

Diplomarbeit

**Prävalenz des Polyzystischen Ovar Syndroms (PCOS)
bei Patientinnen mit bipolarer Störung**

eingereicht von

Jacqueline Plett

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

**Univ. FÄ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ scient.med.
Martina Kollmann, MSc**

**Research Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ scient.med.
Bakk.rer.nat. Susanne Bengesser**

Graz, 03. April 2022

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 03. April 2022

Jacqueline Plett eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei allen bedanken, die mich während meines gesamten Studiums und besonders im Rahmen dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Diplomarbeitsbetreuerinnen Frau Univ. FÄ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ scient.med. Martina Kollmann, MSc und Frau Research Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ scient.med. Bakk.rer.nat. Susanne Bengesser, die mich mit ihren motivierenden Worten, ihrer fachlichen Expertise und ihrem großen Engagement bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet haben.

Allen Frauen, die sich Zeit nahmen für die Beantwortung meiner Fragen, möchte ich ebenso meine Dankbarkeit aussprechen.

Ein großer Dank gilt meiner Familie und besonders meinen Eltern, die mich während meiner gesamten Ausbildung bedingungslos unterstützt haben. Ganz besonders möchte ich auch meiner Schwester danken, die mir jederzeit mit gutem Rat zur Seite stand und mich auf meinem Weg bestärkt hat.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	I
DANKSAGUNG.....	II
INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ABKÜRZUNGEN	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
ZUSAMMENFASSUNG	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. EINLEITUNG	1
A POLYZYSTISCHES OVAR SYNDROM.....	1
1. Geschichte des PCOS.....	1
2. Diagnostische Kriterien.....	1
2.1. Oligo- und/oder Anovulationen.....	2
2.2. Hyperandrogenismus	3
2.3. Polyzystische Ovarien.....	3
3. Prävalenz.....	4
4. PCOS Phänotypen.....	5
4.1. „Klassisches“ PCOS - Phänotypen A und B.....	5
4.2. „Ovulatorisches“ PCOS – Phänotyp C	6
4.3. „Nicht-Hyperandrogenes“ PCOS – Phänotyp D.....	6
5. Ätiologie.....	8
6. Pathophysiologie	10
7. Klinische Konsequenzen des PCOS.....	11
B BIPOLARE AFFEKTIVE STÖRUNG.....	14
1. Geschichte der Bipolaren Störung.....	14
2. Diagnostik	14
2.1. Manische und hypomanische Episoden.....	15
2.2. Depressive Episoden.....	16
2.3. Klassifikation der bipolaren Störungen	17
3. Epidemiologie	18
4. Ätiologie.....	19
5. Pathogenese.....	21
6. Psychische und somatische Komorbiditäten.....	23
7. Therapie.....	25
C PCOS UND PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN	27
1. Assoziation zwischen PCOS und psychiatrischen Erkrankungen.....	27
1.1. Depression bei PCOS-Patientinnen	29
1.2. Bipolare Störung bei PCOS-Patientinnen.....	30
1.3. Ursachen einer Komorbidität von PCOS und Psychiatrischen Erkrankungen	31
2. PCOS bei Patientinnen mit bipolarer Störung.....	33
3. Valproinsäure und PCOS	36
D ZIELSETZUNG	39
2. MATERIAL UND METHODEN	40
1. DIE „BIPFAT“-STUDIE	40
2. STUDIENDESIGN	40
3. FRAGEBOGEN	41

4.	KRITERIEN FÜR DIE DIAGNOSE EINES PCOS	41
5.	STATISTISCHE AUSWERTUNG	41
3.	ERGEBNISSE	42
1.	PCOS-PRÄVALENZ IN DER GESAMTSTUDIE	42
2.	ANAMNESTISCHE PCOS-ERHEBUNG	44
3.	ANAMNESTISCHE PCOS-ERHEBUNG IN DER SUBGRUPPE BIS 45 JAHREN	46
4.	DISKUSSION	48
1.	PRÄVALENZ DES PCOS	48
2.	PRÄVALENZ DER EINZELNEN PCOS-DIAGNOSEKRITERIEN	49
3.	PRÄVALENZ DER PHÄNOTYPEN	50
4.	PRÄVALENZ VON KOMORBIDITÄTEN	51
5.	VALPROINSÄURE	53
6.	LIMITATIONEN	54
7.	CONCLUSIO	55
	LITERATURVERZEICHNIS	56
	ANHANG - FRAGEBOGEN	66

Abkürzungen

PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
NIH	National Institutes of Health
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
PCO	Polyzystische Ovarien
AE-PCOS	Androgen Excess and PCOS Society
BMI	Body-Mass-Index
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
DNA	Desoxyribonukleinsäure
RNA	Ribonukleinsäure
SGA	Small for Gestational Age
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
WHO	World Health Organization
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
OR	Odds Ratio
CI	Konfidenzintervall
AOR	Adjusted Odds Ratio
MDQ	Mood Disorders Questionnaire
HR	Hazard Ratio
SKID	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-4

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1. VERTEILUNG DER PCOS-PHÄNOTYPEN IN SELEKTIERTEN UND UNSELEKTIERTEN POPULATIONEN, ABBILDUNG WURDE ERSTELLT NACH	7
ABBILDUNG 2. INTRAUTERINE UND UMWELTFAKTOREN DIE ZUR ENTSTEHUNG EINES PCOS BEITRAGEN	10
ABBILDUNG 3. DIE HETEROGENITÄT DER VERSCHIEDENEN PHÄNOTYPEN DES PCOS	13
ABBILDUNG 4. MULTIFAKTORIELLES MODELL DER BIPOLAREN STÖRUNG	23
ABBILDUNG 5. ENTSCHEIDUNGSBAUM DER ERHEBUNG	42
ABBILDUNG 6. VERTEILUNG DER PCOS-PHÄNOTYPEN	43
ABBILDUNG 7. VERTEILUNG DER PCOS-PHÄNOTYPEN MIT BZW. OHNE VALPROINSÄURE-EINNAHME	44

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1. DIAGNOSTISCHE KRITERIEN DES PCOS	2
TABELLE 2. PCOS PHÄNOTYPEN A BIS D	5
TABELLE 3. DIAGNOSTISCHE KRITERIEN FÜR DIE HYPOMANIE UND DIE MANIE NACH ICD-10	16
TABELLE 4. ODDS FÜR PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN BEI FRAUEN MIT PCOS IM VERGLEICH ZU FRAUEN OHNE PCOS	28
TABELLE 5. BESCHREIBUNG DER KOHORTE VON FRAUEN MIT PCOS, SOWIE DEREN KOMORBIDITÄTEN.....	43
TABELLE 6. PRÄVALENZ DER PCOS-KRITERIEN UND VON KOMORBIDITÄTEN IN DER BEFRAGTEN GESAMTPOPULATION	44
TABELLE 7. KOHORTENBESCHREIBUNG DER ANAMNESTISCHEN PCOS-ERHEBUNG.....	45
TABELLE 8. KOMORBIDITÄTEN BEI DER ANAMNESTISCHEN PCOS-ERHEBUNG	45
TABELLE 9. PRÄVALENZ DER PCOS-KRITERIEN UND VON KOMORBIDITÄTEN IN DER SUBGRUPPE BIS 45 JAHREN	46
TABELLE 10. PRÄVALENZ VON PCOS-DIAGNOSEKRITERIEN BEI DER ANAMNESTISCHEN ERHEBUNG IN DER GESAMTPOPULATION UND SUBGRUPPE BIS 45 JAHREN IM VERGLEICH ZUR METAANALYSE VON BOZDAG ET AL.	49

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ist eine der häufigsten endokrinen Störungen bei Frauen im reproduktiven Alter. Veränderungen des endokrinen Regelkreises scheinen auch einen Einfluss auf die Psyche zu haben. So konnte ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen bei Frauen mit PCOS bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden. Die Häufigkeit eines PCOS bei Patientinnen mit psychiatrischer Erkrankung ist bisher weniger genau untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es die Prävalenz des PCOS und seiner Phänotypen bei Patientinnen mit bipolarer Störung zu erheben. Zusätzlich sollen die Prävalenzen der einzelnen PCOS-Diagnosekriterien, sowie Komorbiditäten und Risikofaktoren für die Entstehung eines PCOS, wie die Einnahme von Valproinsäure, erfasst werden.

Methoden: 139 Patientinnen mit einer bipolaren Störung, die an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin in Graz in Behandlung waren, wurden hinsichtlich eines PCOS gescreent. Die Erhebung des PCOS erfolgte einerseits über Sichtung der Krankenakte und zum anderen anamnestisch mithilfe eines standardisierten Fragebogens. Dieser umfasste, neben der Frage nach einem bereits diagnostizierten PCOS, Angaben zum Zyklus, Auffälligkeiten beim vaginalen Ultraschall, klinische oder biochemische Zeichen eines Hyperandrogenismus, Fragen zu hormoneller Verhütung und aktueller psychopharmakologischer Medikation, insbesondere eine Einnahme von Valproinsäure, sowie nach einem bestehenden Diabetes bzw. einer Schilddrüsenerkrankung.

Ergebnisse: Bei Einschluss aller Patientinnen mit bipolarer Störung betrug die Prävalenz eines PCOS nach ESHRE/ASRM-Kriterien 7,2 %. Von 75 Patientinnen lag ein vollständiger Fragebogen vor. Bei ihnen bestand eine PCOS-Prävalenz von 10,7 %. In der Subgruppe von Frauen bis 45 Jahren lag die PCOS-Prävalenz bei 18,2 %. Die Phänotypen A oder B zeigten 90 % der PCOS-Patientinnen.

Diskussion: In der Subgruppe bis 45 Jahren betrug die PCOS-Prävalenz 18,2 % und war damit fast doppelt so hoch wie die in der Allgemeinbevölkerung zu erwartende Prävalenz von 8 bis 13 %. Dies könnte darauf hindeuten, dass die PCOS-Prävalenz bei Frauen mit bipolarer Störung erhöht ist. Bei 90 % der PCOS-Patientinnen bestanden die Phänotypen A oder B, die in metabolischer Hinsicht besonders herausfordernd und klinisch bedeutsam sind.

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. Changes in the endocrine regulatory circuit also seem to have an impact on the psyche. An increased risk of psychiatric disorders in women with PCOS has already been demonstrated in several studies. The frequency of PCOS in patients with psychiatric disorders has been less well studied.

The aim of this work is to determine the prevalence of PCOS and its phenotypes in female patients with bipolar disorder. In addition, the prevalence of the individual PCOS diagnostic criteria, as well as comorbidities and risk factors for the development of PCOS, such as the use of valproic acid, will be recorded.

Methods: 139 female patients with bipolar disorder, who were under treatment at the University Department of Psychiatry and Psychotherapeutic Medicine in Graz, were screened for PCOS. PCOS was assessed by reviewing the patient's medical records and by anamnesis using a standardized questionnaire. In addition to the question about a previously diagnosed PCOS, the questionnaire included information about the menstrual cycle, abnormalities in vaginal ultrasound, clinical or biochemical signs of hyperandrogenism, questions about hormonal contraception and current psychopharmacological medication, in particular the use of valproic acid, as well as existing diabetes or thyroid disease.

Results: When including all patients with bipolar disorder, the prevalence of PCOS according to ESHRE/ASRM criteria was 7.2 %. A complete questionnaire was available from 75 patients. Among them, there was a PCOS prevalence of 10.7 %. In the subgroup of women up to 45 years of age, the PCOS prevalence was 18.2 %. Phenotypes A or B were shown by 90 % of the PCOS patients.

Discussion: In the subgroup up to 45 years of age, the PCOS prevalence was 18.2 %, almost double the prevalence of 8 to 13 % expected in the general population. This may suggest that PCOS prevalence is increased in women with bipolar disorder. Phenotypes A or B, which are particularly metabolically challenging and clinically significant, were present in 90 % of PCOS patients.

1. Einleitung

A Polyzystisches Ovar Syndrom

Das polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ist eine der häufigsten endokrinen Störungen bei Frauen im reproduktiven Alter, von dem etwa 8 bis 13 % der Frauen betroffen sind. Es beeinflusst verschiedene Körpersysteme und kann zu metabolischen, reproduktiven und psychologischen Komplikationen führen (1)(2).

1. Geschichte des PCOS

Ein PCOS-ähnliches Krankheitsbild wurde erstmals durch den italienischen Arzt Antonio Vallisneri im Jahr 1721 erwähnt. Er beschrieb eine junge, verheiratete, unfruchtbare und übergewichtige Frau mit vergrößerten Ovarien (3). Ähnliche Fallberichte finden sich in den kommenden Jahrhunderten mehrfach in der Literatur, bis im Jahr 1935 der Begriff der „polyzystischen Ovarien“ von Irving Stein und Michael Leventhal eingeführt wurde (4). In dieser ersten systematischen Beschreibung berichteten sie über 7 Frauen mit der Triade polyzystischer Ovarien, Hirsutismus und Oligo-/Amenorrhoe (5). Therapeutisch empfahlen sie die Entfernung eines Großteils des ovariellen Gewebes („bilateral ovarian wedge resection“), wodurch bei 5 dieser Frauen das Eintreten einer Schwangerschaft beschrieben werden konnte. Seit Mitte der 1950er Jahre wurde das Krankheitsbild nach ihnen benannt (Stein-Leventhal-Syndrom), später kam der Begriff PCOS hinzu, der seit den 1990er Jahren die Literatur dominiert (6).

2. Diagnostische Kriterien

In den letzten drei Jahrzehnten wurden drei verschiedene Definitionen für das PCOS etabliert, welche bis heute in Gebrauch sind.

Im Jahr 1990 wurden die National Institutes of Health (NIH) Kriterien eingeführt, wonach zur Diagnosestellung chronische Anovulationen und ein klinischer oder biochemischer Hyperandrogenismus nach Ausschluss verwandter Erkrankungen notwendig sind (7).

Die 2003 in Rotterdam beschlossenen ESHRE/ASRM-Kriterien umfassen Oligo- oder Anovulationen, einen klinischen oder biochemischen Hyperandrogenismus, sowie polyzystische Ovarien (PCO). Nach Ausschluss anderer Ursachen müssen für eine Diagnose zwei der drei Kriterien erfüllt sein (8). Diese Definition erweiterte die Diagnose von PCOS auch auf Frauen ohne einen Hyperandrogenismus und führte zu einem erheblichen Anstieg der Zahl der mit PCOS diagnostizierten Patientinnen, sowie einer Heterogenität der PCOS-Phänotypen im Vergleich zur NIH-Definition (9).

Von der Androgen Excess & PCOS Society (AE-PCOS) wurde 2006 das Vorhandensein von Hyperandrogenismus (klinisch und/oder biochemisch) und einer ovariellen Dysfunktion (Oligo-/Anovulationen und/oder polyzystische Ovarien) für eine PCOS-Diagnose gefordert. Auch hier müssen zuvor andere Ursachen ausgeschlossen werden (10).

Table 1. Diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome (PCOS).

National Institutes of Health (NIH) 1990 [17]	Rotterdam 2003 [7]	AE-PCOS Society 2006 [6]	NIH 2012/International PCOS Guidelines 2018 [14,15]
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperandrogenism • Chronic Anovulation <p>—Both criteria needed</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperandrogenism • Oligo-and/or anovulation • Polycystic ovaries <p>—2 of 3 criteria needed</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperandrogenism • Ovarian dysfunction <p>—Both criteria needed</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperandrogenism • Oligo-and/or anovulation • Polycystic ovaries <p>—2 of 3 criteria needed</p>
First developed and most commonly used criteria today	Formulated to expand on NIH diagnostic definition	Formulated to provide an evidence-based definition	Encouraged a name change (2012 only) and identifying sub-phenotypes

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien des PCOS (11)

Zur Diagnosestellung müssen immer andere Ursachen mit ähnlicher klinischer Symptomatik wie das Adrenogenitale Syndrom, Cushing-Syndrom, Androgen-sezernierende Tumore, Hyper- und Hypothyreoidismus, Hyperprolaktinämie oder Krankheiten mit schwerer Insulinresistenz und Hyperandrogenismus ausgeschlossen werden (8).

2.1. Oligo- und/oder Anovulationen

Bei einem regelmäßigen Zyklus beträgt der Abstand zwischen zwei Regelblutungen zwischen 21 und 35 Tagen. Eine Oligomenorrhoe besteht bei einer Zykluslänge von mehr als 35 Tagen oder weniger als 8 Blutungen pro Jahr. Bei einem Ausbleiben der Menstruation von mehr als 3 Monaten spricht man von einer Amenorrhoe. Diese Symptome sind assoziiert mit Oligo- bzw. Anovulationen, also einer unregelmäßigen Ovulation oder deren Fehlen.

Jedoch zeigt sich nicht jede Oligo- oder Anovulation durch eine Oligo- bzw. Amenorrhoe. Bei einigen betroffenen Frauen besteht eine Eu- oder Polymenorrhoe (12).

2.2. Hyperandrogenismus

Ein Hyperandrogenismus kann klinisch und/oder biochemisch vorliegen. Der klinische Hyperandrogenismus kann sich als Hirsutismus, Akne oder androgene Alopezie äußern. Zur Objektivierung der Symptomatik sollten Scoring-Systeme wie der modifizierte Ferriman-Gallwey-Score bei Hirsutismus oder das Ludwig-Schema bei Alopezie eingesetzt werden. Einigkeit über den Grenzwert, ab dem Hirsutismus diagnostiziert wird, besteht bisher nicht. Laut der aktuellen ESHRE-Guideline wird bei $\geq 4-6$ Punkten im Ferriman-Gallwey-Score von einem Hirsutismus gesprochen. Der Grenzwert ist jedoch bei verschiedenen Ethnien unterschiedlich definiert. Außerdem ist zu bedenken, dass Scoring-Systeme nicht überall genutzt werden, deshalb sollten möglichst auch biochemische Analysen erfolgen (2)(12)(13).

Die zur Beurteilung einer Hyperandrogenämie geeignetsten Parameter sind noch nicht eindeutig identifiziert. Das freie Testosteron scheint dazu am besten geeignet zu sein (14). Außerdem sollte das Gesamttestosteron und der freie Androgen Index bestimmt werden. Zusätzlich können auch Androstendion sowie Dehydroepiandrosteronsulfat herangezogen werden (15)(16).

2.3. Polyzystische Ovarien

Erst 2003 wurden die polyzystischen Ovarien in die diagnostischen Kriterien des PCOS aufgenommen. Im ESHRE/ASRM Konsensus von 2003 waren diese definiert durch 12 oder mehr Follikel mit einer Größe von 2-9 mm auf zumindest einem Ovar oder einem vergrößerten ovariellen Volumen von >10 ml. Bei Patientinnen mit hormoneller Kontrazeption kann diese Definition nicht angewendet werden. Außerdem sollte die Untersuchung bei Vorhandensein eines dominanten Follikels (>10 mm) oder eines Corpus luteums im nächsten Zyklus wiederholt werden (8).

Die genannten Grenzwerte wurden aufgrund damals aktueller Publikationen bestimmt (17)(18). Seitdem sich neuere Ultraschall-Geräte auf dem Markt befinden, die eine verbesserte Auflösung bieten, war eine Anpassung nötig. Bei Verwendung von endovaginalen Ultraschallgeräten mit einer Frequenzbandbreite von 8 MHz kann bei einer

Follikelanzahl von ≥ 20 pro Ovar und/oder einem Ovarialvolumen von ≥ 10 ml bei einem der beiden Eierstöcke von polyzystischen Ovarien gesprochen werden. Bei Verwendung älterer Technologie sollte das ovarielle Volumen (≥ 10 ml) bestimmt werden (2).

Mit einer Verbesserung der Bildgebung werden auch zukünftig die Grenzwerte angepasst werden müssen. Außerdem besteht auch weiterhin die Notwendigkeit einer Standardisierung der Follikelzählung (19).

3. Prävalenz

Bei epidemiologischen Studien, welche die Prävalenz von PCOS untersuchen, zeigen sich signifikante Unterschiede. Dies ist erklärbar durch eine Verwendung unterschiedlicher Diagnoserichtlinien, fehlender Standardisierung einiger Diagnosekriterien, die Auswahl der Studienpopulation (20)(21) oder Nutzung verschiedener Ultraschallgeräte und eine damit einhergehende unterschiedliche Follikelsichtbarkeit (22). Aber auch ethnische Unterschiede spielen v.a. bei der klinischen Diagnose eines Hirsutismus eine Rolle (23).

In einer Metaanalyse wurde die weltweite Prävalenz von PCOS erhoben. Gemäß den NIH-Kriterien betrug diese 6 %, laut ESHRE/ASRM-Kriterien 10 % und nach AE-PCOS-Kriterien 10 %. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bei Studien in unselektierten Populationen. Zusätzlich wurde die Prävalenz einzelner Diagnosekriterien untersucht: Hirsutismus 13 %, Akne 16 %, androgene Alopezie 2 %, Hyperandrogenämie 11 %, PCO 28 % und Oligoanovulation 15 % (20).

Die höheren Prävalenzen bei den ESHRE/ASRM- und AE-PCOS Kriterien sind größtenteils auf ihre umfassendere Definition und Einbeziehung zusätzlicher Phänotypen im Vergleich zu den NIH-Kriterien zurückzuführen. Grundsätzlich sind die weltweiten Prävalenzen bei Nutzung der gleichen Diagnosekriterien vergleichbar. Die geringste Variabilität zeigte sich bei Nutzung der NIH-Kriterien, jedoch waren teils auch deutliche Schwankungen sichtbar (24)(20). In einer Studie mit australischen Indigenen zeigte sich nach NIH-Kriterien eine Prävalenz von 15,3 % (25) Bei zwei chinesischen Studien wurden Prävalenzen von 2,2 % nach NIH-Kriterien (23), sowie 5,6 % nach ESHRE/ASRM-Kriterien (26) angegeben. Diese Unterschiede könnten jedoch teilweise durch ethnische Unterschiede in der Prävalenz des Hirsutismus erklärt werden - mit einer höheren Prävalenz unter der indigenen Bevölkerung Australiens (25) und einer niedrigeren Prävalenz innerhalb der chinesischen Bevölkerung (23)(26).

4. PCOS Phänotypen

Die Verwendung unterschiedlicher PCOS-Diagnosekriterien führte zu Problemen bei der Vergleichbarkeit der weltweiten Forschungsergebnisse. Daher organisierte das NIH 2012 einen PCOS-Workshop zur evidenzbasierten Methodik, in dem unter anderem die Vor- und Nachteile bestehender diagnostischer Kriterien beurteilt wurden. Das Gremium empfahl die Nutzung der umfassenderen ESHRE/ASRM-Kriterien, sowie die Verwendung folgender 4 Phänotypen (27).

Classification of polycystic ovarian syndrome phenotypes.				
Parameter	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D
PCOS features	HA/OD/PCOM	HA/OD	HA/PCOM	OD/PCOM
HA	+	+	+	-
OD	+	+	-	+
PCOM	+	-	+	+
NIH 1990 criteria	X	X		
Rotterdam 2003 criteria	X	X	X	X
AE-PCOS 2006 criteria	X	X	X	

Note: AE-PCOS = Androgen Excess & PCOS Society; HA = hyperandrogenism; NIH = National Institutes of Health; OD = ovulatory dysfunction; PCOM = polycystic ovarian morphology. Modified from reference (24).

Lizneva. Criteria, prevalence, and phenotypes of PCOS. *Fertil Steril* 2016.

Tabelle 2. PCOS Phänotypen A bis D (24)

Durch diesen neuen phänotypischen Ansatz zur Klassifizierung von PCOS kann die Entscheidung zwischen mehreren Diagnosekriterien vermieden werden. Insbesondere bei epidemiologischen und klinischen Studien werden Ergebnisse leichter kategorisierbar und somit vergleichbarer (24)(28).

4.1. „Klassisches“ PCOS - Phänotypen A und B

Der Phänotyp A wird oft als „vollständiges“ PCOS und die Phänotypen A und B gemeinsam als „klassisches“ PCOS bezeichnet (12). In metabolischer Hinsicht verhalten sie sich ähnlich. Frauen mit „klassischem“ PCOS scheinen hirsuter und adipöser zu sein, zeigen ein unregelmäßigeres Menstruationsmuster, höhere Insulinresistenzraten, mehr Dyslipidämien und Lebersteatosen, sowie ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom im Vergleich zu ovulatorischen oder nichthyperandrogenen Phänotypen (24)(29)(30)(31)(32).

4.2. „Ovulatorisches“ PCOS – Phänotyp C

Bei Frauen mit Phänotyp C liegen Hirsutismus-Scores, Androgen-, Insulin- und Lipidspiegel sowie das Risiko eines metabolischen Syndroms zwischen klassischem PCOS und Phänotyp D (24)(29)(30).

In einer italienischen Studie konnte gezeigt werden, dass ein höherer sozioökonomischer Status mit einer höheren Prävalenz des ovulatorischen Phänotyps verbunden ist. Die Unterschiede in den Ovulationsmustern zwischen den sozialen Gruppen könnten teilweise durch unterschiedliche Insulinspiegel und Fettgewebeverteilung erklärt werden (33).

4.3. „Nicht-Hyperandrogenes“ PCOS – Phänotyp D

In den meisten Studien zeigen Patientinnen mit Phänotyp D den geringsten Grad an endokriner und metabolischer Dysfunktion und die niedrigste Prävalenz des metabolischen Syndroms im Vergleich zu gesunden Kontrollen (24)(29).

Die Verteilung der PCOS-Phänotypen ist sehr variabel und hängt stark davon ab, in welcher Gruppe eine Studie durchgeführt wurde. Die meisten verfügbaren Daten, die PCOS mit endokrinen und metabolischen Dysfunktionen sowie langfristigen Komorbiditäten in Verbindung bringen, stammen aus Studien, die Patientinnen in einem klinischen Setting untersuchen (24). Jedoch zeigt sich in letzter Zeit, dass es signifikante Unterschiede zwischen selektierten und unselektierten Gruppen gibt (34)(35).

In einer Metaanalyse wurde die Phänotyp-Verteilung in selektierten und unselektierten Gruppen verglichen. Dies kann anhand Abbildung 1 nachvollzogen werden. Die Unterschiede waren für die Phänotypen A, B und C statistisch signifikant (36).

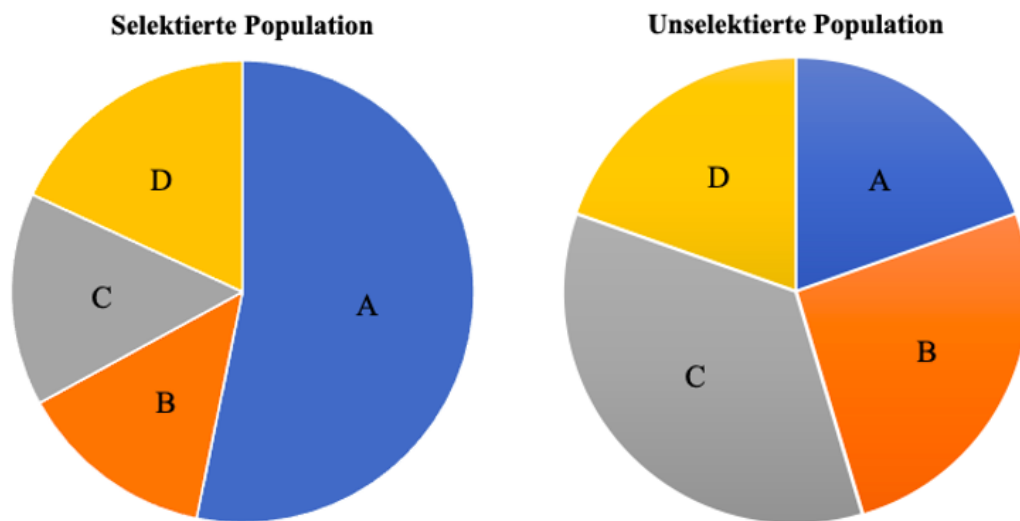


Abbildung 1. Verteilung der PCOS-Phänotypen in selektierten und unselektierten Populationen, Abbildung wurde erstellt nach (36)

Phänotyp A ist der häufigste Phänotyp in klinischen Populationen, von denen die Hälfte der Frauen betroffen ist. Die anderen drei Phänotypen weisen eine nahezu gleiche Prävalenz auf. Somit besitzen etwa zwei Drittel aller im klinischen Umfeld diagnostizierter PCOS-Patientinnen die klassische Form des PCOS. Phänotyp C dagegen ist der häufigste Phänotyp in nicht selektierten Populationen, der eine von drei Frauen betrifft (24)(36). Patientinnen, die sich in einer Klinik vorstellen, haben einen schwerwiegenderen Phänotyp, einen ausgeprägteren Hyperandrogenismus, einen höheren BMI und ein höheres metabolisches Risiko im Vergleich zu Patientinnen, die aus unselektierten Gruppen stammen (34)(35). Phänotyp C, bei dem Ovulationen stattfinden, könnte während der menschlichen Evolution reproduktive Vorteile gehabt haben (37).

Diese Daten werfen wichtige Fragen hinsichtlich der Validität der epidemiologischen Forschung unter Verwendung klinischer PCOS-Kohorten auf, da diese die Allgemeinbevölkerung nicht ausreichend repräsentieren könnten. Außerdem zeigen sie die Wichtigkeit einer Berücksichtigung des Selection Bias bei der Interpretation von Studienergebnissen. Zukünftig sind weitere Studien in unselektierten Populationen mit standardisierter Methodik erforderlich, um die Ursache des Syndroms, seine Entwicklungsgeschichte, die globale Prävalenz, die Verteilung der Phänotypen und das Spektrum von PCOS besser zu verstehen (24)(29)(36).

5. Ätiologie

Noch nicht genau geklärt ist die Ätiologie des PCOS. Derzeit wird es als multifaktorielle Erkrankung angesehen, welche durch Wechselwirkungen zwischen genetischen, umweltbedingten und intrauterinen Faktoren entsteht (38).

Bereits seit Jahrzehnten bekannt ist die familiäre Häufung von PCOS, die eine genetische Grundlage für diese Erkrankung nahelegt (39). Eine große Zwillingsstudie ergab bei monozygoten Zwillingen eine Korrelation für PCOS von 0,71 und bei dizygoten Zwillingen von 0,38 (40). In vielen Studien zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz von PCOS oder assoziierter Symptome bei nahen Familienangehörigen (41). Außerdem haben Mütter und Väter von Frauen mit PCOS, eine erhöhte Prävalenz für Diabetes mellitus Typ 2, dem metabolischen Syndrom und Dyslipidämien (42). Groß angelegte genomweite Assoziationsstudien (GWAS) fanden bisher mindestens 19 mit PCOS assoziierte Genloci bei Han-chinesischen und europäischen Frauen (43)(44)(45)(46)(47). Dennoch wird geschätzt, dass die bisher gefundenen Genloci nur etwa 10 % der Ursachen für ein PCOS ausmachen. Zusätzliche Loci könnten noch identifiziert werden und eine Feinkartierung bekannter Loci könnte spezifische Gene und funktionelle Varianten nachweisen (48). Die familiäre Häufung von PCOS kann auch auf epigenetische Modifikationen während der fetalen Entwicklung und frühen Kindheit zurückgeführt werden. Diese umfassen DNA-Methylierung, posttranslationale Histonmodifikation, nicht-kodierende RNA, Chromatin-Remodelling und möglicherweise mitochondriale DNA-Veränderungen (39)(49).

Ähnlich wie andere weit verbreitete Stoffwechselstörungen, z.B. Diabetes mellitus Typ 2, wird PCOS heute als komplexe polygene Erkrankung angesehen, bei der prädisponierende und schützende genetische Varianten mit starken Umwelteinflüssen interagieren und zu den verschiedenen PCOS-Phänotypen führen (39). Zu diesen Umweltfaktoren gehören Umweltgifte, sowie Ernährungs- und Lebensstilfaktoren, die stark vom sozioökonomischen Status und ethnischer Zugehörigkeit beeinflusst werden. Umweltgifte scheinen einen großen Einfluss auf die Reproduktion zu haben. Wie genau diese Toxine, insbesondere auch endokrine Disruptoren, die Entwicklung von PCOS beeinflussen können, ist jedoch noch wenig bekannt. Übergewicht ist bei PCOS häufig und verstärkt metabolische Komplikationen, scheint jedoch nicht die Ursache zu sein. PCOS-bedingte Symptome können aber durch eine Gewichtsreduktion oder bestimmte Nahrungsergänzungsmittel

gebessert werden. Auch konnte eine Assoziation zwischen einem niedrigen sozioökonomischen Status und den klassischen PCOS-Phänotypen gezeigt werden (50).

Experimentelle Tierstudien und klinische Studien an Menschen stützen die Hypothese, dass die intrauterine fetale Programmierung durch pränatal erhöhte Steroidhormonspiegel eine Rolle bei der Entwicklung von PCOS spielt. Erhöhte Steroidhormonspiegel (Glukokortikoide und/oder Androgene) im fetalen Kreislauf während der Organogenese und des Wachstums des Fötus könnten zu Veränderungen der Genexpression fördern, die zu dauerhaften strukturellen und funktionellen Veränderungen von Organen und Organsystemen, aber auch an endokrinen Bahnen führen (38)(39)(49)(51).

Erhöhte Steroidhormonspiegel können entweder durch das Vorhandensein von überschüssigen Glukokortikoiden (infolge fetaler Hypoxie und intrauteriner Wachstumsverzögerung) oder durch die Erhöhung des mütterlichen Androgenspiegels während der Schwangerschaft verursacht werden. Erhöhte mütterliche Androgenspiegel finden sich z.B. bei Frauen mit Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Insulinresistenz, übermäßiger Gewichtszunahme während der Schwangerschaft oder PCOS. Die fetale Programmierung könnte auch das höhere Risiko für späteres PCOS bei Small for Gestational Age (SGA) Neugeborenen erklären. Eine Hypothese ist, dass eine fetale Hypoxie zu einer intrauterinen Wachstumsverzögerung und letztlich einem SGA-Neugeborenen führt. Um das Überleben zu sichern und den Energieverbrauch zu senken, wird der fetale Blutfluss in überlebenswichtigen Organen zentralisiert (Herz, Gehirn und Nebennieren). Dadurch kommt es zu einer Hyperaktivität der HPA-Achse und folglich zu einer erhöhten Produktion von Glukokortikoiden und Androgenen (38)(39)(52).

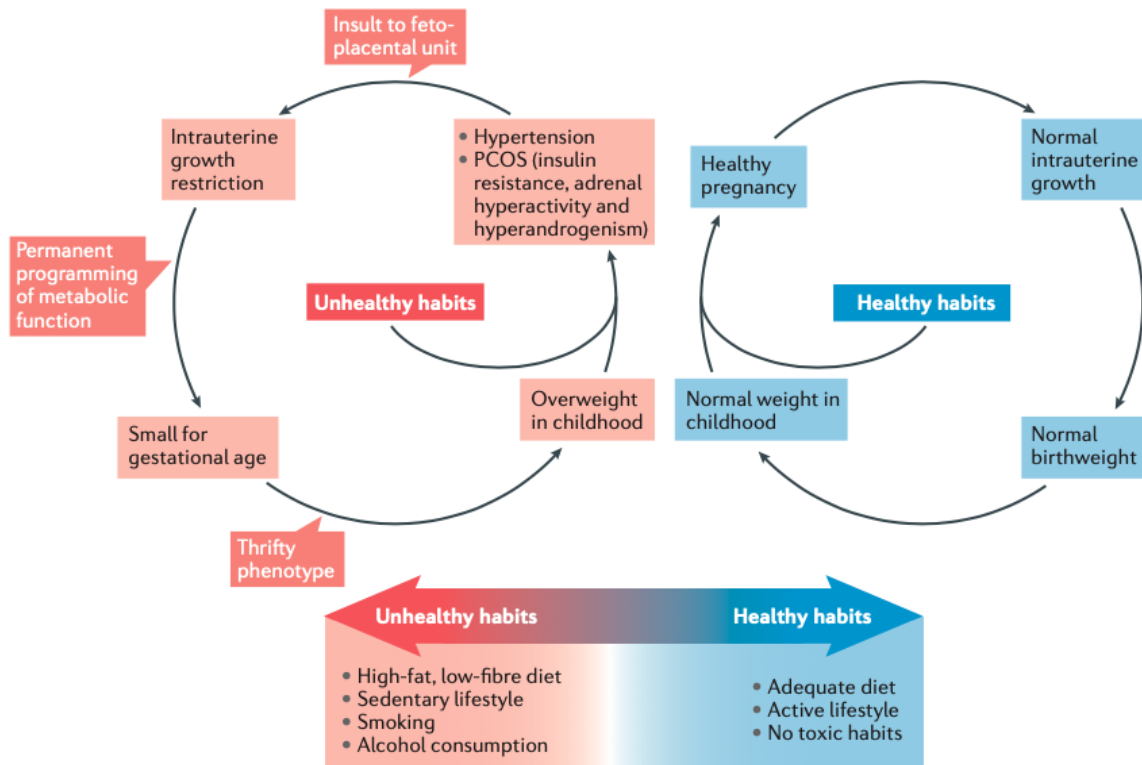


Abbildung 2. Intrauterine und Umweltfaktoren die zur Entstehung eines PCOS beitragen (39)

6. Pathophysiologie

Die Freisetzung peripherer Sexualhormone wird zentral über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse gesteuert. Nur eine regelrecht pulsatile, hypothalamische Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bewirkt eine normale Freisetzung der Gonadotropine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH) aus der Adenohypophyse. Das Muster der GnRH-Sekretion beeinflusst die Menge der freigesetzten Gonadotropine sowie die LH/FSH-Ratio. Diese wiederum steuern in den Ovarien die Bildung der Sexualhormone, sowie die Keimzellreifung. Die GnRH-Ausschüttung wird dabei durch hohe Östrogenspiegel stimuliert und durch Testosteron und Dihydrotestosteron gehemmt (53).

Der wichtigste Regulator der GnRH-Pulsfrequenz ist Progesteron. Beim PCOS ist der GnRH-Impulsgenerator weniger sensitiv gegenüber den negativen Rückkopplungseffekten von Progesteron (54). Diese Resistenz scheint durch einen Androgenüberschuss vermittelt zu werden (55). Die daraus resultierenden hohen GnRH-Pulsfrequenzen begünstigen die Produktion von LH. Die erhöhte LH-Pulsfrequenz wiederum fördert in den Thekazellen die

Androgenproduktion, während der relative FSH-Mangel in den Granulosazellen die Aromatisierung der Androgene zu Östrogen stört. Auf diese Weise entsteht ein Teufelskreis aus übermäßiger Androgenproduktion und dadurch eingeschränkter GnRH-Hemmung (53)(56).

Bei PCOS-Patientinnen ist die Follikelrekrutierung erhöht. Jedoch wird die für die Follikelreifung erforderliche Menge an FSH häufig nicht erreicht, so dass die Entwicklung der Follikel in einem präovulatorischen Stadium zum Stillstand kommt und so zum typischen polyzystischen Erscheinungsbild des Ovars führt (57).

Außerdem weisen 50 bis 90 % der Frauen mit einem PCOS eine Insulinresistenz auf, die mit einer kompensatorischen Hyperinsulinämie verbunden ist. Insulin steigert einerseits synergistisch mit LH als Co-Gonadotropin die Androgenproduktion in den Thekazellen der Ovarien sowie in den Nebennieren. Andererseits hemmt es die Synthese von Sexualhormon-bindendem Globulin in der Leber, wodurch der freie Testosteronspiegel erhöht wird (58)(59).

7. Klinische Konsequenzen des PCOS

Das PCOS ist eine heterogene Erkrankung, insbesondere auch hinsichtlich des Schweregrads der klinischen Manifestationen. Da definitionsgemäß nicht alle PCOS-Patientinnen alle diagnostischen Kriterien der Erkrankung aufweisen, sind auch die gesundheitlichen Konsequenzen verschieden (39).

Jedes einzelne Kriterium zur Definition eines PCOS kann selbst klinische Konsequenzen haben. Ein Hyperandrogenismus kann zu Hautmanifestationen wie Hirsutismus, Akne oder Alopezie führen. Eine ovulatorische Dysfunktion mit Oligo- oder Amenorrhoe kann zu Subfertilität und einer Endometriumhyperplasie bis hin zur Entstehung eines Endometriumkarzinoms führen. Polyzystische Ovarien zeigen bei einer Ovulationsinduktion ein erhöhtes Risiko für ein ovarielles Überstimulationssyndrom (39).

Eine Insulinresistenz sowie eine damit verbundene kompensatorische Hyperinsulinämie sind wichtige Kennzeichen eines PCOS. 30 bis 40 % der Frauen mit einem PCOS zeigen eine gestörte Glukosetoleranz und bei bis zu 10 % besteht im Alter von 40 Jahren ein Diabetes

mellitus Typ 2 (13). Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für das metabolische Syndrom, sowie eine Lebersteatose (13).

Bei Frauen mit klassischem PCOS-Phänotyp ist die Assoziation zwischen PCOS und einer Insulinresistenz sowie anderer metabolischer Komorbiditäten deutlich stärker ausgeprägt als bei Frauen mit ovulatorischem oder nicht-hyperandrogenem Phänotyp (24)(29)(30).

Je nach Region sind 50 bis 80 % der Frauen mit einem PCOS übergewichtig oder adipös (13). Adipositas ist wahrscheinlich keine Ursache für PCOS und in vielen Teilen der Welt haben die meisten Frauen mit PCOS ein normales Gewicht. Jedoch werden dadurch einige phänotypische Aspekte und insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren verschärft (60).

Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und eine chronische subakute Entzündung führen zu einem erhöhten Risiko für Gefäßveränderungen (z.B. beeinträchtigte Endothelfunktion, erhöhte Intima-Media-Dicke der Halsschlagader und erhöhte Verkalkung der Koronararterien). Dadurch haben Patientinnen mit PCOS ein höheres Risiko für eine Hypertonie, zerebrovaskuläre Erkrankungen und tiefe Beinvenenthrombosen. Vermutlich besteht auch eine höhere Inzidenz bei kardiovaskulären Ereignissen (61). Die häufig erniedrigten HDL- und erhöhten LDL-Cholesterinspiegel sowie eine Hypertriglyceridämie, wirken beim PCOS als zusätzlich prädisponierende Faktoren für Gefäßerkrankungen (58)(62).

Das Risiko für eine Endometriumhyperplasie, sowie ein Endometriumkarzinom ist bei PCOS-Frauen deutlich erhöht. Ursächlich scheint die mit einer chronischen Anovulation verbundene verlängerte östrogenvermittelte Stimulation des Endometriums im Zusammenspiel mit einer Hyperinsulinämie, sowie die nur unzureichende Progesteronexposition zur Endometriumdifferenzierung (63).

Aufgrund der Oligo- oder Anovulationen und der damit einhergehenden Subfertilität benötigen Frauen mit PCOS häufiger eine Ovulationsinduktion oder assistierte Reproduktionstechniken, um schwanger zu werden. Sie weisen ein erhöhtes Risiko für ein ovariell Hyperstimulationssyndrom, sowie Mehrlingsschwangerschaften auf. Während der Schwangerschaft haben PCOS-Patientinnen ein signifikant höheres Risiko für einen Gestationsdiabetes, eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, eine Präeklampsie, eine Frühgeburt, sowie eine höhere Sectiorate. Ihre Kinder weisen ein geringeres Geburtsgewicht

auf. Außerdem besteht ein höheres Risiko für eine Behandlung auf einer Neonatologischen Intensivstation. Teils war auch die perinatale Mortalität erhöht. Die Ursachen für das erhöhte Risiko von Schwangerschaftskomplikationen sind noch unklar. Vermutet wird eine Störung von Invasion und Plazentation des Trophoblasten durch noch unklare Faktoren (64)(65)(66)(67).

Eine Assoziation besteht auch zwischen dem PCOS und einer Obstruktiven Schlafapnoe. Die kausalen Mechanismen sind jedoch noch unklar (68).

Weiterhin konnte ein erhöhtes Risiko für verschiedenste psychiatrische Erkrankungen nachgewiesen werden. Darauf wird ausführlicher in Abschnitt C eingegangen (69).

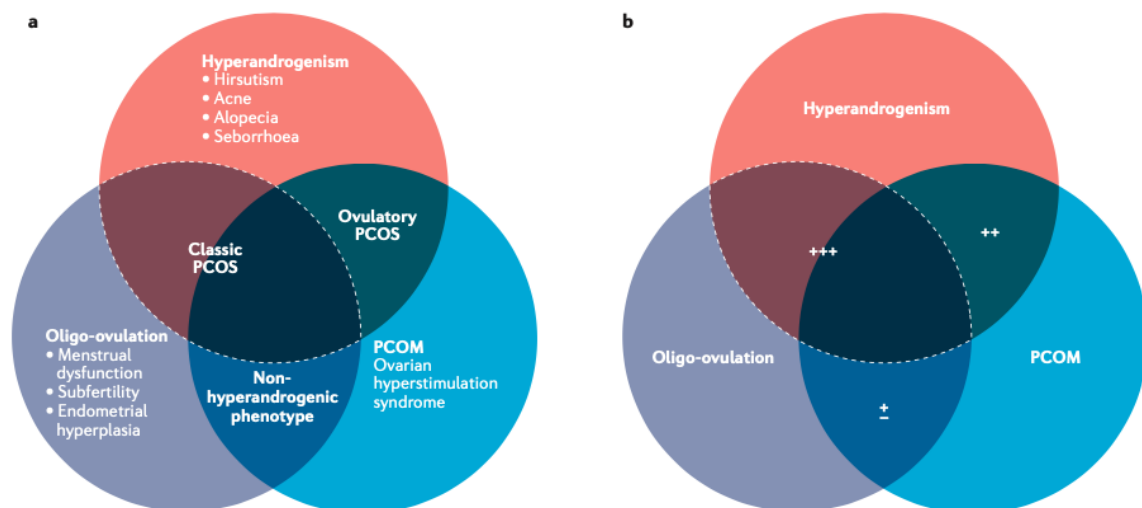


Abbildung 3. Die Heterogenität der verschiedenen Phänotypen des PCOS (39)

- a) klinische Manifestationen
- b) Schweregrad der metabolischen Komorbiditäten

B Bipolare affektive Störung

Die bipolar-affektive Störung ist eine chronische Erkrankung, die durch Schwankungen der Stimmungslage zwischen den einander entgegengesetzten Polen der Depression und Manie gekennzeichnet ist. Die Phasen zwischen akuten Episoden sind charakterisiert durch eine Abnahme klinischer Symptome und eine normalisierte Stimmungslage, welche als Euthymie bezeichnet wird (70).

1. Geschichte der Bipolaren Störung

Bereits in der griechischen Antike waren Ärzten und Philosophen die Manie sowie die Melancholie bekannt. Hippokrates (um 460 bis etwa 370 v. Chr.) erläuterte diese als gesonderte Krankheiten erstmals systematisch. Jedoch war es Aretaeus von Kappadokien, der im 1. Jahrhundert n. Chr. die Manie und Melancholie als zwei verschiedene Zustände ein und derselben Krankheit beschrieb. Mitte des 19. Jahrhunderts wurde dieses Konzept in Frankreich wieder aufgegriffen: Jean-Pierre Falret beschrieb „la folie circulaire“ als einen Wechsel von Depressionen, Manien und einem gesunden Intervall. Jules Baillarger hingegen die „folie à double forme“ als unterschiedliche Erscheinungsformen derselben Krankheit, wobei nicht unbedingt ein freies Intervall zwischen diesen beiden Extremzuständen liegen musste. Der deutsche Psychiater Emil Kraepelin fasste 1899 alle Arten von affektiven Störungen unter dem Begriff "manisch-depressives Irresein" zusammen und stellte sie der „Dementia praecox“ gegenüber, die dem heutigen schizophrenen Formenkreis entspricht. Erst 1966 wurde durch die Arbeiten von Jules Angst und Carlo Perris wieder eine klare Trennung zwischen unipolarer und bipolarer affektiver Störung propagiert und somit das Konzept der bipolaren Störung wiederbelebt (71).

2. Diagnostik

Die Diagnose einer bipolar-affektiven Störung ergibt sich als Zusammenschau aus Anamnese, klinischer Beobachtung und somatischer Differenzialdiagnostik. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einem aktuell depressiven Zustandsbild ist in der Anamneseerhebung auf frühere hypomanische oder manische Episoden zu achten (70)(72). Trotzdem ist die Unterscheidung zwischen einer unipolaren Depression und einer

depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren Störung in der klinischen Praxis schwierig. Häufig treten initial depressive Episoden auf, die als unipolare Depression fehldiagnostiziert werden. Erst mit zeitlicher Verzögerung erscheinen auch manische Episoden, wodurch die korrekte Diagnosestellung gelingt (73). Eine weitere Schwierigkeit ist die oftmals fehlende subjektive Beeinträchtigung des Betroffenen durch hypomanische Symptome, weshalb eine hypomanische Episode und damit bipolare Erkrankung nicht erkannt wird (70). Eine exakte Diagnosestellung ist jedenfalls die Grundvoraussetzung für eine adäquate Behandlung der Patientinnen und Patienten und damit für die Aufrechterhaltung eines höchstmöglichen Funktionsvermögens im beruflichen und sozialen Leben (74).

Bipolare Störungen sind durch ein Auftreten von rezidivierenden affektiven Episoden gekennzeichnet. In beiden gebräuchlichen Klassifikationssystemen, dem "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-5) der American Psychiatric Association und der International Classification of Diseases-10 (ICD-10), werden zunächst die einzelnen Episoden definiert und erst anschließend auf deren Basis affektive Störungen beschrieben. Dementsprechend werden auch in dieser Arbeit zuerst die einzelnen Episoden dargestellt. Die Kriterien unterscheiden sich in den beiden Klassifikationssystemen nur geringfügig voneinander, weshalb die in Europa häufiger verwendeten ICD-10-Kriterien beschrieben werden. Anschließend erfolgt die Darstellung der einzelnen Verlaufsformen (74).

2.1. Manische und hypomanische Episoden

Manische Episoden sind durch eine der Situation unangemessene und dadurch auffällig gehobene, expansive oder gereizte Stimmung über mindestens eine Woche gekennzeichnet. Das Erregungsniveau ist deutlich erhöht und kann schnell in aggressive Erregung kippen (74).

Die Hypomanie hingegen bezeichnet einen Zustand gehobener Stimmung über mindestens 4 Tage, welcher jedoch nicht die Kriterien der Manie erfüllt (74). Im Gegensatz zu manischen Patientinnen und Patienten sind hypomanisch Erkrankte in der Lage ihr Verhalten sozial adäquat zu kontrollieren (70)(72).

In Tabelle 3 sind die diagnostischen ICD-10-Kriterien für die Hypomanie und Manie zusammengefasst.

Hypomanie	Manie
Gehobene oder gereizte Stimmung an mindestens 4 aufeinanderfolgenden Tagen	Gehobene, expansive oder gereizte Stimmung über mindestens 1 Woche
Mindestens 3 der folgenden Merkmale liegen vor:	Mindestens 3 der folgenden Merkmale liegen vor bzw. 4, wenn die Stimmung nur gereizt ist:
1. Gesteigerte Aktivität	1. Gesteigerte Aktivität
2. Gesteigerte Gesprächigkeit	2. Gesteigerte Gesprächigkeit
3. Ablenkbarkeit	3. Ideenflucht
4. Vermindertes Schlafbedürfnis	4. Verlust normaler sozialer Hemmungen
5. Gesteigerte Libido	5. Vermindertes Schlafbedürfnis
6. Übertriebene Einkäufe	6. Größenideen
7. Gesteigerte Geselligkeit	7. Ablenkbarkeit
	8. Tollkühnes oder rücksichtsloses Verhalten
	9. Gesteigerte Libido
Beeinträchtigung der persönlichen Lebensführung	Schwere Störung der alltäglichen Lebensführung
	Mit psychotischen Symptomen: Wahn oder Halluzinationen. Am häufigsten sind Größen-, Liebes-, Beziehungs- und Verfolgungswahn. Die halluzinierten Stimmen sprechen meist unmittelbar zum Patienten.

Tabelle 3. Diagnostische Kriterien für die Hypomanie und die Manie nach ICD-10 (72)

Weder Hypomanie noch Manie sind auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen oder auf eine organische psychische Störung zurückzuführen. Differenzialdiagnostisch müssen auch eine schizophrene bzw. schizoaffective Erkrankung von einer Manie mit psychotischen Symptomen abgegrenzt werden (72).

2.2. Depressive Episoden

Eine depressive Episode sollte mindestens 2 Wochen andauern und wird nach der ICD-10 folgendermaßen definiert:

Mindestens 2 der folgenden 3 Hauptsymptome liegen vor:

- gedrückte Stimmung
- Interessenverlust, Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs, erhöhte Ermüdbarkeit

Mindestens 2 der folgenden Zusatzsymptome:

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
- negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
- Schlafstörungen
- verminderter Appetit

Auch bei einer depressiven Episode gilt, dass sie nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen oder auf eine organische psychische Störung zurückzuführen sein darf (74).

Es kann zwischen einer leichten depressiven Episode (mindestens 2 Hauptsymptome und 2 Zusatzsymptome), einer mittelgradigen depressiven Episode (mindestens 2 Hauptsymptome und 3 bis 4 Zusatzsymptome) und einer schweren depressiven Episode (3 Hauptsymptome und 4 oder mehr Zusatzsymptome) unterschieden werden. Symptome des somatischen Syndroms sowie psychotische Symptome werden als zusätzliche Schweregradindikatoren berücksichtigt (72).

Die gemischte Episode ist durch eine Mischung oder einen innerhalb weniger Stunden stattfindenden Wechsel von depressiven und (hypo)manischen Symptomen gekennzeichnet. Dabei müssen depressive und (hypo)manische Symptome gleichermaßen die meiste Zeit während einer mindestens 2-wöchigen Periode auftreten (74).

2.3. Klassifikation der bipolaren Störungen

Für die Diagnose einer bipolar-affektiven Störung nach ICD-10 müssen im Krankheitsverlauf mindestens zwei affektive Episoden vorliegen, davon mindestens eine hypomanische, manische oder gemischte Episode (74).

Insbesondere in der Forschung ist eine Klassifikation nach DSM geläufig. Hier werden innerhalb des bipolaren Spektrums verschiedene Verlaufsformen unterschieden (74).

Im Rahmen des DSM-5 ist für die Diagnose einer bipolar-affektiven Störung Typ I mindestens eine manische Episode ausreichend. In der Regel treten depressive und manische Episoden jedoch in einer zirkulären Verlaufsform auf (70).

Typ II umfasst zumindest eine hypomanische und zusätzlich mindestens eine depressive Episode, jedoch keine manische Episode. Häufig wird dieser Typ als unipolare Erkrankung fehldiagnostiziert, wodurch wichtige therapeutische Konsequenzen wie eine Stimmungsstabilisierung unterbleiben. Aufgrund der erhöhten Suizidgefahr ist eine korrekte Diagnose besonders wichtig (74).

Die Zykllothymia bildet innerhalb des bipolaren Spektrums den Grenzbereich zu Temperaments- bzw. Persönlichkeitscharakteristika. Sie ist durch mindestens 2 Jahre andauernde, meist fluktuierende Stimmungsstörungen mit Hypomanien einerseits und leichter depressiver Herabgestimmtheit andererseits charakterisiert, welche jedoch nie die Kriterien einer manischen oder einer mittelgradigen bzw. schweren depressiven Episode erfüllen. Sie tritt häufig bei Verwandten von Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung auf (74). 10 bis 50 % entwickeln im Verlauf eine Bipolar I- oder Bipolar II-Störung (72).

Verläufe einer bipolaren Störung mit unipolar auftretenden Manien ohne depressive Episoden sind selten.

Rapid Cycling ist ein spezieller Subtyp und zeichnet sich durch einen schnellen Phasenwechsel aus. Mindestens vier affektive Episoden müssen innerhalb von 12 Monaten nachweisbar sein (70)(72).

Bei etwa 50 % der bipolar Erkrankten kann eine Akzeleration beobachtet werden. Hierbei nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung die Episodenhäufigkeit zu und die Dauer des krankheitsfreien Intervalls zwischen den einzelnen Episoden ab (75).

3. Epidemiologie

Bipolare Störungen betreffen über ein Prozent der Weltbevölkerung, unabhängig von Nationalität, ethnischer Herkunft oder sozioökonomischem Status (76). Die geschätzte Lebenszeitprävalenz liegt für die bipolare Störung Typ I bei 0,6 %, für Typ II bei 0,4 % und bei 1,4 % für sonstige Manifestationen der Erkrankung (77). Unter Berücksichtigung der

Bipolar-Spektrumserkrankungen ist sogar von einem Lebenszeitrisko von etwa 5 % auszugehen (74)(75).

Die Erkrankung tritt bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auf (78).

Bipolar-affektive Störungen manifestieren sich bereits in der Jugend, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter bei etwa 20 Jahren liegt. Jedoch beginnen Diagnose und Behandlung, oft mit mehrjähriger Verzögerung, in der Regel im jungen Erwachsenenalter (79)(80). Mit durchschnittlich 5 depressiven bzw. manischen Episoden innerhalb von 25 Jahren (72) kann sie als lebenslange, episodisch auftretende Erkrankung angesehen werden. Sie führt häufig zu kognitiven und funktionellen Beeinträchtigungen und einer Verringerung der Lebensqualität (70). In den World Mental Health Surveys der WHO wurde sie als die Erkrankung mit den zweitgrößten Auswirkungen auf die Ausfalltage eingestuft. Sie betrifft die wirtschaftlich aktive Bevölkerung und ist daher mit hohen Kosten für die Gesellschaft verbunden (76)(81). Bei jungen Menschen sind die Auswirkungen besonders dramatisch, da eine bipolare Störung oft das Erreichen altersspezifischer Entwicklungs-, Beziehungs-, Bildungs- und Berufsziele erschwert (82). Umso wichtiger ist neben einer Behandlung von akuten Schüben die Prävention weiterer Episoden (70).

Menschen mit affektiven Störungen haben ein sehr hohes Suizidrisiko. Etwa 30 bis 50 % der Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung unternehmen mindestens einmal im Leben einen Suizidversuch, wobei etwa 15 bis 20 % dieser Versuche vollendet werden (83)(84).

4. Ätiologie

Die Ätiologie der bipolaren Störung ist bisher noch nicht abschließend geklärt, jedoch kann von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden. Die derzeit beste Erklärung liefert ein Modell, wonach eine starke genetische Komponente mit Umwelteinflüssen interagiert (79).

Bei vielen psychischen Erkrankungen zeigt sich eine familiäre Häufung, welche aber bei der bipolaren Störung besonders ausgeprägt ist. Die hohe Heritabilität, die auf 70 bis 90 % geschätzt wird (85), ist bereits seit Jahrzehnten aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien bekannt. Wenn ein Verwandter ersten Grades an einer bipolaren Störung leidet, beträgt das Risiko selbst zu erkranken 5 bis 10 %. Darüber hinaus konnten in Zwillingsstudien Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen von 40 bis 70 %

beschrieben werden (86). Neben der familiären Häufung sprechen auch die weltweit relativ homogenen Prävalenzraten und das recht frühe Erstmanifestationsalter für eine besonders starke genetische Disposition und eine eher geringe Modulierbarkeit durch externe Stressoren (75).

Durch zahlreiche molekulargenetische Untersuchungen lässt sich auf einen polygenen Vererbungsmodus schließen. Es wird angenommen, dass viele Gene mit geringen Effektstärken zur Entwicklung der Erkrankung beitragen. In genomweiten Assoziationsstudien wurden bereits zahlreiche Risikoallele beschrieben, die jeweils aber nur geringe Auswirkungen haben. Das genetische Risiko ist wohl teilweise auf multiple Einzelnukleotid-Polymorphismen zurückzuführen, die in der Allgemeinbevölkerung stark verbreitet sind und individuell das Risiko nur sehr gering erhöhen (78)(85). In einer genomweiten Assoziationsstudie aus dem Jahr 2021 wurden 64 signifikante Loci identifiziert, von denen 33 zuvor noch unbekannt waren. Diese Loci enthalten Gene, die für Ionenkanäle, Neurotransmittertransporter und synaptische Komponenten kodieren. Insbesondere sind sie an der Regulierung der Insulinsekretion und der Endocannabinoid-Signalübertragung beteiligt (87)(88). Diese Risikovarianten machen insgesamt jedoch nur etwa 25 % der Gesamtheritabilität aus. Wie genau diese Gene mit Umweltfaktoren interagieren und eine bipolare Störung auslösen, wird ein Gegenstand zukünftiger Forschung sein (85).

Weniger gut untersucht ist der Einfluss von Umweltfaktoren, die das Auftreten und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen (79).

Es wird angenommen, dass intrauterine Infektionen die fetale und postnatale Neuroentwicklung beeinflussen und zu einer erhöhten Anfälligkeit für verschiedene psychische Erkrankungen führen können. Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen mütterlichen Zytomegalievirus- bzw. Influenza-Infektionen und einer bipolaren Erkrankung zeigen. Stärkere Belege existieren jedoch bei Seropositivität für eine *Toxoplasma gondii*-Infektion. Leider war keine der Studien prospektiv oder langfristig angelegt und die Frage, ob diese Infektionen während der Schwangerschaft oder danach auftraten, bleibt ungeklärt. Uneinheitlich sind ebenfalls die Belege für andere pränatale Belastungen wie mütterliches Rauchen und schwere psychische Stressfaktoren. Extreme Frühreife, von weniger als 32 Schwangerschaftswochen, scheint ein signifikantes Risiko zu sein. Allgemein ist die Evidenz für prä- und perinatale Faktoren als unabhängige

Risikofaktoren für die Entwicklung einer bipolaren Störung allerdings relativ schwach und widersprüchlich (78)(89).

In einer Metaanalyse konnten signifikante Assoziationen zwischen der Entwicklung einer bipolaren Erkrankung und körperlichem, sexuellem und emotionalem Missbrauch oder körperlicher und emotionaler Vernachlässigung in der Kindheit nachgewiesen werden. Der deutlichste Zusammenhang bestand bei emotionalem Missbrauch, der bei bipolaren Patientinnen und Patienten viermal häufiger auftrat als bei Kontrollpersonen (90). Darüber hinaus können auch kürzlich eingetretene belastende Lebensereignisse das Auftreten und den Verlauf der bipolaren Störung beeinflussen (91).

Auch Substanzmissbrauch scheint eine wichtige Rolle zu spielen. So kann insbesondere der Konsum von Cannabis, aber auch anderen Drogen im Jugendalter zu einem früheren Krankheitsausbruch und einem schwereren Verlauf führen. Die Therapie einer depressiven Phase mit Antidepressiva ohne Stimmungsstabilisatoren kann eine hypomanische oder manische Episode auslösen, wodurch eine bipolare Störung "enttarnt" wird (79).

Stimmungsumschwüngen bei bipolaren Störungen werden auch in Verbindung gebracht mit Kortikosteroiden, Androgenen, Elektrokrampftherapien, Isoniazid oder Chloroquin. Auch einige Erkrankungen, wie Multiple Sklerose, Schlaganfall, systemischer Lupus erythematoses und bestimmte endokrine Störungen sind mit einem Risiko für bipolare Störungen assoziiert. So wurde beispielsweise eine latente Hypothyreose mit Rapid Cycling in Verbindung gebracht. Sogar der Wechsel der Jahreszeiten, insbesondere von Winter zu Frühling und von Sommer zu Herbst oder eine erhöhte Lichtexposition wurden als Auslöser und Verlaufsprädiktoren einer bipolaren Störung beschrieben (79).

5. Pathogenese

Zwar fehlt uns immer noch ein umfassendes Verständnis zu Pathogenese und Pathophysiologie bipolarer Störungen, aber der Wissensstand hat sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt (79).

In der Vergangenheit ging man davon aus, dass Stimmungsstörungen auf ein Ungleichgewicht in monoaminergen Neurotransmittersystemen wie dem serotonergen, noradrenergen und - insbesondere bei bipolaren Störungen - dem dopaminergen Neurotransmittersystem zurückzuführen sind. Wahrscheinlich spielen diese Schaltkreise

eine Rolle, jedoch wurde bisher keine einzelne Funktionsstörung dieser Neurotransmittersysteme nachgewiesen (70)(79).

In aktuellen Studien konnten progressive Veränderungen der Hirnstruktur und Zellfunktionen beobachtet werden, die als Neuroprogression bezeichnet werden (92). So konnte mithilfe von Neuroimaging-Studien ein Verlust an kortikaler grauer Substanz in den frontalen, temporalen und parietalen Regionen beider Hirnhemisphären nachgewiesen werden, wobei sich die stärksten Auswirkungen in der linken Pars opercularis, dem linken Gyrus fusiformis und dem linken rostralen mittleren frontalen Kortex zeigten (93).

Ebenfalls untersucht werden zelluläre und molekuläre Veränderungen, die die Neuroprogression fördern. Dazu gehören eine mitochondriale Dysfunktion, Stress des endoplasmatischen Retikulums, eine Neuroinflammation, oxidativer Stress, Apoptose sowie epigenetische Veränderungen, insbesondere Histon- und DNA-Methylierung (92). Postmortal konnte bei bipolar Erkrankten im präfrontalen Kortex ein Verlust an dendritischen Dornfortsätzen festgestellt werden (94).

Weiter wird angenommen, dass eine Dysfunktion der HPA-Achse eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie und Progression der bipolaren Erkrankung spielt (95). Auch Störungen des zirkadianen Rhythmus konnte bei bipolaren Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden (96).

Der durch das Konzept der Neuroprogression beschriebene progressive Verlauf der Erkrankung zeigt sich vermutlich auch in der Verkürzung des Interepisodenintervalls nach jedem Episodenrückfall und der geringeren Wahrscheinlichkeit des Ansprechens der Therapie bei einigen Betroffenen. Außerdem wird sie für die im Verlauf der Erkrankung auftretende neurokognitive und klinische Verschlechterung einiger Patientinnen und Patienten verantwortlich gemacht (79).

Zur Erklärung des progressiven Verlaufs der Bipolaren Erkrankung wurde die sogenannte Stress-Sensibilisierungs-Hypothese („Kindling-Hypothese“) entwickelt.

Sie geht davon aus, dass Veränderungen in der Plastizität des Gehirns zu einer allmählichen Sensibilisierung für Stressoren führt, was die Anfälligkeit für wiederkehrende affektive Episoden erhöht (97). So tritt die erste Episode nach der Exposition gegenüber einem Stressor auf. Nachfolgende Episoden können dann aber auch ohne ein identifizierbares Stressereignis auftreten. Eine Verstärkung dieser Mechanismen entsteht, wenn die Erkrankung des Patienten nicht behandelt wird, er psychoaktiven Substanzen ausgesetzt ist oder Lebensstilrisiken wie Rauchen oder Bewegungsmangel aufweist, welche bei Personen mit bipolarer Störung häufiger anzutreffen sind als in der Allgemeinbevölkerung. Es wird

auch vermutet, dass unzureichend bekannte epigenetische Mechanismen zum Kindling-Phänomen beitragen (85).

Herausfordernd bleibt es die verschiedenen Befunde zusammenzuführen und ursächliche Veränderungen von solchen zu unterscheiden, die sekundär auf die Erkrankung und ihre Behandlung zurückzuführen sind (98).

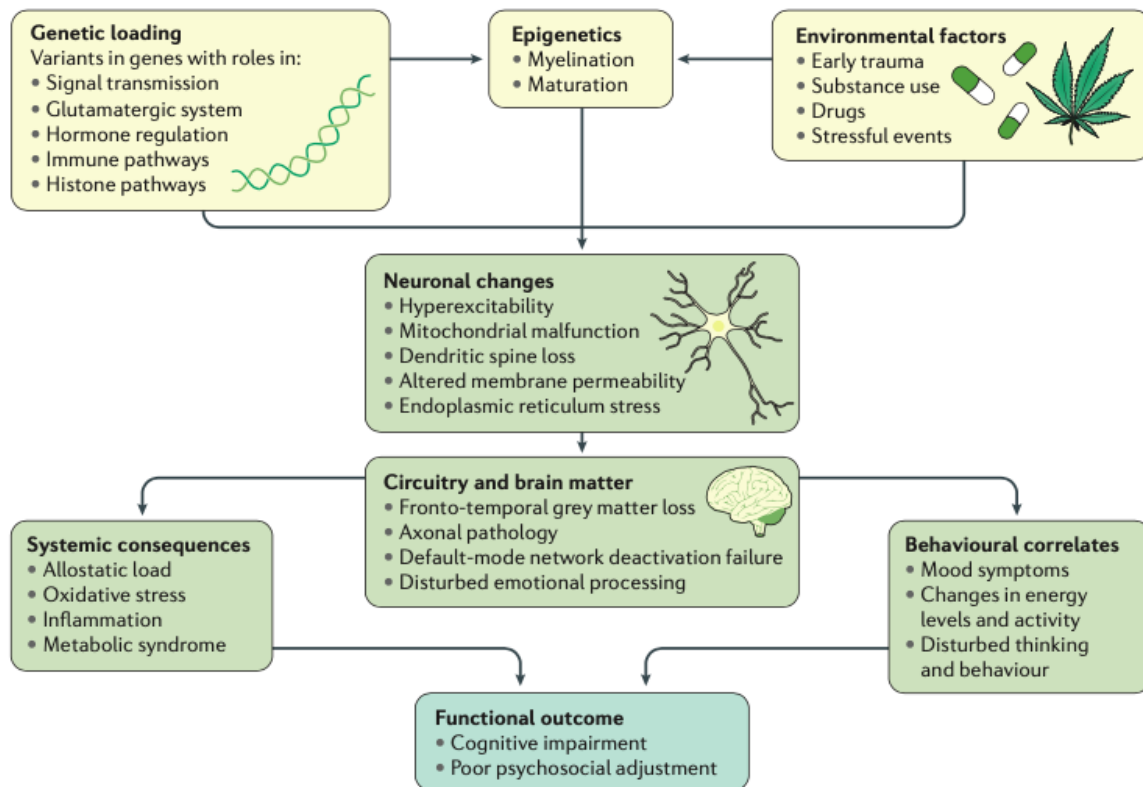


Abbildung 4. Multifaktorielles Modell der Bipolaren Störung (79)

6. Psychische und somatische Komorbiditäten

Bei einer bipolaren Erkrankung besteht eine besonders ausgeprägte Komorbidität mit verschiedenen anderen psychischen Störungen. Diese gehen häufig mit einem früheren Auftreten bipolarer Symptome, einem schwereren Verlauf, einer eingeschränkten Compliance und schlechterem Outcome in Bezug auf Suizid und anderer Komplikationen einher (99). Bei über 95 % der Patientinnen und Patienten mit einer bipolaren Störung Typ I oder II besteht mindestens eine weitere psychiatrische Erkrankung (80).

Etwa 70 bis 90 % der Personen mit bipolarer Störung haben auch eine Angststörung, bei 40 bis 60 % besteht ein Substanzmissbrauch bzw. -abhängigkeit, Persönlichkeitsstörungen

liegen bei etwa 36 % und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen bei etwa 40 % vor. Dramatisch hoch ist insbesondere die Odds Ratio für das, neben einer bipolaren Erkrankung, zusätzliche Vorliegen von drei oder mehr psychischen Störungen. Sie beträgt 112 für die bipolare Störung Typ I und 58 für Typ II (80)(99).

Trotz dieser starken Assoziationen ist die Richtung der Kausalität oft ungewiss. Sowohl bipolare Störung und Angststörung, als auch bipolare Störung und Substanzmissbrauch können sich wechselseitig beeinflussen (99)(100). Auch kann die hohe Rate koexistierender psychischer Erkrankungen darauf zurückzuführen sein, dass die derzeit bestehenden Diagnosesysteme die psychische Gesamtgesundheit von einzelnen Patientinnen und Patienten nur unzureichend erfassen (85).

Auch hinsichtlich somatischer Erkrankungen sind Morbidität und Mortalität bei Personen mit bipolarer Störung im Vergleich zu Gesunden erhöht. Gegenüber der Allgemeinbevölkerung besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (insbesondere Schlaganfall, periphere Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Hypertonie), Diabetes mellitus Typ 2, das metabolische Syndrom, Adipositas, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) sowie Asthma und andere chronischen Atemwegserkrankungen. Signifikant häufiger sind außerdem eine Hypothyreose, Nierenversagen, Lebererkrankungen, verschiedene muskuloskeletale Erkrankungen und Migräne. Bei Frauen konnte auch ein höheres Risiko für Entzündungen des Eierstocks, Endometriose und Menstruationsstörungen gezeigt werden. Auffällig ist auch ein zehnfach erhöhtes Risiko für AIDS und dreifach erhöhtes Risiko für Hepatitis C (99)(101)(102)(103)(104)(105).

Die Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als das Zweifache erhöht und die Lebenserwartung um 9 Jahre verringert. Die erhöhte Sterblichkeit ist dabei hauptsächlich zurückzuführen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, COPD, Influenza oder Pneumonie, unbeabsichtigte Verletzungen und Suizid (101).

Vermutlich besteht bei einigen der Komorbiditäten ein kausaler Zusammenhang. So kann das häufigere Auftreten von Tabakkonsum und Adipositas teilweise das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und für Diabetes mellitus sowie seine Komplikationen erklären (102). Als weitere Gründe für die erhöhte Morbidität und Mortalität werden ungesunde Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, ungesunde Ernährung oder wenig körperliche Aktivität, eine schlechtere Gesundheitsversorgung und verminderte

Teilnahme an Präventionsprogrammen, pharmakologische Nebenwirkungen, die auch zu einem metabolischen Syndrom beitragen, eine gemeinsame genetische und umweltbedingte Vulnerabilität und verschiedene pathophysiologische Mechanismen, wie proinflammatorische Zytokine oder oxidativer Stress genannt (101)(106).

7. Therapie

Die bipolare Erkrankung ist auch bei korrekter Diagnose und Therapie durch rezidivierende affektive Episoden gekennzeichnet. Die wirksame Behandlung akuter depressiver, hypomanischer oder manischer Symptome, aber auch die Vorbeugung weiterer Episoden sind deshalb von wesentlicher Bedeutung. Dementsprechend umfasst die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit bipolarer Störung die Akutbehandlung affektiver Episoden sowie eine Erhaltungstherapie (79). In dieser Arbeit soll nur ein kurzer Überblick über die verschiedenen Therapieformen gegeben werden.

Während einer manischen Episode ist die pharmakologische Therapie entscheidend. Hierbei stehen atypische Antipsychotika wie Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon oder Aripripazol zur Verfügung. Weiterhin können Lithium bzw. die Antiepileptika Carbamazepin oder Valproinsäure und Lamotrigin gegeben werden. Primär wird eine Monotherapie empfohlen, da die Studienlage zu medikamentösen Kombinationstherapien unzureichend ist. Benzodiazepine sollten nur kurzzeitig und als Zusatzbehandlung eingesetzt werden. Zu beachten ist, dass Valproinsäure aufgrund seiner Teratogenität und des PCOS-Risikos nicht für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen wird (74)(75).

Für die medikamentöse Akuttherapie einer bipolaren Depression bestehen noch keine eindeutigen Empfehlungen. Jedoch gelten SSRI in Kombination mit Stimmungsstabilisierern als Mittel der Wahl. Beim Einsatz von Antidepressiva sollte allerdings stets die antriebssteigernde Wirkung bedacht werden, die das Risiko des Umschlagens einer depressiven in eine manische oder gemischte Episode, das sogenannte „Switch-Risiko“, erhöht (74)(75).

Aufgrund des hohen Rezidivrisikos ist eine Phasenprophylaxe langfristig notwendig. Sie soll das erneute Auftreten affektiver Episoden verhindern. Dabei ist das Mittel der ersten Wahl

Lithium. Alternativ können die Antikonvulsiva Carbamazepin, Valproinsäure oder Lamotrigin eingesetzt werden (74)(75)(85).

Als nicht-medikamentöses Therapieverfahren kann die Elektrokonvulsionstherapie zur Behandlung schwerer und insbesondere pharmakotherapieresistenter manischer, als auch depressiver Episoden angewendet werden. Im Rahmen der Behandlung einer depressiven Episode bei bipolarer Störung ist die Induktion einer kurzfristigen hypomanischen oder manischen Phase als unerwünschte Wirkung möglich (74).

Supportiv kann eine Psychotherapie erfolgen. Diese kann während der Akutbehandlung zur Bewältigung aktueller Symptome, aber auch langfristig zur Stabilisierung und zur Verhinderung erneuter Episoden stattfinden. Sie ist aber stets eine Ergänzung, keine Alternative, zu einer angemessenen akuten bzw. phasenprophylaktischen Pharmakotherapie. Weitere Therapieformen wie Ergotherapie, Sport oder Künstlerische Therapien können sinnvoll sein (74).

C PCOS und Psychiatrische Erkrankungen

1. Assoziation zwischen PCOS und psychiatrischen Erkrankungen

Das PCOS wird heutzutage als Systemerkrankung angesehen. Seine reproduktiven und metabolischen Komorbiditäten sind bereits gut erforscht (12). Mittlerweile wird es aber auch mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen in Verbindung gebracht. Erhöhte Prävalenzen für Depressionen und Angststörungen, sowie eine verminderte Lebensqualität bei Frauen mit PCOS sind in Studien bereits gut belegt (69)(107). Aber auch erhöhte Raten anderer psychiatrischer Erkrankungen wie bipolarer Störung, Schizophrenie oder Zwangsstörung konnten in den letzten Jahren in mehreren großen Studien nachgewiesen werden (108)(109)(110)(111)(112).

Der Zusammenhang zwischen PCOS und verschiedenen psychiatrischen Störungen wurde beispielsweise 2016 in der bisher größten Registerstudie von Cesta et al. untersucht. Anhand des schwedischen Nationalregisters wurden alle Frauen, bei denen zwischen 1990 und 2013 ein PCOS diagnostiziert wurde ($n = 24.385$), identifiziert und mit Frauen ohne PCOS gematcht. Bei den Probanden wurden alle psychiatrischen Diagnosen bestimmt. Um die Assoziation zwischen PCOS und psychiatrischen Erkrankungen zu messen, wurden die Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Um auch die Komorbiditäten zwischen psychiatrischen Erkrankungen zu berücksichtigen, wurden die ORs zusätzlich um das Vorhandensein einer anderen psychiatrischen Störung, neben der Indexstörung, bereinigt (110).

Von den Frauen mit einer PCOS-Diagnose hatten 22,4 % mindestens eine psychiatrische Diagnose erhalten. Bei den gematchten Probanden war dies nur in 15,7 % der Fall (OR 1,56; 95 % CI, 1,51-1,61). Die rohen ORs zeigten signifikant höhere Risiken für fast alle psychiatrischen Erkrankungen bei PCOS-Frauen. Auch nach einer Bereinigung von Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen zeigten Frauen mit PCOS immer noch ein signifikant erhöhtes Risiko für Schizophrenie, bipolare Störung, depressive Erkrankungen und Angststörungen. Die höchsten Adjusted Odds Ratios (AOR) wurden für Persönlichkeitsstörungen der Cluster A und C, Autismus-Spektrum-Störungen und Tics beobachtet. Zusätzlich hatten Frauen mit PCOS eine verminderte AOR für die Diagnose Anorexie (110). Genauere Informationen können Tabelle 4 entnommen werden.

Table 2

Odds for psychiatric disorders in women with PCOS compared with women without PCOS from the general population.

	PCOS probands (n = 24,385)		Matched comparison individuals (n = 243,850)		OR (95% CI)	Adjusted ^c OR (95% CI)
	N	%	n	%		
Alcoholism	298	1.22	2910	1.19	1.03 (0.91–1.16)	0.85 (0.76–0.96)
Schizophrenia spectrum disorder	261	1.07	1608	0.66	1.63 (1.43–1.86)	1.26 (1.10–1.43)
Schizophrenia, pure	92	0.38	5061 ^b	0.21	1.82 (1.48–2.24)	1.36 (1.12–1.70)
Bipolar disorder	474	1.94	2511	1.03	1.91 (1.73–2.10)	1.41 (1.28–1.56)
Depressive disorders, any	2781	11.4	18,682	7.66	1.56 (1.50–1.63)	1.25 (1.19–1.31)
Severe depression	490	2.01	3390	1.39	1.45 (1.32–1.60)	1.06 (0.96–1.18)
Anxiety disorders, any	4005	16.4	27,020	11.1	1.58 (1.53–1.64)	1.37 (1.32–1.43)
Social phobia	269	1.10	1886	0.77	1.43 (1.26–1.63)	1.05 (0.92–1.20)
Obsessive-compulsive disorder	314	1.29	2318	0.95	1.37 (1.21–1.54)	1.05 (0.93–1.19)
Eating disorders, any	598	2.45	4223	1.73	1.43 (1.31–1.56)	1.18 (1.08–1.29)
Anorexia	139	0.57	1504	0.62	0.92 (0.78–1.10)	0.72 (0.61–0.86)
Bulimia	179	0.73	1331	0.55	1.35 (1.15–1.58)	1.21 (1.03–1.41)
Personality disorders, any ^a	794	3.26	4622	1.90	1.75 (1.62–1.89)	1.26 (1.16–1.37)
Cluster A	56	0.23	2684 ^b	0.11	2.09 (1.61–2.73)	1.49 (1.14–1.94)
Cluster B	487	2.00	2756	1.13	1.78 (1.61–1.96)	1.27 (1.15–1.41)
Cluster C	121	0.50	5221 ^b	0.21	2.33 (1.94–2.79)	1.60 (1.33–1.92)
Gender identity disorders	15	0.06	744 ^b	0.03	2.02 (1.21–3.36)	1.47 (0.88–2.45)
Transsexualism	12	0.05	688 ^b	0.03	1.74 (0.99–3.09)	1.26 (0.71–2.22)
Autism spectrum disorders	191	0.78	919	0.38	2.09 (1.79–2.44)	1.55 (1.32–1.81)
Autism	36	0.15	2292 ^b	0.09	1.57 (1.13–2.19)	1.23 (0.89–1.72)
Asperger's syndrome	144	0.59	802	0.33	1.80 (1.51–2.15)	1.31 (1.09–1.56)
Attention deficit hyperactivity disorder	540	2.21	4406	1.81	1.24 (1.13–1.35)	0.91 (0.82–1.00)
Tics	24	0.10	1152 ^b	0.05	2.09 (1.39–3.13)	1.65 (1.10–2.47)
Suicide, attempted	818	3.35	5860	2.40	1.41 (1.31–1.52)	1.05 (0.98–1.14)
Suicide, completed	14	0.06	1174 ^b	0.05	1.19 (0.71–2.02)	0.86 (0.51–1.46)

Significant odds ratios are shown in bold.

Abbreviations: CI = confidence interval; PCOS = polycystic ovary syndrome; OR = odds ratio.

^a Cluster A includes paranoid, schizoid, and schizotypal personality disorder; Cluster B includes antisocial, borderline, histrionic, and narcissistic personality disorder; Cluster C includes avoidant, dependent, and obsessive-compulsive personality disorder.^b Matched to 100 comparison individuals.^c Adjusted for comorbidity with any other psychiatric disorder.

Tabelle 4. Odds für psychiatrische Erkrankungen bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (110)

In einer Metaanalyse von Brutocao et al. aus dem Jahr 2018 wurde die Assoziation von psychiatrischen Erkrankungen und dem PCOS beurteilt. Dazu wurden 57 Studien mit 172.040 Patienten eingeschlossen. Mehrheitlich befassten sich diese mit Depressionen und Angststörungen. Frauen mit PCOS hatten ein erhöhtes Risiko für die klinische Diagnose einer Depression (OR 2,79; 95 % CI, 2,23-3,50), Angststörung (OR, 2,75; 95 % CI, 2,10-3,60), bipolaren Störung (OR, 1,78; 95 % CI, 1,43-2,23) und Zwangsstörung (OR, 1,37; 95 % CI 1,22-1,55), aber nicht für eine soziale Phobie oder Panikstörung (111).

Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit, die psychische Gesundheit bei Frauen mit PCOS besonders im Blick zu haben. Wichtig ist es auch ein angemessenes Screening zu etablieren und Patientinnen, bei denen psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert werden, zeitnah zu behandeln. Diese ganzheitliche Versorgung betroffener Frauen kann deren Wohlbefinden deutlich verbessern und dadurch auch zum Therapieerfolg beitragen (49).

1.1. Depression bei PCOS-Patientinnen

Frauen mit PCOS haben eine höhere Prävalenz von depressiven Symptomen und Depressionen (2). Dabei stehen Müdigkeit, Schlafstörungen, Interessenverlust sowie Appetitveränderungen im Vordergrund (113).

Eine Metaanalyse von 10 Studien aus dem Jahr 2011 zeigte eine OR von 4,03 für abnorme Depressionsscores bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu Kontrollen. Diese Ergebnisse basierten auf einem Cutoff-Wert eines Screening-Tests und erlaubten daher keine Differenzierung verschiedener Schweregrade einer Depression. Eine Subanalyse zeigte, dass dieses erhöhte Risiko vom BMI unabhängig war (114).

2011 ergab eine Metaanalyse von 910 Frauen mit PCOS und 1347 Kontrollen, dass Frauen mit PCOS statistisch signifikant höhere Depressionsscores erzielten als Frauen ohne PCOS. In klinischer Hinsicht entsprach dies dem Unterschied zwischen einer durchschnittlich leichten Depression in der PCOS-Gruppe und keiner Depression in der Kontrollgruppe. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass der Unterschied zwischen den Gruppen im Durchschnitt nur von begrenzter klinischer Bedeutung ist (115).

Eine Metaanalyse von 26 Studien mit 4.716 Teilnehmern aus 14 Ländern aus dem Jahr 2012 ergab, dass bei der Hälfte der Studien die Depressionsscores bei Frauen mit PCOS im klinisch unauffälligen Bereich lagen und bei der anderen Hälfte der Studien auf eine leichte Depression hinwiesen (116).

Um zu klären, ob auch die Prävalenz für mittelgradige oder schwere depressive Symptome erhöht ist, wurde 2017 eine weitere Metaanalyse mit strengen Einschlusskriterien, wie einer ärztlichen Diagnose eines PCOS, durchgeführt. Die mediane Prävalenz einer Depression betrug 36,6 % in der PCOS-Gruppe und 14,2 % in der Kontrollgruppe. Mit einer OR von 3,78 stützte diese Metaanalyse frühere Erkenntnisse über eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für depressive Symptome bei Frauen mit PCOS. In 11 Studien wurde eine OR von 4,18 für die Prävalenz von mittelgradigen oder schweren depressiven Symptomen bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu Kontrollen bestimmt. Damit konnte gezeigt werden, dass Frauen mit PCOS ein deutlich erhöhtes Risiko für eine mittelgradige oder schwere Depression haben. Die Wichtigkeit eines Screenings, sowie angemessener Nachsorge ist für diese Frauen besonders wichtig (117).

Bisher haben nur wenige Studien die Ursachen für dieses erhöhte Risiko untersucht. Jedoch scheinen weder Infertilität, noch Adipositas oder ein Androgenüberschuss allein für vermehrte depressive Symptome bei Frauen mit PCOS verantwortlich zu sein (69).

1.2. Bipolare Störung bei PCOS-Patientinnen

Verschiedene Studien lassen auch einen Zusammenhang zwischen einem PCOS und einer bipolaren Störung vermuten. Häufig wurde dabei das Vorhandensein einer bipolaren Störung bei Patientinnen mit PCOS ermittelt.

Die erste Studie, welche die Prävalenz einer bipolaren Störung bei Patientinnen mit PCOS untersuchte, wurde 2006 von Klipstein und Goldberg durchgeführt. 78 Teilnehmerinnen von regionalen Treffen der Polycystic Ovarian Syndrome Association wurden rekrutiert. Ziel dieser gemeinnützigen Organisation, geführt von Frauen mit PCOS, ist es über die Erkrankung aufzuklären. Nach Bestätigung der Studienteilnehmerinnen, dass die PCOS-Diagnose von einem Gynäkologen gestellt wurde, beantworteten sie den Mood Disorders Questionnaire (MDQ), einen validierten Selbstbewertungs-Screeningbogen für bipolare Störungen (118). Bei 26,9 % der Probandinnen bestand bereits die Diagnose einer bipolaren Erkrankung oder sie erfüllten die MDQ-Screeningkriterien für eine bipolare Störung. Bei 97 % dieser Frauen bestand vor der PCOS-Diagnose keine Valproinsäure-Exposition. Limitationen der Arbeit wie z.B. ein Selection Bias, das Fehlen einer Kontrollgruppe oder eine reine Selbstauskunft über die PCOS-Diagnose, sowie eine fehlende Diagnose der bipolaren Störung durch einen Psychiater, sollten bei der Bewertung dieser sehr hohen Prävalenz berücksichtigt werden (118).

In den folgenden Jahren untersuchten viele weitere Studien die Prävalenz einer bipolaren Störung bei Patientinnen mit PCOS. Die bereits vorgestellte Metastudie von Brutocao et al. zeigte folgende Detailergebnisse: In 10 Studien mit insgesamt 36.127 Teilnehmerinnen wurde die Prävalenz einer bipolaren Störung bei PCOS-Patientinnen angegeben. Hierbei betrug die Gesamtprävalenz 5 % (95 % CI, 1-10 %). Die Analyse von fünf ausgewählten Studien mit 85.977 Patientinnen, wobei die schwedische Studie von Cesta et al. die überwiegende Mehrheit der Patientinnen hierfür stellte, ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen PCOS und der klinischen Diagnose einer bipolaren Störung (OR 1,78; 95 % CI, 1,43-2,23) (111). Aufgrund der großen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien empfahlen die Autoren zur Überprüfung der Ergebnisse eine weitergehende Forschung. Wahrscheinlich sind diese auf verschiedene Definitionen der Erkrankungen, die verwendete Methodik, unterschiedliche Stichprobengrößen oder bereinigte Komorbiditäten zurückzuführen (111).

In einer retrospektiven Kohorten-Studie aus dem Vereinigten Königreich wurden 16.986 PCOS-Patientinnen anhand von Alter und BMI mit zwei Kontrollgruppen (16.938 und

16.355 Personen) gemacht. Kontrollgruppe 2 wurde zusätzlich nach psychischen Vorerkrankungen gematcht. Primärer Endpunkt war u.a. das Auftreten einer bipolaren Störung. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Prävalenz einer bipolaren Störung bei PCOS-Diagnose (entspricht dem Indexdatum). Diese lag bei PCOS-Patientinnen bei 3,16 %, im Vergleich zu 1,45 % bei den Kontrollen ($P < 0.00001$). Aber auch die Inzidenz einer bipolaren Störung nach dem Indexdatum war bei Patientinnen mit PCOS erhöht. Die Hazard Ratio (HR) für die Zeit bis zur Neudiagnose einer bipolaren Störung nach PCOS-Diagnose lag bei 1.21 (95 % CI, 1,03-1,42) für Kontrollgruppe 1 und 1,45 (95 % CI, 1,21-1,73) für Kontrollgruppe 2. Eine Sensitivitätsanalyse schloss dabei die Fälle aus, die vor PCOS-Diagnose mit Valproinsäure behandelt worden waren (119).

In einer Longitudinalstudie aus dem Jahr 2020 gehen Chen et al. der Frage nach, ob Patientinnen mit PCOS ein erhöhtes Risiko für eine neu auftretende bipolare Störung haben. Anhand der taiwanesischen National Health Insurance Research Database, einer landesweiten Datenbank zu medizinischen Leistungen, wurden 7.175 PCOS-Patientinnen identifiziert und mit 28.697 Kontrollpersonen gematcht. Es zeigte sich, dass PCOS-Patientinnen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer bipolaren Störung hatten (1,05 vs. 0,12 pro 1.000 Personenjahre, HR: 8,29; 95 % CI, 4,65-14,7) (120).

Auch in einer australischen Longitudinalstudie aus dem Jahr 2020 wurde die Prävalenz einer bipolaren Störung bei Frauen der Jahrgänge 1989 bis 1995 untersucht. Alle erhobenen Angaben beruhten auf Selbstauskünften. Eingeschlossen wurden 760 Frauen mit und 7.910 Frauen ohne PCOS. Bipolare Störungen traten bei Frauen mit PCOS häufiger auf (3,4 % vs. 2,2 %), allerdings erreichte die bereinigte OR mit 1,1 (95 % CI, 0,7-1,7) keine statistische Signifikanz (112).

1.3. Ursachen einer Komorbidität von PCOS und Psychiatrischen Erkrankungen

Die Komorbidität von PCOS mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen konnte in vielen epidemiologischen Untersuchungen nachgewiesen werden. Jedoch ist noch weitgehend unklar, ob hierbei ein kausaler Zusammenhang besteht. Zurzeit wird von einem Zusammenspiel aus psychosozialen, hormonellen, neurobiologischen, genetischen und epigenetischen Faktoren ausgegangen (112)(121).

PCOS-Symptome wie Akne, Hirsutismus, Menstruationsstörungen, Adipositas und Unfruchtbarkeit weichen von der sozialen Norm ab, können das Selbstwertgefühl

beeinträchtigen und dadurch eine psychische Belastung der betroffenen Frauen verstärken (122).

Der bei einem PCOS charakteristisch erhöhte Androgenspiegel wird als ein wichtiger Grund für vermehrte psychiatrische Störungen angesehen. Insbesondere mit affektiven Störungen konnte ein Hyperandrogenismus in Verbindung gebracht werden (123)(124). Aber auch das Risiko für andere psychiatrische Störungen, wie Schizophrenie, kann erhöht sein (125). Hormonelle Veränderungen im Rahmen eines PCOS können auch die Struktur und Funktion des Gehirns verändern. Die Mikrostruktur der weißen Substanz ist bei jungen Frauen mit PCOS verändert, insbesondere in androgensensiblen Bereichen wie dem Corpus callosum (126). Frauen mit PCOS zeigen Veränderungen der Gehirnaktivität und eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistung (127)(128)(129). Eine Insulinresistenz konnte mit einer bipolaren Störung (130), Depression (131) und Schizophrenie (132) in Verbindung gebracht werden.

Es wird auch postuliert, dass eine erhöhte Reaktivität der HPA-Achse bei Frauen mit PCOS über eine damit verbundene gestörte Stressreaktion zu psychiatrischen Störungen beiträgt (133).

Aus neurobiologischer Sicht wird davon ausgegangen, dass bei PCOS und psychiatrischen Erkrankungen eine Dysfunktion von Entzündungs- und Stoffwechselwegen vorliegt. Deregulierte Entzündungsreaktionen bei PCOS können zu einer Vermehrung proinflammatorischer Zytokine führen und folglich eine niedriggradige systemische Entzündung verursachen (134). Im Gehirn können Zytokine mit praktisch jedem pathophysiologischen Bereich interagieren und Stimmungs- oder Verhaltensstörungen hervorrufen (135). Mehrere Entzündungsfaktoren wurden bereits als Biomarker für psychiatrische Störungen entdeckt (136).

Obwohl sowohl PCOS als auch psychiatrische Störungen in hohem Maße familiär bedingt sind, hat bisher nur eine Studie eine signifikante genetische Korrelation zwischen PCOS und Depression feststellen können (47). Zwei andere Studien konnten keine signifikante genetische Korrelation zwischen PCOS und psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, bipolarer Störung, Angststörung oder Schizophrenie feststellen. Eine in einer Studie sichtbare schwache Assoziation zwischen PCOS und Depression schwächte sich nach Anpassung für den BMI auf null ab (121)(137).

Verschiedene epigenetische Studien deuten darauf hin, dass eine erhöhte pränatale Androgenexposition die Gehirnentwicklung beeinträchtigt und das Risiko für neuropsychiatrische Störungen erhöht (138)(139)(140).

Der Zusammenhang zwischen PCOS und psychiatrischen Störungen wird durch Wechselwirkungen mit Psychopharmaka, insbesondere Antipsychotika, noch weiter verstärkt. Diese verursachen häufig metabolische Nebenwirkungen wie eine Gewichtszunahme oder Insulinresistenz. Auch können Störungen der HPA-Achse, des Menstruationsmusters und der Reproduktion auftreten (112). Die Rolle hormoneller Störungen bei psychiatrischen Erkrankungen oder die Auswirkungen von Psychopharmaka auf Frauen mit PCOS sind noch nicht abschließend beurteilbar (112).

2. PCOS bei Patientinnen mit bipolarer Störung

Wie bereits dargelegt, scheint das PCOS mit einem erhöhten Risiko für verschiedene psychiatrische Erkrankungen verbunden zu sein. Ob das PCOS auch bei Patientinnen mit einer psychiatrischen Erkrankung häufiger auftritt als in der Allgemeinbevölkerung, ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine Übersichtsarbeit von Douglas et al. aus dem Jahr 2021 geht dieser Frage nach. Insgesamt wurden 7 Studien eingeschlossen, die die Rate eines PCOS bei Patientinnen mit einer bipolaren Störung untersuchten (141).

In drei US-amerikanischen Studien wurde über relativ niedrige Raten von PCOS bei Patientinnen mit einer bipolaren Störung berichtet. In der Studie von Reynolds-May et al. aus dem Jahr 2014 wurde bei 4,8 % (5 von 103 Patientinnen laut Rotterdam-Kriterien) ihrer Probandinnen mit bipolarer Störung ein PCOS diagnostiziert. In der kleineren gesunden Kontrollgruppe wurde kein PCOS diagnostiziert (0 von 35 Teilnehmerinnen, p-Wert nicht signifikant). Zehn der Patientinnen mit bipolarer Störung nahmen Valproinsäure ein. Diese zeigten im Vergleich zu Patientinnen ohne Valproinsäure-Einnahme keinerlei Unterschiede hinsichtlich von Menstruationsstörungen oder des Androgenspiegels (141)(142).

Die Prävalenz von PCOS in der Studie von Rasgon et al. aus dem Jahr 2005 lag bei 4,2 % der Patientinnen mit bipolarer Störung (3 von 72 Patientinnen laut NIH-Kriterien). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit Valproinsäure-Medikation (PCOS-Rate = 6 %; 3 von 50 Patientinnen) und ohne diese (PCOS-Rate = 0 %; 0 von 22 Patientinnen). Bemerkenswert ist jedoch, dass nach Beginn einer Valproinsäure-Behandlung 24 % der Frauen über neu aufgetretene Menstruationsstörungen berichteten, verglichen mit 5 % in der Gruppe ohne Valproinsäure. Denjenigen, die neu aufgetretene Menstruationsstörungen entwickelten, wurde jedoch eine deutlich höhere Dosis verschrieben als jenen, bei welchen keine Menstruationsstörungen auftraten (141)(143).

In einer sehr kleinen Studie aus dem Jahr 2000 fanden Rasgon et al. bei ihren Patientinnen mit bipolarer Störung keine Fälle von PCOS (0 von 22 Patientinnen) (144).

In einer weiteren Studie aus den USA von Joffe et al. aus dem Jahr 2006 wurde untersucht, ob ein PCOS nach Beginn einer stimmungsstabilisierenden Medikation auftrat. Die Gesamt-PCOS-Rate laut NIH-Kriterien lag bei 8,3 % (25 von 300 Patientinnen), von denen 4,7 % bereits vor Beginn der Behandlung mit einem Stimmungsstabilisator ein PCOS hatten. 3 % schienen ein PCOS nach Beginn der Valproinsäure-Behandlung zu entwickeln und 0,6 % entwickelten ein PCOS nach Beginn der Behandlung mit einem anderen Stimmungsstabilisator. Vor Beginn der Behandlung hatten Patientinnen mit Valproinsäure-Medikation, die ein neu aufgetretenes PCOS entwickelten, einen höheren BMI, häufiger eine Insulinresistenz und polyzystische Ovarien und nahmen mehr psychotrope Medikamente ein als Valproinsäure-Anwenderinnen, die kein PCOS entwickelten. Dies könnte darauf hindeuten, dass andere Faktoren als die Valproinsäure selbst zu der höheren Rate eines PCOS nach Beginn der Valproinsäure-Behandlung beitragen (141)(145).

Eine indische Studie aus dem Jahr 2018 von Qadri et al. berichtete über eine deutlich höhere Rate von PCOS bei Patientinnen mit bipolarer Störung. Unter Verwendung der NIH-Kriterien wurde bei 23 % (46 von 200 Patientinnen) ein PCOS diagnostiziert. Es zeigten sich keine Unterschiede bei Probandinnen mit oder ohne Einnahme von Valproinsäure (146).

Zwei Studien bestimmten die PCOS-Raten bei Frauen mit bipolarer Störung, die ausschließlich mit Valproinsäure behandelt wurden. In einer kanadischen Studie aus dem Jahr 2002 berichteten O'Donovan et al. über eine hohe Rate von PCOS bei Patientinnen mit Valproinsäure-Medikation (41 % laut NIH-Kriterien, 7 von 17 Patienten). In der Vergleichsgruppe ohne Valproinsäure-Medikation (n = 15) und der gesunden Kontrollgruppe (n = 22) wurde das PCOS jedoch nicht untersucht. Signifikant mehr Menstruationsstörungen wurden in der Valproinsäure-Gruppe (47 %) gegenüber der Nicht-Valproinsäure-Gruppe (13 %) und der gesunden Kontrollgruppe (0 %) angegeben ($p < 0,05$). Patientinnen mit Valproinsäure-Einnahme hatten ein höheres Risiko für einen stationären Aufenthalt aufgrund ihrer bipolaren Störung als Patientinnen der Gruppe ohne Valproinsäure-Medikation (94 % vs. 40 %, $p < 0,01$), was auf eine schwerere Form der Störung schließen lässt. Allerdings ist zu beachten, dass nur 60 % der Frauen, die per Post zur Teilnahme eingeladen wurden, den Fragebogen zur Menstruationsanamnese ausfüllten, was auf eine selektive Beantwortung hinweist (141)(147).

Viswanathan et al. berichteten 2016 über eine deutlich niedrigere Rate von PCOS bei indischen Patientinnen mit bipolarer Störung, die mit Valproinsäure behandelt wurden (5 % laut Rotterdam-Kriterien; 1 von 20 Patientinnen) (148).

Die bisher vorhandenen Studien zeigen nur wenige Hinweise auf erhöhte Raten von PCOS bei Patientinnen mit bipolarer Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollen oder einer bereits bekannten Prävalenz innerhalb der weiblichen Bevölkerung im reproduktiven Alter (141).

Ausschließlich die Studie von Reynolds-May et al. verglich die Raten von PCOS bei Patientinnen mit bipolarer Störung mit einer gesunden Kontrollgruppe aus derselben Region. Eine weitere Stärke dieser Studie, die eine PCOS-Rate von 4,8 % bei ihren Patientinnen mit bipolarer Störung verzeichnete, war die objektive Darstellung des Menstruationszyklus in Form einer Ovulationsbestimmung über drei aufeinanderfolgende Zyklen hinweg. Die Anovulationsrate war bei dieser Methode in der Gruppe mit bipolarer Störung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht (141)(142).

Die Studie von Qadri et al. weist eine sehr hohe PCOS-Rate von 23 % aus. Allerdings weisen die Autoren auch darauf hin, dass dies mit der Rate in ihrer Region (Kaschmir) übereinstimmen könnte. Ein direkter Vergleich wurde leider nicht durchgeführt (146). Jedoch haben Zargar et al. 2005 die Prävalenz von PCO und PCOS (laut Rotterdam-Kriterien) bei Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus und gesunden Frauen aus dem Kaschmir bestimmt. Die PCOS-Rate der Diabetikerinnen lag bei 37,1 % und die der gesunden Kontrollen bei 25 % (149). Vergleicht man nun die Ergebnisse der Qadri et al. Studie mit der Kontrollgruppe der Zargar et al. Studie, so ist kein signifikanter Unterschied festzustellen (23 % vs. 25 %) (141). Dies stimmt mit den Beobachtungen von Rasgon et al. überein, die bei 72 Frauen mit bipolarer Störung eine Prävalenz von 5,5 % laut NIH-Kriterien feststellten. Ein Anteil, der ihren Bevölkerungsdaten entspricht (141).

Außerdem konnten in mehreren Studien hohe Raten an Adipositas nachgewiesen werden. Beispielsweise hatten in Qadri et al. 54 % der bipolaren Patientinnen einen BMI über 25 (146). Frühere Studien mit bipolaren Patientinnen haben ebenfalls von einem mittleren BMI über 25 berichtet (147)(150). Dies kann eine Anfälligkeit für Langzeitfolgen bei bipolaren Störungen, wie Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen erklären, aber auch die Auswirkungen verschiedener Medikamente wie Lithium und Antipsychotika verdeutlichen (141).

Eine Assoziation zwischen bipolarer Störung und PCOS kann sowohl mit der Pathophysiologie der Erkrankungen als auch mit deren spezifischer Therapie zusammenhängen (13). Insbesondere die Wirkung von Valproinsäure auf PCOS-Symptome wird in Studien diskutiert, aber auch andere Medikamente tragen zur PCOS-Symptomatik bei. Zu den bekannten Nebenwirkungen von antipsychotischen Medikamenten bei Frauen gehören eine Amenorrhoe, das metabolische Syndrom und Adipositas (151)(152). So berichteten auch Reynolds-May et al., dass die aktuelle Einnahme atypischer Antipsychotika bei bipolaren Frauen mit einer erhöhten Rate an Menstruationsanomalien in Verbindung gebracht wurde (142). Die untersuchten Studien in der Metaanalyse von Douglas et al. unterschieden sich darin, ob bzw. wie die Einnahme von Antipsychotika und anderen Psychopharmaka bei der Assoziation mit PCOS berücksichtigt wurden. Einige Studien, wie Rasgon et al. schlossen Teilnehmerinnen mit antipsychotischer Medikation aus (144), andere wie Reynolds-May et al. untersuchten die Auswirkungen in Post-hoc-Analysen (142). Vor diesem Hintergrund ist der Einfluss von Medikamenten zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen auf die PCOS-Symptomatik weiterhin unklar (141).

Auch wenn die Studienzahl gering ist und methodische Unstimmigkeiten zwischen den Studien bestehen, lässt sich vermuten, dass die Pathophysiologie der bipolaren Störung selbst eher nicht zum PCOS beiträgt. Jedenfalls liegen bisher keine eindeutigen Hinweise für ein erhöhtes PCOS-Risiko bei bipolarer Störung vor (141).

3. Valproinsäure und PCOS

In einigen Studien wurde die These aufgestellt, dass eine Behandlung mit Valproinsäure häufiger PCOS-ähnliche Symptome hervorrufen könnte als andere Medikamente (143)(145)(150)(153). Angesichts der Warnungen zur Vermeidung der Einnahme von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund seiner hohen Teratogenität ist diese Frage mittlerweile vielleicht weniger relevant als zuvor (154).

Der Zusammenhang zwischen Valproinsäure und PCOS wurde erstmals in einem Artikel von Isojärvi et al. aus dem Jahr 1993 beschrieben. Bei 43 % der Epilepsiepatientinnen konnten nach Valproinsäure-Einnahme polyzystische Ovarien festgestellt werden und bei 45 % traten Menstruationsstörungen auf (155). Da Valproinsäure auch bei der Therapie einer bipolaren Störung eingesetzt wird, wurden in den folgenden Jahren auch mehrere Studien an Patientinnen mit bipolarer Störung durchgeführt.

Einige Studien bei denen PCOS-Raten bei Patientinnen die Valproinsäure erhalten hatten mit denen von Patientinnen mit anderen Stimmungsstabilisatoren verglichen wurden, stellten keine signifikanten Unterschiede fest (143)(146). Joffe et al. hingegen fanden eine höhere Rate an PCOS-Neudiagnosen nach einer Valproinsäure-Therapie im Vergleich zu anderen Stimmungsstabilisatoren (145). Angesichts der großen Unterschiede zwischen den Studiengruppen in Bezug auf BMI, Insulinresistenz und PCO-Morphologie bei Studienbeginn besteht ein Erklärungsansatz darin, dass Valproinsäure die PCOS-Symptome in einer bereits stärker gefährdeten Gruppe verstärkt. Passend dazu berichten zwei Studien über vermehrte Menstruationsstörungen bei Patientinnen mit Valproinsäure-Therapie im Vergleich zu Patientinnen ohne diese (143)(147). In beiden Studien wurden die Menstruationsstörungen jedoch anhand von Selbstauskünften ausgewertet, was möglicherweise nicht mit einer objektiven Ovulationsverfolgung, anhand des Progesteronspiegels, oder der PCOS-Diagnose korreliert, wie in Reynolds-May et al. festgestellt wurde (142).

Zhang et al. untersuchten 2016 in einer Metaanalyse den Zusammenhang zwischen Valproinsäure und PCOS bei Frauen mit bipolarer Störung. In dieser Auswertung älterer Studien wurden 181 Frauen mit Valproinsäure-Behandlung und 209 Frauen ohne Valproinsäure-Behandlung eingeschlossen. In der Gruppe mit Valproinsäure-Therapie wurden Menstruationsstörungen bei 28,33 %, polyzystische Ovarien bei 25,97 %, Hyperandrogenismus bei 38,22 % und PCOS bei 8,39 % festgestellt. In der Gruppe ohne Valproinsäure-Therapie wurden Menstruationsstörungen bei 12,56 %, polyzystische Ovarien bei 12,26 %, Hyperandrogenismus bei 23,47 % und PCOS bei 1,16 % festgestellt (156). Statistisch signifikante Unterschiede konnten somit bei PCOS (OR 6,74), Menstruationsstörungen (OR 1,81) und Hyperandrogenismus (OR 2,02) festgestellt werden. Bei PCO zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (156). Die Prävalenz von PCOS in der Valproinsäure-Behandlungsgruppe lag nach NIH-Kriterien nah an der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung.

Die Inzidenz von PCOS während einer Valproinsäure-Behandlung bei Frauen mit Epilepsie beträgt hingegen 24,1 % und scheint damit deutlich höher zu sein als bei Frauen mit bipolarer Störung (157). Als zugrundeliegender Mechanismus wurde eine mögliche Störung der Funktion des Hypothalamus durch epileptische Entladungen vermutet (156).

Aufgrund bisher nicht eindeutiger Studienergebnisse und relativ kleiner Studienpopulationen kann der Einfluss von Valproinsäure bei bipolaren Patientinnen auf die Entstehung eines PCOS bisher noch nicht abschließend geklärt werden (141). Als mögliche

Ursache vermehrter PCOS Diagnosen nach Therapie mit Valproinsäure wurden eine durch Valproinsäure vermittelte Gewichtszunahme und Insulinresistenz sowie die stimulierende Wirkung von Valproinsäure auf die Androgenbiosynthese genannt (153)(156). So führte die in vitro Verabreichung von Valproinsäure an normale menschliche Thekazellen in diesen zu einer erhöhten Androgenproduktion, ähnlich wie sie in Thekazellen des polyzystischen Ovars zu beobachten ist (158). Auch ist möglich, dass diese Veränderungen erst nach jahrelanger Valproinsäure Exposition auftreten und dass in einigen aktuelleren Studien aufgrund einer relativ kurzen Expositionsdauer ein falsch-negatives Ergebnis erzielt wurde. Außerdem traten in der Indexstudie von Isojärvi et al. endokrine Auswirkungen der Valproinsäure Einnahme am häufigsten bei Frauen auf, die die Behandlung vor dem Alter von 20 Jahren begonnen hatten (155).

D Zielsetzung

Ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen bei Frauen mit PCOS konnte bereits in vielen epidemiologischen Untersuchungen nachgewiesen werden. Umgekehrt wurde bei Patientinnen mit einer psychiatrischen Erkrankung die Häufigkeit eines PCOS bisher weniger genau untersucht.

Eine Ausnahme bildet die Wirkung von Valproinsäure bei bipolaren Patientinnen auf die Entstehung eines PCOS. Aber auch hier ist die Studienlage nicht eindeutig und die Frage konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden.

Falls bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen eine erhöhte Prävalenz eines PCOS zu beobachten ist, könnte ein Screening auf PCOS gerechtfertigt sein.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb die Prävalenz des PCOS und seiner Phänotypen bei Patientinnen mit bipolarer Störung zu erheben. Zusätzlich sollen die Prävalenzen der einzelnen PCOS-Diagnosekriterien, sowie Komorbiditäten und Risikofaktoren für die Entstehung eines PCOS, wie die Einnahme von Valproinsäure, erfasst werden.

2. Material und Methoden

1. Die „BIPFAT“-Studie

In dieser Arbeit erfolgt erstmalig die Bestimmung der Prävalenz des PCOS bei bipolar-affektiver Störung im Rahmen der „BIPFAT“-Studie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin der Medizinischen Universität Graz.

Die „BIPFAT“-Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt (EK 24 - 123 ex 11/12). Für eine detaillierte Darstellung zu Zielen und Abläufen der „BIPFAT“-Studie wird auf frühere Arbeiten verwiesen (159). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse sind in einem umfassenden Review von Mangge et al. zu finden (160).

Die Rekrutierung bipolarer Patientinnen und Patienten für die „BIPFAT“-Studie erfolgte im Rahmen einer ambulanten Behandlung an der Bipolar-Spezialambulanz oder eines stationären Aufenthalts an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin in Graz, entsprechend der Deklaration von Helsinki. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren mit diagnostizierter bipolar-affektiver Störung Typ I oder II nach erfolgter Aufklärung und schriftlicher Einwilligung im Sinne eines „informed consent“. Die Diagnosebestätigung erfolgte durch eine Fachärztin bzw. einen Facharzt für Psychiatrie oder eine Psychologin bzw. einen Psychologen mithilfe eines strukturierten klinischen Interviews (SKID-I) nach den DSM-IV Richtlinien (161). Ausschlusskriterien waren schwere neurologische oder Allgemeinerkrankungen wie maligne Krebserkrankungen, systemischer Lupus erythematodes, COPD, rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus Huntington.

2. Studiendesign

Zwischen November 2018 und Februar 2019 wurden 139 Studienteilnehmerinnen der BIPFAT-Studie hinsichtlich eines PCOS gescreent.

Die Erhebung des PCOS erfolgte einerseits anamnestisch mithilfe eines standardisierten Fragebogens und zum anderen über Sichtung der Arztbriefe der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe sowie der Universitätsklinik für Psychiatrie und

Psychotherapeutische Medizin an der Medizinischen Universität Graz. Für die Beantwortung des Fragebogens wurden die Studienteilnehmerinnen telefonisch kontaktiert. Nach erfolgter Einwilligung wurde der Fragebogen auch telefonisch beantwortet. Der Entscheidungsbaum für die Erhebung wird in Abbildung 5 im Ergebnisteil dargestellt.

3. Fragebogen

Für die anamnestiche Erhebung wurde ein Fragebogen (siehe Anhang) genutzt, der in Zusammenarbeit der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe sowie der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin an der Medizinischen Universität Graz erstellt wurde.

Erfasst wurden eine bereits bekannte PCOS-Diagnose, Informationen zu Häufigkeit und Regelmäßigkeit des Zyklus, polyzystische Ovarien, ein Hyperandrogenismus, hormonelle Verhütungsmittel, die aktuelle psychopharmakologische Medikation, frühere oder aktuelle Valproinsäure-Einnahme, Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, sowie Größe und Gewicht.

4. Kriterien für die Diagnose eines PCOS

In Übereinstimmung mit den ESHRE/ASRM-Kriterien von 2003 (8) wurde das Vorliegen eines PCOS in dieser Arbeit definiert durch: (1) Oligo- oder Amenorrhoe, (2) Nachweis von klinischem oder biochemischem Hyperandrogenismus und (3) polyzystischen Ovarien. Für eine Diagnose müssen 2 der 3 Kriterien erfüllt sein.

Eine Oligo- oder Amenorrhoe wurde definiert durch eine Zykluslänge von mehr als 35 Tagen oder weniger als 8 Blutungen pro Jahr bzw. das Ausbleiben einer Blutung.

Klinischer Hyperandrogenismus war definiert durch das Vorhandensein von Hirsutismus, Akne oder androgener Alopezie.

5. Statistische Auswertung

Die Berechnungen erfolgten mithilfe Microsoft Excel Version 16.50 für Mac.

Die Ergebnisse werden im Text und in den Tabellen als Mittelwerte mit Standardabweichung oder Prozente angegeben.

3. Ergebnisse

1. PCOS-Prävalenz in der Gesamtstudie

In dieser Arbeit wurden insgesamt 139 Frauen mit einer bipolar-affektiven Störung hinsichtlich eines PCOS gescreent. Die Patientinnen waren zwischen 26 und 75 Jahren alt. Zunächst wurden Arztbriefe der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz gesichtet und nach bereits bestehenden PCOS-Diagnosen der Patientinnen gesucht. Es konnten insgesamt 6 gesicherte Diagnosen gefunden werden. Im nächsten Schritt wurde versucht alle 139 Frauen telefonisch zu kontaktieren. Trotz mehrfacher Kontaktversuche waren 64 Patientinnen nicht erreichbar oder wollten nicht an der Studie teilnehmen. 75 Frauen willigten in die Studie ein und beantworteten den Fragebogen vollständig. Aufgrund dieser Antworten konnte bei 8 der Frauen eine PCOS-Diagnose laut ESHRE/ASRM-Kriterien gestellt werden.

Nach Zusammenführung der Daten konnten insgesamt 10 PCOS-Diagnosen erhoben werden.

Der ausführliche Entscheidungsbaum der Erhebung ist Abbildung 5 zu entnehmen.

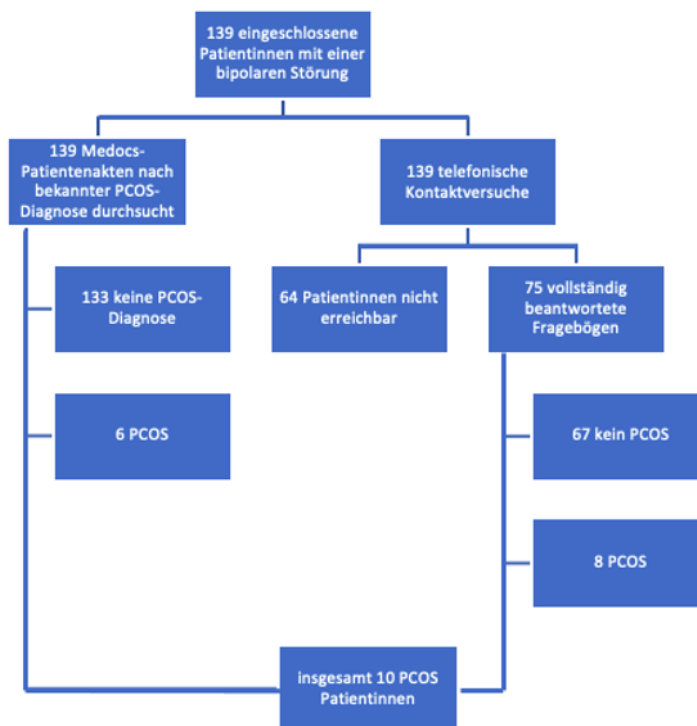


Abbildung 5. Entscheidungsbaum der Erhebung

Tabelle 5 beschreibt die bipolaren Patientinnen mit PCOS. Neben dem Alter werden die einzelnen diagnostischen Kriterien für das PCOS und eine frühere Valproinsäure-Einnahme dargestellt.

Variable	Patientinnen MIT PCOS
Anzahl (n)	10
Alter (Mittelwert \pm SD)	38,3 \pm 8,2
Oligo-/ Amenorrhoe	100 %
Polyzystische Ovarien Morphologie	60 %
Hyperandrogenismus	90 %
Hyperandrogenämie	50 %
Klinischer Hyperandrogenismus	80 %
Hirsutismus	80 %
Akne	40 %
Haarausfall	20 %
Frühere Valproinsäure-Einnahme	70 %

Tabelle 5. Beschreibung der Kohorte von Frauen mit PCOS, sowie deren Komorbiditäten

Bei Einschluss aller Patientinnen mit bipolarer Störung kann demzufolge eine PCOS-Prävalenz von 7,2 % (10 von 139 Frauen) berechnet werden.

Die Phänotyp-Verteilung bei Frauen mit PCOS zeigt folgende Abbildung.

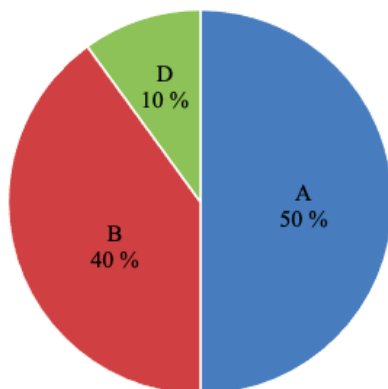


Abbildung 6. Verteilung der PCOS-Phänotypen

Von den 10 Patientinnen mit PCOS haben 7 bereits Valproinsäure eingenommen, 2 Frauen haben diese noch nie eingenommen und bei einer Frau war die Medikation nicht bekannt. Die Verteilung der PCOS-Phänotypen mit bzw. ohne Valproinsäure-Einnahme zeigt Abbildung 7.

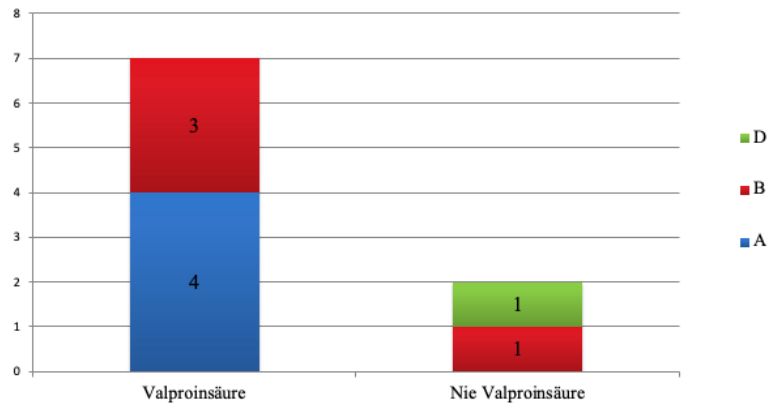


Abbildung 7. Verteilung der PCOS-Phänotypen mit bzw. ohne Valproinsäure-Einnahme

2. Anamnestische PCOS-Erhebung

Genauer möchte ich nun auf die Ergebnisse der anamnestischen PCOS-Erhebung mittels Fragebogen eingehen.

Tabelle 6 zeigt die Prävalenz der einzelnen diagnostischen Kriterien eines PCOS sowie von Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen in der befragten Gesamtpopulation.

Variable	Gesamtpopulation
Anzahl (n)	75
Oligo-/ Amenorrhoe	16 %
Polyzystische Ovarien Morphologie	8 %
Hyperandrogenismus	32 %
Hyperandrogenämie	5.3 %
Klinischer Hyperandrogenismus	30.7 %
Hirsutismus	29.3 %
Akne	14.7 %
Haarausfall	21.3 %
Diabetes mellitus	12 %
Schilddrüsenerkrankungen	48 %

Tabelle 6. Prävalenz der PCOS-Kriterien und von Komorbiditäten in der befragten Gesamtpopulation

Tabelle 7 beschreibt die beiden Kohorten: Patientinnen mit PCOS und Patientinnen ohne PCOS. Neben Alter und BMI wird auch die aktuelle psychopharmakologische Medikation in beiden Gruppen dargestellt.

Variable	Patientinnen MIT PCOS	Patientinnen OHNE PCOS
Anzahl (n)	8	67
Alter (Mittelwert \pm SD)	39.8 \pm 8.6	49.5 \pm 12.6
BMI (Mittelwert \pm SD)	29.4 \pm 7.8	27.8 \pm 5.9
Frühere Valproinsäure-Einnahme	62.5 %	38.8 %
Atypische Antipsychotika	75 %	50.8 %
Lithium	50 %	19.4 %
Antiepileptika	12.5 %	32.8 %
Antidepressiva	87.5 %	49.3 %

Tabelle 7. Kohortenbeschreibung der anamnestischen PCOS-Erhebung

Tabelle 8 zeigt für beide Kohorten die im Fragebogen erhobenen Angaben.

Variable	Patientinnen MIT PCOS	Patientinnen OHNE PCOS
Oligo-/ Amenorrhoe	100 %	6.0 %
Polyzystische Ovarien Morphologie	50 %	3.0 %
Hyperandrogenismus	87.5 %	25.4 %
Hyperandrogenämie	37.5 %	1.5 %
Klinischer Hyperandrogenismus	75 %	25.4 %
Hirsutismus	75 %	23.9 %
Akne	50 %	10.4 %
Haarausfall	25 %	20.9 %
Jemals hormonelle Verhütung	100 %	89.5 %
Diabetes mellitus	12.5 %	11.9 %
Schilddrüsenerkrankungen	75 %	44.8 %

Tabelle 8. Komorbiditäten bei der anamnestischen PCOS-Erhebung

Bei den Patientinnen mit PCOS lag bei 75 % eine Schilddrüsenerkrankung vor. Dies war stets eine Hypothyreose, die mit L-Thyroxin behandelt wurde. Bei einer Patientin (12,5 %) bestand ein Typ 2 Diabetes, der nur mit einer Diät behandelt wurde.

Bei den Patientinnen ohne PCOS lag bei 44,8 % eine Schilddrüsenerkrankung vor. Diese war in 73,3 % der Fälle eine Hypothyreose, welche in 90,9 % mit L-Thyroxin behandelt wurde. Die restlichen 26,7 % der Schilddrüsenerkrankungen waren Struma mit oder ohne Knotenbildung. Bei 11,9 % der Patientinnen lag ein Typ 2 Diabetes vor, der in 62,5 % mit Metformin und in 37,5 % nur durch eine Diät behandelt wurde.

Wenn nur die Patientinnen mit bipolarer Störung betrachtet werden, bei welchen ein vollständiger Fragebogen vorlag, kann eine PCOS-Prävalenz von 10,7 % (8 von 75 Frauen) berechnet werden.

Nur 6 der 8 Frauen war ihre PCOS-Diagnose bekannt, das entspricht 75 %.

3. Anamnestische PCOS-Erhebung in der Subgruppe bis 45 Jahren

Da die Diagnose von PCOS in der Peri- und Postmenopause schwierig ist (24), sollen Frauen während ihrer reproduktiven Phase nochmals gesondert untersucht werden. Es werden dazu nur Frauen bis 45 Jahren mit vollständiger anamnestischer PCOS-Erhebung eingeschlossen. Diese Subgruppe umfasst insgesamt 33 Patientinnen.

Auch hier beschreibt Tabelle 9 zunächst die Prävalenz der einzelnen diagnostischen Kriterien eines PCOS, sowie von Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen in der Population befragter Frauen bis 45 Jahren.

Variable	Gesamtpopulation
Anzahl (n)	33
Oligo-/ Amenorrhoe	24.2 %
Polyzystische Ovarien Morphologie	15.2 %
Hyperandrogenismus	48.5 %
Hyperandrogenämie	9.1 %
Klinischer Hyperandrogenismus	48.5 %
Hirsutismus	36.4 %
Akne	27.3 %
Haarausfall	21.2 %
Diabetes mellitus	9.1 %
Schilddrüsenerkrankungen	36.4 %

Tabelle 9. Prävalenz der PCOS-Kriterien und von Komorbiditäten in der Subgruppe bis 45 Jahren

Tabelle 10 beschreibt die beiden Kohorten, Patientinnen mit und ohne PCOS. Es werden Alter, BMI und die aktuelle psychopharmakologische Medikation für beide Gruppen dargestellt.

Variable	Patientinnen MIT PCOS	Patientinnen OHNE PCOS
Anzahl (n)	6	27
Alter (Mittelwert ± SD)	35.7 ± 4.8	36.2 ± 5.2
BMI (Mittelwert ± SD)	28.7 ± 5.9	26.0 ± 3.9
Frühere Valproinsäure-Einnahme	50 %	48.1 %
Atypische Antipsychotika	83.3 %	37.0 %
Lithium	50 %	33.3 %
Antiepileptika	16.6 %	29.6 %
Antidepressiva	83.3 %	37.0 %

Tabelle 10. Kohortenbeschreibung der anamnestischen PCOS-Erhebung in der Subgruppe bis 45 Jahren

Tabelle 11 zeigt die im Fragebogen erhobenen Angaben für beide Kohorten.

Variable	Patientinnen MIT PCOS	Patientinnen OHNE PCOS
Oligo-/ Amenorrhoe	100 %	7.4 %
Polyzystische Ovarien Morphologie	50 %	7.4 %
Hyperandrogenismus	83.3 %	40.7 %
Hyperandrogenämie	50 %	0 %
Klinischer Hyperandrogenismus	83.3 %	40.7 %
Hirsutismus	83.3 %	25.9 %
Akne	50 %	22.2 %
Haarausfall	16.7 %	22.2 %
Jemals hormonelle Verhütung	100 %	92.6 %
Diabetes mellitus	16.7 %	7.4 %
Schilddrüsenerkrankungen	66.7 %	29.6 %

Tabelle 11. Komorbiditäten bei der anamnestischen PCOS-Erhebung in der Subgruppe bis 45 Jahren

Bei den Patientinnen mit PCOS lag bei 66.7 % eine Schilddrüsenerkrankung vor. Dies war stets eine Hypothyreose, die mit L-Thyroxin behandelt wurde. Bei einer Patientin (16,7 %) bestand ein Typ 2 Diabetes, der nur mit einer Diät behandelt wurde.

Bei den Patientinnen ohne PCOS lag bei 29,6 % eine Schilddrüsenerkrankung vor. Diese war in 75 % der Fälle eine Hypothyreose, welche stets mit L-Thyroxin behandelt wurde. Die restlichen 25 % der Schilddrüsenerkrankungen waren Struma. Bei 7,4 % der Patientinnen lag ein Typ 2 Diabetes vor, der in 50 % mit Metformin und in 50 % nur durch eine Diät behandelt wurde.

Wenn nur die Patientinnen mit bipolarer Störung bis 45 Jahren betrachtet werden, bei denen ein vollständiger Fragebogen vorlag, kann eine PCOS-Prävalenz von 18,2 % (6 von 33 Frauen) berechnet werden.

Insgesamt 5 der 6 Frauen war ihre PCOS-Diagnose bekannt, dies entspricht 83,3 %.

4. Diskussion

1. Prävalenz des PCOS

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei Einschluss aller Patientinnen mit bipolarer Störung die Prävalenz von PCOS nach ESHRE/ASRM-Kriterien bei 7,2 % lag. Laut der derzeit gültigen internationalen PCOS-Leitlinie beträgt die weltweite Prävalenz von PCOS laut ESHRE/ASRM-Kriterien 8 bis 13 % (2). Somit wäre zumindest eine Prävalenz ähnlich der in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten. Allerdings ist hier von einer Untererfassung der Prävalenz auszugehen. Nur bei 54 % der Patientinnen konnte eine vollständige anamnestische Erhebung erfolgen. Bei 46 % der Frauen erfolgte das PCOS-Screening ausschließlich durch Sichtung bestehender Arztbriefe der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz. Zu erwarten ist, dass weitere PCOS-Diagnosen bei niedergelassenen Gynäkologinnen bzw. Gynäkologen oder an anderen Spitälern gestellt wurden, aber auch bisher unerkannte PCOS-Erkrankungen bestehen, die von dieser Arbeit nicht erfasst wurden.

Bei Betrachtung der Patientinnen mit bipolarer Störung, bei welchen ein vollständiger Fragebogen vorlag, konnte eine PCOS-Prävalenz von 10,7 % bestimmt werden. Dieser Wert liegt bereits innerhalb der beschriebenen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. Viele dieser Frauen befinden sich allerdings bereits in der Peri- und Postmenopause, in der eine PCOS-Diagnose schwieriger zu stellen ist.

2013 wurde durch einen Expertenausschuss der Endocrine Society die erste PCOS-Definition für die Postmenopause vorgestellt. Es wurde empfohlen, dass die PCOS-Diagnose bei postmenopausalen Frauen auf einer früheren medizinischen Anamnese von Menstruationsstörungen und dem Vorhandensein von Hyperandrogenismus während der reproduktiven Jahre beruhen sollte. Das Vorhandensein von polyzystischen Ovarien wurde als unterstützendes Zeichen angesehen, welches aufgrund altersbedingter Veränderungen der Eierstockmorphologie jedoch vermutlich nicht zu finden sei (162).

Entsprechend dieser Empfehlung wurden die peri- und postmenopausalen Frauen in dieser Arbeit zu Menstruationsstörungen und Hyperandrogenismus während ihrer reproduktiven Jahre befragt. Trotzdem besteht bei einer retrospektiven Befragung stets eine höhere Wahrscheinlichkeit für fehlerhafte Angaben.

Da ein Großteil der internationalen Studien bei der Bestimmung der PCOS-Prävalenz nur Frauen bis 45 Jahren einschließen, um die Schwierigkeiten einer Diagnosestellung in der Peri- und Postmenopause zu umgehen, wurde auch in dieser Arbeit zusätzlich die Subpopulation von Patientinnen mit bipolarer Störung bis 45 Jahren betrachtet, bei denen ein vollständiger Fragebogen vorlag.

Die PCOS-Prävalenz von 18,2 % ist hier gegenüber der in der Allgemeinbevölkerung zu erwartenden Prävalenz von 8 bis 13 % fast doppelt so hoch. Dies könnte darauf hindeuten, dass die PCOS-Prävalenz bei Frauen mit bipolarer Störung erhöht ist. Allerdings ist diese Subgruppe mit 33 Frauen relativ klein und die Prävalenz deshalb mit Vorsicht zu interpretieren.

2. Prävalenz der einzelnen PCOS-Diagnosekriterien

Neben der PCOS-Prävalenz wurde in dieser Arbeit bei der anamnestischen Erhebung auch die Prävalenz der einzelnen PCOS-Diagnosekriterien bestimmt. Bozdag et al. haben in ihrer Metaanalyse die Prävalenzen der Diagnosekriterien eines PCOS in der Allgemeinbevölkerung beschrieben (20). Zur besseren Übersicht stelle ich in Tabelle 10 die Prävalenzen der Diagnosekriterien in der befragten Gesamtpopulation und der Subpopulation von Frauen bis 45 Jahren den von Bozdag et al. erhobenen Daten gegenüber.

Variable	Gesamtpopulation	Frauen bis 45 Jahren	Bozdag et al.
Oligo-/ Amenorrhoe	16 %	24.2 %	15 %
Polyzystische Ovarien Morphologie	8 %	15.2 %	28 %
Hyperandrogenämie	5.3 %	9.1 %	11 %
Hirsutismus	29.3 %	36.4 %	13 %
Akne	14.7 %	27.3 %	16 %
Haarausfall/androgene Alopezie	21.3 %	21.2 %	2 %

Tabelle 10. Prävalenz von PCOS-Diagnosekriterien bei der anamnestischen Erhebung in der Gesamtpopulation und Subgruppe bis 45 Jahren im Vergleich zur Metaanalyse von Bozdag et al. (20)

Besonders auffällig ist, dass die bipolaren Patientinnen deutlich häufiger von einem Hirsutismus berichten, als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten wäre. Auch einen Haarausfall schildern sie sehr oft. Das PCOS-Diagnosekriterium androgene Alopezie sollte laut Bozdag et al. allerdings nur bei 2 % aller Frauen auftreten. Polyzystische Ovarien sind

hingegen weniger Frauen bekannt als in der Gesamtbevölkerung zu vermuten wäre. Ähnliches könnte auch für eine Hyperandrogenämie zutreffen.

Eine Oligo-/Amenorrhoe wird auch in den meisten internationalen Studien anamnestisch erhoben, weshalb die Zahlen verlässlich scheinen.

Insbesondere die Selbsteinschätzung eines Hirsutismus und einer androgenen Alopezie sind hingegen eher wenig verlässlich, weshalb zur Objektivierung der Symptomatik Scoring-Systeme wie der modifizierte Ferriman-Gallwey-Score bei Hirsutismus oder das Ludwig-Schema bei Alopezie eingesetzt werden sollten.

3. Prävalenz der Phänotypen

Aufgrund der schwierigen Vergleichbarkeit von internationalen Forschungsergebnissen durch Verwendung unterschiedlicher PCOS-Diagnoserichtlinien, wird seit 2012 neben der Nutzung der ESHRE/ASRM-Kriterien zusätzlich die Verwendung der 4 PCOS-Phänotypen empfohlen. Neben besser vergleichbaren Studienergebnissen soll dadurch auch der Einfluss des Phänotyps auf zu untersuchende Parameter, wie beispielsweise Stoffwechselstörungen, genauer ersichtlicher werden (27)(36).

Laut Lizneva et al. haben in klinischen, also selektierten, PCOS-Populationen etwa die Hälfte aller Frauen einen Phänotyp A. Bei der anderen Hälfte der Patientinnen liegen die Phänotypen B, C bzw. D je etwa gleich häufig vor (36). In dieser Arbeit bestand in 50 % der Fälle ein Phänotyp A, in 40 % ein Phänotyp B und in 10 % ein Phänotyp D. Die Häufigkeit von Phänotyp A ist demnach vergleichbar mit der von Lizneva et al. beschriebenen Prävalenz. Auffällig ist jedoch, dass in dieser Arbeit Phänotyp B deutlich häufiger auftrat als zu erwarten wäre, hingegen Phänotyp C komplett fehlte.

Phänotyp B unterscheidet sich von Phänotyp A ausschließlich durch ein Fehlen polyzystischer Ovarien. Eine bereits beschriebene mögliche Untererfassung polyzystischer Ovarien in diesem Studiensetting könnte bei genauerer Diagnostik in einigen Fällen statt eines Phänotyps B eigentlich einen Phänotyp A zeigen. Die zu geringe Erfassung polyzystischer Ovarien ist auch eine mögliche Erklärung für das Fehlen des Phänotyps C, der eine Kombination der Kriterien Hyperandrogenismus und polyzystischer Ovarien darstellt. Bei fehlender Erfassung polyzystischer Ovarien würde dieser Phänotyp gar nicht erkannt werden.

In dieser Arbeit bestand bei 90 % der PCOS-Patientinnen ein Phänotyp A oder B. Diese verhalten sich in metabolischer Hinsicht sehr ähnlich und werden zum „klassischen“ PCOS zusammengefasst. Besonders im Rahmen der klinischen Praxis beachtenswert ist, dass bei diesen Phänotypen im Vergleich zu ovulatorischen oder nichthyperandrogenen Phänotypen das höchste Risiko für Stoffwechselstörungen, wie dem metabolischen Syndrom, hohen Insulinresistenzraten sowie vermehrten Dyslipidämien und Lebersteatosen besteht (29).

4. Prävalenz von Komorbiditäten

In Tabelle 7 und 8 im Ergebnisteil wurden bereits die Unterschiede zwischen PCOS- und Nicht-PCOS-Patientinnen hinsichtlich der Komorbiditäten dargestellt.

PCOS-Frauen waren durchschnittlich etwa 10 Jahre jünger und hatten einen etwas höheren BMI als Frauen ohne PCOS. Eine Erklärung für das geringere Alter bei PCOS-Patientinnen (39,8 vs. 49,5 Jahre) ist die bereits beschriebene schwierigere Diagnose bei Frauen in der Peri- und Postmenopause. Bei Frauen mit PCOS ist der Übergang in die Menopause nicht gut verstanden. Es scheint, dass viele PCOS-Frauen mit zunehmendem Alter regelmäßige Menstruationszyklen entwickeln können, eine Abnahme des Ovarialvolumens und der Anzahl der Ovarialfollikel erleben und die Androgenspiegel im Serum sinken (13)(24). Diese Faktoren können das klinische Erscheinungsbild von PCOS verbessern und eine PCOS-Diagnose erschweren.

Menschen mit bipolarer Störung sind sehr häufig übergewichtig oder adipös. McIntyre et al. nennen eine Prävalenz von 49 % für Übergewicht bei bipolarer Störung (163). BMI und PCOS zeigen ebenfalls eine enge Korrelation. Außerhalb der Vereinigten Staaten sind 50 % der Frauen mit PCOS übergewichtig (13). Sowohl Frauen mit als auch Frauen ohne PCOS waren im Durchschnitt übergewichtig (BMI von 29,4 bei PCOS-Frauen vs. 27,8 bei Nicht-PCOS-Frauen). Der BMI bei Frauen mit PCOS war etwas höher als bei Frauen ohne PCOS, wobei die Unterschiede nicht sehr ausgeprägt waren.

PCOS und bipolare Störung gehen jeweils mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhten Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2 einher. Bei bis zu 10 % aller Frauen mit PCOS besteht im Alter von 40 Jahren ein Diabetes mellitus Typ 2 (13). Laut Vancampfort et al. besteht bei 9,2 % aller bipolaren Patientinnen und Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 (104). Die Prävalenzen unterscheiden sich nur unwesentlich und passen auch gut mit den

Ergebnissen dieser Arbeit zusammen (12,5 % bei PCOS vs. 11,9 % bei Nicht-PCOS-Frauen).

Patientinnen und Patienten mit bipolarer Erkrankung zeigen ein höheres Risiko für Hypo- und Hyperthyreosen. Ursachen sind neben einer Dysfunktion der HPA-Achse auch iatrogene Faktoren. So kann eine Lithiumbehandlung die Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen beeinträchtigen, was häufig zu einer subklinischen Hypothyreose führt. Verschiedene andere Psychopharmaka, die häufig bei bipolaren Störungen verschrieben werden, werden ebenfalls mit Veränderungen des Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreises in Verbindung gebracht. Deswegen ist die routinemäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion ein allgemein anerkannter Behandlungsstandard bei der Behandlung einer bipolaren Störung. McIntyre et al. nennen eine Prävalenz für Schilddrüsenerkrankungen von 12 % bei bipolarer Störung (163). Auch das PCOS wird mit Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse in Zusammenhang gebracht. Je nach PCOS-Diagnosekriterien und ethnischer Zugehörigkeit wird eine Schilddrüsenerkrankung bei 18 bis 40 % der PCOS-Frauen festgestellt (164).

In dieser Arbeit wurden bei 75 % der PCOS Frauen und 44,8 % der Nicht-PCOS-Frauen Erkrankungen der Schilddrüse erfasst. Interessant ist, dass auch bei bipolaren Patientinnen ohne PCOS die Prävalenz fast viermal höher ist als laut McIntyre et al. zu erwarten wäre.

Drei von vier Frauen mit PCOS berichten von Schilddrüsenerkrankungen, was eine nochmals deutlich höhere Prävalenz gegenüber Frauen ohne PCOS darstellt und möglicherweise durch eine Kombination, der bei bipolarer Störung bzw. PCOS jeweils bereits erhöhter Risiken für Erkrankungen der Schilddrüse erklärt werden kann.

In der Subgruppe von Frauen bis 45 Jahren zeigen sich grundsätzlich ähnliche Ergebnisse wie in der Gesamtpopulation.

Das Durchschnittsalter in beiden Gruppen ist mit 35,7 Jahren bei Frauen mit PCOS und 36,2 bei Frauen ohne PCOS vergleichbar. Patientinnen beider Gruppen sind im Durchschnitt übergewichtig. Der BMI ist ähnlich wie in der Gesamtpopulation bei PCOS-Frauen mit 28,7 gegenüber 26,0 bei Nicht-PCOS-Frauen leicht erhöht.

Stärkere Differenzen zeigen sich bei der Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 (16,7 % bei PCOS vs. 7,4 % bei Nicht-PCOS). Bei Frauen ohne PCOS liegt die Prävalenz etwas unterhalb der von Vancampfort et al. genannten Diabetesprävalenz von 9,2 % aller bipolaren Patientinnen und Patienten (104), was durch ein vergleichsweises junges Durchschnittsalter von nur 36,2 Jahren zu erklären ist. Obwohl Patientinnen mit PCOS mit durchschnittlich

35,7 Jahren ein vergleichbares Alter hatten, war die Rate an Diabetes mehr als doppelt so hoch wie bei Patientinnen ohne PCOS und lag auch deutlich über den bereits beschriebenen Diabetes-Raten von 10 % bei PCOS-Frauen im Alter von 40 Jahren (13). Eine Erklärung ist eine Potenzierung der bei PCOS und bipolarer Störung jeweils bereits erhöhten Risiken. Genau wie in der Gesamtpopulation zeigen sich auch in dieser Subgruppe deutlich erhöhte Prävalenzen bei Schilddrüsenerkrankungen, sowohl bei Frauen mit als auch bei Frauen ohne PCOS (66,7 % bei PCOS vs. 29,6 % bei Nicht-PCOS).

5. Valproinsäure

Aus Abbildung 7 ist ersichtlich, dass von den insgesamt 10 PCOS-Patientinnen bereits 7 zuvor Valproinsäure eingenommen haben, 2 Frauen dieses Medikament noch nie erhalten haben und bei einer Frau die Medikation nicht bekannt war. Bei PCOS-Frauen mit vorangegangener Valproinsäure-Medikation lag ausschließlich Phänotyp A oder B vor. Diese auch als „klassisches“ PCOS bezeichneten Phänotypen sind, wie bereits beschrieben, mit besonderen klinischen Herausforderungen verbunden. Allerdings treten die Phänotypen A und B in dieser Arbeit unabhängig von einer Valproinsäure-Medikation bei 90 % aller PCOS-Frauen auf, weshalb der Einfluss von Valproinsäure-Einnahme auf den Phänotyp nicht klar ersichtlich ist.

Eine Prävalenz für frühere Valproinsäure-Einnahme von mindestens 70 % aller PCOS-Frauen scheint hoch zu sein. Besser interpretierbar ist diese Zahl bei Vergleich von bipolaren Frauen mit und ohne PCOS. Laut Fragebogen-Erhebung bestand in der Gesamtpopulation bei 62,5 % der PCOS-Frauen eine frühere Valproinsäure-Einnahme, bei Patientinnen ohne PCOS aber nur bei 38,8 %. Dies ist ein deutlicher Unterschied, der die These stützen könnte, dass eine Valproinsäure-Einnahme das Risiko für ein PCOS erhöht. Jedoch waren die Einnahmezeiträume höchst unterschiedlich und variierten zwischen wenigen Wochen und 20 Jahren. Da postuliert wurde, dass ein PCOS möglicherweise erst nach jahrelanger Valproinsäure Exposition auftritt (155), ist auch hier keine abschließende Bewertung möglich.

Interessanterweise bestanden in der Subgruppe von Frauen bis 45 Jahren fast keine Unterschiede hinsichtlich einer früheren Valproinsäure-Einnahme (50 % bei Frauen mit PCOS vs. 48,1 % bei Frauen ohne PCOS), was zunächst gegen einen Zusammenhang von Valproinsäure-Einnahme und PCOS spricht. Allerdings waren die Einnahmezeiträume bei

diesen jüngeren Frauen mit maximal einem Jahr deutlich kürzer als in der Gesamtpopulation und somit möglicherweise zu kurz um eine Wirkung hinsichtlich eines PCOS zu entfalten. Etwa die Hälfte aller Frauen bis 45 Jahren mit bipolarer Störung hat bereits Valproinsäure eingenommen oder nimmt sie zurzeit ein. Die Zeiträume waren höchst heterogen und reichten von wenigen Wochen bis hin zu 10 Jahren. Insbesondere hinsichtlich des teratogenen Potentials ist Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter stets kritisch zu hinterfragen und sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Falls sie aber doch zum Einsatz kommt, muss eine sichere Verhütung gewährleistet sein (74).

6. Limitationen

Diese Arbeit weist eine Reihe von Einschränkungen auf. Die Wichtigste ist, dass einige der PCOS-Diagnosen ausschließlich auf Selbstauskünften von Patientinnen beruhen. Zwar konnte der Großteil der von den Patientinnen angegebenen PCOS-Diagnosen durch Arztbriefe gestützt werden, aber einige Frauen berichteten über PCOS-Diagnosen, welche durch ihren niedergelassenen Gynäkologen bzw. ihre niedergelassene Gynäkologin gestellt wurden. Außerdem gab es auch Frauen, denen eine PCOS-Diagnose unbekannt war, welche aber die Diagnosekriterien erfüllten.

Insbesondere bei den PCOS-Diagnosekriterien sind die Selbstauskünfte kritisch zu hinterfragen. Es ist davon auszugehen, dass von Hirsutismus und Alopezie deutlich häufiger berichtet wurde, als bei objektiver Diagnostik durch einen Facharzt bzw. durch eine Fachärztin für Gynäkologie zu erwarten wäre. Eine polyzystische Ovarien Morphologie und eine Hyperandrogenämie hingegen sind in dieser Arbeit vermutlich unvollständig erfasst.

Die Untererfassung, insbesondere der polyzystischen Ovarien Morphologie, könnte auch Auswirkungen auf die Verteilung der Phänotypen haben und eine mögliche Erklärung für das Fehlen des Phänotyps C darstellen.

Durch einen Vergleich der Patientinnen mit bipolarer Störung mit einer Kontrollgruppe von gesunden Frauen hätten die Prävalenzen für ein PCOS und einzelne PCOS-Diagnosekriterien besser eingeschätzt werden können.

Eine retrospektive Befragung von peri- und postmenopausalen Frauen bezüglich Menstruationsstörungen und Hyperandrogenismus während ihrer reproduktiven Jahre kann durch fehlerhafte Erinnerungen mit höherer Wahrscheinlichkeit zu ungenauen Angaben führen.

Auch die kleine Stichprobengrößen in dieser Arbeit, insbesondere bei der besonders interessanten Gruppe von Frauen unter 45 Jahren, ist bei Schlussfolgerungen zur Prävalenz von PCOS bei bipolaren Frauen zu berücksichtigen.

7. Conclusio

Bei Einschluss aller Patientinnen mit bipolarer Störung betrug die Prävalenz eines PCOS nach ESHRE/ASRM-Kriterien in dieser Arbeit 7,2 % und liegt damit unterhalb der laut Studienlage zumindest zu erwartenden Prävalenz von 8 bis 13 % in der Allgemeinbevölkerung, was allerdings mit einer deutlichen Untererfassung in dieser Gruppe zu erklären ist. Bei Betrachtung der Patientinnen mit vollständigem Fragebogen, konnte bereits eine PCOS-Prävalenz von 10,7 % bestimmt werden. In der Subpopulation von Frauen bis 45 Jahren lag die PCOS-Prävalenz bei 18,2 % und damit fast doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten.

Bei 90 % der PCOS-Patientinnen bestanden die Phänotypen A oder B, die in metabolischer Hinsicht besonders herausfordernd und klinisch bedeutsam sind.

Insbesondere die Subpopulation von Frauen bis 45 Jahren zeigte eine hohe PCOS-Prävalenz. Mit 33 Frauen ist diese Gruppe jedoch relativ klein und die Prävalenz deshalb mit Vorsicht zu interpretieren. Somit könnte eine gezielte Rekrutierung von jungen Frauen im Rahmen der Grazer „BIPFAT“-Studie und nachfolgender Untersuchung auf ein PCOS die Ergebnisse in dieser Altersgruppe stützen. Um eine ungenaue Selbsteinschätzung, insbesondere hinsichtlich eines Hirsutismus oder einer Alopezie zu vermeiden und eine exakte Erfassung polyzystischer Ovarien und einer Hyperandrogenämie sicherzustellen, wäre eine Untersuchung durch eine Gynäkologin bzw. einen Gynäkologen wünschenswert, um valide Ergebnisse zu erhalten. Im Rahmen einer solchen Studie könnten auch die deutlich erhöhten Prävalenzen für Diabetes mellitus Typ 2 und Schilddrüsenerkrankungen bei Patientinnen mit PCOS im Vergleich zu Patientinnen ohne PCOS reevaluiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. August 2007;370(9588):685–97.
2. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Copyright Monash University, Melbourne Australia; 2018.
3. Vallisneri A. *Istoria della generazione dell'uomo, e degli animali, se sia da' vermicelli spermatici o dalle uova; con un trattato nel fine della sterilità e de' suoi rimedi ... di Antonio Vallisneri.* appresso Gio. Gabbriel Hertz; 1721. 544 S.
4. Szydłarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 30. Juni 2017;26(3):555–8.
5. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2):181–91.
6. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. Februar 2016;214(2):247.e1-247.e11.
7. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 1. Dezember 2016;31(12):2841–55.
8. The 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*. 1. Januar 2004;19(1):41–7.
9. Broekmans F, Knauff E, Valkenburg O, Laven J, Eijkemans M, Fauser B. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 11. Juli 2006;113(10):1210–7.
10. Azziz R, Diamanti-Kandarakis E, Futterweit W, Norman RJ. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. 2009;91(2):33.
11. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health*. November 2018;15(11).
12. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. August 2018;132(2):321–36.
13. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. Oktober 2015;36(5):487.
14. Stener-Victorin E, Holm G, Labrie F, Nilsson L, Janson PO, Ohlsson C. Are There Any Sensitive and Specific Sex Steroid Markers for Polycystic Ovary Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Februar 2010;95(2):810–9.
15. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Oktober 1999;84(10):3666–72.
16. Cibula D, Hill M, Starka L. The best correlation of the new index of hyperandrogenism with the grade of increased body hair. *Eur J Endocrinol*. 1. September 2000;143(3):405–8.
17. Balen AH, Laven JSE, Tan S, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 1. November 2003;9(6):505–14.
18. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound

examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod.* 1. März 2003;18(3):598–603.

19. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, u. a. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 1. Mai 2014;20(3):334–52.
20. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* Dezember 2016;31(12):2841–55.
21. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and Characteristics of the Polycystic Ovary Syndrome in Overweight and Obese Women. *Arch Intern Med.* 2006;166:6.
22. Bozdog G, Mumusoglu S, Coskun ZY, Yarali H, Yildiz BO. Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for PCOS under different diagnostic criteria in an unselected population. *Reprod Biomed Online.* September 2019;39(3):522–9.
23. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Juli 2008;139(1):59–64.
24. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1. Juli 2016;106(1):6–15.
25. Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, Dunbar T, Norman RJ. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust.* 1. Januar 2012;196(1):62–6.
26. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, u. a. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. *Hum Reprod.* 1. September 2013;28(9):2562–9.
27. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012 - Final Report. National Institutes of Health; 2012.
28. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, u. a. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. November 2006;91(11):4237–45.
29. Mumusoglu S, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: Differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 1. Juni 2020;12:66–71.
30. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril.* November 2010;94(6):2197–201.
31. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Chatzis P, Kandaraki EA, Tsourdi EA, u. a. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones.* 1. Juli 2015;14(3):431–7.
32. Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Juli 2016;106(1):4–5.
33. Di Fede G, Mansueto P, Longo RA, Rini G, Carmina E. Influence of sociocultural factors on the ovulatory status of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Mai 2009;91(5):1853–6.
34. Ezeh U, Yildiz BO, Azziz R. Referral Bias in Defining the Phenotype and Prevalence of Obesity in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Juni 2013;98(6):E1088.

35. Luque-Ramírez M, Alpañés M, Sanchón R, Fernández-Durán E, Ortiz-Flores AE, Escobar-Morreale HF. Referral bias in female functional hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1. November 2015;173(5):603–10.
36. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, u. a. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. November 2016;106(6):1510-1520.e2.
37. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polyzystic Ovary Syndrome: An ancient disorder? *Fertil Steril*. April 2011;95(5):1544–8.
38. de Melo AS, Dias SV, Cavalli R de C, Cardoso VC, Bettioli H, Barbieri MA, u. a. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction*. Juli 2015;150(1):R11–24.
39. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. Mai 2018;14(5):270–84.
40. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Juni 2006;91(6):2100–4.
41. Jones MR, Goodarzi MO. Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertil Steril*. Juli 2016;106(1):25–32.
42. Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic Origins of Polycystic Ovary Syndrome – Implications for Pathophysiology and Therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab*. März 2019;14(2):131.
43. Chen Z-J, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, u. a. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. Januar 2011;43(1):55–9.
44. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, u. a. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. September 2012;44(9):1020–5.
45. Day FR, Hinds DA, Tung JY, Stolk L, Styrkarsdottir U, Saxena R, u. a. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015;6.
46. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, Armstrong LL, Lee JY, Sisk R, u. a. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun*. 2015;6.
47. Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, u. a. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLOS Genet*. 19. Dezember 2018;14(12):e1007813.
48. Azziz R. New insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. Februar 2016;12(2):74–5.
49. Witchel SF, Teede HJ, Peña AS. Curtailing PCOS. *Pediatr Res*. Januar 2020;87(2):353–61.
50. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. Juli 2016;106(1):16–24.
51. Dumesic DA, Hoyos LR, Chazenbalk GD, Naik R, Padmanabhan V, Abbott DH. Mechanisms of Intergenerational Transmission of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Camb Engl*. Januar 2020;159(1):R1.
52. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-e-Silva ACJS, Silva AAM, Cardoso VC, u. a. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod*. 1. August 2010;25(8):2124–31.
53. Coyle C, Campbell RE. Pathological pulses in PCOS. *Mol Cell Endocrinol*.

Dezember 2019;498:110561.

54. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome: Evidence for Reduced Sensitivity of the Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator to Inhibition by Estradiol and Progesterone. 1998;83(2):9.
55. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, u. a. Polycystic Ovarian Syndrome: Evidence that Flutamide Restores Sensitivity of the Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator to Inhibition by Estradiol and Progesterone. 2000;85(11):6.
56. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. März 2012;77(4):332–7.
57. Webber L, Stubbs S, Stark J, Trew G, Margara R, Hardy K, u. a. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *The Lancet*. September 2003;362(9389):1017–21.
58. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 6. Juli 2016;(375(1)):54–64.
59. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med*. Juni 2016;16(3):262.
60. Legro RS. Obesity and PCOS: Implications for Diagnosis and Treatment. *Semin Reprod Med*. Dezember 2012;30(06):496–506.
61. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, u. a. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Mai 2010;95(5):2038–49.
62. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2005;14.
63. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. August 2013;78(8):782–5.
64. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 1. Dezember 2006;12(6):673–83.
65. Kollmann M, Klaritsch P, Martins WP, Guenther F, Schneider V, Herzog SA, u. a. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions. *Hum Reprod*. 1. Oktober 2015;30(10):2396–403.
66. 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*. Dezember 2013;11(1):1–14.
67. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. September 2015;21(5):575–92.
68. Tasali E, Cauter EV, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*. März 2008;3(1):37.
69. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, u. a. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. Mai 2018;109(5):888–99.
70. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. April 2016;387(10027):1561–72.
71. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth

- and rebirth. *J Affect Disord.* 2001;17.
72. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. *Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie.* Vienna: Springer Vienna; 2012.
 73. Becking K, Spijker AT, Hoencamp E, Penninx BWJH, Schoevers RA, Boschloo L. Disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immunological Activity Differentiating between Unipolar and Bipolar Depressive Episodes. Wals-Bass C, Herausgeber. *PLOS ONE.* 21. Juli 2015;10(7):e0133898.
 74. DGBS e.V. und DGPPN e.V. *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen.* Langversion. 2019.
 75. Kasper S, Kapfhammer H, Bach M. *Bipolare Störungen. Konsensus-Statement – State of the art 2013.* Clin Neuropsychol Sonderausg Novemb 2013. 2013;
 76. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, u. a. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry.* Dezember 2011;16(12):1234–46.
 77. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, u. a. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 7. März 2011;68(3):241.
 78. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* September 2018;8(9):251–69.
 79. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, u. a. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primer.* 7. Juni 2018;4(1):18008.
 80. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, u. a. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 1. Mai 2007;64(5):543.
 81. Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Brizee TJ, Smeeding JE. The Economic Impact of Bipolar Disorder in an Employed Population From an Employer Perspective. *J Clin Psychiatry.* 15. August 2006;67(08):1209–18.
 82. Macneil C, Hasty M, Berk M, Henry L. Psychological needs of adolescents in the early phase of bipolar disorder: implications for early intervention. *Early Interv Psychiatry.* Mai 2011;5(2):100–7.
 83. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, u. a. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020;29:e63.
 84. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* Februar 2020;22(2):6.
 85. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. Ropper AH, Herausgeber. *N Engl J Med.* 2. Juli 2020;383(1):58–66.
 86. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet.* 1999;36:585–94.
 87. eQTLGen Consortium, BIOS Consortium, the Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, u. a. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.* Mai 2019;51(5):793–803.
 88. Mullins N, Forstner AJ, O’Connell KS, Coombes B, Coleman JRI, Qiao Z, u. a. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet.* Juni 2021;53(6):817–29.
 89. Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder: Clinical course of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* Januar 2017;71(1):6–17.
 90. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis.

Br J Psychiatry. Dezember 2016;209(6):454–9.

91. Tsuchiya K, Byrne M, Mortensen P. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2003;5:231–42.
92. Berk M, Kapczynski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, u. a. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* Januar 2011;35(3):804–17.
93. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, u. a. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* April 2018;23(4):932–42.
94. Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, Benes FM. Prefrontal Cortical Dendritic Spine Pathology in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry.* 1. Dezember 2014;71(12):1323.
95. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, u. a. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* Januar 2016;63:327–42.
96. Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev.* August 2017;34:46–58.
97. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev.* Januar 2007;31(6):858–73.
98. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends Neurosci.* Januar 2018;41(1):18–30.
99. Krishnan KRR. Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder: *Psychosom Med.* Januar 2005;67(1):1–8.
100. Mantere O, Isometsä E, Ketokivi M, Kiviruusu O, Suominen K, Valtonen HM, u. a. A prospective latent analyses study of psychiatric comorbidity of DSM-IV bipolar I and II disorders: Psychiatric comorbidity of bipolar I and II. *Bipolar Disord.* Mai 2010;12(3):271–84.
101. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study. *JAMA Psychiatry.* 1. September 2013;70(9):931.
102. Carney CP, Jones LE. Medical Comorbidity in Women and Men With Bipolar Disorders: A Population-Based Controlled Study. *Psychosom Med.* September 2006;68(5):684–91.
103. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, u. a. Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Rates and Moderators. *Am J Psychiatry.* März 2013;170(3):265–74.
104. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, u. a. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry.* Juni 2016;15(2):166–74.
105. Matthews AM, Huckans MS, Blackwell AD, Hauser P. Hepatitis C testing and infection rates in bipolar patients with and without comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord.* 1. März 2008;10(2):266–70.
106. Kessing LV, Vradi E, McIntyre RS, Andersen PK. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *J Affect Disord.* Juli 2015;180:142–7.
107. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:1.

108. Hung J-H, Hu L-Y, Tsai S-J, Yang AC, Huang M-W, Chen P-M, et al. Risk of Psychiatric Disorders following Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Franks S, Herausgeber. PLoS ONE*. 9. Mai 2014;9(5):e97041.
109. Blay SL, Aguiar J, Passos IC. Polycystic ovary syndrome and mental disorders: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. November 2016;Volume 12:2895–903.
110. Cesta CE, Månsson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:196–203.
111. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, Morrow AS, Murad MH, Javed A. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 1. November 2018;62(2):318–25.
112. Tay CT, Teede HJ, Loxton D, Kulkarni J, Joham AE. Psychiatric comorbidities and adverse childhood experiences in women with self-reported polycystic ovary syndrome: An Australian population-based study. *Psychoneuroendocrinology*. Juni 2020;116:104678.
113. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Voorhis BJV, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1369–76.
114. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased Risk for Abnormal Depression Scores in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet Gynecol*. Januar 2011;117(1):145–52.
115. Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011;26(9):2442–51.
116. Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJC, Fauser BJCM. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update*. 1. November 2012;18(6):638–51.
117. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 1. Mai 2017;32(5):1075–91.
118. Klipstein KG, Goldberg JF. Screening for bipolar disorder in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *J Affect Disord*. April 2006;91(2–3):205–9.
119. Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Juni 2018;103(6):2116–25.
120. Chen S-F, Yang Y-C, Hsu C-Y, Shen Y-C. Risk of bipolar disorder in patients with polycystic ovary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *J Affect Disord*. Februar 2020;263:458–62.
121. Jiang X, Deng Q, Stener-Victorin E. Is there a shared genetic basis and causal relationship between polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: evidence from a comprehensive genetic analysis. *Hum Reprod*. 29. Mai 2021;(deab119).
122. Bazarganipour F, Ziaei S. Body image satisfaction and self-esteem status among the patients with polycystic ovary syndrome. *Iran J Reprod Med*. Oktober 2013;11(10):829–36.
123. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*. November 2000;25(8):765–71.
124. Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA. Androgens and Mood Dysfunction in Women: Comparison of Women With Polycystic Ovarian Syndrome to Healthy Controls. *Psychosom Med*. 2004;7.

125. Markham JA. Sex steroids and schizophrenia. *Rev Endocr Metab Disord*. 1. September 2012;13(3):187–207.
126. Rees DA, Udiawar M, Berlot R, Jones DK, O’Sullivan MJ. White Matter Microstructure and Cognitive Function in Young Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Januar 2016;101(1):314–23.
127. Barnard L, Balen AH, Ferriday D, Tiplady B, Dye L. Cognitive functioning in polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. September 2007;32(8–10):906–14.
128. Marsh CA, Berent-Spillson A, Love T, Persad CC, Pop-Busui R, Zubieta J-K, u. a. Functional neuroimaging of emotional processing in women with polycystic ovary syndrome: a case-control pilot study. *Fertil Steril*. Juli 2013;100(1):200–207.e1.
129. Soleman RS, Kreukels BPC, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Hompes PGA, Drent ML, u. a. Does polycystic ovary syndrome affect cognition? A functional magnetic resonance imaging study exploring working memory. *Fertil Steril*. Mai 2016;105(5):1314–1321.e1.
130. Cuperfain AB, Kennedy JL, Gonçalves VF. Overlapping mechanisms linking insulin resistance with cognition and neuroprogression in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. April 2020;111:125–34.
131. Zou XH, Sun LH, Yang W, Li BJ, Cui RJ. Potential role of insulin on the pathogenesis of depression. *Cell Prolif*. Mai 2020;53(5).
132. Agarwal SM, Caravaggio F, Costa-Dookhan KA, Castellani L, Kowalchuk C, Asgariroozbehani R, u. a. Brain insulin action in schizophrenia: Something borrowed and something new. *Neuropharmacology*. Februar 2020;163:107633.
133. Benson S, Arck PC, Tan S, Hahn S, Mann K, Rifaie N, u. a. Disturbed stress responses in women with polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. Juni 2009;34(5):727–35.
134. Carvalho LML, Reis FM dos, Candido AL, Nunes FFC, Ferreira CN, Gomes KB. Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. *Endocr Regul*. 1. Oktober 2018;52(4):208–21.
135. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry*. Mai 2009;65(9):732–41.
136. Yuan N, Chen Y, Xia Y, Dai J, Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry*. 2019;9.
137. Jin L, Yu J, Chen Y, Pang H, Sheng J, Huang H. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Five Common Psychiatric Disorders Among European Women: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Genet*. 15. Juni 2021;12:689897.
138. Hu M, Richard JE, Maliqueo M, Kokosar M, Fornes R, Benrick A, u. a. Maternal testosterone exposure increases anxiety-like behavior and impacts the limbic system in the offspring. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17. November 2015;112(46):14348–53.
139. Cesta CE, Öberg AS, Ibrahimson A, Yusuf I, Larsson H, Almqvist C, u. a. Maternal polycystic ovary syndrome and risk of neuropsychiatric disorders in offspring: prenatal androgen exposure or genetic confounding? *Psychol Med*. März 2019;50(4):616–24.
140. Chen X, Kong L, Piltonen TT, Gissler M, Lavebratt C. Association of polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with offspring psychiatric and mild neurodevelopmental disorders: a Finnish population-based cohort study. *Hum Reprod*. 1. Oktober 2020;35(10):2336–47.
141. Douglas KM, Fenton AJ, Eggleston K, Porter RJ. Rate of polycystic ovary syndrome in mental health disorders: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 9.

September 2021;

142. Reynolds-May MF, Kenna HA, Marsh W, Stemmler PG, Wang P, Ketter TA, u. a. Evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder compared to healthy controls. *Bipolar Disord.* Februar 2014;16(1):37–47.
143. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, Elman S, Bitran J, Labarca R, u. a. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 1. Juni 2005;7(3):246–59.
144. Rasgon et al. Medication Status and Polycystic Ovary Syndrome in Women With Bipolar Disorder: A Preliminary Report. *J Clin Psychiatry.* 2000;6.
145. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, McLaughlin WL, Lavori P, Adams JM, u. a. Valproate Is Associated with New-Onset Oligoamenorrhea with Hyperandrogenism in Women with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry.* Juni 2006;59(11):1078–86.
146. Qadri S, Hussain A, Bhat MH, Baba AA. Polycystic Ovary Syndrome in Bipolar Affective Disorder: A Hospital-based Study. *Indian J Psychol Med.* 1. März 2018;
147. O'Donovan C, Kusumakar V, Graves GR, Bird DC. Menstrual Abnormalities and Polycystic Ovary Syndrome in Women Taking Valproate for Bipolar Mood Disorder. *J Clin Psychiatry.* 15. April 2002;63(4):322–30.
148. Viswanathan LG, Satishchandra P, Bhimani BC, Reddy JY, Murthy BSR, Subbakrishna DK, u. a. Polycystic ovary syndrome in patients on antiepileptic drugs. *Ann Indian Acad Neurol.* 7. Januar 2016;19(3):339.
149. Zargar AH, Gupta VK, Wani AI, Masoodi SR, Bashir MI, Laway BA, u. a. Prevalence of ultrasonography proved polycystic ovaries in North Indian women with type 2 diabetes mellitus. *Reprod Biol Endocrinol.* Dezember 2005;3(1):35.
150. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Janaki S, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord.* Februar 2003;5(1).
151. Seeman MV. Secondary Effects of Antipsychotics: Women at Greater Risk Than Men. *Schizophr Bull.* 1. September 2009;35(5):937–48.
152. Knegtering H, van der Moolen AEGM, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology.* April 2003;28:109–23.
153. Joffe H, Hayes FJ. Menstrual Cycle Dysfunction Associated with Neurologic and Psychiatric Disorders: Their Treatment in Adolescents. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:219.
154. European Medicines Agency. CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls. November 2014;4.
155. Isojarvi J, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen K, Myllyla VV. Polycystic Ovaries and Hyperandrogenism in Women Taking Valproate for Epilepsy. *N Engl J Med.* November 1993;
156. Zhang L, Li H, Li S, Zou X. Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Juli 2016;202:26–31.
157. Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Res.* November 2011;97(1–2):73–82.
158. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF, u. a. Valproate Potentiates Androgen Biosynthesis in Human Ovarian Theca Cells. *Endocrinology.* 1. Februar 2004;145(2):799–808.
159. Reininghaus E, McIntyre R, Reininghaus B. Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disorders.* 2014;

160. Mangge H, Bengesser S, Dalkner N, Birner A, Fellendorf F, Platzer M, u. a. Weight Gain During Treatment of Bipolar Disorder (BD)—Facts and Therapeutic Options. *Front Nutr.* 11. Juni 2019;6:76.
161. Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV.* Göttingen: Hogrefe; 1997.
162. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, u. a. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Dezember 2013;98(12):4565–92.
163. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, u. a. Medical comorbidity in bipolar disorder: reprioritizing unmet needs: *Curr Opin Psychiatry.* Juli 2007;20(4):406–16.
164. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, Maia AL, Spritzer PM. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* November 2018;7(11):1158–67.

Anhang - Fragebogen

PCOS-ERHEBUNG Telefonprotokoll

Name:	Datum des Anrufs:
BIP-Nr:	Datum der BIPFAT-Testung:
BIP-GEN-Nr:	Datum der BIPGEN-Testung:

Haben Sie die Diagnose PCO-Syndrom?	<input type="checkbox"/> ja
	<i>Diagnostiziert von wem?</i>
	<i>wann?</i>
	<input type="checkbox"/> nein
	<i>Wie sicher (%):</i>
	<input type="checkbox"/> weiß nicht

Haben Sie noch einen regelmäßigen Zyklus (oder sind Sie schon im Wechsel)?	<input type="checkbox"/> ja
	<i>Kürzester Zyklus (Tage):</i>
	<i>Längster Zyklus (Tage):</i>
	<input type="checkbox"/> nein
<i>Wenn nein</i>	<i>Kürzester Zyklus (Tage):</i>
	<i>Längster Zyklus (Tage):</i>
Menopause <input type="checkbox"/>	<i>Keine Blutung</i> <input type="checkbox"/>
Seit wann:	Seit wann:

Wurde bei Ihnen jemals ein Vaginal- Ultraschall gemacht?	<input type="checkbox"/> ja
	<input type="checkbox"/> nein
<i>Wenn ja</i>	Wurden vermehrt Follikel festgestellt? Oder hat ihre FÄ gesagt, dass sie ein <i>polyzystisches Ovar haben?</i> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> kann sein/bin mir nicht sicher

Wurden bei Ihnen jemals zu viele männliche Hormone festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja
	<i>im Blut?</i> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	<input type="checkbox"/> nein
<i>Leiden Sie unter</i>	<input type="checkbox"/> Akne <input type="checkbox"/> Haarausfall <input type="checkbox"/> vermehrter Körperbehaarung (am Bauch, Oberschenkel, Oberarme, Brust, Gesicht)

Haben Sie jemals ein Pillenpräparat („die Pille“) oder ein hormonelles Verhütungsmittel verwendet?	<input type="checkbox"/> ja
	<input type="checkbox"/> nein
<i>Wenn ja, wissen Sie den Namen?</i>	
<i>Wenn ja, seit wann? Wie lange bzw. jetzt noch immer?</i>	

Aktuelle psychopharmakologische Medikation	AtAP
	Lithium
	AntiEpil
	AD

Haben Sie jemals Depakine/Valproinsäure genommen?	<input type="checkbox"/> ja
	<input type="checkbox"/> nein
<i>Wenn ja, wann & wie lange?</i>	

Aktuelles Gewicht (kg)	_____
Aktuelle Größe (cm)	_____

Leiden Sie an Diabetes?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<i>Wenn ja</i>	<input type="checkbox"/> Typ I <input type="checkbox"/> Typ II
<i>Nehmen Sie Medikamente</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<i>(welche?)</i>	

Leiden Sie an Schilddrüsenerkrankungen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<i>Wenn ja</i>	<input type="checkbox"/> Hyperthyreose <input type="checkbox"/> Hypothyreose
<i>Nehmen Sie Medikamente</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<i>(welche?)</i>	_____

Haben Sie Interesse an weiterer Diagnostik zum weiblichen Hormonsystem an der Universitätsfrauenklinik in Graz?	<input type="checkbox"/> ja
	<input type="checkbox"/> nein