%) schwanger und 113 Patientinnen (27,1%) nicht schwanger. Von den 139 schwangeren Patientinnen wurden 79 (18,9%) Patientinnen behandelt und bei 60 (14,4%) Patientinnen kam es zu einer spontanen Schwangerschaft.

## 6.6 Polyzystische Ovarien (PCO) im Ultraschall

In der vorliegenden Studie konnten bei 307 (73,6%) Patientinnen polyzystische Ovarien im Ultraschall gefunden werden. 110 (26,4%) Patientinnen hatten keine auffällige Ovarmorphologie.

Von den 307 Patientinnen mit polyzystischen Ovarien wurden 170 (40,8%) schwanger, bei 137 (32,9%) Patientinnen trat keine Schwangerschaft ein.

Von den 170 schwangeren Patientinnen wurden 103 (24,7%) Patientinnen medikamentös oder mittels ART behandelt und bei 67 (16,1%) der Patientinnen mit Lifestyle-Modifikation kam es zu einer Schwangerschaft.

## **6.7 Zuckerstoffwechselstörungen**

89 der 417 Patientinnen (21,3%) wiesen eine Störung im Zuckerstoffwechsel auf im Sinne einer Insulinresistenz, 327 Patientinnen (78,4%) waren in dieser Hinsicht gesund. Bei einer Patientin konnte der Wert nicht evaluiert werden, da nur ein Verdacht bestand, dieser jedoch nicht gesichert war.

## **6.8 Sterilität**

Von den insgesamt 417 Patientinnen waren 70,0% (n = 292) primär und 30,0% (n = 125) sekundär steril.

## **6.9 Male factor**

78 PCOS-Patientinnen (18,7%) hatten Partner mit einer Pathospermie, 339 Patientinnen (81,3%) hatten - in dieser Hinsicht - gesunde Partner.

## **6.10 Behandlungsarten**

Von 417 Patientinnen mit PCOS und Kinderwunsch wurde bei 170 Frauen vorerst Gewichtsreduktion und Lebensstilveränderung angestrebt und 247 Patientinnen wurden medikamentös oder mittels ART behandelt. Von den 247 Patientinnen mit Behandlung traten bei 138 (33,1%) insgesamt 162 Schwangerschaften auf. Von den 170 Patientinnen mit konservativem Vorgehen wurden 91 (21,8%) spontan schwanger. Unter den erfolgreichen Behandlungen wurden am häufigsten die In-Vitro-Fertilisation (37,0%), Clomifen (34,0%), Gonadotropine (13,6%) und Metformin (11,7%) eingesetzt.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Patientinnen wurde eine In-Vitro-Fertilisation in 14,4% durchgeführt, 13,2% der Patientinnen wurden mit Clomifen behandelt. 5,3% erhielten eine Gonadotropin-Therapie, 4,6% eine Metformin-Therapie. 0,5% der Patientinnen wurden durch LOD behandelt, 0,5% durch Homologe Insemination und 0,2% durch Prednisolon.

Von den 55 durch eine Clomifenbehandlung erfolgreichen Schwangerschaften, wurden 5 Patientinnen zusätzlich zu Clomifen mittels einer Intrauterinen Insemination (IUI) behandelt. Eine der 22 Patientinnen, welche aufgrund einer Gonadotropinbehandlung schwanger wurde, wurde zusätzlich mittels IUI behandelt.

| Behandlungsart        | Anzahl [n] | Prozentualer Anteil [%] |
|-----------------------|------------|-------------------------|
| IVF/ICSI              | n = 60     | 37,0%                   |
| Clomifen              | n = 55     | 34,0%                   |
| Gonadotropine         | n = 22     | 13,6%                   |
| Metformin             | n = 19     | 11,7%                   |
| LOD                   | n = 2      | 1,2%                    |
| Homologe Insemination | n = 2      | 1,2%                    |
| Prednisolon           | n = 1      | 0,6%                    |
| Unbekannt             | n = 1      | 0,6%                    |

Tabelle 6: Aufschlüsselung der erfolgreichen Behandlungsarten

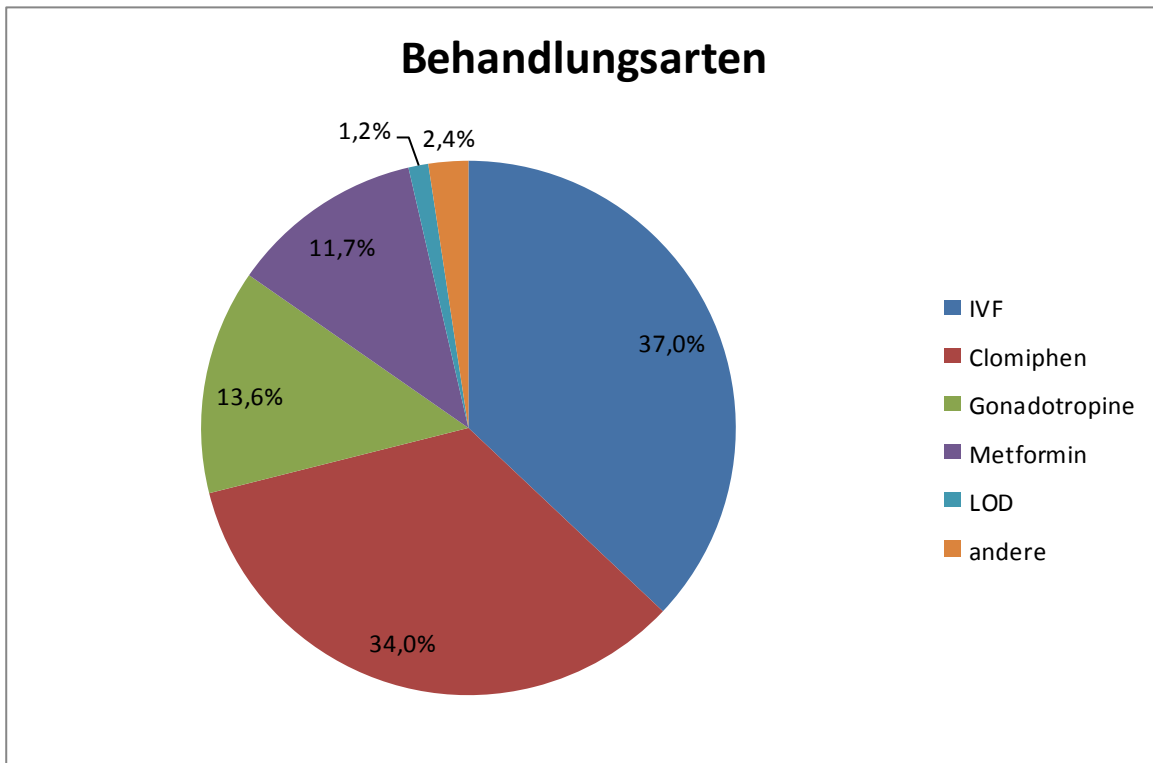


Abbildung 14: Verteilung der erfolgreichen Behandlungsarten

Von den 60 erfolgreichen IVF-Behandlungen wurde die IVF in 25 Fällen erst nach vorheriger erfolgloser Behandlung mit Gonadotropinen und/oder Clomifen und/oder Insemination durchgeführt. In 35 Fällen war die IVF eine first-line Therapie. Von den 35 Fällen trat in 16 Fällen ein male factor auf. 2 Patientinnen wiesen einen Tubenfaktor auf und einer Patientin wurde zuvor eine Morgagni-Hydatide an der rechten Tube entfernt. 4 Patientinnen hatten eine oder mehrere Abortkürrettagen in der Vergangenheit, wobei eine Patientin zusätzlich eine hysteroskopische Septumresektion erhalten hatte. 4 Patientinnen hatten eine diagnostische Laparoskopie und teils zusätzlich eine Chromopertubation, jedoch konnten keine Ergebnisse aufgefunden werden. Bei 8 Patientinnen war aus der Datenlage kein Anhaltspunkt für den Grund der IVF als first-line Therapie zu finden.

## 6.11 Komplikationen

Von allen 247 behandelten Patientinnen traten bei 176 Patientinnen (71,3%) keine Komplikationen auf, bei 68 Patientinnen (27,5%) kam es zu Komplikationen während der Behandlung und 3 Patientinnen (1,2%) konnten aufgrund der unvollständigen Datenlage nicht evaluiert werden. Es kam zu 87 Ereignissen, darunter trat das Hyperstimulationssyndrom (OHSS) mit 33 Fällen (37,9%) am häufigsten auf. In 26 Fällen (29,9%) kam es zu einem Früh-, oder Spätabort, bei 5,7% (n=5) zu Cephalea und/oder Nausea und bei 3 Patientinnen (3,4%) zu einer Extrauterin graviditäten. 14 Schwangerschaften (16,1%) waren Mehrlingsschwangerschaften (12 Gemini, 1 Drillinge, 1 Sechslinge).

Bezogen auf die Gesamtzahl der behandelten Patientinnen, trat ein OHSS in 13,4% auf, ein Abort in 10,5%, Mehrlinge in 5,7%, Cephalea und/oder Nausea in 2,0%, eine Extrauterin gravidität in 1,2% und andere Komplikationen in 2,4%.

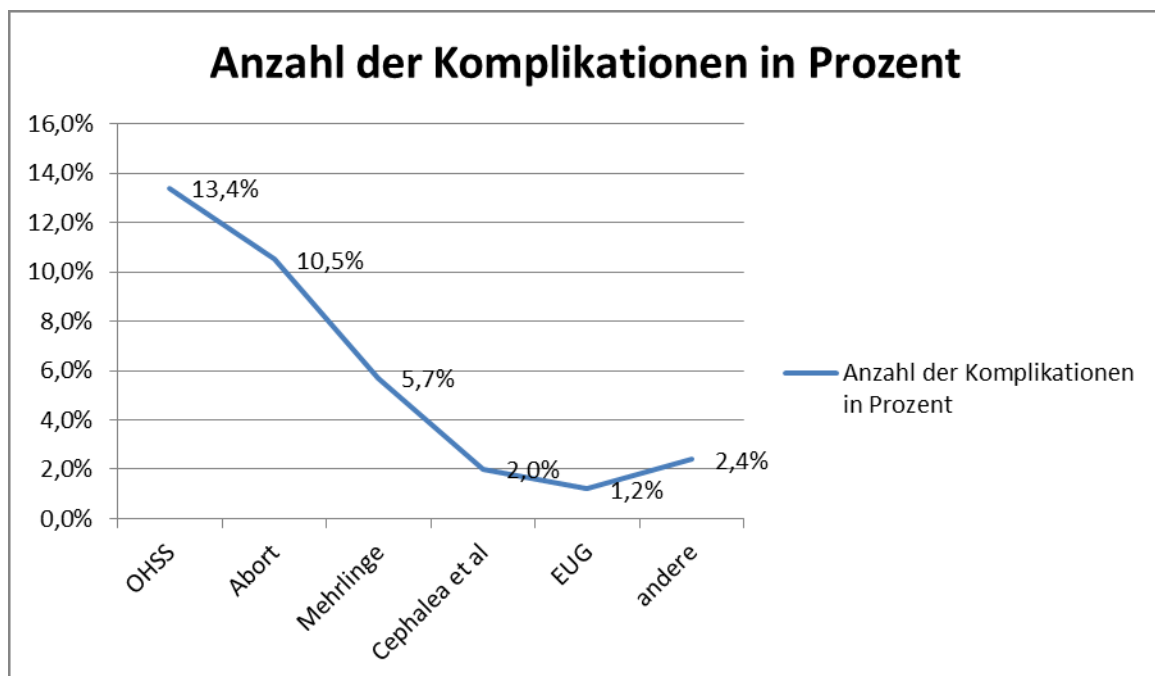


Abbildung 15: Auftreten der Komplikationen in Prozent bezogen auf alle behandelten Patientinnen (n=247)

| Art der Komplikation     | Anzahl [n=87 Ereignisse] | Prozentualer Anteil [27,5%] |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| OHSS                     | 33                       | 13,4%                       |
| Abortgeschehen           | 26                       | 10,5%                       |
| Mehrlinge                | 14                       | 5,7%                        |
| Cephalea und/oder Nausea | 5                        | 2,0%                        |
| EUG                      | 3                        | 1,2%                        |
| Andere                   | 6                        | 2,4%                        |

Tabelle 7: Anzahl der Ereignisse und prozentualer Anteil der Komplikationen bezogen auf die Gesamtzahl aller behandelten Patientinnen

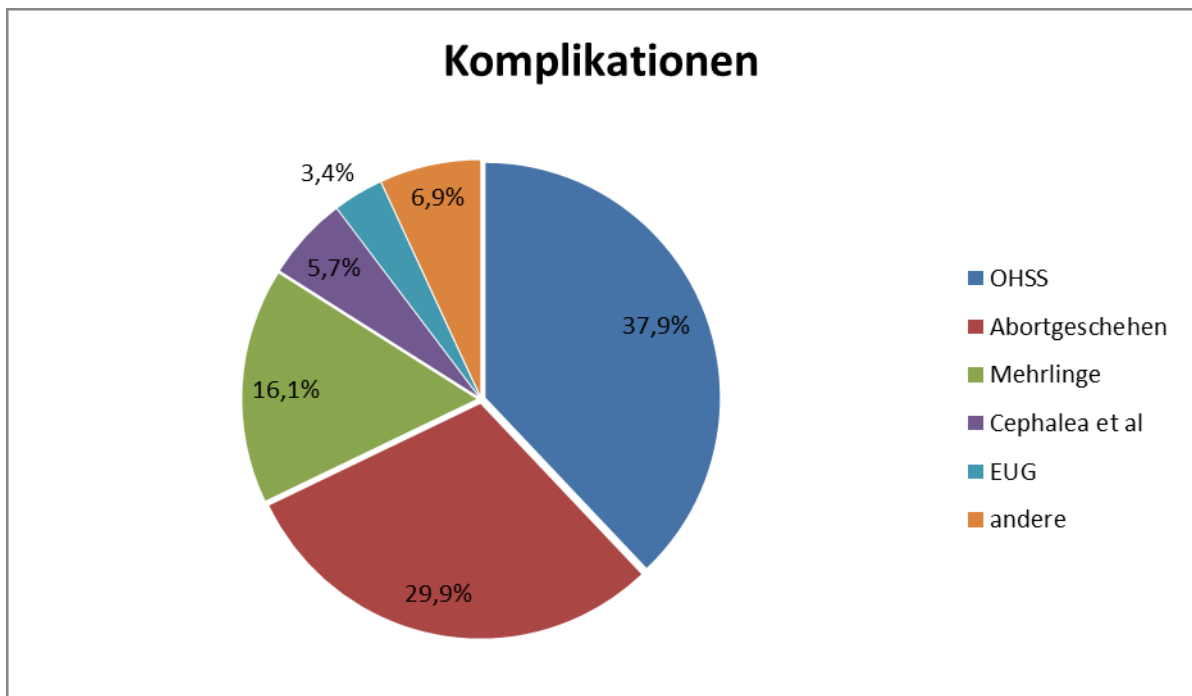


Abbildung 16: Verteilung der Komplikationen bei Behandlung

Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (n=33, 13,4%) trat mit 17 Fällen (16,8%) am häufigsten bei der IVF auf, gefolgt von 10 Fällen (12,7%) bei der Behandlung mit Gonadotropinen und 6 Fällen (3,6%) bei Clomifen.

Zu einem Abortgeschehen (n=26, 10,5%) kam es bei der Behandlung mit Clomifen und Gonadotropinen in jeweils 9 Fällen (5,4% aller Clomifen- und 11,4% aller Gonadotropin-Behandlungen), sowie in 7 Fällen (6,9%) bei der IVF und in einem Fall (2,3%) bei der Behandlung mit Metformin.

Es kam zu 14 (5,7%) Mehrlingsschwangerschaften. 11 Geminischwangerschaften (10,9%) traten nach der Behandlung mit IVF auf und eine (1,3%) nach der Behandlung mit Gonadotropinen. Drillinge und Sechslinge mit anschließender ärztlicher Reduktion auf einen Embryo traten jeweils einmalig (1,2%) bei der Behandlung mit Clomifen auf.

Cephalea (n=5, 2,0%) trat mit 3 Fällen (7,0%) am häufigsten bei Metformin auf, jeweils einen Fall (0,6% aller Clomifen- und 1,3% aller Gonadotropin-Behandlungen) gab es bei Clomifen und Gonadotropinen.

Eine extrauterine Schwangerschaft (n=3, 1,2%) trat in 2 Fällen (1,2%) bei Clomifen und in einem Fall (1,0%) bei der IVF auf.

Bei den übrigen Behandlungsmethoden wurden keine Komplikationen beschrieben.

|               | OHSS          | Abort        | Mehrlinge     | Cephalea    | EUG         | andere      |
|---------------|---------------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| IVF/ICSI      | 17<br>(16,8%) | 7<br>(6,9%)  | 11<br>(10,9%) | 0           | 1<br>(1,0%) | 2<br>(2,0%) |
| Clomifen      | 6<br>(3,6%)   | 9<br>(5,4%)  | 2<br>(1,2%)   | 1<br>(0,6%) | 2<br>(1,2%) | 2<br>(1,2%) |
| Gonadotropine | 10<br>(12,7%) | 9<br>(11,4%) | 1<br>(1,3%)   | 1<br>(1,3%) | 0           | 2<br>(2,5%) |
| Metformin     | 0             | 1<br>(2,3%)  | 0             | 3<br>(7,0%) | 0           | 0           |
| LOD           | 0             | 0            | 0             | 0           | 0           | 0           |
| HI            | 0             | 0            | 0             | 0           | 0           | 0           |
| Prednisolon   | 0             | 0            | 0             | 0           | 0           | 0           |
| Unbekannt     | 0             | 0            | 0             | 0           | 0           | 0           |
|               | n=33          | n=26         | n=14          | n=5         | n=3         | n=6         |

Tabelle 8: Aufschlüsselung der Komplikationen nach Behandlungsart

Im Beobachtungszeitraum kam es bei 22 Patientinnen zu 26 Aborten (10,5% aller behandelten Patientinnen), wobei 4 Patientinnen zwei Aborte erlitten. 13 dieser 22 Patientinnen hatten in früheren Schwangerschaften einen oder mehrere Aborte. Von den übrigen 9 Patientinnen ohne Abortgeschehen war nur eine Patientin in der Vorgeschichte schwanger.

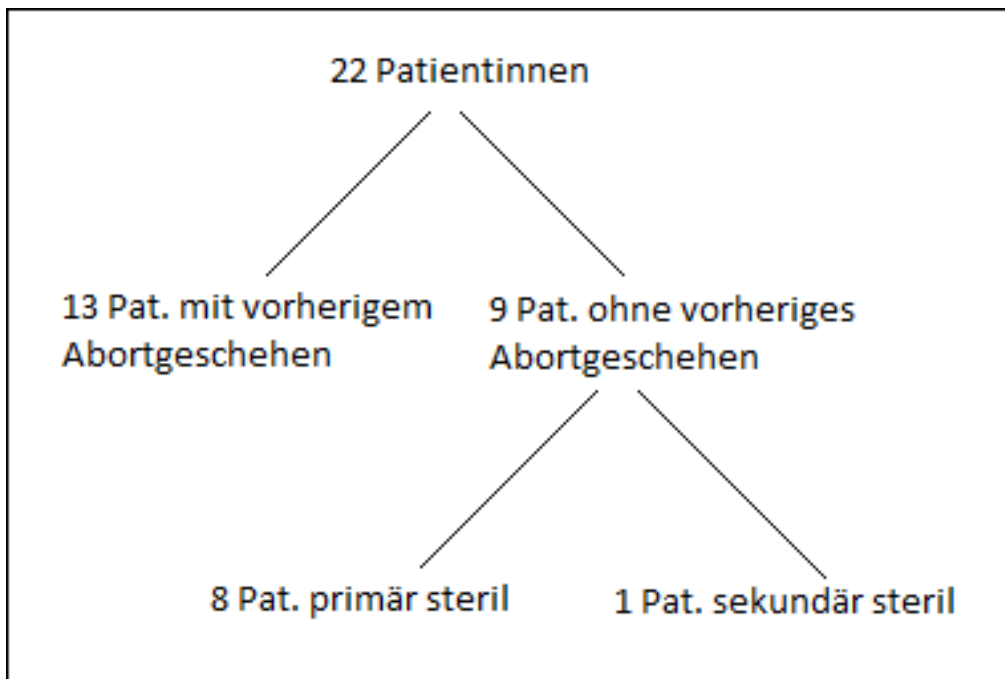


Abbildung 17: Aufschlüsselung des Abortgeschehens

Eine Extrauterin gravidität (EUG) trat bei 3 (1,2%) von allen behandelten Patientinnen auf. Bei zwei dieser Patientinnen kam es in einer vorigen Schwangerschaft bereits zu einer EUG, wobei über die Konzeptionsart keine Daten vorliegen. Die dritte Patientin war primär steril.

120 Patientinnen mit klinischem und/oder biochemischem Hyperandrogenismus wurden medikamentös oder mittels ART behandelt, 68 Patientinnen (56,7%) davon wurden schwanger. Dabei traten bei 24 (20,0%) Patientinnen Komplikationen auf.

Die insgesamt 26 auftretenden Komplikationen waren 8 Aborte (6,7%), 6 Mehrlinge (5,0%), 5 OHSS (4,2%), 3 Cephalaea und/oder Nausea (2,5%), 2 EUG (1,7%), 2 andere (1,7%), wobei bei 2 Patientinnen 2 Komplikationen auftraten. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die 120 Patientinnen mit klinischem und/oder biochemischem Hyperandrogenismus.

143 Patientinnen mit für das PCOS relevanten Zyklusstörungen wurden medikamentös oder mittels ART behandelt, 79 Patientinnen (55,2%) davon wurden schwanger. Von den 79 behandelten Patientinnen kam es bei 24

Patientinnen (16,8%) zu Komplikationen bei der Behandlung. Die insgesamt 32 auftretenden Komplikationen waren 15 Aborte (10,5%), 7 OHSS (4,9%), 5 Mehrlinge (3,5%), ein Fall mit Cephalaea und/oder Nausea (0,7%), eine EUG (0,7%), 2 andere (1,4%) und eine nicht näher dokumentierte Komplikation (0,7%). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die 143 Patientinnen mit für das PCOS relevanten Zyklusstörungen.

180 Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Ultraschall wurden medikamentös oder mittels ART behandelt, davon wurden 103 Patientinnen (57,2%) schwanger. Dabei kam es bei 36 Patientinnen (20,0%) zu 48 Komplikationen, 67 Patientinnen (37,2%) blieben ohne Komplikationen. Ein Abort trat in 15 Fällen (8,3%) auf, ein OHSS in 13 Fällen (7,2%) und Gemini in 11 Fällen (6,1%). Seltener waren eine EUG in 3 Fällen (1,7%), Cephalaea und/oder Nausea in 2 Fällen (1,1%), andere Komplikationen in 2 Fällen (1,1%) und in 2 Fällen (1,1%) war die Komplikation nicht näher dokumentiert. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die 180 Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Ultraschall.

|           | biochem. und/oder<br>klin.<br>Hyperandrogenismus | Zyklusstörungen | PCO im<br>Ultraschall |
|-----------|--|-----------------|-----------------------|
| Abort     | 8 (6,7%)   | 15 (10,5%)      | 15 (8,3%)             |
| OHSS      | 5 (4,2%)   | 7 (4,9%)        | 13 (7,2%)             |
| Mehrlinge | 6 (5,0%)   | 5 (3,5%)        | 11 (6,1%)             |
| Cephalaea | 3 (2,5%)   | 1 (0,7%)        | 2 (1,1%)              |
| EUG       | 2 (1,7%)   | 1 (0,7%)        | 3 (1,7%)              |
| Andere    | 2 (1,7%)   | 2 (1,4%)        | 2 (1,1%)              |
| Unbekannt | 0 (0%)   | 1 (0,7%)        | 2 (1,1%)              |
| Gesamt    | 26 Fälle   | 32 Fälle        | 48 Fälle              |

**Tabelle 9: Komplikationen der erfolgreich eingetretenen Schwangerschaften bezogen auf die für das PCOS relevanten Kriterien**

## 7 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Daten von Patientinnen mit PCOS und Kinderwunsch untersucht, welche im Zeitraum von August 1998 bis März 2012 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden. Genauer evaluiert wurden die Behandlungsart und damit assoziierte Komplikationen. Wir konnten zeigen, dass bei der medikamentösen Behandlung und ART von PCOS-Patientinnen häufig Komplikationen (27,5% aller behandelten Patientinnen) auftreten.

Im Durchschnitt betrug das Alter der Patientinnen 27,4 Jahre. Dies ist repräsentativ für eine Erkrankung im gebärfähigen Alter.

Der Body-Mass-Index betrug im Durchschnitt 25,8 kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt waren 20,6% übergewichtig, 23,7% adipös (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). Dies ist vergleichbar mit Zahlen der Literatur. Demnach sind ungefähr 50% der PCOS-Patientinnen übergewichtig oder adipös (154). Roos et al. beschreibt in seiner Studie eine Prävalenz von 60,6% für Adipositas bei PCOS-Patientinnen (155).

In der vorliegenden Studie wiesen 48,4% der Patientinnen einen biochemischen und/oder klinischen Hyperandrogenismus auf. 11,5% zeigten nur einen biochemischen, 19,2% nur einen klinischen Hyperandrogenismus und 17,7% einen biochemischen und klinischen Hyperandrogenismus auf. Die aktuelle Literatur schätzt die Prävalenz eines biochemischen Hyperandrogenismus bei PCOS-Patientinnen auf 60-80% (156). Die Differenz zur vorliegenden Studie könnte sich dadurch erklären lassen, dass es keine definitive Übereinstimmung gibt, welche Androgene gemessen werden sollen, wann und wie sie gemessen werden sollen, die Normwerte der Androgenwerte bei Frauen und welche analytischen Techniken dazu verwendet werden sollen (157,158).

Knapp ein Drittel der Patientinnen litten an Hirsutismus, was im Vergleich zur aktuellen Literatur mit 60% eher niedrig ist (2). Dieser Unterschied könnte sich aus der Subjektivität der Beurteilung oder der unterschiedlichen Ethnizität des Patientinnenkollektivs erklären lassen. Das Auftreten von Akne liegt mit 14,1%

unter der Prävalenz der aktuellen Literatur mit 23-35% (39). Alopezie ist als Symptom des Hyperandrogenismus in der vorliegenden Studie (4,6%) sowie auch gemäß der internationalen Literatur (ca. 5%) seltener zu finden (6).

Ungefähr 60% der PCOS-Patientinnen wiesen für das Syndrom relevante Zyklusstörungen auf, was ähnlich zu den Zahlen der internationalen Literatur ist. Es werden Prävalenzen bis zu 75% beschrieben (6). Polyzystische Ovarien im Ultraschall waren bei fast 75% zu finden, was knapp unter dem internationalen Durchschnitt von 80-100% liegt (2).

21,3% wiesen eine Störung im Zuckerstoffwechsel auf, was auf gleicher Ebene wie die Zahlen aus der Studie von Turnahn et al. liegt (145).

Bei den Patientinnen mit primärer Lifestyle-Modifikation trat eine Schwangerschaft in etwas mehr als 50% ein. Dies zeigt, dass eine Gewichtsreduktion und Lifestyle-Modifikation unbedingt versucht werden sollte. Auch bei den Patientinnen mit medikamentöser Behandlung oder ART wurden über 50% schwanger.

Unter den erfolgreichen Behandlungen in der vorliegenden Studie wurden am häufigsten die In-Vitro-Fertilisation (37.0%), Clomifen (32.7%), Gonadotropine (13.0%) und Metformin (11.7%) eingesetzt.

Der relativ hohe IVF-Anteil von 60 Fällen lässt sich daher erklären, dass bei 25 Fällen davon eine vorherige Therapie mit Clomifen und/oder Gonadotropinen erfolglos war. Bei den restlichen 35 Fällen war die IVF eine first-line Therapie.

Bei knapp einem Drittel (27,5%) der Patientinnen kam es zu Komplikationen während der Behandlung. Von allen Ereignissen trat das Hyperstimulationssyndrom mit einem Risiko von 13,4% am häufigsten auf. Der Großteil trat bei der IVF (16,8%) und bei der Behandlung mit Gonadotropinen (12,7%) auf, was mit der internationalen Literatur übereinstimmt.

Jede 10. Patientin erlitt einen Abort, wobei dieser Wert unter dem Durchschnitt liegt. Die Prävalenz von spontanen Aborten variiert unter den verschiedenen Studien deutlich und es werden Werte von 25% (138) über 44% (139) bis hin zu 73% (99) beschrieben.

Cephealea und/oder Nausea was als häufige Nebenwirkung bei der Einnahme von Metformin bekannt ist, trat auch in unserem Kollektiv vor allem in dieser Gruppe auf (91). Einzelfälle traten bei der Einnahme von Clomifen und Gonadotropin auf. In 1,2% aller behandelten Patientinnen kam es zu einer EUG, was auf gleicher Ebene mit der gesunden Patientinnenpopulation liegt (159,160).

Von allen Mehrlingsschwangerschaften traten die meisten Gemini bei der IVF auf. Bis auf einen Fall traten alle Mehrlinge bis Ende 2008 auf, ein Fall trat 2011 auf. Durch das erst seit kurzem eingeführte Verfahren nur einen Embryo zu transferieren anstatt wie früher 2 oder 3, wird versucht die erhöhte Rate der Gemini nach IVF zu senken (161-163). Das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft kann bei der IVF durch den Transfer von nur einem oder zwei Embryonen besser kontrolliert werden im Gegensatz zur Behandlung mit Gonadotropinen. In der vorliegenden Studie beträgt das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft bei der Behandlung mit Gonadotropinen 1,3%, was mit der internationalen Literatur (<6%) übereinstimmt (105).

Drillinge und Sechslinge traten bei einer Clomifenbehandlung auf. Das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft bei der Behandlung mit Clomifen ist in der vorliegenden Studie niedriger als im Vergleich zur Literatur, wo es mit ca. 10% angegeben wird (88,89). Auf Mehrlingsschwangerschaften sollte vor allem bei der Behandlung mit Clomifen oder Gonadotropinen geachtet werden. Die IVF birgt heutzutage ein geringeres Mehrlingsrisiko aufgrund des single embryo transfers (164). Höhergradige Mehrlingsschwangerschaften sind aber auf jeden Fall zu verhindern, da sie für Mutter und Kind erhebliche Risiken bedeuten. Regelmäßige Ultraschall- und Laborkontrollen sind unumgänglich.

Die Häufigkeit der Komplikationen scheint sowohl von der Art der Therapie als auch vom Phänotyp des PCOS abzuhängen (1). In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Ultraschall (PCO) am häufigsten Komplikationen entwickelten. Das OHSS trat bei Vorliegen von PCO häufiger auf wie bei Hyperandrogenismus oder Zyklusstörungen. Ein Abortgeschehen trat vor allem bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Ultraschall und Patientinnen mit Zyklusstörungen auf, seltener beim Vorliegen eines Hyperandrogenismus. Auch Mehrlingsschwangerschaften traten vermehrt bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Ultraschall auf.

Das PCOS erhöht das Risiko ein OHSS zu entwickeln, da diese Patientinnen 3-mal mehr Follikel und Oozyten produzieren im Gegensatz zu Patientinnen ohne PCOS (165). Dadurch kommt es zur verstärkten Expression des VEGF, was für das erhöhte Risiko ein OHSS zu entwickeln die Ursache sein könnte (166,167). Weiters wird diskutiert, dass das Vorliegen von polyzystischen Ovarien allein eine verstärkte Antwort des Ovars hervorruft und somit das Risiko für ein OHSS erhöht (168-170). Frauen, die insgesamt >20 antrale Follikel aufweisen (total antral follicle count (tAFC)) haben ein höheres Risiko ein OHSS zu entwickeln (125,126).

PCOS-Patientinnen müssen bei der Fertilitätsbehandlung häufig mit Komplikationen rechnen. Daher sollten alle Patientinnen vorher ausreichend über die Risiken aufgeklärt werden. Des Weiteren ist eine engmaschige Überwachung der Behandlung essentiell.

## 8 Literaturverzeichnis

- (1) Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril* 2010 Oct;94(5):1805-1811.
- (2) Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007 Aug 25;370(9588):685-697.
- (3) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009 Feb;91(2):456-488.
- (4) Recabarren SE, Smith R, Rios R, Maliqueo M, Echiburu B, Codner E, et al. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 May;93(5):1820-1826.
- (5) Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 Jul-Aug;12(4):351-361.
- (6) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov;91(11):4237-4245.
- (7) Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012 Jan;97(1):28-38.e25.
- (8) Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010 Oct;122(1-3):42-52.
- (9) Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 May;91(5):1660-1666.
- (10) Schleussner E. Intrauterine programming of reproductive function--a valid concept? *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2009;49(1):2-7.
- (11) Kopera D, Wehr E, Obermayer-Pietsch B. Endocrinology of hirsutism. *Int J Trichology* 2010 Jan;2(1):30-35.

- (12) Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 Jul-Aug;12(4):351-361.
- (13) Ho CK, Wood JR, Stewart DR, Ewens K, Ankener W, Wickenheisser J, et al. Increased transcription and increased messenger ribonucleic acid (mRNA) stability contribute to increased GATA6 mRNA abundance in polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Dec;90(12):6596-6602.
- (14) Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005 Mar 24;352(12):1223-1236.
- (15) Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, et al. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Nov;89(11):5321-5327.
- (16) Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? *Reprod Biol Endocrinol* 2011 Aug 17;9:116-7827-9-116.
- (17) Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Nov;83(11):3984-3991.
- (18) Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005 Feb;20(2):373-381.
- (19) Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995 Jun;16(3):322-353.
- (20) Heutling D, Schulz H, Randeve H, Dodt C, Lehnert H. Polycystic ovary syndrome. Prototype of a cardio-metabolic syndrome. *Internist (Berl)* 2007 Feb;48(2):144-153.
- (21) Hughes C, Elgasim M, Layfield R, Atiomo W. Genomic and post-genomic approaches to polycystic ovary syndrome--progress so far: Mini Review. *Hum Reprod* 2006 Nov;21(11):2766-2775.
- (22) Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005 Apr;26(2):251-282.
- (23) 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 Jan;75(1):53-58.
- (24) Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28(1):23-30.

- (25) Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 May;88(5):2031-2036.
- (26) Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J, Argyrakopoulou G, Papanastasiou L, Bergiele A, et al. Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones (Athens)* 2006 Jan-Mar;5(1):17-34.
- (27) Tarantino G, Valentino R, Di Somma C, D'Esposito V, Passaretti F, Pizza G, et al. Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013 Mar;78(3):447-453.
- (28) Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Curr Pharm Des* 2012;18(3):270-282.
- (29) Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Mar;96(3):E480-4.
- (30) Xu N, Kwon S, Abbott DH, Geller DH, Dumesic DA, Azziz R, et al. Epigenetic mechanism underlying the development of polycystic ovary syndrome (PCOS)-like phenotypes in prenatally androgenized rhesus monkeys. *PLoS One* 2011;6(11):e27286.
- (31) Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005 Jul-Aug;11(4):357-374.
- (32) Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Abbott DH. Adrenal hyperandrogenism is induced by fetal androgen excess in a rhesus monkey model of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Dec;90(12):6630-6637.
- (33) Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012 Jan;27(1):14-24.
- (34) Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can* 2008 Aug;30(8):671-679.
- (35) Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009 Jul;24(7):1548-1555.
- (36) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004 Jan;19(1):41-47.

- (37) Moura HH, Costa DL, Bagatin E, Sodre CT, Manela-Azulay M. Polycystic ovary syndrome: a dermatologic approach. *An Bras Dermatol* 2011 Jan-Feb;86(1):111-119.
- (38) Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Apr;93(4):1105-1120.
- (39) Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006 Jul-Aug;19(4):210-223.
- (40) Kratochwil A. Ultrasonic diagnosis in obstetrics and perinatology. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1972 Dec;176(6):425-438.
- (41) Hyman RA, von Micsky LI, Finby N. Ovarian teratoma in childhood. Diagnostic ultrasonic and roentgenographic correlation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972 Nov;116(3):673-676.
- (42) Kratochwil A, Jentzsch K, Brezina K. Proceedings: Ultrasonic anatomy of female pelvis and its clinical significance. *Arch Gynakol* 1973 Sep 28;214(1):273-275.
- (43) Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 Sep;76(8):784-789.
- (44) Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Feb;78(2):137-141.
- (45) Christ JP, Willis AD, Brooks ED, Vanden Brink H, Jarrett BY, Pierson RA, et al. Follicle number, not assessments of the ovarian stroma, represents the best ultrasonographic marker of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2013 Nov 1.
- (46) Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011 Nov;26(11):3123-3129.
- (47) Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2013 Dec 16.
- (48) Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Munn N, et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod* 2013 May;28(5):1361-1368.

- (49) Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992 Mar;57(3):505-513.
- (50) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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 Dec 17;106(25):3143-3421.
- (51) Xiang S, Hua F, Chen L, Tang Y, Jiang X, Liu Z. Lipid accumulation product is related to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013 Feb;121(2):115-118.
- (52) Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2004 Mar;5(1):69-76.
- (53) Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009 Feb;30(1):1-50.
- (54) Vilman LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012;78(5-6):269-278.
- (55) Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jan;84(1):165-169.
- (56) Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010 Jun 30;8:41-7015-8-41.
- (57) Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Aug;87(8):3871-3875.
- (58) 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 (Camb)* 2000;3(2):101-105.
- (59) Sobel BE. Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist's view. *Am J Cardiol* 1999 Jul 8;84(1A):37J-41J.
- (60) Tan S, Hahn S, Benson S, Janssen OE, Dietz T, Kimmig R, et al. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008 Sep;23(9):2064-2071.

- (61) Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S, Lindstrom B, Oden A, Samsioe G, et al. Endometrial carcinoma; ovarian dysfunction--a risk factor in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 Sep 13;41(2):143-150.
- (62) Smyczek-Gargya B, Geppert M. Endometrial cancer associated with polycystic ovaries in young women. *Pathol Res Pract* 1992 Oct;188(7):946-8; discussion 948-50.
- (63) Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996 Oct;88(4 Pt 1):554-559.
- (64) Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009 Sep;19(3):398-405.
- (65) Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013 Aug;78(8):782-785.
- (66) Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem* 2005 Sep;51(9):1691-1697.
- (67) Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006 Nov;114(10):577-583.
- (68) Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004 May;79(5):820-825.
- (69) Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009 Oct;161(4):575-582.
- (70) Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011 Nov;34(10):757-763.
- (71) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007 Jul 19;357(3):266-281.
- (72) Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jun;92(6):2017-2029.
- (73) Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998 Oct;78(4):1193-1231.

(74) Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutr Res* 2012 Mar;32(3):195-201.

(75) Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 Sep;77(3):343-350.

(76) Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011 Jan-Feb;17(1):46-54.

(77) Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydin Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Mullerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013 Aug 28.

(78) Saikumar P, Selvi VK, Prabhu K, Venkatesh P, Krishna P. Anti mullerian hormone: a potential marker for recruited non growing follicle of ovarian pool in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Diagn Res* 2013 Sep;7(9):1866-1869.

(79) Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H. Serum anti-Mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Sep;170(1):157-161.

(80) Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2013 Aug;78(8):767-772.

(81) Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 Nov-Dec;12(6):673-683.

(82) Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Jun;204(6):558.e1-558.e6.

(83) Kamalanathan S, Sahoo JP, Sathyapalan T. Pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2013 Jan;17(1):37-43.

(84) Usadi RS, Legro RS. Reproductive impact of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012 Dec;19(6):505-511.

(85) Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007 Feb 8;356(6):551-566.

(86) Costello MF, Ledger WL. Evidence-based management of infertility in women with polycystic ovary syndrome using surgery or assisted reproductive technology. *Womens Health (Lond Engl)* 2012 May;8(3):291-300.

- (87) Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Chatzis P, Katsikis I. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine* 2013 Apr 27.
- (88) Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* 2011 Feb 8;3:25-35.
- (89) Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008 Mar;23(3):462-477.
- (90) Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994 May;43(5):647-654.
- (91) Sastre ME, Prat MO, Checa MA, Carreras RC. Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. *Ther Clin Risk Manag* 2009 Apr;5(2):353-360.
- (92) Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Oct 25;327(7421):951-953.
- (93) Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004 Jan;81(1):114-119.
- (94) Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004 Aug;19(8):1734-1740.
- (95) Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008 Apr;111(4):959-968.
- (96) Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3)(3):CD003053.
- (97) Hwu YM, Lin SY, Huang WY, Lin MH, Lee RK. Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 Jul;90(1):39-43.
- (98) Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002 Nov;17(11):2858-2864.
- (99) 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 Jan;75(1):46-52.

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

(101) Hsia Y, Dawoud D, Sutcliffe AG, Viner RM, Kinra S, Wong IC. Unlicensed use of metformin in children and adolescents in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Jan;73(1):135-139.

(102) Costello MF, Misso ML, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder A, et al. The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012 Aug;52(4):400-403.

(103) Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005 Oct;20(10):2688-2697.

(104) Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2043-2051.

(105) Homburg R, Hendriks ML, Konig TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod* 2012 Feb;27(2):468-473.

(106) Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? *Hum Reprod* 2004 Mar;19(3):486-489.

(107) Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, Tabarelli De Fatis C, et al. Luteinizing hormone activity in menotropins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jan;86(1):337-343.

(108) Christin-Maitre S, Hugues JN, Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003 Aug;18(8):1626-1631.

(109) Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1)(1):CD003854.

(110) Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Bini V, Di Renzo GC. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Fertil Steril* 2004 Sep;82(3):573-578.

- (111) Palomba S, Falbo A, Orio F, Jr, Manguso F, Russo T, Tolino A, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2005 Oct;20(10):2879-2886.
- (112) Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004 Sep;11(6):406-415.
- (113) Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2004 Mar;5(1):69-76.
- (114) Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002 Nov;78(5):1001-1004.
- (115) Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006 Feb;85(2):277-284.
- (116) Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012 May-Jun;18(3):301-312.
- (117) Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006 Jun;85(6):1761-1765.
- (118) Dicken CL, Nakhuda GS, Guarnaccia MM, Sauer MV, Lobo RA. Triplet pregnancy after ovulation induction with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2008 Oct;90(4):1199.e9-1199.11.
- (119) Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009 Jan;24(1):219-225.
- (120) Al-Fadhli R, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries: is its place diminishing? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004 Aug;16(4):295-298.
- (121) Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 Jan-Feb;12(1):13-21.
- (122) van Santbrink EJ, Fauser BC. Is there a future for ovulation induction in the current era of assisted reproduction? *Hum Reprod* 2003 Dec;18(12):2499-2502.

- (123) Gremeau AS, Andreadis N, Fatum M, Craig J, Turner K, McVeigh E, et al. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertil Steril* 2012 Aug;98(2):355-360.
- (124) Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Tarlatzi TB, et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012 Aug 31;10:69-7827-10-69.
- (125) Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010 Feb;27(2-3):121-128.
- (126) La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014 Jan-Feb;20(1):124-140.
- (127) Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002 Nov-Dec;8(6):559-577.
- (128) Michaelson-Cohen R, Altarescu G, Beller U, Reens R, Halevy-Shalem T, Eldar-Geva T. Does elevated human chorionic gonadotropin alone trigger spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome? *Fertil Steril* 2008 Nov;90(5):1869-1874.
- (129) Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Mar;149(1):68-71.
- (130) Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron-El R. Coasting-what is the best formula? *Hum Reprod* 2003 May;18(5):937-940.
- (131) Nardo LG, Cheema P, Gelbaya TA, Horne G, Fitzgerald CT, Pease EH, et al. The optimal length of 'coasting protocol' in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)* 2006 Sep;9(3):175-180.
- (132) Yilmaz N, Uygur D, Ozgu E, Batioglu S. Does coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome, affect assisted reproduction cycle outcome? *Fertil Steril* 2010 Jun;94(1):189-193.
- (133) Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, et al. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology* 2006 Nov;147(11):5400-5411.

- (134) Esinler I, Bozdog G, Karakocokmensuer L. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: cabergoline versus coasting. *Arch Gynecol Obstet* 2013 Nov;288(5):1159-1163.
- (135) Manno M, Tomei F, Marchesan E, Adamo V. Cabergoline: a safe, easy, cheap, and effective drug for prevention/treatment of ovarian hyperstimulation syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Sep 1;122(1):127-128.
- (136) Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai SD, Sheng X, Hart RJ. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD008605.
- (137) Geller DH, Pacaud D, Gordon CM, Misra M, of the Drug and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. State of the Art Review: Emerging Therapies: The Use of Insulin Sensitizers in the Treatment of Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Int J Pediatr Endocrinol* 2011 Aug 26;2011:9-9856-2011-9.
- (138) Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001 Dec;16(12):2606-2609.
- (139) Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999 Dec;48(12):1589-1595.
- (140) Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009 Feb;30(1):1-50.
- (141) Wang XX, Luan CX, Zhang W, Hu SM. Pregnancy outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012 Oct;47(10):730-733.
- (142) Yan X, Shi YH, Sheng Y, Tang R, Xu LH, Li Y, et al. Pregnancy outcomes of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2011 Dec;46(12):923-927.
- (143) Nejad ES, Saedi T, Saedi S, Rashidi BH, Nekoo ZA, Jahangiri N. Comparison of in vitro fertilisation success in patients with polycystic ovary syndrome and tubal factor. *Gynecol Endocrinol* 2011 Feb;27(2):117-120.
- (144) Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001 Feb;16(2):226-229.
- (145) Turhan NO, Seckin NC, Aybar F, Inegol I. Assessment of glucose tolerance and pregnancy outcome of polycystic ovary patients. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 May;81(2):163-168.

- (146) Veltman-Verhulst SM, van Haeften TW, Eijkemans MJ, de Valk HW, Fauser BC, Goverde AJ. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2010 Dec;25(12):3123-3128.
- (147) Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004 Feb;59(2):141-154.
- (148) Bhat M, Ramesha KN, Sarma SP, Menon S, Ganesh Kumar S. Outcome of gestational diabetes mellitus from a tertiary referral center in South India: a case-control study. *J Obstet Gynaecol India* 2012 Dec;62(6):644-649.
- (149) 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 Mar;77(3):520-525.
- (150) Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008 Jan;26(1):72-84.
- (151) Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009 Feb;30(1):1-50.
- (152) Diamant YZ, Rimon E, Evron S. High incidence of preeclamptic toxemia in patients with polycystic ovarian disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982 Dec;14(3):199-204.
- (153) Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013 Jun 26;11:56-7827-11-56.
- (154) Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 Jul;26(7):883-896.
- (155) Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ* 2011 Oct 13;343:d6309.
- (156) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov;91(11):4237-4245.
- (157) Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Dec;67(6):811-815.
- (158) Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 Oct;18(5):813-823.

- (159) Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2013 Aug;68(8):571-581.
- (160) Lawani OL, Anozie OB, Ezeonu PO. Ectopic pregnancy: a life-threatening gynecological emergency. *Int J Womens Health* 2013 Aug 19;5:515-521.
- (161) Bhattacharya S, Kamath MS. Reducing multiple births in assisted reproduction technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013 Dec 4.
- (162) Sunderam S, Kissin DM, Crawford S, Anderson JE, Folger SG, Jamieson DJ, et al. Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2013 Dec 6;62(9):1-24.
- (163) Wen GF, Jin XY, Wang ZL, Wei Q, Zhou F, Li C, et al. Impact of age, single or double, fresh or frozen embryo transfer on pregnancy outcome after in vitro fertilization treatment. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013 Sep 3;93(33):2646-2649.
- (164) Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemin JA, et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2010 May;32(5):495-502.
- (165) Dor J, Shulman A, Levran D, Ben-Rafael Z, Rudak E, Mashiach S. The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by in-vitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. *Hum Reprod* 1990 Oct;5(7):816-818.
- (166) Kamat BR, Brown LF, Manseau EJ, Senger DR, Dvorak HF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development. *Am J Pathol* 1995 Jan;146(1):157-165.
- (167) Agrawal R. What's new in the pathogenesis and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Fertil (Camb)* 2000;3(2):112-115.
- (168) Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992 Aug;58(2):249-261.
- (169) Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Mar;149(1):68-71.
- (170) MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992 May;7(5):597-600.
- (171) Urdl W. Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic and Therapy. *International Scientific Symposium (Tacac I., ed.) 2008; University Edition: 339-349. 80 Years of Hospital Gynecology and Obstetrics; International Scientific Symposium; OKT 17, 2008; Marburg, Slovenien. [Oral Communication]*