

Diplomarbeit

**Der Einfluss des Polyzystischen Ovar-Syndroms und
dessen Komorbiditäten auf die Abortrate**

eingereicht von

Christina Maria Sauseng

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. MSc Martina Kollmann

und

Dr. med. univ. Neli Semrl

Graz, 02.02.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig 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 02.02.2024

Christina Maria Sauseng eh.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuerinnen und Mentorinnen, Frau Dr. med. univ. Dr. scient. Med. Martina Kollmann, MSc und Dr. med. univ. Neli Semrl, die mich über den gesamten Zeitraum meiner Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei meiner Mutter bedanken, die mich nicht nur während meiner gesamten schulischen Ausbildung, sondern auch während meines Studiums tatkräftig unterstützt hat und in schwierigen Situationen stets für mich da war. Für das Korrekturlesen meiner Arbeit möchte ich Ihr ebenfalls danken.

Auch meinen Freunden, die ich im Studium gewonnen habe, danke ich herzlich für die gemeinsam durchlebten Lerneinheiten, Stresssituationen und herausfordernden Ereignisse, die wir gemeinsam gemeistert haben. Hinzu kommen sehr viele schöne Abende und Momente die man zusammen erlebt hat.

Zusammenfassung

Einleitung: Das polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) manifestiert sich bei Frauen im mit einer Prävalenz von 5-10% und zählt somit zu den häufigsten endokrinen Störungen im gebärfähigen Alter. Die Diagnose erfolgt anhand der Rotterdam-Kriterien, welche die Grundlage für die Unterscheidung von vier Phänotypen (A-D) bilden. Frauen mit PCOS zeigen aufgrund hormoneller Veränderungen vermehrt Komorbiditäten wie Adipositas, Insulinstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie und Hypothyreose. Fertilitätsstörungen, einschließlich Aborte, werden ebenso häufiger detektiert. Ein Abort wird als vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft mit einem Geburtsgewicht unter 500g definiert. Die Ätiologie eines Aborts ist multifaktoriell, darunter auch eine potentielle Assoziation mit PCOS.

Methodik: Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Daten von 98 PCOS-Patientinnen und 403 Frauen ohne PCOS analysiert, die zwischen 2012 und 2015 in der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe LKH-Graz entbunden haben. Die primären Outcome-Parameter umfassten die Verteilung der PCOS-Phänotypen, deren Einfluss auf die Abortrate sowie das Auftreten von Komorbiditäten und deren Effekte auf die Abortrate. Sekundäre Outcome-Parameter waren das Alter, der BMI und die Schwangerschaftsrate der Patientinnen.

Ergebnisse: Die Analyse ergab, dass 50% r PCOS-Patientinnen den Phänotyp-A aufwiesen, gefolgt von 29,6% Phänotyp-B, 11,2% Phänotyp-C und 9,2% Phänotyp D. Mehrfachschwangerschaften traten häufiger in der Kontrollgruppe auf (34,4% vs. 27,6%), während die Abortrate bei Frauen mit PCOS höher war (21,3% vs. 21,6%). Hinsichtlich der oben genannten Komorbiditäten konnte bei PCOS-Patientinnen in allen Bereichen ein höherer Prozentsatz nachgewiesen werden.

Des Weiteren wurde der Einfluss des Phänotyps auf Alter, BMI, Schwangerschaftsrate, Abortrate und Komorbiditäten untersucht. Phänotyp C wies die höchsten BMI-Werte auf, während Frauen mit Phänotyp D die höchste Schwangerschaftsrate (2,7) verzeichneten, jedoch mit 55,6% auch die höchste Abortrate. Insulinstoffwechselstörungen traten vermehrt bei Phänotyp A (22,4%) auf, während arterielle Hypertonien (11,1%) und Hypothyreosen (44,4%) vermehrt bei Phänotyp D auftraten.

Schlussfolgerung: Die prävalenteste Erscheinungsform des PCOS ist der Phänotyp A, gefolgt von B, C und D. Frauen mit PCOS weisen eine erhöhte Abortrate auf, wobei sowohl der Phänotyp als auch Komorbiditäten eine wesentliche Rolle spielen. Besonders der Phänotyp D zeigte eine hohe Schwangerschaftsrate, jedoch begleitet von einer ebenso hohen Abortrate. Zusätzlich lassen sich innerhalb der Phänotyp Unterschiede in der Prävalenz der Komorbiditäten feststellen.

Abstract

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) manifests in women with a prevalence of 5-10% making it one of the most common endocrine disorders during reproductive age. The diagnosis is based on the Rotterdam criteria, forming the basis for distinguishing four phenotypes (A to D). Due to hormonal changes, women with PCOS often exhibit comorbidities such as obesity, insulin metabolism disorders, arterial hypertension, and hypothyroidism. Fertility disorders, including abortions, are also more frequently detected. An Abortion is defined as the premature termination of a pregnancy with a birth weight below 500g. The etiology is multifactorial, including a potential association with PCOS.

Methods: In a retrospective study, data from 98 PCOS patients and 403 women without PCOS were analyzed. They gave birth between 2012 and 2015 at the University Clinic Gynecology and Obstetrics LKH-Graz. The primary outcome parameters included the distribution of PCOS phenotypes, their influence on the abortion rate and the occurrence of comorbidities and their effects on the abortion rate. Secondary outcome parameters were the age, BMI and pregnancy rate of the patient.

Results: The analysis revealed that 50% of PCOS patients exhibited phenotype A, followed by 29,6% phenotype B, 11,2% phenotype C and 9,2% phenotype D. Multiple pregnancies occurred more frequently in the control group (34,4% vs. 27,6%), while the abortion rate was higher in women with PCOS (21,3% vs. 21,6%). With regard to the Furthermore, the influence of the phenotype on age, BMI, pregnancy rate, abortion rate, and comorbidities was examined. Phenotype C had the highest BMI, while women with phenotype D had the highest pregnancy rate (2,7), but with 55,6% also the highest abortion rate. Insulin metabolism disorders occurred more frequently in phenotype A (22,4%), while arterial hypertension (11,1%) and hypothyroidism (44,4%) occurred more frequently in phenotype D.

Conclusion: The most prevalent manifestation of PCOS is phenotype A, followed by B, C and D: Women with PCOS have an increased abortion rate with both the phenotype and comorbidities playing a significant role. Particularly, phenotype D showed a high pregnancy rate but also a high abortion rate. Additionally, differences in the prevalence of comorbidities can be observed within the phenotypes.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| <i>Eidesstattliche Erklärung</i> | i |
| Danksagung | ii |
| Zusammenfassung | iii |
| Abstract | v |
| Inhaltsverzeichnis | vi |
| Glossar und Abkürzungen | ix |
| Abbildungsverzeichnis | xi |
| Tabellenverzeichnis | xii |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. PCOS | 1 |
| 1.1.1. Definition & Geschichte des PCOS..... | 1 |
| 1.1.2. Phänotypen..... | 3 |
| 1.1.2.1. Phänotyp A..... | 3 |
| 1.1.2.2. Phänotyp B | 4 |
| 1.1.2.3. Phänotyp C | 4 |
| 1.1.2.4. Phänotyp D..... | 5 |
| 1.1.3. Häufigkeit der Phänotypen | 5 |
| 1.1.4. Ätiologie und Pathogenese | 6 |
| 1.1.4.1. Gonadotropindysfunktion..... | 6 |
| 1.1.4.2. Insulinresistenz..... | 8 |
| 1.1.4.3. Genetik | 8 |
| 1.1.4.4. Umwelteinflüsse..... | 9 |
| 1.1.4.5. Ethnizität | 10 |
| 1.1.5. Klinik | 11 |
| 1.1.5.1. Zyklusanomalien | 11 |
| 1.1.5.2. Ovarien..... | 11 |
| 1.1.5.3. Hyperandrogenismus..... | 13 |
| 1.1.5.3.1. Hirsutismus..... | 14 |
| 1.1.5.3.2. Akne | 15 |
| 1.1.5.3.3. Androgenetische Alopezie..... | 15 |
| 1.1.5.3.4. Acanthosis nigricans..... | 16 |
| 1.1.6. Komorbiditäten | 16 |
| 1.1.6.1. Adipositas..... | 16 |
| 1.1.6.2. Insulinresistenz/Glukosetoleranzstörung/Typ-2 Diabetes..... | 17 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1.1.6.3. | Metabolisches Syndrom | 18 |
| 1.1.6.4. | Kardiovaskuläre Erkrankungen..... | 19 |
| 1.1.6.5. | Psychische Probleme..... | 20 |
| 1.1.6.6. | Malignome | 20 |
| 1.1.7. | Auswirkungen des PCOS auf Fertilität und Schwangerschaft | 21 |
| 1.1.7.1. | Subfertilität und Infertilität..... | 21 |
| 1.1.7.2. | Abort..... | 22 |
| 1.1.8. | Diagnostik..... | 24 |
| 1.1.9. | Therapiemöglichkeiten | 25 |
| 1.1.9.1. | Bei Übergewicht - Veränderung des Lebensstils | 25 |
| 1.1.9.2. | Antidiabetika | 26 |
| 1.1.9.3. | Orale Kontrazeptiva | 27 |
| 1.1.9.4. | Glucocorticoide | 27 |
| 1.1.9.5. | Antiandrogene | 28 |
| 1.1.9.6. | Clomifen..... | 28 |
| 1.1.9.7. | Aromatase-Inhibitoren | 29 |
| 1.1.9.8. | Gonadotropine..... | 30 |
| 1.1.9.9. | Yoga | 30 |
| 1.2. | Abort..... | 31 |
| 1.2.1. | Definition..... | 31 |
| 1.2.2. | Ätiologie | 31 |
| 1.2.2.1. | Maternale Ursachen..... | 32 |
| 1.2.2.2. | Fetale Ursachen | 33 |
| 1.2.2.3. | Iatrogene Ursachen..... | 33 |
| 1.2.3. | Formen | 34 |
| 1.2.3.1. | Abortus Imminens..... | 34 |
| 1.2.3.2. | Abortus Incipiens | 35 |
| 1.2.3.3. | Abortus Incompletus | 36 |
| 1.2.3.4. | Abortus Completus..... | 37 |
| 1.2.3.5. | Missed Abortion..... | 37 |
| 1.2.3.6. | Abortus Febrilis..... | 38 |
| 1.2.3.7. | Abortus Habitualis..... | 39 |
| 2. | Material & Methoden | 40 |
| 2.1. | Patientenkollektiv | 40 |
| 2.2. | Definition von PCOS..... | 40 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2.3. | Einschlusskriterien | 41 |
| 2.4. | Ausschlusskriterien..... | 41 |
| 2.5. | Datenerfassung | 41 |
| 2.6. | Datenerhebung..... | 42 |
| 2.7. | Statistische Auswertung | 42 |
| 3. | Ergebnisse | 43 |
| 3.1. | Patientinnenkollektiv | 43 |
| 3.2. | Alter..... | 43 |
| 3.3. | Body Mass Index (BMI)..... | 45 |
| 3.4. | Schwangerschaften | 46 |
| 3.5. | Aborte | 47 |
| 3.6. | Komorbiditäten..... | 48 |
| 3.7. | Phänotypen des PCOS..... | 50 |
| 3.7.1. | Prozentuelle Verteilung | 50 |
| 3.7.2. | Alter, BMI und Gravität | 51 |
| 3.7.3. | Komorbiditäten | 52 |
| 3.7.3.1. | Diabetes Mellitus/Gestationsdiabetes/Glukosetoleranzstörung | 53 |
| 3.7.3.2. | Hypothyreose | 53 |
| 3.7.3.3. | Arterielle Hypertonie..... | 54 |
| 3.7.3.4. | Abortrate..... | 55 |
| 3.7.4. | Einfluss des Phänotyps auf die Koexistenz von Komorbiditäten und Aborten.... | 55 |
| 4. | Diskussion | 58 |
| 5. | Schlussfolgerung..... | 63 |
| 6. | Limitationen | 64 |
| | Literaturverzeichnis | 65 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|---------|---|
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| AMH | Anti-Müller Hormon |
| ASRM | American Society of Reproductive Medicine |
| BMI | Body Mass Index |
| BPA | Bisphenol A |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| CPA | Cyproteronacetat |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DHEA | Dehydroepiandrosteron |
| DHEAS | Dehydroepiandrosteron-Sulfat |
| DHT | Dihydrotestosteron |
| ESHRE | European Society of Human Reproduction and Embryology |
| FSH | Follikel stimulierendes Hormon |
| GnRH | Gonadotropin releasing Hormone |
| hCG | humanes Chorion Gonadotropin |
| HDL | High density Lipoprotein |
| IGF-1 | Insulin like growth factor-1 |
| IGFBP-1 | Insulin like growth factor binding protein -1 |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LDL | Low density Lipoprotein |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| NIH | National Institute of Health |

| | |
|------|---|
| PCOS | Polyzystisches Ovarial Syndrom |
| SHBG | Sexualhormon bindendes Globulin |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TSH | Thyreotropin/Thyreoidea-stimulierendes Hormon |
| WHO | World Health Organization |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Definitionen des Polyzystischen Ovar Syndroms [7] | 2 |
| Abbildung 2: Phänotypen des Polyzystischen Ovar Syndroms [9]..... | 3 |
| Abbildung 3: gesunde Ovarien (links), polyzystische Ovarien (rechts) [35]..... | 12 |
| Abbildung 4: modifizierter Ferriman-Gallwey Score [41]..... | 15 |
| Abbildung 5: Formen des Aborts [98]..... | 34 |
| Abbildung 6: Patientinnenkollektiv..... | 43 |
| Abbildung 7: Verteilung des Alters im Kollektiv | 44 |
| Abbildung 8: Verteilung des BMI im Kollektiv..... | 45 |
| Abbildung 9: Verteilung der Schwangerschaften im Kollektiv | 46 |
| Abbildung 10: Verteilung der Aborte im Kollektiv | 47 |
| Abbildung 11: Verteilung der Insulinstoffwechselstörungen im Kollektiv | 48 |
| Abbildung 12: detaillierte Verteilung der Insulinstoffwechselstörungen im Kollektiv | 49 |
| Abbildung 13: Verteilung von Übergewicht im Kollektiv | 49 |
| Abbildung 14: prozentuelle Verteilung einer Hypothyreose im Kollektiv | 49 |
| Abbildung 15: prozentuelle Verteilung einer arteriellen Hypertonie im Kollektiv..... | 50 |
| Abbildung 16: graphische Darstellung der PCOS-Phänotypen..... | 51 |
| Abbildung 17: BMI-Verteilung in Abhängigkeit des Phänotyps | 52 |
| Abbildung 18: Schwangerschaften in Abhängigkeit des Phänotyps..... | 52 |
| Abbildung 19: Verteilung einer Insulinstoffwechselstörung in Abhängigkeit des Phänotyps | 53 |
| Abbildung 20: Verteilung einer Hypothyreose in Abhängigkeit des Phänotyps..... | 54 |
| Abbildung 21: Verteilung einer arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit des Phänotyps.... | 54 |
| Abbildung 22: Verteilung der Aborte in Abhängigkeit des Phänotyps..... | 55 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Altersverteilung im Kollektiv..... | 44 |
| Tabelle 2: BMI-Verteilung im Kollektiv..... | 45 |
| Tabelle 3: Schwangerschaften im Kollektiv..... | 46 |
| Tabelle 4: Aborte im Kollektiv..... | 47 |
| Tabelle 5: PCOS-Phänotypen..... | 50 |
| Tabelle 6: arterielle Hypertonie kombiniert mit Aborten in Abhängigkeit des Phänotyps . | 55 |
| Tabelle 7: Hypothyreose kombiniert mit Aborten in Abhängigkeit des Phänotyps..... | 56 |
| Tabelle 8: Insulinstoffwechselstörung kombiniert mit Aborten in Abhängigkeit des Phänotyps | 57 |

1. Einleitung

1.1. PCOS

1.1.1. Definition & Geschichte des PCOS

Das polyzystische Ovar Syndrom, kurz PCOS oder PCO-Syndrom ist ein Symptomenkomplex der erstmals 1935 von Stein und Leventhal beschrieben wurde. Geprägt wird dieser Komplex durch Adipositas, Hirsutismus sowie Oligo- bis Amenorrhoe [1]. Mit einer Häufigkeit von 5-10% ist PCOS die häufigste endokrinologische Erkrankung bei gebärfähigen Frauen und eine der häufigsten Ursachen für Infertilität [2].

Eine Kombination aus all diesen Symptomen findet man heutzutage relativ selten, häufiger treten hyperandrogenämische Störungen mit einzelnen Symptomen des PCOS auf. Zu unterscheiden ist das PCO-Syndrom von polyzystischen Ovarien. Das Vorliegen polyzystischer Ovarien muss nicht mit einem PCOS und einer erhöhten Infertilitätsrate einhergehen und ist daher von diesem zu unterscheiden [3].

1990 wurde in einer Konferenz des National Institute of Health (NIH) eine erneuerte Definition festgelegt. Laut dieser Definition besteht das PCO-Syndrom aus Hyperandrogenämie sowie Oligoovulation. Erneut ergänzt wurde die Definition 2003 anhand der Rotterdam-Kriterien. Laut diesen definiert man das PCOS durch 3 Hauptmerkmale, wobei 2 Merkmale vorhanden sein müssen, um von einem PCOS sprechen zu können [4]. Anhand der Rotterdam Kriterien wird das Vorkommen der Erkrankung auf 15 % geschätzt [2].

Die Hauptmerkmale der Rotterdam-Kriterien lauten wie folgt:

- Oligo-/Anovulatorische Zyklen
- klinische und/oder biochemische Zeichen einer Hyperandrogenämie [4]
- 12 oder mehr Follikel mit 2-9 mm oder ein vergrößertes Ovarialvolumen mit ≥ 10 cm³ oder erhöhte Anti-Müller-Hormonspiegel (AMH).

Der Begriff „zystisch“ wird hierbei fälschlicherweise verwendet, da es sich beim PCOS um gestaute Follikel und nicht um Zysten handelt [5].

Das AMH wurde als alternativer Marker für das PCOS hinzugezogen, da die Diagnose mittels Ultraschall häufig erschwert und somit nicht aussagekräftig ist. Bei PCOS wurde eine Korrelation zwischen dem zirkulierenden AMH und der Antralfollikel im Ultraschall nachgewiesen. Der AMH-Spiegel sollte jedoch ausschließlich bei Erwachsenen miteinbezogen werden, da es bei Jugendlichen zu Überschneidungen mit der normalen Reproduktionsphysiologie kommen kann. Bei Patientinnen mit Zyklusanomalien und Hyperandrogenismus ist der AMH-Wert für die Diagnose des PCOS nicht erforderlich [5]. Die Rotterdam-Kriterien haben die NIH-Definition von 1990 jedoch nicht ersetzt, sondern ergänzt:

- Frauen mit „polyzystischen“ Ovarien und Hyperandrogenismus (klinisch und/oder biochemisch), jedoch ohne ovariale Dysfunktion
- Frauen mit „polyzystischen“ Ovarien und ovarialer Dysfunktion, aber ohne Hyperandrogenismus und/oder Hirsutismus [4].

2006 definierte die Androgen Excess Society (AES) das PCOS neu. In der NIH- und Rotterdam Klassifikation werden Hirsutismus, Akne und Alopezie als Diagnosekriterien für eine Hyperandrogenämie akzeptiert, die AES-Klassifikation akzeptiert hingegen ausschließlich den Hirsutismus als Kriterium. Weiters verlangt die AES-Klassifikation das Vorhandensein eines Hyperandrogenismus für eine Diagnose [6]. Die Definitionen werden in Abbildung 1 dargestellt.

| NICHD (1990) | ESHRE (2003) | AES (2006) |
|---|---|---|
| (both 1 and 2) | (2 out of 3) | (both 1 and 2) |
| 1. Chronic anovulation | 1. Oligo or Anovulation | 1. Hyperandrogenism: hirsutism and/or hyperandrogenemia |
| 2. Clinical and/or biochemical hyperandrogenism | 2. Clinical and/or biochemical hyperandrogenism | 2. Ovarian dysfunction: oligo-anovulation an |
| | 3. Polycystic ovary | |

Abbildung 1: Definitionen des Polyzystischen Ovar Syndroms [7]

Allen Definitionen ist gemeinsam, dass andere Erkrankungen wie Tumore, Cushing-Syndrom, Nebennierenhyperplasie, Schilddrüsenfunktionsstörung, Hyperprolaktinämie oder adrenogenitales Syndrom ausgeschlossen werden müssen [2].

1.1.2. Phänotypen

Basierend auf den NIH-Kriterien kann das PCOS in vier Phänotypen unterteilt werden. Die Einteilung in vier Phänotypen wurde 2012 vom NIH-Konsensus Gremium beschlossen.

- Phänotyp A
- Phänotyp B
- Phänotyp C
- Phänotyp D [8]

| | | |
|-------|-------------------------------------|----------------|
| Typ A | Vollbild | HA + OA + PCOM |
| Typ B | anovulatorisch, hyperandrogenämisch | HA + OA |
| Typ C | ovulatorisch | HA + PCOM |
| Typ D | normoandrogen | OA + PCOM |

Abbildung 2: Phänotypen des Polyzystischen Ovar Syndroms [9]

1.1.2.1. Phänotyp A

Dieser Phänotyp wird als das voll ausgeprägte polyzystische Ovar Syndrom bezeichnet und umfasst einen klinischen oder biochemischen Hyperandrogenismus (HA), eine ovarielle Dysfunktion (OD) sowie polyzystische Ovarien (PCO) [8].

1.1.2.2. Phänotyp B

Wie bei Phänotyp A liegt auch in diesem Fall ein Hyperandrogenismus und eine ovarielle Dysfunktion vor. Polyzystische Ovarien sind hier jedoch nicht zu berücksichtigen. Diese Art wird als „Nicht-PCO-PCOS“ bezeichnet [8].

1.1.2.3. Phänotyp C

Phänotyp C wird als „ovulatorisches PCOS“ bezeichnet und umfasst den Hyperandrogenismus und die polyzystischen Ovarien [8].

Eine Studie von Di Fede et al. untersuchte den Einfluss von Einkommen und Bildung auf den Phänotyp von PCOS-Patientinnen im Hinblick auf den sozioökonomischen Status. Die Ergebnisse zeigten, dass Frauen mit einem niedrigen Einkommen seltener am ovulatorischen PCOS leiden (21%) als Frauen mit einem hohen Einkommen (43%). Ebenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen einem höheren Bildungsstandard und dem ovulatorischen Phänotyp festgestellt werden.

Frauen mit höherem sozioökonomischem Status erkrankten laut der Studie häufiger an einem PCOS mit ovulatorischen Symptomen im Vergleich zu anderen Frauen. Der Zusammenhang lässt sich durch das vermehrte Auftreten von Adipositas in niedrigeren sozialen Schichten erklären, wo oft ein Bewusstsein für einen gesunden Lebensstil und die finanziellen Mittel für eine gesunde Ernährung fehlen. Frauen in höheren Schichten legen oft Wert auf eine gesunde Lebensweise, wodurch Adipositas seltener auftritt. Adipositas kann jedoch zu Anovulation führen, was möglicherweise die vermehrte Prävalenz des ovulatorischen PCOS in höheren Schichten erklärt [10].

Es wird vermutet, dass der Phänotyp C eine milder-ausgeprägte Form des Phänotyps A und B widerspiegelt. Frauen, die den Phänotyp C aufweisen, sind oft schlanker als Frauen mit Phänotyp A [11].

1.1.2.4. Phänotyp D

Das „nicht-hyperandrogene PCOS“ umfasst die ovarielle Dysfunktion und polyzystische Ovarien [8]. In der Regel zeigen Patientinnen hier den geringsten Grad an metabolischer oder endokriner Dysfunktion, und auch das metabolische Syndrom tritt am seltensten auf. Allerdings ist diese Erkenntnis in der Forschung umstritten und wird diskutiert [12].

1.1.3. Häufigkeit der Phänotypen

Mit den verschiedenen Subtypen des Phänotyps befasste sich eine Studie von Sachdeva et al. Der häufigste Subtyp war hierbei der Phänotyp A mit knapp 67,7%, gefolgt von Phänotyp C mit knapp 17,7%, Phänotyp B mit 11% und Phänotyp D mit 3,6%. Auch die Prävalenz von Hyperandrogenismus, Insulinresistenz, Adipositas, gestörtem Lipidprofil und metabolischem Syndrom ist laut Studie beim Phänotyp A am höchsten. Somit ist das Risiko für metabolische und kardiale Folgen bei diesem Subtyp am höchsten [8].

Die Studie von Jamil et al. zeigte, dass nach dem Phänotyp A der Phänotyp D am häufigsten vorkommt, gefolgt von C und B. Frauen mit dem Phänotyp C sind häufig asymptomatisch, weshalb sie seltener in gynäkologischen Ambulanzen vorgestellt werden. Dies könnte erklären, warum in dieser Studie der Phänotyp D häufiger beobachtet wurde [9].

Der Phänotyp D ist im Vergleich zu den anderen Formen die mildeste und am wenigsten komplizierte Variante [8].

Eine griechische Studie ergab, dass das Zyklusmuster bei Frauen mit dem Phänotyp D am regelmäßigsten ist, jedoch normalisiert sich der Zyklus im Alter scheinbar unabhängig vom Phänotyp [13].

1.1.4. Ätiologie und Pathogenese

Das polyzystische Ovar Syndrom wird durch ein multifaktorielles Geschehen ausgelöst. Genetik und Umweltfaktoren spielen hierbei vermutlich eine große Rolle [14]. Der exakte Pathomechanismus ist jedoch nach wie vor unklar [15].

1.1.4.1. Gonadotropindysfunktion

Das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) stimuliert vom Hypothalamus aus den Hypophysenvorderlappen zur Produktion der Glykoproteine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH). Das Gonadoliberin wird in einem 90-120-minütigen Takt pulsierend freigesetzt, was ebenfalls für die Gonadotropine LH und FSH gilt. Die Synthese von weiblichen Sexualhormonen findet vor allem in den Theka-Internazellen und Granulosazellen statt.

Über die Synthese von Cholesterin über Pregnenolon durch die Granulosazellen des Ovars entsteht Progesteron. Dieses Hormon ist das Endprodukt des Stoffwechselwegs in den Granulosazellen, da diese nur begrenzte Enzyme zur Verfügung haben. Um jedoch weiterhin zu reagieren, diffundiert Progesteron in die umliegenden Thekazellen und reagiert dort weiter [16].

Durch Cytochrom P450c17 wird aus Progesteron durch die 17alpha-Hydroxylase 17-Hydroxyprogesteron und aus diesem durch die 17,20-Lyase Androstendion gebildet. Letzteres wird dann entweder in den Granulosazellen durch die 17-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase zu Testosteron umgebaut oder durch eine Aromatase zu Östron und weiter zu Östradiol [17]. Aus Östron kann im weiteren Verlauf Östriol entstehen, dieses zählt jedoch bereits zu den Abbauprodukten. Ebenso kann aus Testosteron Östradiol entstehen [16].

Bei PCOS-Patientinnen wurde eine erhöhte Umwandlung von Androstendion zu Testosteron festgestellt. LH wird im Vergleich zu FSH vermehrt produziert, wodurch die LH-Konzentration ansteigt und vermehrt Androgene produziert werden [17].

Des Weiteren ist in der Granulosazellschicht eine reduzierte Aktivität von Aromatasen festzustellen, welche bei gesunden Frauen durch FSH stimuliert wird. Bei PCOS-

Patientinnen hingegen liegt eine verdichtete Lamina basalis durch hyaline Strukturen vor, wodurch die Wirkung von FSH blockiert wird [1].

Eine Auswirkung auf die LH- und FSH-Spiegel im Körper hat zudem die Pulsfrequenz des Gonadoliberins GnRH. Bei einer Erhöhung der Pulsfrequenz wird die LH-Produktion gesteigert, während bei einer Absenkung die FSH-Produktion gesteigert wird. Dieser Zusammenhang bedeutet, dass bei Frauen mit PCOS die Pulsfrequenz erhöht ist und somit eine erhöhte LH-Produktion stattfindet [17]. Durch die permanente LH-Stimulation kommt es zu einer persistierenden LH-Erhöhung. Der physiologische Peak bleibt jedoch aus, was zu Ovulationsstörungen führt [14]. In der Regel würde physiologisch etwa 24 Stunden nach dem LH-Peak der Eisprung folgen [16]. Diese Störung führt zu Menstruationsstörungen. Der durch das Ausbleiben der Menstruation erhöhte Östrogenspiegel stimuliert das Wachstum der Gebärmutter Schleimhaut und hat wiederum eine Unterdrückung der FSH-Produktion zur Folge [18].

Auch Progesteron, das der Wirkung von Östrogenen entgegenwirkt, kann aufgrund des fehlenden LH-Peaks und der resultierenden Anovulation nicht produziert werden. Durch das übermäßige Wachstum der Gebärmutter Schleimhaut steigt auch das Risiko für Gebärmutter Schleimhautkrebs [19].

Bereits bei jungen Mädchen im Alter von 11-18 Jahren wurde ein Hyperandrogenismus (HA) sowie erhöhte Ovarialvolumina festgestellt. Diese Ergebnisse gelten heute als Vorstufe des PCOS. Eine Untersuchung der Pulsatilität der LH-Sekretion ergab, dass Mädchen mit HA im Schlaf- und Wachzustand mehr LH-Pulse aufweisen als gleichaltrige, gesunde Mädchen. Die Erhöhung von FSH war im Vergleich sehr gering. Daraus resultierte eine Erhöhung des LH/FSH-Verhältnisses und höhere Androgenspiegel.

Es wurde mittels Dexamethason geprüft, ob ein adrenaler oder ovarieller Ursprung vorliegt. Es kam zu einer adrenalen Suppression von Kortisol, Dehydroepiandrosteron und 17-Hydroxypregnonon. In der HA-Gruppe blieb jedoch die Suppression von 17-Hydroxyprogesteron, Testosteron und Östron aus. Daher kann ein ovarieller Ursprung der erhöhten Spiegel vermutet werden, der mit erhöhter Aktivität von 17-alpha-Hydroxylase einhergeht [20]. Studien belegen, dass bei Patientinnen mit PCOS eine Hyperandrogenämie nicht mit einer Funktionsstörung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial- oder Nebennieren-Achse einhergeht. Eine Unterdrückung von LH oder ACTH hat keinen Einfluss auf die starke 17-alpha-Hydroxyprogesteron-Antwort [21].

Es wird vermutet, dass die androgene Hyperreaktivität nicht von LH, ACTH oder ovariellen Steroiden abhängt, sondern von Faktoren, die durch die Insulinsensibilisierung reguliert werden [21].

1.1.4.2. Insulinresistenz

53-76% der Patientinnen mit PCOS weisen eine Insulinresistenz auf, meist sind hierbei adipöse Frauen betroffen. Jedoch können auch schlanke Frauen daran erkranken [22].

Etwa 50% der PCOS-Patientinnen leiden an Übergewicht [23]. Ein Großteil der Betroffenen kann die Insulinresistenz durch eine erhöhte Sekretion von Insulin kompensieren, jedoch sind 7-10% der PCOS-Patientinnen von einem Typ-2 Diabetes betroffen. Patientinnen mit einem Typ-2 Diabetes haben ein bis zu 6-fach höheres Risiko an PCOS zu erkranken als Personen ohne Typ-2 Diabetes [22].

Die genaue Ursache der vermehrten Insulinresistenz im Zusammenhang mit PCOS ist bislang unbekannt. Allerdings ist bekannt, dass eine Kombination aus verschiedenen Defekten die Insulinresistenz hervorruft. Adipositas, Bewegungsmangel oder eine genetische Veranlagung können dafür verantwortlich sein. Insulin kann bei erhöhter Sensibilität gegenüber GnRH die LH-Sekretion direkt stimulieren und somit eine Überproduktion von Androgenen in den Eierstöcken und Nebennieren fördern. Zudem hemmt eine erhöhte Insulinkonzentration die Synthese des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) [23]. Eine geringere SHBG-Sekretion aus der Leber führt zu einer verminderten Bindung von Testosteron. Ein hoher Testosteronspiegel fördert wiederum die Hyperandrogenämie [21]. Erhöhte Spiegel von freiem und damit aktivem Testosteron treten im Körper auf. Frauen mit PCOS haben in der Regel hohe Insulinspiegel, wodurch auch häufig hohe Spiegel von freiem Testosteron zu beobachten sind. Das Gesamttestosteron liegt jedoch häufig im Normalbereich [17].

1.1.4.3. Genetik

Studien haben gezeigt, dass eine familiäre Veranlagung die Häufigkeit von PCOS innerhalb einer Familie erhöht. Häufig wird ein autosomal-dominanter Erbgang beobachtet [24].

Auch Männer können von PCOS betroffen sein. Es wird vermutet, dass Anomalien in der Haarverteilung, Glatzen und vermehrte Körperbehaarung das männliche Korrelat des PCOS darstellen. Väter und Brüder von PCOS-Patientinnen weisen ebenfalls gehäuft metabolische Defekte und Insulinresistenzen auf [25].

In einer weiteren Studie wurde die Vererbbarkeit der Insulinsekretion und -wirkung bei PCOS-Patientinnen und deren Verwandten ersten Grades untersucht. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Vererbbarkeit der Insulinresistenz, jedoch war der Umfang dieser Studie relativ klein. Auch der Body-Mass-Index zeigte keine Erbllichkeit. Die Studie ergab, dass in Familien von PCOS-Frauen eine erhöhte Rate an Beta-Zell-Dysfunktion vorliegt, welches ein prädisponierender Faktor für Diabetes bei PCOS-Patientinnen darstellt [26].

1.1.4.4. Umwelteinflüsse

Verschiedene Studien lassen vermuten, dass Umweltfaktoren wie Ernährung, körperliche Aktivität und Lebensstil die Entstehung des PCOS beeinflussen können [27]. Allerdings gibt es noch keine genauen Erkenntnisse darüber. Einziger bestätigter Triggerfaktor des Syndroms ist die Adipositas [17].

Bisphenol A, eine Chemikalie, die zur Synthese von Polykarbonat-Kunststoffen verwendet wird, wird als mögliche Mitursache des PCOS diskutiert. BPA ahmt die Funktion von Östrogen nach und wirkt somit als endokriner Disruptor [28].

Im menschlichen Körper wird BPA im Gastrointestinaltrakt aufgenommen, in der Leber abgebaut und über den Urin ausgeschieden. Es wird größtenteils zur Herstellung von Polymeren verwendet und kommt daher in Plastiktüten, Wasserflaschen, Milchflaschen, Verpackungen, Lebensmittel- und Getränkedosen sowie auch in Mikrowellengeschirr vor. Unter erhöhten Temperaturen oder verändertem pH-Wert kann ein Teil des BPA in die Nahrungsmittel übergehen. Dadurch wird fast 90% des BPA über die Nahrung aufgenommen. BPA ist auch in Zahnfüllprodukten auf Harzbasis enthalten. Beim Verschlucken dieser Materialien gelangt BPA ebenfalls in den menschlichen Körper. Die weibliche Keimdrüse ist ein besonders empfindliches Areal im weiblichen Körper und somit ein bevorzugtes Ziel von BPA. Es beeinträchtigt die Funktionen der Eierstöcke, einschließlich der Steroidgenese und Follikulogenese. Es kann die Hypothalamus-

Hypophysen-Ovarialachse stören, indem es die Rückkopplungen steroidaler Hormone auf der Ebene der Hypothalamus- und Hypophysenfunktionen beeinträchtigt sowie die steroidale Wirkung auf der Ovarialebene behindert. Darüber hinaus fördert es die Insulinresistenz, indem es im Fettgewebe ein entzündliches Milieu bildet. Es beeinflusst Adipozyten und Makrophagen und fördert so eine Insulinresistenz und Hyperinsulinämie [29].

In einer Studie mit jugendlichen Mädchen wurden 112 PCOS-Patientinnen mit 61 gesunden Mädchen verglichen. Die Konzentration von BPA im Serum wurde untersucht. Die Studie ergab, dass Jugendliche mit PCOS stark erhöhte Serum-BPA-Spiegel aufweisen. Adipositas als Ursache für die erhöhten Spiegel wurde widerlegt. Auch hohe BPA-Spiegel korrelierten mit den Androgenspiegeln [30].

BPA kann als Bindemittel für SHBG dienen und Androgene verdrängen, die normalerweise an das SHBG binden. Dadurch steigt der Gehalt an freien Androgenen im Serum und es kommt zu einer Hyperandrogenämie [31].

1.1.4.5. Ethnizität

Die Auswirkung der Herkunft von PCOS-Patientinnen ist noch nicht vollständig geklärt. Studien deuten auf einen Einfluss auf die klinische Manifestation des PCOS hin. Es wurde gezeigt, dass Japanerinnen weniger unter Hirsutismus leiden. Hispanisch-karibische Frauen hingegen scheinen vermehrt an Insulinresistenz zu leiden [17].

Die Häufigkeit von PCOS variiert auch je nach Region. Während kaukasische Frauen in Alabama zu 4,7% an PCOS leiden, ist die Zahl in Spanien mit 6,5% und in Griechenland mit 6,8% höher. Im Vereinigten Königreich sind es vor allem asiatische Frauen, die vermehrt an PCOS und Typ-2 Diabetes erkranken [27]. Sowohl die Häufigkeit als auch die Komorbiditäten des PCOS variieren je nach Abstammung und Region. Frauen afrikanischer Abstammung zeigen eine höhere Prävalenz von Bluthochdruck und kardiovaskulären Risikofaktoren, im Gegensatz dazu weisen hispanische Frauen vermehrt das metabolische Syndrom und Typ-2 Diabetes auf [32].

1.1.5. Klinik

Symptome des PCOS treten häufig bereits in der Pubertät auf, werden allerdings erst nach einigen Jahren erkannt. Dies lässt sich damit erklären, dass viele dieser Symptome auch bei einer normal verlaufenden Pubertät auftreten können. Bei gesunden Jugendlichen können aufgrund der Unreife der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Achse Akne, Menstruationsunregelmäßigkeiten und Hyperinsulinämie vorkommen [14].

1.1.5.1. Zyklusanomalien

Das Syndrom beginnt in der Regel in der Pubertät, oft direkt nach der Menarche (erste Periode), mit Zyklusstörungen. Am häufigsten tritt hierbei eine Oligomenorrhoe auf, also weniger als neun Zyklusblutungen pro Jahr [23]. Die Oligomenorrhoe tritt bei 75-90 % der PCOS-Patientinnen auf. Eine Amenorrhoe, d.h. das Ausbleiben der Regelblutung für mehr als drei Monate, ist dagegen nur bei 30 % der Patientinnen gegeben [33]. Zusätzlich sind diese Zyklen häufig anovulatorisch [17]. Ein anovulatorischer Zyklus ist durch plötzliche und unregelmäßige Blutungen, sowie einer fehlenden Änderung der Basaltemperatur zu erkennen [34].

1.1.5.2. Ovarien

Bei den meisten Patientinnen mit PCOS zeigt sich ein charakteristischer Befund in der Sonographie. Die Ovarien sind vergrößert und weisen mindestens 10 Follikel auf, die randständig gelegen sind und einer Perlschnur ähneln. Der Durchmesser der Follikel darf maximal 10mm betragen [2]. In Abbildung 3 wird der Unterschied zwischen gesunden Ovarien (links) und Ovarien bei PCOS (rechts) veranschaulicht [23].

Die erste Beschreibung von Stein und Leventhal berichtet von einer verdickten, weiß schimmernden Kapsel und einem erhöhten Stromagewebe [23].

Das Stromagewebe ist verdickt und echodicht [2]. Etwa 80-100% der Betroffenen weisen polyzystische Ovarien auf, die Werte schwanken je nach Definition [23].

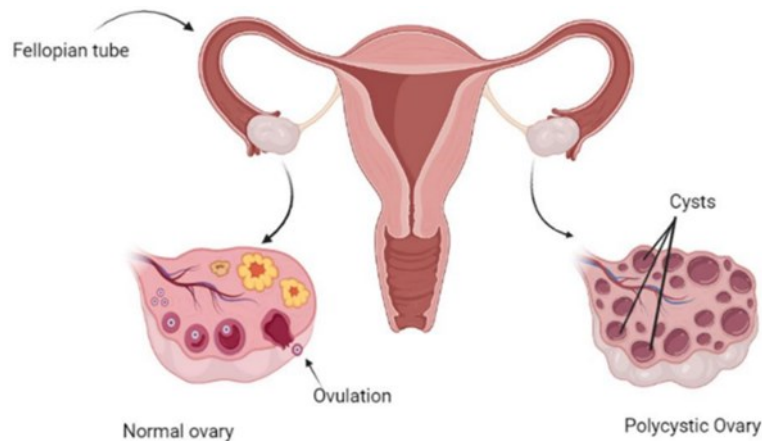


Abbildung 3: gesunde Ovarien (links), polyzystische Ovarien (rechts) [35]

Knapp 92% der PCOS-Patientinnen mit Hirsutismus und 87% mit Oligomenorrhoe leiden unter polyzystischen Ovarien. Ohne Symptome müssen polyzystische Ovarien nicht zwingend Teil eines PCOS und pathologisch sein. Diese können jedoch das Risiko für PCOS erhöhen [33].

Makroskopisch zeigen die Ovarien eine glatte Oberfläche mit kaum oder gar keinen Ovulationsnarben. Die Ovarialkapsel ist sichtlich verdickt und das Stroma vermehrt, wie bereits sonographisch beschrieben. Es können sowohl beide Ovarien als auch nur ein Ovar von diesen Veränderungen betroffen sein [2].

Zu beachten ist, dass die Definition von vergrößerten Ovarien gemäß den ESHRE-Leitlinien von 2023 auf einer einzigen Berichterstattung basiert. Verschiedene Fähigkeiten der Untersucher, die Art der Untersuchung (transvaginal vs. transabdominal), Fortschritte in der Ultraschalltechnologie mit höherer Auflösung sowie Alter und Körpergewohnheiten müssen jedoch bei der Diagnose berücksichtigt werden [5].

Während der Kindheit beginnen die Eizellen zu reifen und in der Zeit zwischen Pubertät und Menopause kommt es zum Eisprung. Auch das Volumen der Eierstöcke verändert sich in diesem Zeitraum. Ab dem Alter von 9 bis 11 Jahren nimmt die Größe der Eierstöcke zu und erreicht im Alter von etwa 20 Jahren ihr Maximum. Somit könnten gemäß den ursprünglichen PCOS-Kriterien bis zu 70 % der Jugendlichen an polyzystischen Ovarien leiden. Diese Veränderungen sind jedoch nicht mit einer reproduktiven Dysfunktion verbunden. Aus diesem Grund werden in jungen Jahren in den meisten Fällen gestaute Follikel, die sich wieder zurückbilden, als polyzystische Ovarien diagnostiziert, was zu einer

Überdiagnose führt. Daher sind die PCOS-Kriterien für Jugendliche nicht optimal gewählt und eine Diagnose sollte nicht alleine anhand der Sonographie gestellt werden. Eine Ultraschalluntersuchung, insbesondere transvaginal, ist für Mädchen unter 8 Jahren generell ungeeignet [5].

Zusätzlich sind Zeichen eines Hyperandrogenismus oder einer Ovulationsstörung für die Diagnose erforderlich. Die Sonographie kann jedoch zur Identifizierung des Phänotyps herangezogen werden. Um Überdiagnosen zu minimieren, wird eine regelmäßige Überprüfung der Schwellenwerte mit altersspezifischen Cut-off-Werten empfohlen. Der Schwellenwert kann je nach Art der Ultraschalluntersuchung angepasst werden, wobei sich die transvaginale Sonographie am besten für die Diagnose eignet. Dabei ist darauf zu achten, dass eine Follikelanzahl von mindestens 20 oder ein Ovarialvolumen von mindestens 10ml vorhanden ist. In der transabdominalen Sonografie sollte lediglich das Ovarialvolumen von $\geq 10\text{ml}$ für die Diagnostik verwendet werden, da die Bestimmung der Follikelanzahl hier in der Regel unzuverlässig ist. Allgemein wird empfohlen, bei Erwachsenen die Follikelanzahl pro Ovar anstelle des Volumens als Hauptaussagekriterium zu wählen [5].

1.1.5.3. Hyperandrogenismus

Neben Zyklusstörungen stellt der Hyperandrogenismus das zweite zentrale Merkmal der Erkrankung dar. Dieser kann sich durch Hyperandrogenämie, kutane Symptome oder eine Kombination von beidem manifestieren [23].

Typische kutane Symptome des Hyperandrogenismus sind:

- Hirsutismus
- Akne
- Alopezie
- und Virilismus [23]

1.1.5.3.1. *Hirsutismus*

Hirsutismus beschreibt das abnorme Vorhandensein von terminalen Haaren. Die vermehrte Körperbehaarung tritt bevorzugt an männlichen Prädilektionsstellen wie Wange, Kinn, Oberlippe, Brust, Sternum sowie rund um die Mamille und im Achselbereich auf [36].

Hirsutismus entsteht durch die Umwandlung von Vellushaaren in verdickte und dunklere Terminalhaare, die einem männlichen Behaarungstyp entsprechen [37].

Primär ist Dihydrotestosteron an der Entstehung von Hirsutismus beteiligt. Es wird in der Haut mithilfe der 5-alpha-Reduktase aus Testosteron gebildet und durch Insulin, Androgene und den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF) stimuliert. Bis zu 92% der PCOS-Patientinnen in Europa und Amerika leiden unter Hirsutismus, wobei Frauen mit dunkler Haut häufiger davon betroffen sind [38].

Die Genitalbehaarung erstreckt sich oft bis zu den Oberschenkeln und nimmt eine rautenförmige Form bis zum Bauchnabel an. Teilweise kann die Behaarung bis zur Analregion reichen. Auch Geheimratsecken und ein leicht zurückgewichener Haaransatz sind typische Merkmale des Hirsutismus. Im Gesicht kann das Haar verstärkt pigmentiert und verdickt sein, bevorzugt an Oberlippe, Kinn und Wangen [2].

Die Diagnose des Hirsutismus erfolgt durch den Ferriman-Gallwey-Score, der erstmals 1961 von Ferriman und Gallwey verwendet wurde. Damals wurden 11 Körperregionen untersucht. Heute wird der modifizierte Score mit 9 Körperregionen angewendet [39]. Anschließend werden diese Regionen mit Punkten von 0 bis 4 bewertet, wobei 0 keine Behaarung und 4 maximale Behaarung bedeutet. Ab einem Wert von 8 spricht man von Hirsutismus [39,40].

Obwohl bei einem Score ab 8 von Hirsutismus gesprochen wird, haben Studien gezeigt, dass dieser Wert nicht in jeder Ethnie als Hirsutismus bezeichnet werden kann [39]. Es gibt somit auch Quellen, die bereits ab einem Wert von 7 von Hirsutismus sprechen [27].

Der Hirsutismus hat drei Stufen:

- 7-9 Punkte = leicht
- 10-14 Punkte = mittel
- ≥ 15 = schwer [27]

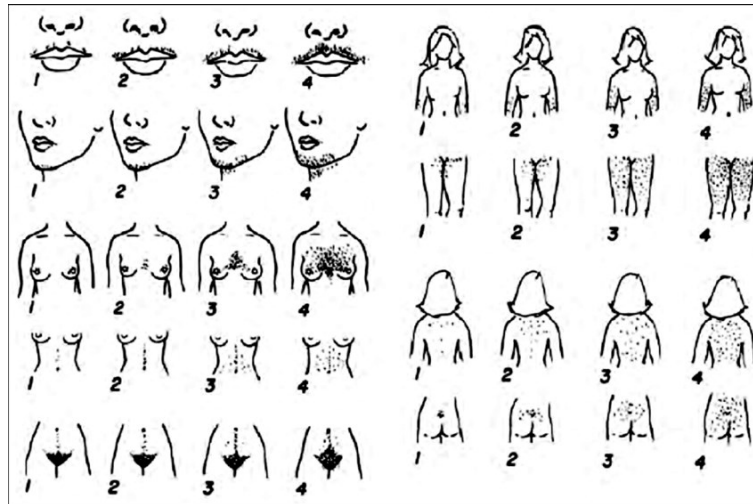


Abbildung 4: modifizierter Ferriman-Gallwey Score [41]

1.1.5.3.2. Akne

Etwa 23-35% der PCOS-Patientinnen leiden zusätzlich an Akne. Im Vergleich zur Normalbevölkerung (12%) ist dieser Wert mehr als doppelt so hoch. Die Ursache der Akne liegt in einem erhöhten Androgenspiegel. Androgene verursachen eine Erhöhung der Talgproduktion und führen zu einer Störung des Stoffwechsels im Follikelgewebe und somit zur Entstehung von Mitessern [17]. Diese werden vom Bakterium *Propionibacterium acnes* besiedelt und können zu Entzündungen führen. Durch die Entzündung bilden sich entweder Pusteln, Papeln oder Knötchen, die unter der Haut feststellbar und oft auch sichtbar sind [27].

1.1.5.3.3. Androgenetische Alopezie

Die androgenetische Alopezie (AGA) ist ein nicht vernarbender und fortschreitender Haarausfall der Kopfbehaarung. Prädilektionsstelle ist vor allem der Scheitel (Parietal). Das Hinterhaupt und der Ansatz sind meist nicht betroffen. PCOS-Patientinnen leiden mit bis zu 67% häufiger unter AGA als die Normalbevölkerung mit 27%. Die Ursache für diesen Haarausfall ist eine hormonelle Veränderung und ein erhöhter Androgenspiegel, wobei DHT als Hauptursache betrachtet wird. Es wird vermutet, dass bei Alopezie die Haarfollikel eine verkürzte Lebensdauer haben und dies genetisch bedingt ist. Im Laufe der Zeit erhöht sich die Empfindlichkeit gegenüber DHT, was zu einer Reduktion der Follikel und kürzeren

Wachstumszyklen führt. Die Folge sind feine Vellushaare anstelle von Terminalhaaren und somit eine kahle Stelle [42].

Eine Kombination aus Seborrhoe, Akne, Hirsutismus und Alopezie wird auch als SAHA-Syndrom bezeichnet. Ein solcher Symptomkomplex kann, muss aber nicht, bei PCOS auftreten [43].

1.1.5.3.4. Acanthosis nigricans

Im Zuge einer Insulinresistenz kann es zu einer Hyperpigmentierung, Acanthosis nigricans, kommen. Diese tritt hauptsächlich im Nackenbereich, an den Achseln und im perianogenitalen Bereich auf [23]. Betroffen sein können auch die Ellenbeuge, Leiste, Kniekehle und die Handrücken. Optisch äußert sich diese Erkrankung in samtigen, hyperpigmentierten Flecken, die häufig mit Hautanhängseln einhergehen [42].

Besondere Beachtung sollte bei Jugendlichen mit PCOS auf eine Acanthosis nigricans gelegt werden, da sie in diesem Altersabschnitt vermehrt auftritt [33].

1.1.6. Komorbiditäten

Eine Komorbidität bezieht sich auf das Vorhandensein von zusätzlichen Erkrankungen neben einer Indexerkrankung. Im Vergleich dazu bezeichnet Multimorbidität das Vorhandensein mehrerer Erkrankungen ohne Festlegung einer spezifischen Indexerkrankung [44].

1.1.6.1. Adipositas

Adipositas tritt häufig als Komorbidität bei PCOS auf. Die Häufigkeit variiert je nach Quelle zwischen 30 und 75%. Die genaue Ursache für das vermehrte Auftreten ist unklar. Die Prävalenz variiert stark zwischen den Ländern. In Italien beträgt die Häufigkeit 10%, während sie in Kuwait bei 37% liegt. Am stärksten betroffen sind die USA und Australien,

wo Frauen im Vergleich zu europäischen Patientinnen ein höheres Gewicht und einen höheren BMI aufweisen. Dies erklärt auch das hohe Vorkommen von PCOS in den Vereinigten Staaten. Dort leiden 61-76% der PCOS-Patientinnen an Fettleibigkeit, welche im Zusammenhang mit Hyperandrogenämie, Insulin- und Glukoseintoleranz sowie Dyslipidämie vor allem zur viszeralen Adipositas führt. Viele Betroffene erfahren eine Verbesserung, wenn die Insulinresistenz gesenkt wird [45].

Viszerale Adipositas manifestiert sich durch einen erhöhten Bauchumfang oder der Waist-Hip-Ratio und ist mit Hyperandrogenämie, Insulinresistenz, Dyslipidämie und Glukoseintoleranz assoziiert [17].

Übergewicht führt im Körper zu zahlreichen Veränderungen, wie einer Erhöhung des freien Testosterons, des Gesamttestosterons und freier Androgene sowie einer Senkung des SHBG. Ein höheres Gewicht beeinflusst die metabolische Gesundheit und führt bei Frauen mit PCOS zu einem Anstieg der Nüchtern-Insulinspiegel sowie zur Entwicklung einer Insulinresistenz. Zudem führt es zu erhöhten LDL-, Triglycerid- und Cholesterinwerten sowie einem Absinken des HDL-Wertes. Ein Blutdruckanstieg konnte in Studien ebenso nachgewiesen werden. Eine Studie zeigt eine Assoziation zwischen einem hohen BMI und dem Auftreten von Ovarialzysten. Der Zusammenhang zwischen BMI und Hirsutismus konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden [46].

1.1.6.2. Insulinresistenz/Glukosetoleranzstörung/Typ-2 Diabetes

Frauen mit PCOS leiden in 50-80% an einer Insulinresistenz. Übergewicht und schwere Formen des PCOS begünstigen diese Resistenz. Schlanke Frauen mit mildem PCOS haben deutlich seltener eine Insulinresistenz [47].

Rund 30-40% der Patientinnen haben eine gestörte Glukosetoleranz, wobei 10% Typ-2 Diabetes entwickeln. Ein Mangel in den Adipozyten und Skelettmuskelzellen, den primären Zielzellen für Insulin, gilt als Auslöser. Während viele Frauen mit PCOS an einer Insulinresistenz leiden, können die meisten diese jedoch sehr gut kompensieren. Bei Frauen, die dazu nicht in der Lage sind, liegt häufig eine Familienanamnese für Typ-2 Diabetes vor [17]. Nur ein geringer Teil der Betroffenen mit Insulinresistenz entwickelt eine Pankreasinsuffizienz und damit ein Betazellversagen. Das Risiko für eine gestörte

Glukosetoleranz (IGT) ist bei Frauen mit PCOS erhöht, und auch die Umwandlung von IGT zu einem Typ-2 Diabetes verläuft bei diesen Frauen beschleunigt [47]. Das Risiko ist am höchsten, wenn eine Oligo- oder Anovulation sowie ein Hyperandrogenismus vorliegen [46].

Eine Studie in den USA untersuchte die Prävalenz von IGT und Typ-2 Diabetes Mellitus bei PCOS und bestätigte ein deutlich erhöhtes Risiko für Frauen mit PCOS. Die Prävalenz der isolierten Glukoseintoleranz (IGT) bei PCOS beträgt über 31%, während sie bei der Vergleichspopulation 7,8% beträgt. Obwohl die IGT bei fettleibigen Frauen häufiger auftritt, haben auch schlanke Patientinnen mit 10,3% ein erhöhtes Risiko. Dies gilt auch für das Vorhandensein von Typ-2 Diabetes. Bei PCOS ist der Prozentsatz mit knapp 7% deutlich höher als bei gesunden Personen mit 1% [48].

Das Risiko, während der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes zu entwickeln, ist ebenfalls erhöht. Dieser tritt bei 40-50% der Schwangeren auf und erhöht das Risiko für eine fetale Makrosomie, Präeklampsie oder schwangerschaftsbedingten Bluthochdruck. Mögliche Mechanismen für das vermehrte Vorkommen des Gestationsdiabetes sind die Auswirkung von Übergewicht, sowie ein veränderter Glukosestoffwechsel [46]. Laut einer weiteren Studie beträgt die Odds Ratio 2,94. Obwohl Adipositas das Risiko für Gestationsdiabetes erhöht, verhindert ein normales Gewicht dessen Entstehung nicht [47].

1.1.6.3. Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist ein Symptomkomplex, der aus stammbetonter Adipositas, Dyslipoproteinämie, arterieller Hypertonie sowie einer Glukosetoleranzstörung bis hin zu Typ-2 Diabetes besteht [50].

Diese Erkrankung wird wie folgt definiert:

- Triglyzeride nüchtern ≥ 150 mg/dl
- HDL Cholesterin nüchtern bei Männern < 40 mg/dl und bei Frauen < 50 mg/dl
- Taillenumfang bei Männern ≥ 102 cm und bei Frauen ≥ 88 cm
- Blutdruck ≥ 130 mmHg systolisch und ≥ 85 mmHg diastolisch

- Blutzucker nüchtern ≥ 100 mg/dl

Wenn drei der fünf Kriterien erfüllt sind, spricht man von einem metabolischen Syndrom [50].

Frauen mit PCOS haben ein höheres Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Dies lässt sich vermutlich auf die Insulinresistenz zurückführen, die bei PCOS-Patientinnen häufig vorkommt und ebenfalls ein Kriterium des metabolischen Syndroms ist [51].

In einer Studie von S. Xiang wurde festgestellt, dass 42,8% der PCOS-Patientinnen an einem metabolischen Syndrom leiden [52]. Frauen mit metabolischem Syndrom zeigen im Vergleich zu PCOS-Patientinnen ohne dieses Syndrom höhere Androgenspiegel [46]. Zudem weisen Frauen mit beiden Erkrankungen häufiger eine Acanthosis nigricans auf [51].

1.1.6.4. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist bei Patientinnen mit PCOS erhöht. Arteriosklerose tritt bei jungen Frauen mit PCOS bis zu viermal häufiger auf als bei gesunden Frauen gleichen Alters. Die Intima und Media der Arteria carotis sind verdickt, was zu einer früheren Arteriosklerose führen kann. Bei Vorliegen von zusätzlichen Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, Typ-2 Diabetes, Nikotinkonsum oder Adipositas erhöht sich das Risiko um das 20-Fache eine KHK zu entwickeln [53].

Neben der Arteria carotis sind auch die Aorta und die Koronararterien von den Kalzifikationen betroffen. Weder das Alter noch der BMI beeinflussen den Schweregrad der Verkalkung. Eine Studie der Women's Ischemia Evaluation bestätigt, dass Frauen mit prämenopausalen unregelmäßigen Zyklen und Hyperandrogenämie postmenopausal vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse erfahren. Im Vergleich zu Frauen ohne PCOS entwickelten 32% der Frauen mit PCOS eine kardiovaskuläre Erkrankung [46].

Somit sollten Frauen mit PCOS auf Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht werden. Bei der PCOS-Diagnose sollte eine regelmäßige Bewertung des Lipidprofils, sowie regelmäßige Blutdruckmessungen erfolgen [5].

1.1.6.5. Psychische Probleme

PCOS-Patientinnen weisen ein erhöhtes Risiko für psychische Probleme und Verhaltensstörungen auf. Auch die Lebensqualität dieser Frauen ist vermehrt eingeschränkt. Verschiedene Studien zeigen, dass Frauen mit PCOS vermehrt zu psychischen Problemen wie Depressionen oder Angstzuständen neigen. Ein erhöhtes Risiko für Essstörungen sowie sexuelle und beziehungsbezogene Funktionsstörungen ist nicht auszuschließen. Adipositas und Gewichtsprobleme haben den größten Einfluss auf die Lebensqualität [46].

Die vermehrte Prävalenz psychischer Erkrankungen bei Frauen mit PCOS ist vor allem infolge äußerlicher Veränderungen zu erklären. Fettleibigkeit, Akne, Hirsutismus und Unfruchtbarkeit können zu negativen Stimmungen und Wohlbefinden führen und das Selbstwertgefühl beeinträchtigen, sowie das Körperbild der Frau negativ beeinflussen. Stimmungsschwankungen und ein geringes Selbstwertgefühl beeinträchtigen die Motivation und vermindern die Fähigkeit, erfolgreiche Lebensstiländerungen durchzuführen [47]. Die Diagnose PCOS führt bereits bei einigen Betroffenen zu Angst und Frustration. Das Wissen um das erhöhte Risiko an Typ-2 Diabetes oder Malignomen zu erkranken beeinflusst das Wohlbefinden der Frauen [17].

Ein Problem bei der Erhebung psychischer Störungen liegt im begrenzten Angebot an diagnostischen Tests. Lediglich der QOL-Fragebogen sollte hierbei erwähnt werden [46].

1.1.6.6. Malignome

Frauen mit PCOS haben Studien zufolge ein erhöhtes Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Das Risiko steigt um 2,7%, wobei die Tumore meist gut differenziert und daher eine bessere Prognose haben [54].

Die längere Exposition des Endometriums gegenüber Östrogenen, die mit Anovulation einhergeht, ist die Ursache für die erhöhte Krebsrate. Auch die Progesteronresistenz des Endometriums trägt in diesem Fall zur Entstehung bei, da sie die Proliferation hemmt und somit zur fehlenden Differenzierung zum sekretorischen Endometrium führt [45].

Zur Risikominimierung wird eine orale Kontrazeption empfohlen, da sie nachweislich das Auftreten von Endometriumkarzinomen deutlich reduziert. Nach 4 bis 12 Jahren sinkt das Krebsrisiko um 50 bis 70%. Obwohl das Risiko nach Absetzen des Verhütungsmittels wieder steigt, bleibt es selbst nach Jahrzehnten immer noch niedriger als bei Frauen, die keine Verhütungsmittel anwenden. Es besteht auch ein Zusammenhang mit Risikofaktoren wie Adipositas, Typ-2 Diabetes, Hypertonie, Nulliparität und einer positiven Familienanamnese. Dies wurde bereits 14 Jahre nach der Erstbeschreibung des Syndroms durch Studien bestätigt. Betrachtet man das Lebenszeitrisiko, haben PCOS-Patientinnen ein 9%iges Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, während die Allgemeinbevölkerung ein Risiko von 3% aufweist [54].

Auch das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, kann bei PCOS-Patientinnen erhöht sein. Eine Studie von 1930 bis 1979 zeigte, dass PCOS-Patientinnen keine erhöhte Sterblichkeit durch Eierstockkrebs haben. Eine weitere Studie ergab jedoch eine Erhöhung des Krebsrisikos um das 2,5-fache. Auch in diesem Fall hat die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums einen protektiven Effekt. Frauen, die nie orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, zeigten in einer Studie ein höheres Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, als Frauen, die bereits orale Kontrazeptiva eingenommen hatten. Es wird vermutet, dass diese Verhütungsmethode durch die Unterdrückung von Gonadotropinen vor einer Krebsentwicklung schützt [54].

Studien legen nahe, dass zwischen PCOS und Brustkrebs kein Zusammenhang besteht. Eine Untersuchung von Talamini et al. aus dem Jahr 1997 ergab, dass Frauen mit diagnostiziertem PCOS eine Odds Ratio von 0,88 haben, an Brustkrebs zu erkranken. Eine Odds Ratio, die kleiner als 1 ist, deutet darauf hin, dass hier kein Zusammenhang besteht [55].

1.1.7. Auswirkungen des PCOS auf Fertilität und Schwangerschaft

1.1.7.1. Subfertilität und Infertilität

In 70-80% der Fälle führt PCOS zu Infertilität oder Subfertilität [56]. Die Ursache dafür ist die Kombination aus Adipositas sowie entzündlichen, metabolischen und endokrinen Anomalien, die im Zusammenhang mit PCOS auftreten. Diese Anomalien betreffen die

Ovulationsfunktion, die Eizellqualität sowie die Empfänglichkeit des Endometriums. Hyperinsulinämie oder Hyperandrogenämie können zu einer vorzeitigen Luteinisierung der Granulosazellen führen. Es kommt oft zu einer dysregulierten Wachstumsfaktor-Expression, die das intrafollikuläre Milieu stört und damit eine gestörte Reifung verursacht. Obwohl Frauen mit PCOS ein höheres Risiko für Subfertilität haben, können die hier aufgeführten Merkmale auch fehlen [46].

1.1.7.2. Abort

Frauen mit PCOS weisen im Vergleich zu gesunden Frauen ein höheres Risiko für einen Spontanabort auf [57]. 30-50% der Frauen mit PCOS erleiden einen Abort, während es bei gesunden Frauen 10-15% sind [58].

Frauen mit PCOS weisen zudem eine höhere Prävalenz an Übergewicht auf, was sich ebenfalls auf das Schwangerschaftsergebnis und die Abortrate auswirkt. Gemäß der Studie von Jim X Wang et al hängt das Auftreten von Aborten bei PCOS-Patientinnen stark von ihrem Gewicht ab. Je höher das Gewicht, desto höher ist die Inzidenz von Spontanaborten [57]. Es spielt jedoch keine Rolle, ob die Frau übergewichtig oder adipös ist [59].

Ebenfalls ist das Alter der Frau von Bedeutung - je älter sie bei ihrem Kinderwunsch ist, desto höher ist das Risiko für einen Abort. Neben Adipositas werden auch eine erhöhte LH-Konzentration, gesteigerte Androgenlevel sowie eine Insulinresistenz als mögliche Gründe für die gesteigerte Abortneigung diskutiert. Auch Medikamente, die den Eisprung auslösen, stehen in Verbindung mit einem höheren Risiko für Schwangerschaftsabbrüche [60].

Während der Schwangerschaft kommt es bei gesunden Frauen vor allem im zweiten und dritten Trimenon zur Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie. Dies ist ein physiologischer Prozess durch den erhöhten Nährstoffbedarf während der Schwangerschaft. Die Insulinresistenz begrenzt die Glukoseaufnahme der Mutter. Dieser Mechanismus wird durch erhöhte Spiegel von Östradiol, Progesteron, Cortisol, Prolaktin, humanem Plazentalaktogen (HPL), plazentarem Wachstumshormon (PGH) und humanem Choriongonadotropin (hCG) gesteuert. Insbesondere HPL führt zu einer gesteigerten Insulinsekretion, die im dritten Trimester für den Wechsel vom Kohlenhydratstoffwechsel zum Fettstoffwechsel erforderlich ist. Während der Schwangerschaft kann die

Insulinausschüttung um bis zu 250% ansteigen, wobei der Anstieg bei adipösen Frauen in der Regel nicht so stark ausgeprägt ist [58].

Das Problem bei PCOS besteht darin, dass Hyperandrogenismus und Insulinresistenz oft bereits vor der Schwangerschaft auftreten. Während der Schwangerschaft verstärkt sich die Insulinresistenz noch weiter, was das Risiko für Komplikationen erhöht. Es gibt verschiedene Mechanismen, die für eine erhöhte Abortrate bei PCOS verantwortlich sein können. Die Insulinresistenz mit der kompensatorischen Hyperinsulinämie kann eine Mitursache für den Abort sein. Es wird vermutet, dass verschiedene Faktoren die Schwangerschaft beeinträchtigen können. Dazu zählen Veränderungen in der Eizellreifung, Glukoseaufnahme, Glukosestoffwechsel, Implantation und auch verringerte Konzentrationen des IGFBP-1. Durch eine Verringerung der Expression des IGF-1-Rezeptors kommt es zu einer Beeinträchtigung der Glukoseaufnahme, wodurch die Blastozysten eine erhöhte Apoptose erfahren. Eine Hyperglykämie induziert die Expression von Caspase, welches ebenfalls zu einer Apoptose führen kann. In einer Studie wurde die Bedeutung von IGFBP-1 in der Pathogenese von PCOS widerlegt, da niedrige Serumspiegel in diesem Fall auf die hohe Prävalenz von Adipositas zurückzuführen sind. Eine Untersuchung von Wang et al. ergab, dass ein erhöhtes Risiko einer spontanen Fehlgeburt wahrscheinlich auf erhöhte LH-Spiegel zurückzuführen ist [58].

Mehrere weitere Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten LH-Spiegeln und Fehlgeburten hin, wobei Frauen mit PCOS und höheren LH-Spiegeln höhere Fehlgeburtenraten aufwiesen als Frauen ohne PCOS mit normalen LH-Werten. Es gab jedoch einige Abweichungen in den Studien, die möglicherweise aufgrund von häufig vorhandener Adipositas bedingt waren. Studien legen nahe, dass eine LH-Suppression bei PCOS-Patientinnen mit einem normalen BMI keinen therapeutischen Nutzen hat [58].

Ein weiterer möglicher Mechanismus für einen Spontanabort bei PCOS-Patientinnen ist eine Hyperandrogenämie, welche weiterhin ein wichtiger Faktor für die Diagnosesicherung darstellt. Dies resultiert aus Änderungen im Verhältnis von freiem und gebundenem Testosteron sowie erhöhten Testosteronkonzentrationen. Diese Substanzen scheinen das Östrogen zu blockieren und somit negative Auswirkungen auf das Endometrium und die Implantation zu haben. Zusätzlich reguliert Testosteron die Expression des HOXA10-Gens, welches von Sexualsteroiden kontrolliert wird und für die Empfänglichkeit der Gebärmutter verantwortlich ist [58].

1.1.8. Diagnostik

Die bereits in Kapitel 1.1.5 genannten Kriterien können das Vorliegen eines PCOS bestätigen. Eine genaue Diagnose erfordert jedoch eine umfassende Untersuchung, da die Symptome auch durch andere Erkrankungen verursacht werden können. Zur Diagnostik wird primär eine ausführliche Anamnese durchgeführt, bei der neben einer Abklärung der Menstruationsregelmäßigkeit auch das Gewicht und der Blutdruck notiert werden sollten, da viele PCOS-Patientinnen unter Übergewicht, Adipositas und Bluthochdruck leiden. Zur Anamneseerhebung und Untersuchung gehört auch die Abfrage von vermehrtem männlichem Haarwuchs oder Hautveränderungen [2].

Bei unregelmäßigen Menstruationszyklen sollte die Diagnose PCOS in Betracht gezogen und weiter abgeklärt werden. Ovulationsstörungen können auch bei regelmäßigen Zyklen vorliegen und müssen bei Verdacht mittels Serum-Progesteronspiegel bestätigt werden. Zur Beurteilung eines biochemischen Hyperandrogenismus werden das freie Testosteron, der freie Androgenindex oder das bioverfügbare Testosteron herangezogen. Zur genauen Messung des freien Testosterons können Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie oder Extraktions-/Chromatographie-Immunassays verwendet werden. Sind das freie oder Gesamttestosteron im Normalbereich, können Androstendion und DHEAS untersucht werden. Bei Frauen, die eine hormonelle Verhütung anwenden, ist die Bewertung des biochemischen Hyperandrogenismus aufgrund von Veränderungen des SHBG und der gonadotropinabhängigen Androgenproduktion nicht verlässlich. Wenn ein Verdacht besteht, sollte die hormonelle Verhütung daher 3 Monate oder länger vor der Untersuchung abgesetzt und auf eine nicht-hormonelle Verhütung umgestellt werden [5].

Der klinische Hyperandrogenismus wird durch eine umfassende Anamnese und körperliche Untersuchung diagnostiziert, bei der Symptome wie Akne, Hirsutismus und Alopezie im Fokus stehen. Der Hirsutismus wird anhand des modifizierten Ferriman-Gallwey-Scores bewertet. Es sind unterschiedliche Cut-off-Werte je nach Ethnie zu berücksichtigen. Das Ausmaß der Alopezie kann anhand des visuellen Ludwig-Scores abgeschätzt werden. Für die Diagnosestellung von PCOS ist bei Patientinnen mit unregelmäßigen Menstruationszyklen und nachgewiesenem Hyperandrogenismus kein Ovarialultraschall oder AMH-Spiegel erforderlich. Zur Bestimmung des Phänotyps wird jedoch ein Ultraschall empfohlen. Generell kann zur Bestimmung des PCOS entweder der Ultraschall oder das

Serum-AMH herangezogen werden, eine Diagnostik beider Parameter sollte aufgrund einer Überdiagnose nicht zur Anwendung kommen. Der AMH-Spiegel kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, welche bei der Beurteilung mit einbezogen werden müssen. Das Serum-AMH erreicht seinen Höchststand im Alter von 20-25 Jahren. Bei Frauen mit einem höheren BMI kann das AMH erniedrigt und somit verfälscht sein. Auch der Menstruationszyklus, sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva in Form von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten kann zu Schwankungen führen [5].

Folgende zusätzliche Parameter könnten im Falle eines Vorliegens von PCOS nachgewiesen werden:

- Erhöhtes LH
- FSH im Normbereich oder erniedrigt, wodurch das LH/FSH-Verhältnis in der Regel über 2 liegt
- Relativer Östrogenmangel
- Erhöhtes Testosteron
- Erhöhtes Androstendion
- Erhöhtes Prolaktin (bei jeder 2.-3. Frau)
- SHBG reduziert [2]

Vor einer definitiven PCOS-Diagnose sollten eine Nebennierenhyperplasie, das Cushing-Syndrom sowie eine Hyperprolaktinämie ausgeschlossen werden [61].

1.1.9. Therapiemöglichkeiten

In der Therapie wird differenziert, ob die betroffene Frau einen Kinderwunsch äußert oder kein Kinderwunsch vorhanden ist [2].

1.1.9.1. Bei Übergewicht - Veränderung des Lebensstils

Die effektivste Behandlung von Übergewicht ist eine angemessene Lebensweise. In diesem Zusammenhang sind regelmäßige Bewegung und eine ausgeglichene Ernährung besonders

wichtig. Diese Maßnahmen können die Insulinresistenz verringern und die Ovulation sowie die Fruchtbarkeit verbessern [62]. Eine hypokalorische Ernährung wird in diesem Zusammenhang empfohlen [62,63].

Es wurde festgestellt, dass Frauen mit PCOS einer stärkeren Gewichtszunahme und schwierigerer Gewichtsabnahme unterliegen. Viele Frauen glauben, dass PCOS sie bei der Gewichtsabnahme zurückhält und zu schnellerer Gewichtszunahme führt. Dadurch berichten Betroffene auch vermehrt von Gewichtsschwankungen. Die genaue Ursache für die Gewichtszunahme ist unklar, vermutet wird jedoch, dass Frauen mit PCOS eine höhere Energiezufuhr haben und andererseits weniger körperlich aktiv sind. Die Regulation der Appetithormone Cholecystokinin und Ghrelin kann teilweise gestört sein, was zu einer Störung der Appetitregulation führen könnte. Es scheinen keine metabolischen Ursachen vorzuliegen, die eine Gewichtsabnahme erschweren könnten. Jedoch kann das psychische Wohlbefinden ebenfalls Einfluss auf die Gewichtsregulation haben. Gewichtsschwankungen können zu psychischem Unwohlsein führen und somit ein geringes Selbstwertgefühl auslösen, was wiederum die Motivation für körperliche Aktivität und Gewichtsabnahme reduziert. Für PCOS-Patientinnen scheint es auch schwierig zu sein, einen veränderten und gesunden Lebensstil aufrechtzuerhalten [64].

1.1.9.2. Antidiabetika

Hyperinsulinämie kann einerseits durch eine Diät und andererseits durch medikamentöse Behandlung behandelt werden. Wenn eine Diät nicht ausreicht, wird in der Regel auf Metformin zurückgegriffen. Dieses ist sowohl bei adipösen Frauen als auch bei Normalgewichtigen wirksam. Es senkt nachweislich die Konzentration von Androgenen und erhöht die SHBG-Spiegel im Körper. Außerdem erhöht es die Anzahl regelmäßiger Zyklen und Eisprünge. In 50-70% der Fälle kann Metformin eine normale und regelmäßige Menstruation wiederherstellen. Über einen längeren Zeitraum verbessert Metformin die Glukosetoleranz oder hält sie konstant. In der Regel gilt Metformin als bevorzugtes Mittel, da es ein gutes Sicherheitsprofil aufweist [63]. Allerdings gibt es auch Studien, die die Wirksamkeit von Metformin in Frage stellen [62,66]. Für schwangere Frauen mit PCOS wird Metformin nicht empfohlen [5].

1.1.9.3. Orale Kontrazeptiva

Wenn kein Kinderwunsch besteht, kann die hormonelle Kontrazeption zur Behandlung von Menstruationsanomalien, Akne und Hirsutismus angewendet werden [60]. Empfohlen werden Östrogen-Gestagen-Präparate, wobei hier kein spezifisches Präparat bevorzugt wird. Eine Präferenz für niedrig-dosierte Präparate mit geringeren Nebenwirkungen wird jedoch ausgesprochen [5].

Das Östrogen führt zu einem Anstieg des SHBG und somit zu einer vermehrten Bindung zwischen Androgenen und Transportproteinen. Zusätzlich kommt es zu einer Suppression der Gonadotropine [2]. Durch die Unterdrückung von LH wird auch die ovarielle Androgenproduktion unterdrückt. Bei der Wahl des Kontrazeptivums ist jedoch darauf zu achten, dass viele Gestagene ebenfalls androgene Wirkungen haben. Geeignet sind Norgestimat, Desogestrel oder auch Drospirenon, das über eine antimineralkortikoide und antiandrogene Wirkung verfügt [45].

Orale Kontrazeptiva unterdrücken die Gonadotropinsekretion und somit die Steroidsynthese im Eierstock, was zu einer verminderten Androgenproduktion führt. Die Östrogenkomponente des Kontrazeptivums stimuliert die SHBG-Produktion in der Leber. Die Gestagenkomponente kann die 5-alpha-Reduktase hemmen und dadurch die lokale Androgenwirkung im Haarfollikel senken. Zudem kann Gestagen eine kompetitive Hemmung am Androgenrezeptor bewirken [68].

1.1.9.4. Glucocorticoide

Glukokortikoide sollten bei PCOS nur bei Patientinnen mit erhöhtem Androgenspiegel empfohlen werden. Ansonsten wird von einer längeren Einnahme abgeraten [45], da sie sich negativ auf Adipositas und Insulinresistenz auswirken können [2].

Ferner können sie einen Hirsutismus verbessern. Im Vergleich zum Antiandrogen CPA senkt das Glukokortikoid Hydrokortison den Hirsutismus-Score nur um 26%, während CPA ihn um 54% senkt [69].

1.1.9.5. Antiandrogene

Neben Spironolacton werden auch Cyproteronacetat oder Flutamid zur Behandlung von PCOS angewendet. CPA hemmt selektiv die Bindung von Testosteron und DHEA an den Androgenrezeptoren. In einigen Regionen der USA hat sich CPA bereits bei der Therapie von Akne und Hirsutismus bewährt [45].

CPA wird in der Regel in Kombination mit Ethinylöstradiol angewendet und zeigt in dieser Kombination eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung von Akne und Hirsutismus [69]. Eine Lasertherapie für die Haarreduktion kann hierbei ebenso wirksam sein und eine Alternative einer medikamentösen Intervention darstellen [5].

Spironolacton kann auch Akne reduzieren, indem es die Talgproduktion verringert. In höheren Dosierungen findet es ebenfalls Anwendung bei der Behandlung von Hirsutismus [68]. In der Regel wird es in Kombination mit Östrogen oder Gestagen eingesetzt [45]. Allerdings kann es bei männlichen Föten zu einer Feminisierung führen [69,70]. Bei bestehender oder geplanter Schwangerschaft ist die Anwendung dieses Arzneimittels kontraindiziert [71]. Das Medikament sollte spätestens 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden [68]. Aufgrund seiner potenziell hepatotoxischen Wirkung wird Flutamid nur noch selten angewendet [45].

1.1.9.6. Clomifen

Clomifen bzw. Clomifencitrat ist ein oft verwendetes Medikament bei Frauen mit PCOS. Es handelt sich hierbei um einen selektiven Östrogenrezeptormodulator (SERM), der insbesondere bei Frauen mit Kinderwunsch und anovulatorischer oder oligoovulatorischer Unfruchtbarkeit eingesetzt wird [72].

Clomifen bindet an Östrogenrezeptoren im Hypothalamus und bewirkt dadurch eine Veränderung in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Diese erkennt nun das zirkulierende Östrogen nicht mehr und es wird vermehrt FSH aus der Hypophyse freigesetzt [73]. Die Therapie wird ab Tag 2, 3, 4 oder 5 eines Zyklus begonnen und dauert 5 Tage bei einer Dosierung von 50-250 mg. In 73% der Fälle kommt es durch das Arzneimittel zu einem Eisprung und die Schwangerschaftsrate liegt bei 36% [74].

Fehlt es bei einer reinen Clomifen-Therapie an der gewünschten Follikelreifung, kann auch ein Versuch mit Low-Dose FSH unternommen werden [75]. Eine Möglichkeit besteht auch in einer Kombinationstherapie aus Metformin und Clomifen. Eine Studie zeigt, dass bei einer reinen Metformin-Gabe die Geburtenrate im Vergleich zur Clomifen-Gruppe und der Kombination beider Medikamente niedriger ist [76].

Die Lebendgeburtenrate bei einer Clomifen-Therapie liegt bei 20-40% [69]. Obwohl die Kombinationsgruppe eine höhere Ovulationsrate aufwies, spiegelte sich dies nicht in einer höheren Anzahl von Geburten wider. Ein Nachteil der Clomifentherapie besteht darin, dass ein Anstieg des BMI, des Insulinspiegels und der Insulinresistenz möglich ist. Andererseits führt die Behandlung zu einem signifikanten Anstieg des SHBG, was den freien Androgenspiegel senkt [76].

1.1.9.7. Aromatase-Inhibitoren

Letrozol wird als First-Line Therapie bei Unfruchtbarkeit angewandt. Es kann in Kombination mit Clomifen allein, oder auch zusätzlich mit Metformin und Gonaadotropinen eingesetzt werden, wobei diese als Second-Line-Therapie zum Einsatz kommen [5].

Im Gegensatz zu Clomifen, mit einer Halbwertszeit von 5-7 Tagen, hat Letrozol den Vorteil einer kurzen Halbwertszeit von nur 45 Stunden. Aromatasehemmer wie Anastrozol und Letrozol helfen, die Produktion von Östrogenen zu hemmen. Der Einsatz von Letrozol fördert in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse den Anstieg von FSH und GnRH. Die Dosierung von Letrozol beträgt 2,5-5 mg für 5 Tage [69]. Der Aromatasehemmer weist im Vergleich zu Clomifen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und eine niedrigere Rate an Mehrlingsschwangerschaften auf [77].

Eine Studie von Legro et al. ergab, dass unter Verabreichung von Letrozol im Vergleich zu Clomifen signifikant mehr Lebendgeburten auftraten und auch die Ovulationsrate höher war. Zusammenfassend war die Verabreichung von Letrozol hinsichtlich Ovulationsrate, Konzeption, Schwangerschaft und Lebendgeburtenrate effektiver [78]. Allerdings muss noch die Teratogenität von Letrozol untersucht werden [77].

1.1.9.8. Gonadotropine

Eine weitere Alternative zu Clomifen sind Gonadotropine. Diese Hormone werden in der Hypophyse gebildet und fördern das Wachstum von männlichen und weiblichen Keimdrüsen. Zu den Gonadotropinen zählen LH, FSH sowie das extrahypophysäre hCG [79].

Auch das Hormon Prolaktin wird im Hypophysenvorderlappen produziert. Seine primäre Wirkung richtet sich auf die Brustdrüsen, wo es das Wachstum, die Entwicklung und die Milchsynthese unterstützt [80].

Ein Nachteil dieser Methode besteht in dem Risiko eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms und einer Mehrlingsschwangerschaft [69]. Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom äußert sich durch eine starke Vergrößerung der multizystischen Adnexe, Ödeme und einer Flüssigkeitsverschiebung aus dem Intravasalraum in den dritten Raum [81].

Die Verabreichung von FSH erfordert viel Zeit, ist teuer und erfordert regelmäßige Überwachung. Die ASRM empfiehlt ein Step-Up-Schema: Zunächst wird die niedrigste Dosis an FSH angewendet, welche bei Bedarf bei ausbleibender Follikelreifung in Schritten erhöht wird [69]. Falls nach 10-14 Tagen keine Ovarien-Reaktion auftritt, steigt die Dosis um 50%. Mit dieser Methode lassen sich Hyperstimulationssyndrome reduzieren und die Schwangerschaftsraten nach 6 Zyklen von bis zu 53% erreichen [82]. Die Überwachung erfolgt regelmäßig mit Ultraschall. Zur Ausübung der LH-Wirkung wird hCG eingesetzt, wodurch es zur Bildung des Gelbkörpers, Reifung der Eizelle und Follikelruptur führt [69].

1.1.9.9. Yoga

Yoga verbessert nachweislich die Symptome von Frauen mit PCOS. In einer Studie mit 90 jugendlichen Mädchen mit PCOS wurde der Effekt von Yoga im Vergleich zu normaler physischer Aktivität untersucht. Vor Beginn der Studie wurden die Laborparameter erfasst und nach 12 Wochen verglichen. Die Fallgruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere Werte bei LH, AMH, TSH und Testosteron auf. Auch der Ferriman-Gallwey-Score verbesserte sich und die Menstruationszyklen wurden regelmäßiger. Zudem wurde

das psychische Wohlbefinden nach den 12 Wochen untersucht. Stress kann zu erhöhtem Körpergewicht führen, wodurch beide Faktoren die Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Achse begünstigen können. Eine Störung dieser Achse führt wiederum zu Insulinresistenz und Hyperandrogenämie, die beides mögliche Begleiterscheinungen des PCOS darstellen. Durch tägliche Yogaeinheiten konnte der Stress reduziert und das Gewicht reduziert werden. In einer Studie wurden auch Frauen mit PCOS und Depressionen dazu ermutigt, täglich Yoga zu betreiben, und auch hier wurde Yoga als eine zwar nicht alleinige, aber dennoch sehr wirksame Lösung genannt [83].

1.2. Abort

1.2.1. Definition

Eine Fehlgeburt, auch als Abort bezeichnet, ist die vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft mit einem Geburtsgewicht unter 500g. Abhängig vom Zeitpunkt des Eintretens wird zwischen dem Frühabort bis zur 12. SSW und dem Spätabort von der 13. bis zur 24. SSW unterschieden. Frühaborte treten häufiger auf als Spätaborte. Eine Tot- oder Frühgeburt wird ab der 24. SSW als solche bezeichnet [84]. Etwa 80% der Verluste finden im ersten Trimester statt, ab der 12. Schwangerschaftswoche sinkt die Häufigkeit und das Risiko einer Fehlgeburt zu erleiden [85].

1.2.2. Ätiologie

Die Ursachen von Fehlgeburten werden je nach Quelle in verschiedene Gruppen unterteilt. Es kann eine Einteilung in maternale, fetale und iatrogene Ursachen vorgenommen werden [86].

1.2.2.1. Maternale Ursachen

Hier lassen sich genitale oder extragenitale Anomalien unterscheiden. Mögliche Ursachen für genitale Anomalien sind Fehlbildungen des Uterus. Hierzu zählen eine uterine Doppelbildung oder intrauterine Synechien [86]. Eine uterine Doppelbildung, auch als Uterus didelphys bezeichnet, entsteht durch das Ausbleiben der Fusion der Müller'schen Gänge [87]. Intrauterine Synechien sind Verwachsungen im Uterus, die infolge von Traumen oder Verletzungen des Endometriums entstehen können [88].

Kommt es im Uterus aufgrund von wiederholten Ausschabungen, bei denen auch die Endometrium Basis entfernt wurde, zu einer Kombination aus Atrophie und Synechien, spricht man vom Asherman-Syndrom [89].

Auch Uterustumore, sogenannte Myome, können eine Fehlgeburt verursachen. Das Risiko einer Fehlgeburt, einer peripartalen Blutung, einer Frühgeburt oder einer Plazenta praevia ist bei Vorliegen von Myomen erhöht [90]. Uterusmyome sind gutartige Tumore, die von der glatten Muskulatur der Gebärmutter ausgehen. Tritt eine Vielzahl von Myomen auf, spricht man von einem Uterus myomatosus, der durch eine Vergrößerung des Uterus auffällt [91].

Wenn der Abort auf die Zervix zurückzuführen ist, liegt meist eine Zervixinsuffizienz vor, die durch Verletzungen oder Bindegewebsschwäche verursacht werden kann. Auch eine Entzündung der Zervix kann zu einem Abort führen. Bei einer endokrinen Störung kann sich eine Endometriuminsuffizienz entwickeln. Auch Entzündungen des Endometriums können zu einem Abort führen. Mögliche extragenitale Faktoren sind beispielsweise ein Typ-2 Diabetes, Hyperthyreose oder auch Tetanie [84].

Eine virus- oder bakterienbedingte Infektion kann ebenfalls ein Auslöser sein. Dabei kommen unter anderem Herpes-Simplex-Viren, Zytomegalie-Viren, Chlamydien oder Streptokokken in Betracht. Weitere Ursachen können Traumen, wie stumpfe oder spitze Bauchtraumen, oder systemische Ursachen, wie Fieber, sein. Fieber kann durch eine hypermobile Lage des Fötus zur Abstoßung führen [92]. Ebenso sind externe Einflüsse wie bestimmte Krankheiten, Medikamente oder die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung möglich [84,87].

1.2.2.2. Fetale Ursachen

Die häufigste Ursache für einen Schwangerschaftsabbruch, vor allem im ersten Trimester, ist eine Chromosomenaberration [93]. Diese Aberration ist mit einer Häufigkeit von 50-70% am weitesten verbreitet [84]. Im zweiten Trimester sinkt die Häufigkeit auf 20% [92].

Eine Aberration bezeichnet eine Veränderung in der Anzahl oder Struktur der Chromosomen. Ursache für diese Veränderungen sind exogene Einflüsse wie Infektionen, Chemikalien oder auch ionisierende Strahlen. Ein höheres maternales Alter kann ebenfalls Auswirkungen auf chromosomale Aberrationen haben. Ein konkretes Beispiel hierfür ist die Trisomie 21, die vermehrt mit einem höheren Alter der Mutter einhergeht. In vielen Fällen bleibt jedoch die Ursache unklar [94].

Oftmals wird die Schwangerschaft nicht einmal bemerkt, da es bereits in einem sehr frühen Stadium zu einem Entwicklungsstopp kommt, den die Schwangere als verzögerte oder ausgefallene Periode interpretiert [95].

1.2.2.3. Iatrogene Ursachen

Eine Schwangerschaft beeinflusst ebenfalls die Pharmakokinetik von Medikamenten. Ein gesteigertes Plasmavolumen von bis zu 50%, gesteigerte Herzleistung und eine höhere glomeruläre Filtrationsrate führen zu niedrigeren Arzneimittelspiegeln im Vergleich zu einer nicht schwangeren Frau. Ein Anstieg des Körperfettanteils während der Schwangerschaft erhöht das Verteilungsvolumen fettlöslicher Arzneimittel. Protein-gebundene Substanzen wie Antiepileptika werden aufgrund der verringerten Plasmaalbumin-Konzentration ebenfalls stärker im Körper verteilt. Ungebundene Arzneimittel werden jedoch vermehrt über die Leber oder die Nieren ausgeschieden. Auch Eisen- und Vitaminpräparate, die während der Schwangerschaft häufig eingenommen werden, können Arzneimittel verstärkt an sich binden und somit inaktivieren [96].

Ein erhöhter Spiegel an Östrogen und Progesteron beeinflusst die Aktivität der Leberenzyme und kann ebenso zu einer reduzierten Ausscheidung führen. Für eine Wirkung auf den Fetus muss das Arzneimittel jedoch plazentar übertragbar sein, was nur möglich ist, wenn der Wirkstoff ungebunden ist. Die Diffusion wird durch Faktoren wie die Proteinbindung, den

pH-Wert, die Lipidlöslichkeit oder das Molekulargewicht beeinflusst [97]. So können leicht basische Wirkstoffe, mäßig lipidlösliche Wirkstoffe oder Arzneimittel mit niedrigem Molekulargewicht die Plazenta einfacher durchdringen. Arzneimittel können den Fetus beeinträchtigen, indem sie seine Entwicklung beeinflussen oder über die Plazenta eine verminderte Versorgung bewirken. Eine Wirkung auf den Uterus ist ebenfalls möglich, die zu Kontraktionen führen und den Fetus verletzen könnte [96].

1.2.3. Formen

Die verschiedenen Formen des Aborts werden in Abbildung 5 dargestellt und in den folgenden Kapiteln beschrieben.

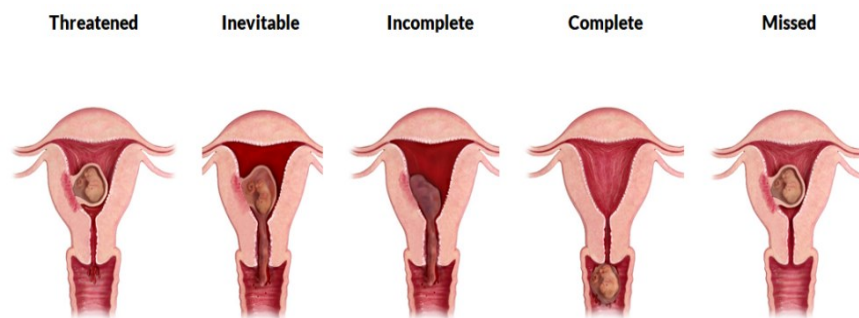


Abbildung 5: Formen des Aborts [98]

1.2.3.1. Abortus Imminens

„Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert einen drohenden Abort als schwangerschaftsbedingten blutigen Vaginalausfluss oder offene Blutungen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft ohne Zervixerweiterung.“ Die Schwangerschaft ist noch intakt [[99]. Etwa ein Viertel aller schwangeren Frauen berichtet über vaginale Blutungen insbesondere im ersten Trimester, von denen 50 % eine Fehlgeburt erleiden [100].

Sonographische Untersuchungen zeigen einen vitalen Fetus, häufig begleitet von einer Herzaktivität [99]. Bei vorhandenen Herzaktivitäten wird in 90 % der Fälle von einem

günstigen Verlauf der Schwangerschaft ausgegangen [101,102]. Die Cervix uteri ist intakt und der Muttermund geschlossen [100].

Mögliche Symptome sind ausschließlich vaginale Blutungen in leichter bis mittelstarker Ausprägung, Unterleibsschmerzen, oder eine Kombination beider Symptome. Die Unterleibsschmerzen können von Frauen als intermittierende Krämpfe, suprapubische Schmerzen, Druck im Becken oder auch als untere Rückenschmerzen empfunden werden. In der Regel bemerken Frauen zuerst die vaginale Blutung und erst Stunden bis Tage später treten die Unterleibbeschwerden auf. Wenn es bereits in einer vorherigen Schwangerschaft zu vaginalen Blutungen gekommen ist, ist das Risiko für eine Folgeschwangerschaft ebenfalls erhöht, was indirekt auch das Abortrisiko erhöhen kann [100].

Als Therapie wird Bettruhe und körperliche Schonung empfohlen. Auf Medikamente kann meist verzichtet werden [99]. Sollten Medikamente notwendig sein, empfiehlt man Progesteron, Dihydrogesteron oder hCG, um die Rate an Abbrüchen im weiteren Verlauf zu senken [101].

1.2.3.2. Abortus Incipiens

Öffnet sich der Cervixkanal unter wehenartigen Schmerzen bereits, liegt ein Abortus incipiens bzw. beginnender Abort vor [99]. Der Muttermund kann zu Beginn noch geschlossen sein, wird sich jedoch während des Aborts öffnen [92]. Im Vergleich zu einem drohenden Abort sind die vaginalen Blutungen und Schmerzen deutlich stärker [84], die Blutungen werden auch als überperiodenstark bezeichnet [95]. Fetale Vitalitätszeichen, wie eine Herzaktion, können noch vorhanden sein oder bereits fehlen. Es treten irreversible Schwangerschaftsstörungen auf [84], woraufhin die Schwangerschaft nicht mehr intakt ist [95,99]. Eine Fehlgeburt ist unvermeidbar [102].

Bei einer vaginalen Untersuchung kann in der Regel Abortgewebe im Cervixkanal getastet werden [84]. Der Uterus weist in der Regel eine normale Größe oder eine leichte Verkleinerung auf, während die Uterusmuskulatur kontrahiert ist und das hCG bereits etwas erniedrigt sein kann [103].

Da der Abortus incipiens oft in einen Abortus incompletus bzw. completus übergeht, ist ein Schwangerschaftserhalt nicht mehr indiziert. Diese Form des Abbruchs wird mit einer Abortkürettage behandelt, einer operativen Entleerung des Uterus [84].

1.2.3.3. Abortus Incompletus

Werden Teile des Schwangerschaftsgewebes ausgestoßen, bleiben jedoch Rückstände im Cavum uteri zurück, spricht man von einem unvollständigen Abort. In diesem Zustand ist die Schwangerschaft nicht mehr intakt [99].

Meist wird der Embryo ausgestoßen und Plazentaresten verbleiben im Uterus. Das Zurückbleiben der Plazenta lässt sich durch die Unreife des Endometriums bis zur 24. Schwangerschaftswoche erklären [84]. Der Muttermund bleibt dabei geöffnet. Es kommt zu anhaltenden und starken Blutungen zwischen den Menstruationszyklen, die häufig von starken Schmerzen begleitet werden [92,99]. Insbesondere wenn Reste der Plazenta im Uterus verbleiben, steigt das Risiko für starke Blutungen, Infektionen oder bösartige Veränderungen [84]. Es kann zu Plazentapolypen oder einem Chorionkarzinom kommen [103].

Bei der klinischen Untersuchung kann ein kleiner, zusammengezogener Uterus und ein geöffneter Gebärmutterhals festgestellt werden [101]. Abortgewebe kann im Cervixkanal oder in der Vagina sichtbar werden [84].

Bei einem Abortus incompletus kann eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Die meisten Frauen stoßen die Schwangerschaftsreste von selbst aus. Oxytocin wird häufig zur Unterstützung der Ausstoßung und zur Begrenzung der Blutung und Misoprostol zur Kontraktion des Uterus eingesetzt [104]. Wenn die medikamentöse Unterstützung nicht ausreicht, wird eine Kürettage empfohlen [84]. Die Vorhersage ist mit einer Erfolgsrate von 82-96% sehr präzise. In den meisten Fällen wird die Fruchtbarkeit nicht beeinträchtigt [104].

1.2.3.4. Abortus Completus

Beim vollständigen Abort wird das Schwangerschaftsgewebe vollständig aus dem Uterus ausgestoßen [84]. In diesem Fall ist die Schwangerschaft nicht mehr intakt [99] und es verbleiben keine Überreste in der Gebärmutter. Auch im Ultraschallbild ist ein leerer Uterus erkennbar [96].

Ein weiteres Anzeichen für eine vollständige Ausstoßung ist das Abklingen der vaginalen Blutung und Unterbauchschmerzen. Zwar kann der Muttermund zu Beginn geöffnet sein, verschließt sich in der Folge jedoch wieder [93].

Im Falle eines sistierenden Blutflusses, einer vollständig ausgestoßenen Plazenta und einem sich zurückbildenden Uterus kann auf eine Nachtastung mittels Kürettage gegebenenfalls verzichtet werden [84]. Dies ist jedoch nur selten der Fall, daher wird bei Verdacht auf einen Abortus completus in der Regel eine Kürettage durchgeführt [86].

1.2.3.5. Missed Abortion

Falls eine Frucht im Uterus abstirbt, jedoch nicht ausgestoßen wird, wird dies als verhaltener Abort oder missed Abortion bezeichnet [84,86]. Je nach Dauer der Verweildauer ist das Schwangerschaftsgewebe als dunkelrote Blutmole oder bei längerem Verbleib als lehmfarbene Fleischmole erkennbar [86]. Im Ultraschall ist ein nicht vitaler Fetus und eine Fruchthöhle zu erkennen [101]. Oftmals ist der Fötus in der aktuellen Schwangerschaftswoche zu klein, was auf einen verhaltenen Abort hinweisen kann [95]. Der Uterus ist ebenfalls für die entsprechende Schwangerschaftswoche zu klein. Bei Stoßpalpationen bewegt sich der Fötus passiv entsprechend dem Fruchtwasser. Der Zervixkanal ist verschlossen und die Zervix zeigt eine feste Konsistenz [101].

Symptome wie Blutungen oder Gewebeabgänge werden oft nicht bemerkt [84,99]. In einigen Fällen tritt eine bräunliche Schmierblutung auf [103]. Beschwerden wie Übelkeit oder Brustspannen lassen nach [84].

Bei asymptomatischen Frauen stehen drei Behandlungsoptionen zur Verfügung. Eine konservative Methode ist das abwartende Management. Alternativ kann eine

medikamentöse Induktion mittels Prostaglandinen durchgeführt werden. Falls dies nicht den erwünschten Erfolg bringt, ist eine Saugkürettage indiziert. Zunächst wird versucht, eine Kürettage zu vermeiden, um Verletzungen der Gebärmutter oder das Asherman-Syndrom zu verhindern [105].

1.2.3.6. Abortus Febrilis

Der Abortus febrilis ist eine Komplikation, die im Zusammenhang mit einem Abortgeschehen auftritt [92]. Häufig geht diesem ein Abortus incipiens oder incompletus voraus [101]. Diese Komplikation tritt typischerweise nach unsachgemäß durchgeführten instrumentellen Ausräumungen bei einem Schwangerschaftsabbruch auf [84], kann aber auch bei illegalen Abtreibungen auftreten [92].

Es kommt zu einer Infektion mit aufsteigenden Erregern wie Staphylokokken, Streptokokken, E.coli oder Clostridium perfringens. Zu Beginn ist der fieberhafte Abort auf das Endometrium des Uterus beschränkt. Symptome wie Fieber über 38°C sind hier üblich [84]. Die meisten Patientinnen haben zudem eine Leukozytose sowie erhöhte Entzündungszeichen (BSG und CRP) [101].

Im Stadium der Endometritis treten aufgrund der Entzündung häufig auch vaginale Blutungen oder Unterbauchschmerzen auf [84]. Wenn die Infektion auf die Adnexe und das Myometrium übergreift, spricht man von einem komplizierten febrilen Abort [92].

Wenn die Infektion aufgrund von Endotoxinen des Erregers über den mütterlichen Kreislauf ausbreitet, besteht das Risiko einer Sepsis. Zusätzlich zur Sepsis können eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und ein Multiorganversagen auftreten. Dabei tritt eine Temperaturerhöhung auf über 39°C auf, begleitet von Schüttelfrost, eitrigem Ausfluss und Fruchtwasser, sowie Schocksymptomen und Bewusstseinstörung. Zur Fiebersenkung werden beim fieberhaften Abort zunächst Antibiotika eingesetzt. Erst nachfolgend wird eine Kürettage durchgeführt. Zur Vermeidung der disseminierten intravasalen Gerinnung kann unter Beobachtung von Vitalparametern und Gerinnungsfaktoren präventiv Heparin verabreicht werden [84].

1.2.3.7. Abortus Habitualis

Es existieren unterschiedliche Definitionen des habituellen Abortes. Gemäß Lasch und Fillenberg liegt ein habitueller Abort vor, wenn eine Frau mindestens drei aufeinanderfolgende Abortereignisse hatte [99]. Nach den Kriterien der WHO spricht man von einem habituellen Abort, wenn es zu drei oder mehr aufeinanderfolgenden Abortschwangerschaften vor der 20. Schwangerschaftswoche kommt [103]. In den USA wird bereits bei zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Fehlgeburten von einem habituellen Ereignis gesprochen [106]. Die ESHRE Leitlinien von 2017 definieren einen habituellen Abort als den Verlust von zwei oder mehr Schwangerschaften [107].

Bei der primären Form, hatte die Frau noch keine Lebendgeburt, bei der sekundären Form wurde bereits ein Kind geboren. In 50% der Fälle ist die genaue Ursache unbekannt [106]. Ist eine Ursache erkennbar, handelt es sich in den meisten Fällen um eine genetische Veranlagung. Strukturelle oder numerische Aberrationen stellen hierbei die häufigste Ursache dar [84]. Die Häufigkeit genetischer Ursachen nimmt mit dem Alter der Mutter zu [103]. Weitere mögliche Ursachen sind anatomische Anomalien, wie ein Uterus duplex oder bicornis. Auch ein Uterusseptum kann vermehrt zu einem Abort führen. In 12,6% der Fälle mit mehrfachen Fehlgeburten konnte laut einer Studie von Grimbizis et al. eine angeborene Uterusanomalie nachgewiesen werden [108]. Auch erworbene Anomalien wie Myome oder Polypen erhöhen das Fehlgeburtsrisiko. Ebenso sind Umweltfaktoren wie Nikotin, Koffein und das Körpergewicht zu berücksichtigen [106]. Ein hohes Stresslevel kann ebenfalls das Risiko einer Fehlgeburt erhöhen [109]. Wenn eine Frau bereits drei Fehlgeburten erlitten hat, liegt das Risiko einer erneuten Fehlgeburt bei 50% [99].

Auch das PCOS wird häufig als Risikofaktor für den habituellen Abort angesehen [99,102,103]. Die Studie von Wang et al. zeigte jedoch, dass unter Berücksichtigung von Faktoren wie Adipositas die Auswirkungen des PCOS-Status auf habituelle Aborte auf ein nicht signifikantes Niveau reduziert werden [110]. Die Prävalenz von PCOS-Patientinnen mit wiederholtem Abort ist ähnlich hoch wie in der Allgemeinbevölkerung [108].

2. Material & Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von insgesamt 506 Frauen erfasst, die im Zeitraum zwischen 2012 und 2015 eine Untersuchung an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Univ. Klinikum LKH-Graz in Anspruch genommen und ebenso dort entbunden haben.

Von diesen Frauen waren 98 mit dem PCOS diagnostiziert worden, während 408 Frauen keine Diagnose für diese Erkrankung aufwiesen. Aufgrund unvollständiger Daten wurden fünf Frauen von der Studie ausgeschlossen. 98 Frauen mit und 403 Frauen ohne PCOS erfüllten somit die Einschlusskriterien und wurden in die Datenanalyse eingeschlossen.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz liegt vor (EK-Nummer: 24-179ex11/12).

2.2. Definition von PCOS

Definiert wurde das PCOS in dieser Studie nach den Rotterdam Kriterien aus dem Jahr 2003. Zur Feststellung eines PCOS müssen zwei der drei genannten Kriterien erfüllt sein.

- Oligo-/Anovulatorische Zyklen
- polyzystische Ovarien im Ultraschall
- klinische und/oder biochemische Zeichen einer Hyperandrogenämie

2.3. Einschlusskriterien

- Frauen im geschlechtsreifen Alter von 18 Jahren bis zum Ende der reproduktiven Phase
- Frauen mit PCOS gemäß den Rotterdam Kriterien von 2003
- Schwangerschaft innerhalb des festgelegten Zeitraums
- Geburt innerhalb des festgelegten Zeitraums
- Geburt an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Univ. Klinikum LKH-Graz
- Vollständige Dokumentation

2.4. Ausschlusskriterien

- fehlende Informationen bezüglich Schwangerschaft oder Geburt
- eine Schwangerschaft oder einer Geburt außerhalb des Zeitraums bzw. Klinikums
- fehlende Daten für die Diagnose PCOS laut Rotterdam Kriterien von 2003

2.5. Datenerfassung

Die Informationen wurden aus einer passwortgeschützten Datenbank bzw. einer Excel-Tabelle der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Univ. Klinikum LKH-Graz erhoben. Zur Verifikation und Ergänzung der Daten wurden open-MEDOCS (Steiermärkisches medizinisch-pflegerisches Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk) und PIA/ViewPoint (Schwangerschafts- und Geburtendokumentationsprogramm) herangezogen.

Die Daten wurden stets vertraulich behandelt und ausschließlich auf der Universitätsklinik verarbeitet.

2.6. Datenerhebung

Zur Person:

- Alter zum Zeitpunkt der Geburt
- Gewicht und BMI
- Begleiterkrankungen (Insulinstoffwechselstörung, arterielle Hypertonie, Adipositas, Hypothyreose)

zum PCOS:

- PCOS-Phänotyp
- sonographischer Befund der Ovarien
- Zyklusregelmäßigkeit
- Symptome des Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Akne und Alopezie)

Zur Schwangerschaft und Geburt:

- Anzahl der Schwangerschaften (Gravidität)
- Anzahl der Geburten (Parität)
- Anzahl der Aborte

2.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv. Für die Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS, sowie Microsoft Excel verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientinnenkollektiv

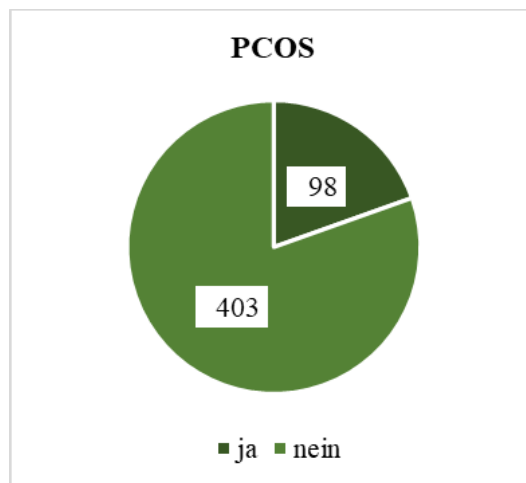


Abbildung 6: Patientinnenkollektiv

Es wurden die Daten von 98 PCOS-Patientinnen und 403 Patientinnen ohne PCOS untersucht (siehe Abbildung 6).

3.2. Alter

Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit PCOS betrug 30,4 Jahre. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Untersuchung 21 und die älteste 43 Jahre alt.

Im Vergleich dazu betrug das Durchschnittsalter der Frauen ohne PCOS 30,5 Jahre. Die jüngste Frau war bei der Entbindung 18 Jahre alt, während die älteste 44 Jahre alt war. Die Altersverteilung ist in Tabelle 1 detailliert dargestellt, wobei verschiedene Altersgruppen gebildet wurden.

Bei einer Betrachtung von Tabelle 1 und Abbildung 7 wird deutlich, dass Frauen in der Gruppe mit PCOS im Alter von 25-29 Jahren sowie im Alter von 30-34 Jahren häufiger schwanger waren als in der Gruppe ohne PCOS.

Die anderen Altersgruppen zeigen ähnliche Ergebnisse. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Geburt war in beiden Gruppen nahezu ident.

| Altersverteilung | Frauen mit PCOS | Frauen ohne PCOS | Gesamt |
|------------------|-----------------|------------------|--------|
| <20 | 0,0% (n=0) | 1,5% (n=6) | 6 |
| 20-24 | 7,1% (n=7) | 11,4% (n=46) | 53 |
| 25-29 | 36,7% (n=36) | 31,3% (n=126) | 162 |
| 30-34 | 36,7% (n=36) | 33,3% (n=134) | 170 |
| 35-39 | 16,3% (n=16) | 17,6% (n=71) | 87 |
| ≥40 | 3,1% (n=3) | 5,0% (n=20) | 23 |

Tabelle 1: Altersverteilung im Kollektiv

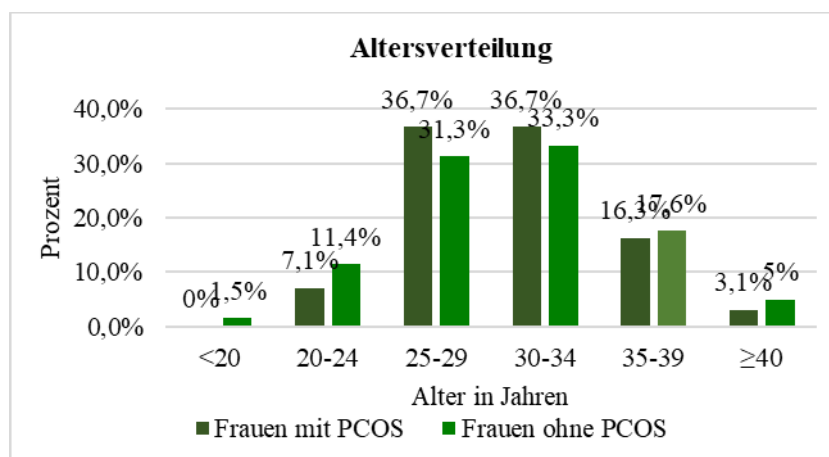


Abbildung 7: Verteilung des Alters im Kollektiv

3.3. Body Mass Index (BMI)

Der durchschnittliche BMI der Frauen mit PCOS betrug 29,5 kg/m², wobei das Minimum 20,5 kg/m² und das Maximum 44,0 kg/m² betrug. Im Durchschnitt hatten Frauen ohne PCOS mit 28,8 kg/m² einen etwas niedrigeren BMI als Frauen mit PCOS, wobei das Minimum bei 19,2 kg/m² und das Maximum bei 51,5 kg/m² lag.

Die Daten zeigen, dass Frauen mit PCOS vor allem in den höheren BMI-Klassen signifikant höhere Prozentsätze aufwiesen als Frauen ohne PCOS, wie aus Tabelle 2 und Abbildung 8 ersichtlich ist.

| BMI-Verteilung in kg/m ² | Frauen mit PCOS | Frauen ohne PCOS | Gesamt |
|-------------------------------------|-----------------|------------------|--------|
| 18,5-24,9 | 23,5% (n=23) | 20,6% (n=83) | 106 |
| 25-29,9 | 38,8% (n=38) | 46,2% (n=186) | 224 |
| 30-34,9 | 18,4% (n=18) | 22,8% (n=92) | 110 |
| 35-39,9 | 11,2% (n=11) | 7,2% (n=29) | 40 |
| ≥40 | 8,2% (n=8) | 3,2% (n=13) | 21 |

Tabelle 2: BMI-Verteilung im Kollektiv

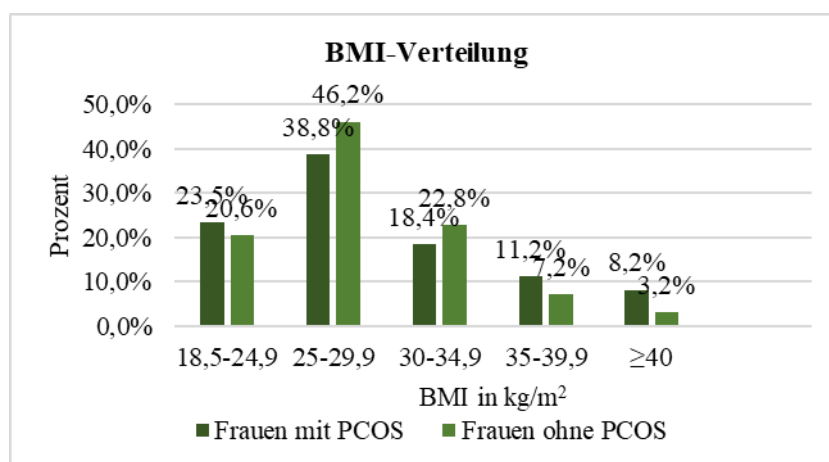


Abbildung 8: Verteilung des BMI im Kollektiv

3.4. Schwangerschaften

Frauen mit PCOS hatten eine Schwangerschaftsrate von 53,1%, während Frauen ohne PCOS in 49,4% schwanger wurden. Das entspricht einem Unterschied von 3,7%. Bei zwei Schwangerschaften betrug der Anteil der Frauen mit PCOS 28,6% und der Anteil der Frauen ohne PCOS 34,2% (siehe Tabelle 3 und Abbildung 9).

| Schwangerschaften | Frauen mit PCOS | Frauen ohne PCOS | Gesamt |
|-------------------|-----------------|------------------|--------|
| 1 | 53,1% (n=52) | 49,3% (n=199) | 251 |
| 2 | 27,6% (n=27) | 34,4% (n=139) | 166 |
| 3 | 12,2% (n=12) | 10,4% (n=42) | 54 |
| 4 | 5,1% (n=5) | 3,2% (n=13) | 18 |
| 5 | 1,0% (n=1) | 1,2% (n=5) | 6 |
| 6 | 0,0% (n=0) | 1,0% (n=4) | 4 |
| 7 | 0,0% (n=0) | 0,2% (n=1) | 1 |
| 10 | 0,0% (n=0) | 0,2% (n=1) | 1 |

Tabelle 3: Schwangerschaften im Kollektiv

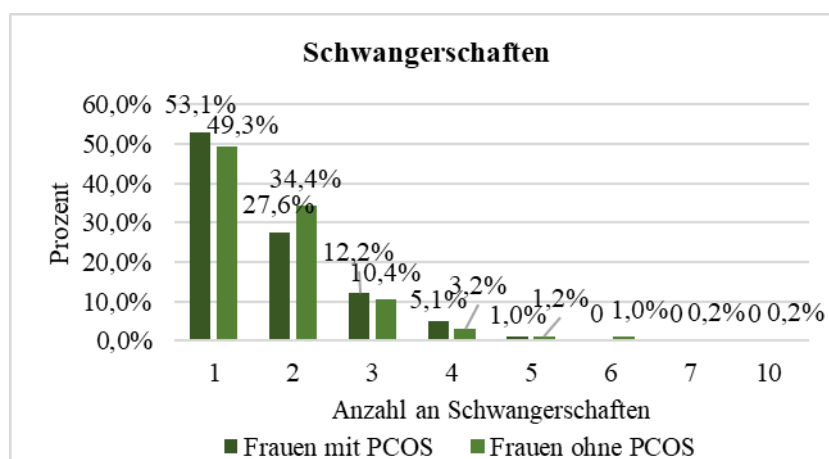


Abbildung 9: Verteilung der Schwangerschaften im Kollektiv

3.5. Aborte

Frauen mit PCOS zeigten bei 68,4% der Fälle keinen Abort, während Frauen ohne PCOS bei 78,7% keinen Abort hatten. Dies wird auch in den anderen Gruppen deutlich. Frauen mit PCOS wiesen in jeder Gruppe einen höheren Prozentsatz auf als Frauen ohne diesem Syndrom (siehe Tabelle 4 und Abbildung 10).

| Abortanzahl | Frauen mit PCOS | Frauen ohne PCOS | Gesamt |
|-------------|-----------------|------------------|--------|
| 0 | 68,4% (n=67) | 78,7% (n=317) | 384 |
| 1 | 21,4% (n=21) | 16,9% (n=68) | 89 |
| 2 | 6,1% (n=6) | 3,5% (n=14) | 20 |
| 3 | 3,1% (n=3) | 0,7% (n=3) | 6 |
| 4 | 1,0% (n=1) | 0,0% (n=0) | 1 |
| 5 | 0,0% (n=0) | 0,2% (n=1) | 1 |

Tabelle 4: Aborte im Kollektiv

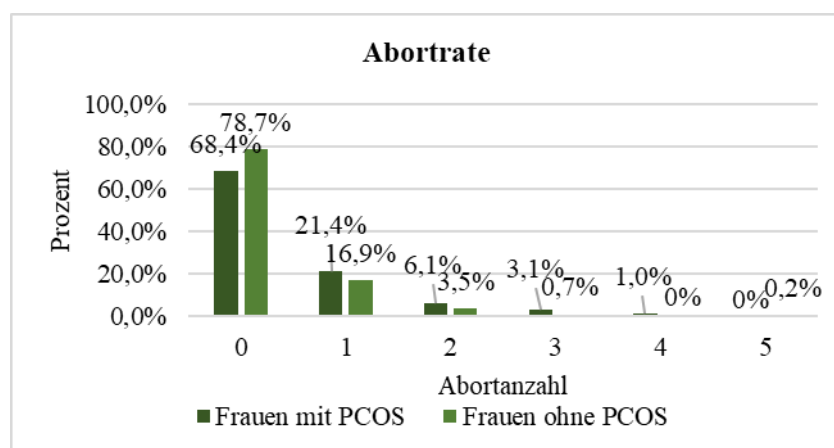


Abbildung 10: Verteilung der Aborte im Kollektiv

3.6. Komorbiditäten

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen den Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS hinsichtlich des Auftretens verschiedener Begleiterkrankungen. Dabei wurden Vorstufen und Formen eines Typ-2 Diabetes, Übergewicht, arterielle Hypertonie und Hypothyreose untersucht. Bei der PCOS-Gruppe litten 16,3% der Frauen an einer Insulinstoffwechselstörung, wohingegen 6,0% der Frauen ohne PCOS eine Störung aufwiesen (Abbildung 11). Der Typ-2 Diabetes wurde hierbei zusätzlich in vier Formen, inklusive Vorstufen, unterteilt und analysiert (siehe Abbildung 12). In allen 4 Abbildungen wird ersichtlich, dass Frauen mit PCOS häufiger an diesen Erkrankungen erkrankten als Frauen ohne PCOS (siehe Abbildung 12-15).

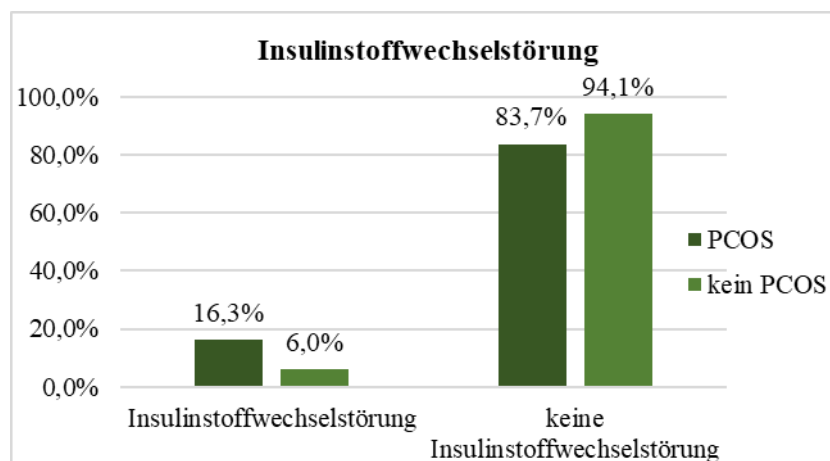


Abbildung 11: Verteilung der Insulinstoffwechselstörungen im Kollektiv

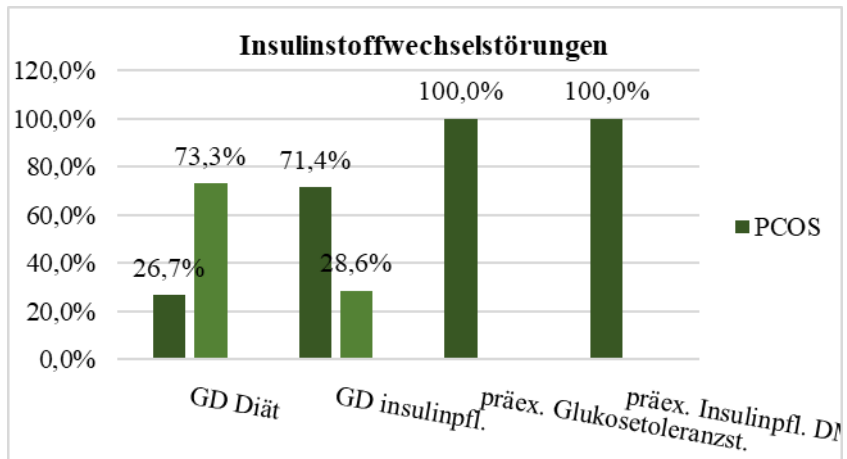


Abbildung 12: detaillierte Verteilung der Insulinstoffwechselstörungen im Kollektiv

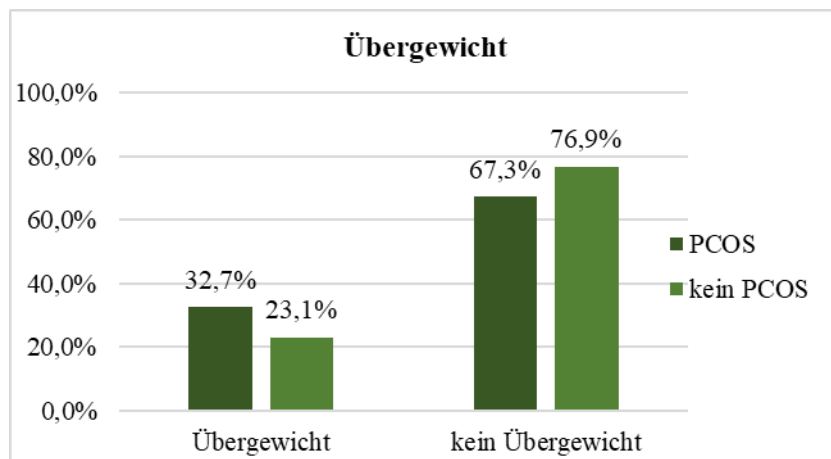


Abbildung 13: Verteilung von Übergewicht im Kollektiv

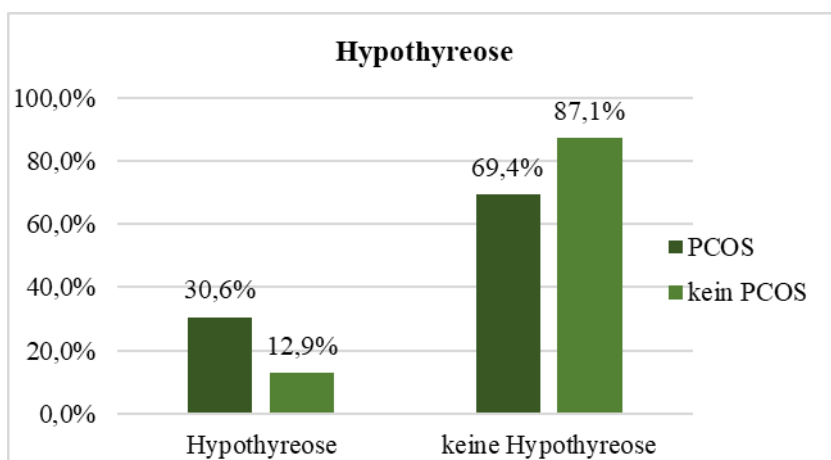


Abbildung 14: prozentuelle Verteilung einer Hypothyreose im Kollektiv

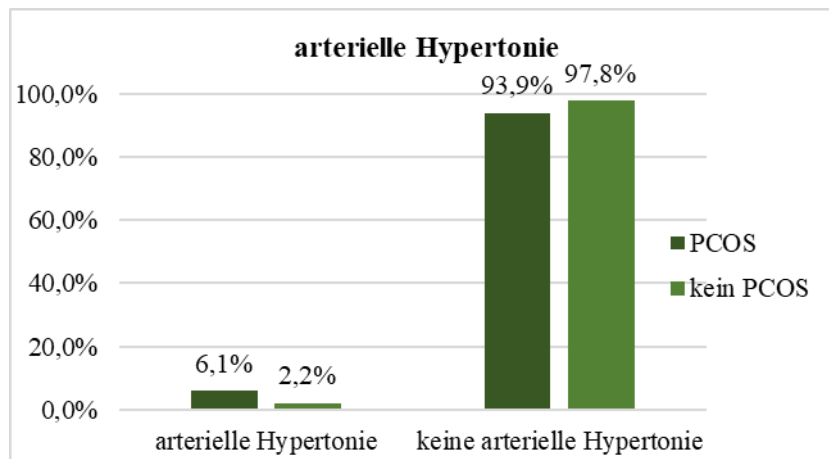


Abbildung 15: prozentuelle Verteilung einer arteriellen Hypertonie im Kollektiv

3.7. Phänotypen des PCOS

3.7.1. Prozentuelle Verteilung

Phänotyp A war mit 50% (49 Frauen) am häufigsten vertreten, gefolgt von Phänotyp B mit 29 (29,6%), C mit 11 (11,2%) und D mit 9 (9,2%) (siehe Tabelle 5 und Abbildung 16).

| Phänotyp | Prozent | Anzahl |
|----------|---------|--------|
| A | 50,0% | 49 |
| B | 29,6% | 29 |
| C | 11,2% | 11 |
| D | 9,2% | 9 |

Tabelle 5: PCOS-Phänotypen

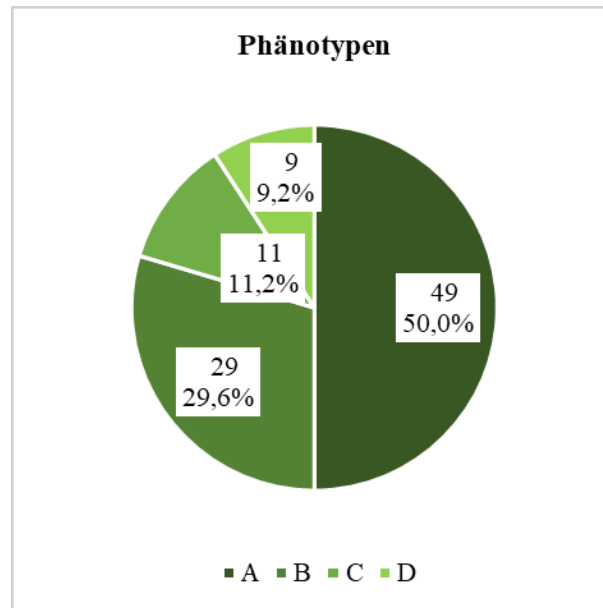


Abbildung 16: graphische Darstellung der PCOS-Phänotypen

3.7.2. Alter, BMI und Gravidität

Um den Einfluss der Phänotypen besser zu untersuchen, wurden Alter, BMI und Anzahl an Schwangerschaften erhoben.

Das Durchschnittsalter unterschied sich zwischen den Phänotypen nicht signifikant und lag zwischen 30,1 und 31,9 Jahren.

Frauen mit Phänotyp D wiesen mit einem BMI von 28,8 kg/m² den niedrigsten Wert auf, gefolgt von A mit 28,9 kg/m², B mit 30,4 kg/m² und C mit 30,6 kg/m² an letzter Stelle (siehe Abbildung 17).

Auch bei der Anzahl der Schwangerschaften war der Phänotyp D am häufigsten vertreten. Danach folgen die Phänotypen C, B und A mit der geringsten durchschnittlichen Anzahl an Schwangerschaften (siehe Abbildung 18).

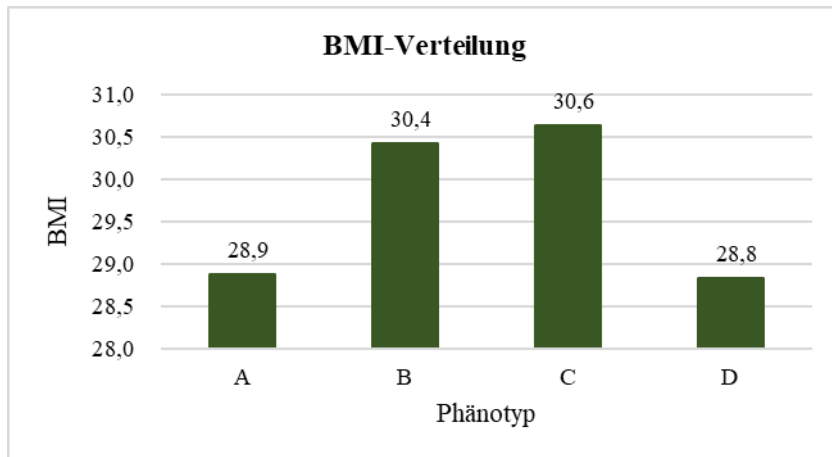


Abbildung 17: BMI-Verteilung in Abhängigkeit des Phänotyps

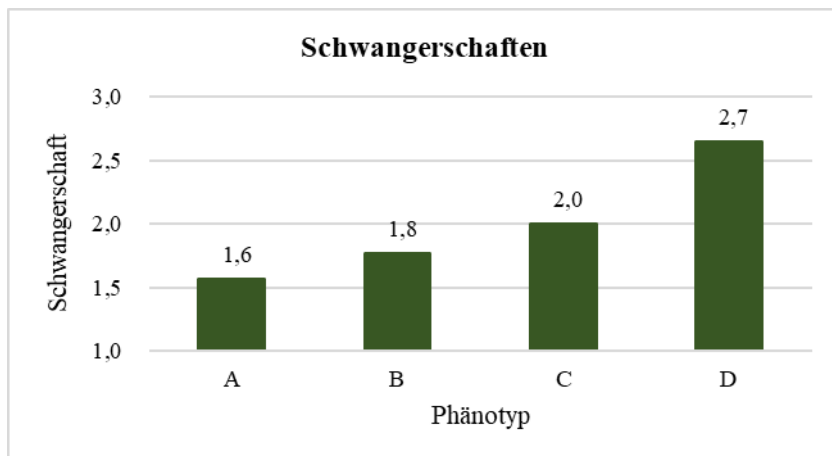


Abbildung 18: Schwangerschaften in Abhängigkeit des Phänotyps

3.7.3. Komorbiditäten

Um den Zusammenhang der Phänotypen und Begleiterkrankungen bezogen auf die Anzahl an Aborten darzustellen wurde das Vorhandensein von Begleiterkrankungen bei den verschiedenen Phänotypen untersucht.

3.7.3.1. Diabetes Mellitus/Gestationsdiabetes/Glukosetoleranzstörung

Bei 22,4% (n=11) der Patientinnen mit Phänotyp A, bei 10,3% (n=3) der Patientinnen mit Phänotyp B und bei 0% (n=0) der Patientinnen mit Phänotyp C wurde eine Störung im Insulinstoffwechsel festgestellt. Patientinnen mit Phänotyp D wiesen eine Prävalenz von 22,2% (n=2) auf. Einbezogen wurden der präexistente insulinpflichtige Typ-2 Diabetes, diätpflichtiger Gestationsdiabetes, insulinpflichtiger Gestationsdiabetes sowie präexistente Glukosetoleranzstörung. In Abbildung 19 wird die numerische Verteilung der Stoffwechselstörung hinsichtlich der Phänotypen ersichtlich.

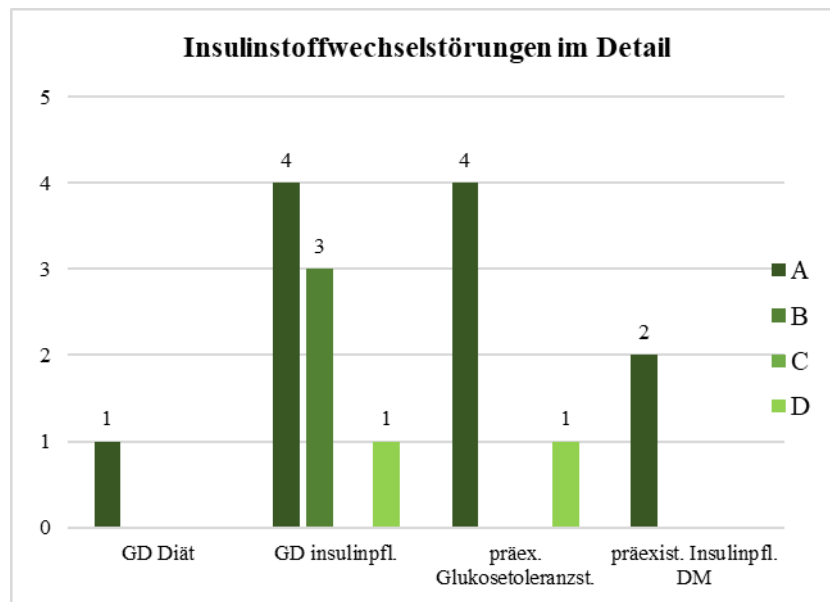


Abbildung 19: Verteilung einer Insulinstoffwechselstörung in Abhängigkeit des Phänotyps

3.7.3.2. Hypothyreose

Eine Hypothyreose zeigte sich bei 36,7% (n=18) der Frauen mit einem Phänotyp A, bei 13,8% (n=4) mit einem Phänotyp B, bei 36,4% (n=4) mit einem Phänotyp C und bei 44,4% (n=4) der Frauen mit einem Phänotyp D.

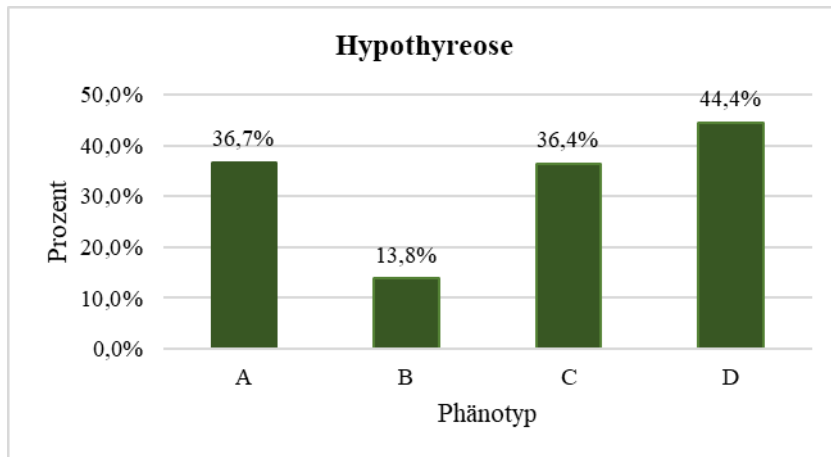


Abbildung 20: Verteilung einer Hypothyreose in Abhängigkeit des Phänotyps

3.7.3.3. Arterielle Hypertonie

8,2% (n=4) der Frauen mit Phänotyp A, 0,0% (n=0) mit Phänotyp B, 9,1% (n=1) mit Phänotyp C und 11,1% (n=1) mit Phänotyp D wiesen eine arterielle Hypertonie auf.

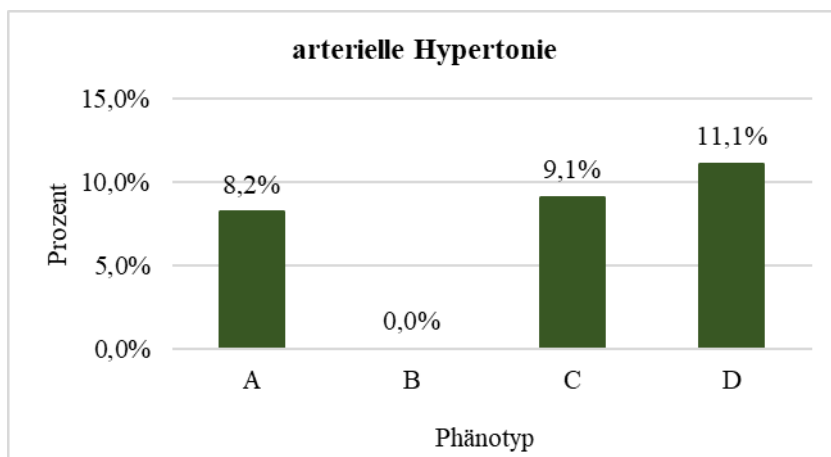


Abbildung 21: Verteilung einer arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit des Phänotyps

3.7.3.4. Abortrate

Wie aus Abbildung 22 hervorgeht, hatten Frauen mit dem Phänotyp D die höchste Abortrate. Von 9 Frauen mit diesem Phänotyp erlitten 5 einen Abort (55,6%). Danach folgten Frauen mit Phänotyp C, von denen 5 von 11 Frauen einen Abort erlitten (45,5%). Bei Phänotyp B lag die Rate bei 8 von 29 Frauen (27,6%), während bei Phänotyp A, mit der prozentuell geringsten Rate, 13 von 49 Frauen betroffen waren (26,5%).

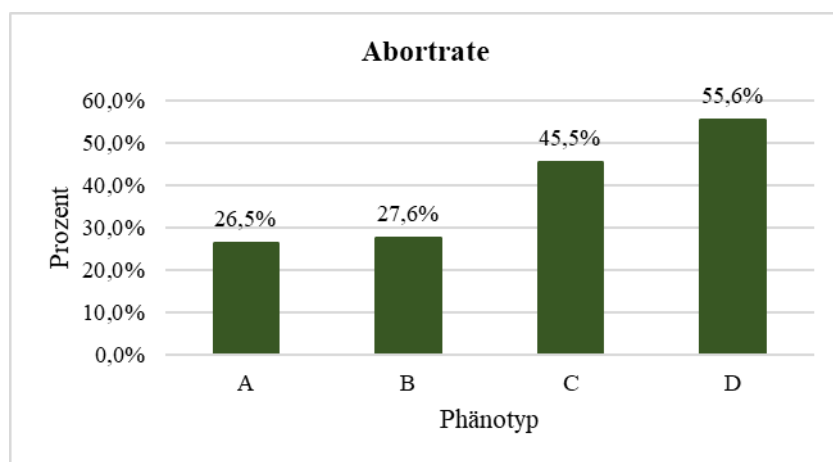


Abbildung 22: Verteilung der Aborte in Abhängigkeit des Phänotyps

3.7.4. Einfluss des Phänotyps auf die Koexistenz von Komorbiditäten und Aborten

| Phänotyp | Abortanzahl | Abort + arterielle Hypertonie |
|----------|-------------|-------------------------------|
| A | 13 | 23,1% (n=3) |
| B | 8 | 0,0% (n=0) |
| C | 5 | 0,0% (n=0) |
| D | 5 | 0,0% (n=0) |

Tabelle 6: arterielle Hypertonie kombiniert mit Aborten in Abhängigkeit des Phänotyps

Die Tabelle 6 veranschaulicht, dass ein Abort bei Frauen mit arterieller Hypertonie ausschließlich beim Phänotyp A vorkam. Phänotyp C und D wiesen zwar auch eine arterielle Hypertonie auf, jedoch trat diese nicht kombiniert mit einem Abort auf. Prozentuell bedeutet dies, dass von Frauen mit einer arteriellen Hypertonie und Phänotyp A, 23,1% ebenso einen Abort erlitten.

| Phänotyp | Abortanzahl | Abort + Hypothyreose |
|----------|-------------|----------------------|
| A | 13 | 30,8% (n=5) |
| B | 8 | 12,5% (n=1) |
| C | 5 | 40,0% (n=2) |
| D | 5 | 40,0% (n=2) |

Tabelle 7: Hypothyreose kombiniert mit Aborten in Abhängigkeit des Phänotyps

Bei der Hypothyreose erlitt mindestens eine Frau jedes Phänotyps einen Abort. Hier war wiederum Phänotyp A mit 4 Aborten kombiniert mit der Hypothyreose an erster Stelle, gefolgt von C und D mit zwei und B mit einem Abort.

Bei Phänotyp A erlitten 13 Frauen einen Abort. Von diesen hatten 4 Frauen eine Hypothyreose (30,8%) und 9 Frauen einen Abort trotz nicht vorhandener Hypothyreose (69,2%). Bei Phänotyp B hatte von 8 Frauen mit Abort eine Frau zusätzlich eine Hypothyreose (12,5%), bei C von 5 Aborten 2 Frauen (40%) und auch bei D von 5 Aborten 2 Frauen (40%) zusätzlich eine Hypothyreose.

Hier zeigt sich, dass der Typ D prozentuell die höchste Rate dieser Kombination aufwies und auch generell in dieser Gruppe die höchste Rate an Hypothyreosen und Aborten war.

| Phänotyp | Abortanzahl | Abort + Insulinstoffwechselstörung |
|-----------------|--------------------|---|
| A | 13 | 30,8% (n=4) |
| B | 8 | 12,5% (n=1) |
| C | 5 | 0,0% (n=0) |
| D | 5 | 40,0% (n=2) |

Tabelle 8: Insulinstoffwechselstörung kombiniert mit Aborten in Abhängigkeit des Phänotyps

Auch bei Betrachtung der Insulinstoffwechselstörungen kombiniert mit einem Abort wies Phänotyp A mit 4 Aborten die höchste Rate auf. Generell trat ein Diabetes Mellitus/Glukosetoleranzstörung bzw. ein Gestationsdiabetes in diesem Phänotyp am häufigsten auf. Phänotyp A folgten Typ D mit 2, B mit einem und C mit keinem Abort.

Bei Phänotyp A erlitten 13 Frauen einen Abort. Von diesen hatten 4 Frauen eine Insulinstoffwechselstörung (30,8%). Bei Phänotyp B hatte von 8 Frauen mit Abort eine Frau (12,5%), bei C von 5 Aborten keine und bei D von 5 Aborten 2 Frauen (40%) zusätzlich Insulinstoffwechselstörung.

4. Diskussion

Für diese retrospektive Studie wurde der Einfluss von PCOS sowie den damit verbundenen Erkrankungen auf das Schwangerschafts-Outcome bei Patientinnen untersucht, die zwischen 2012 und 2015 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz entbunden haben. Es wurden 98 PCOS-Patientinnen und 403 Patientinnen ohne PCOS herangezogen. Primäre Outcome-Parameter umfassten die Verteilung der PCOS-Phänotypen und ihr Einfluss auf die Abortrate, der Einfluss der Phänotypen auf Komorbiditäten und der Einfluss der Komorbiditäten auf die Abortrate. Sekundäre Outcome-Parameter waren das Alter und der BMI zum Zeitpunkt der Schwangerschaft sowie das Schwangerschafts-Outcome bei PCOS-Patientinnen.

Im analysierten Probandinnenkollektiv betrug das durchschnittliche Alter der PCOS-Patientinnen zum Zeitpunkt der Geburt 30,4 Jahre, während das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe 30,5 Jahre betrug. Hierbei gab es somit keine signifikanten Unterschiede.

Der Body-Mass-Index lag bei den PCOS-Patientinnen im Schnitt bei 29,5 kg/m², während er bei den Kontrollprobandinnen bei 28,8 kg/m² lag. In der vorliegenden Studie fiel auf, dass Adipositas eine häufig auftretende Komorbidität bei PCOS ist und Frauen mit PCOS vor allem in den höheren BMI-Klassen höhere Prozentwerte aufweisen [17].

Melo et al. beschrieben, dass Frauen mit PCOS in 70-80% der Fälle von Subfertilität/Infertilität betroffen sind. In der durchgeführten Studie konnte dieses Ergebnis widerlegt werden [56]. Von den Frauen mit PCOS wurden 53,1 % schwanger, während es bei den Frauen ohne PCOS 49,3 % waren, wobei bei den Frauen ohne PCOS eine höhere Wahrscheinlichkeit bestand, erneut schwanger zu werden. Frauen mit PCOS weisen zwar eine höhere Rate an Schwangerschaften auf, diese sind jedoch vermehrt nicht intakt und somit ist die Abortrate höher als bei der Normalbevölkerung.

Bei 31,6% der Patientinnen kam es zu mindestens einem Abort, während es bei Frauen ohne PCOS mit 21,3% knapp 10% weniger waren. Dies entspricht der Literatur, in der Aborte bei PCOS vermehrt diagnostiziert werden [57, 58].

Komorbiditäten bei PCOS wurden in der Studie ebenfalls untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass Frauen mit PCOS vermehrt von Hypothyreosen, arterieller Hypertonie,

Übergewicht und Formen des Typ-2-Diabetes betroffen sind. Diese Ergebnisse stimmen mit der vorliegenden Literatur überein [17, 47, 51].

Von den untersuchten Frauen waren 50% (n=49) dem Phänotyp A zuzuordnen, gefolgt von B mit 29,6% (n=29), C mit 11,2% (n=11) und D mit 9,2% (n=9).

Gemäß der Studie von Sachdeva et al. ist der am häufigsten vorkommende Phänotyp A mit einem Anteil von 67,7%, gefolgt von C mit 17,7%, B mit 11% und D mit 3,6% [8]. In der durchgeführten Studie war ebenfalls Typ A die häufigste Variante (50%), jedoch folgte B an zweiter (29,6%) und C (11,2%) an dritter Stelle. D befand sich, wie in der Studie von Sachdeva et al., an letzter Position (9,2%). Patientinnen mit dem Phänotyp C zeigen häufig keine Symptome und suchen daher seltener gynäkologische Ambulanzen auf. Dies könnte die Diskrepanz zwischen den beiden Studien erklären [9]. Auch der sozioökonomische Status könnte eine Rolle spielen, insbesondere beim Vorhandensein von Typ C. Eine Erklärung dafür könnte das häufigere Auftreten von Adipositas in sozial benachteiligten Schichten sein. Adipositas kann ursächlich für Anovulation sein. Das vermehrte Vorkommen von einem ovulatorischen PCOS in höheren Schichten [10] könnte durch die starke Verbreitung privater Krankenversicherungen in Österreich erklärt werden. Frauen aus höheren Schichten bevorzugen es vermehrt, ihre Schwangerschaft und Geburt privat betreuen zu lassen. Dies könnte erläutern, wieso in der vorliegenden Studie der Phänotyp C im Vergleich zur Studie von Sachdeva et al. seltener aufgetreten ist.

Auch die Auswirkungen der Phänotypen auf Alter, BMI, Gravidität, Aborte und Komorbiditäten wurden untersucht. Phänotyp D hatte mit einem Durchschnittsalter von 31,9 Jahren das höchste Alter, gefolgt von C mit 31,4, A mit 30,2 und B mit 30,1 Jahren. Jedoch sind diese Unterschiede nicht als signifikant zu werten.

Laut Wang et al. hat das Alter einen starken Einfluss auf das Risiko, eine Fehlgeburt zu erleiden [57]. Frauen mit Phänotyp D hatten in dieser Studie mit einem Durchschnittsalter von 31,9 Jahren das höchste Alter zum Zeitpunkt der Geburt und auch die höchste Fehlgeburtenrate. Diese Korrelation konnte somit bestätigt werden.

Phänotyp C wies beim Body-Mass-Index die höchsten Werte mit 30,6 kg/m² auf, gefolgt von Phänotyp B mit 30,4 kg/m², Phänotyp A mit 28,9 kg/m² und Phänotyp D mit 28,8 kg/m². Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas hängt stark von der Region ab [17].

Frauen mit Phänotyp D hatten im Durchschnitt die höchste Schwangerschaftsrate mit 2,7 Schwangerschaften, gefolgt von Phänotyp C mit durchschnittlich 2,0 Schwangerschaften, Phänotyp B mit 1,8 Schwangerschaften und Phänotyp A mit 1,6 Schwangerschaften. Laut Studien weist der Phänotyp D die geringsten endokrinologischen und metabolischen Dysfunktionen auf, was auch mit einer höheren Anzahl an Schwangerschaften korreliert [12]. Frauen mit Phänotyp A und B, die jeweils einen Hyperandrogenismus und eine ovarielle Dysfunktion aufweisen, wurden in der durchgeführten Studie seltener schwanger als Phänotyp C und D. Eine Kombination des Hyperandrogenismus und der ovariellen Dysfunktion dürfte somit einen starken Einfluss auf die Schwangerschaft haben.

Der Body-Mass-Index beeinflusst die Fertilität von Frauen. Ein hoher BMI führt zu vermehrter Sub- bzw. Infertilität. Frauen mit Phänotyp D wiesen die höchste Schwangerschaftsrate und wiederum den niedrigsten BMI auf. Dies bestätigt die Theorie, welche in der Studie von Fauser et al. aufgestellt wurde, dass Fettleibigkeit eine vermehrte Subfertilität hervorbringt. Die metabolische Situation hat laut der Studie ebenfalls Einfluss auf die Schwangerschaftsrate [46].

Phänotyp A wies die höchste Prävalenz an Insulinstoffwechselstörungen und zudem auch die geringste Anzahl an Schwangerschaften auf. Bei Phänotyp A wurden Insulinstoffwechselstörungen mit einer Häufigkeit von 22,5% am häufigsten festgestellt. Typ B hatte 10,3%, D 22,2% und C 0,0%. Dies korreliert mit der Studie von Sachdeva et al, da auch in dieser Studie Phänotyp A die höchste Prävalenz an Insulinresistenzen aufwies.

Typ D hatte mit 44,4% den höchsten Anteil an Hypothyreosen, gefolgt von A mit 36,7%, C mit 36,4% und Typ B mit 13,8% an letzter Stelle. Darüber hinaus war die arterielle Hypertonie im Phänotyp D mit 11,1% am häufigsten vertreten. Bei Typ C war sie bei 9,1% und bei Typ A bei 8,2% zu finden. Keiner der Patienten vom Phänotyp B hatte eine arterielle Hypertonie.

Von den Frauen mit dem Phänotyp D erlitten 55,6% (n=5) einen Abort, gefolgt von C mit 45,5% (n=5), B mit 27,6% (n=8) und A mit 26,5% (n=13).

In der Studie von Wang et al. wird eine Assoziation zwischen Übergewicht und Aborthäufigkeit festgestellt [57].

Frauen mit dem Phänotyp D wiesen die höchste Abortrate auf, obwohl sie einen niedrigen BMI hatten. Folglich konnte die Hypothese von Wang et al. aufgrund der durchgeführten Studie nicht bestätigt werden. Möglicherweise lässt sich dies aufgrund der sehr geringen

Anzahl an Studienteilnehmern mit Phänotyp D (n=9) erklären. Auch ein vorhandener Hyperandrogenismus sowie eine Insulinresistenz werden als mögliche Ursachen für die erhöhte Fehlgeburtenrate diskutiert [59]. Phänotyp A wies die höchsten Insulinresistenzen auf, hatte jedoch die geringste Fehlgeburtenrate. Phänotyp D, ohne Hyperandrogenismus und laut Quellen die mildeste Form des PCOS, wies wiederum die höchste Fehlgeburtenrate auf. Infolgedessen konnte diese Hypothese im Rahmen unserer Studie nicht bestätigt werden.

Vergleicht man das Auftreten von Komorbiditäten bei verschiedenen Phänotypen und deren Auswirkungen auf die Abortrate, kann festgestellt werden, dass die arterielle Hypertonie und Hypothyreose bei Phänotyp D prozentuell am häufigsten vorkommen und dieser Phänotyp auch die höchste Abortrate aufweist. Jedoch zeigt Tabelle 7, dass Frauen mit Phänotyp D kombiniert mit einer arteriellen Hypertonie keine Fehlgeburten erlitten, während ausschließlich bei Phänotyp A Fehlgeburten in Kombination mit arterieller Hypertonie auftraten (n=3).

In Tabelle 8 wird der Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Fehlgeburten deutlich. Auch hier findet sich Phänotyp A mit 4 Fehlgeburten an der ersten Stelle, obwohl aus Abbildung 20 ersichtlich wird, dass Phänotyp D die höchste Rate an Hypothyreosen aufweist. Phänotyp B hat die niedrigste Abortrate und ist auch in Bezug auf eine arterielle Hypertonie und Hypothyreose hintenangestellt.

In Bezug auf Insulinstoffwechselstörungen liegt dieser Phänotyp an dritter Stelle. Phänotyp A hat die höchste Rate an Insulinstoffwechselstörungen mit 11 betroffenen Patientinnen und liegt auch bei Betrachtung der Abortrate in Kombination an erster Stelle mit 4 Aborten (57,1%). Von 13 Aborten beim Phänotyp A hatten 4 Frauen zusätzlich eine Insulinstoffwechselstörung (30,8%). Für Phänotyp C gibt es keine dokumentierten Aborte und dieser Phänotyp wies auch keine Insulinstörung auf (siehe Abbildung 21, Tabelle 9). Vermutlich erhöht jedoch das Vorliegen eines Typ-2 Diabetes oder einer Insulinresistenz das Risiko für einen Abort deutlich.

Der Phänotyp A gilt laut Literatur als vollständige Ausprägung des PCOS. Aus den Ergebnissen der Studie lässt sich erkennen, dass bei Vorliegen einer Komorbidität das Risiko für einen Abort in Kombination mit dem Phänotyp A am höchsten ist. Von 13 Aborten beim Phänotyp A hatten 4 Frauen zusätzlich eine Insulinstoffwechselstörung (30,8%), 4 Frauen eine Hypothyreose (30,8%) und 3 Frauen einen arteriellen Hypertonus (23,1%). Allerdings

weist Typ A im Allgemeinen die geringste Abortrate auf, was möglicherweise aufgrund der Häufigkeitsverteilung erklärt werden kann. 50% der Probandinnen weisen den Phänotyp A auf.

5. Schlussfolgerung

Die vergleichsweise geringe Fallzahl ($n=98$) stellt eine Limitation dieser Studie dar. Lediglich 98 Frauen mit PCOS wurden im Vergleich zu 403 Frauen in der Kontrollgruppe untersucht (Verhältnis 1:4). Eine ungleich große Verteilung von Fall- und Kontrollgruppen kann zu verfälschten Ergebnissen führen, daher bleibt unklar, ob die Ergebnisse ausreichend Aussagekraft haben, um generalisiert zu werden. Des Weiteren ist die Dokumentation zeitlich begrenzt, wodurch es schwierig ist, den weiteren Verlauf der Frauen zu verfolgen und Aussagen über weitere Schwangerschaften oder Aborte zu treffen, welche bei der Auswertung berücksichtigt werden müssten. Zudem war die Dokumentation bei einigen Daten lückenhaft, weshalb 5 Frauen aus der Studie ausgeschlossen wurden, was die Ergebnisse möglicherweise verfälscht. Die ESHRE Guidelines wurden 2023 überarbeitet und beinhalten neue Kriterien für PCOS. Seit der Erhebung der Daten im Jahr 2012 bis 2015 hat sich in der Diagnostik des PCOS einiges geändert, was eventuell auch die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnte. Eine neuerliche Evaluierung der Daten, inklusive der aktuellen Daten aus dem Jahr 2023 könnte somit ein verändertes Ergebnis der Studie erzeugen.

6. Limitationen

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Frauen mit PCOS vermehrt an Komorbiditäten leiden. Vor allem Aborte und Übergewicht treten im Rahmen der Erkrankung häufig auf. Unsere Studie ergab ebenso ein vermehrtes Auftreten von Komorbiditäten (Adipositas, Typ-2-Diabetes/Glukosetoleranzstörung/GDM, Hypothyreose). Auch die Abortrate war in unserem Kollektiv bei den Frauen mit PCOS höher als in der Kontrollgruppe, diese korrelierte jedoch auch mit den Komorbiditäten. Aufgrund der Komorbiditäten und dessen Einfluss auf eine Schwangerschaft sollte auf regelmäßige Schilddrüsen-Kontrollen, einen normalen BMI und ausreichende Diabetes-Einstellung präkonzeptionell und auch in der Schwangerschaft geachtet werden. Eine Gewichtsreduktion kann das Risiko von Fehlgeburten laut anderen Studien deutlich senken. Im Rahmen des Patientinnenkollektivs gab es eine weitere Studie bezüglich des Auftretens eines Gestationsdiabetes und dessen Komplikationen. Dieser tritt bei PCOS-Patientinnen vermehrt auf. Daher ist es umso wichtiger, bereits vor einer Schwangerschaft die Risikofaktoren, wie das Gewicht zu minimieren und bei Auftreten eine möglichst frühe Intervention zu starten.

Literaturverzeichnis

- [1] Teschner A, Hinrichsen M. Ovarielle Störungen/Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO). In: Weyerstahl T, Stauber M, Hrsg. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013: S. 119-127/120-122.
- [2] Merki-Feld G, Polyzystisches Ovarsyndrom. Gibt es ein PCOS in der Adoleszenz? Pädiatrie. Dezember 2013/18. Dezember;6/13:14-16.
- [3] Krieg J, Bäckert-Sifeddine IT, Kiesel L. Zyklus- und Ovulationsstörungen/Polyzystisches Ovarsyndrom (PCO-Syndrom). In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Hrsg. Die Gynäkologie. 3. Auflage. Berlin: Springer Medizin; 2013: S. 115-162/154-157.
- [4] Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab. März 2006;91(3):781–5.
- [5] Teede et al., International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023 [Internet]. 02/2023 [zitiert am 25.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf
- [6] Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. Current diagnosis of polycystic ovary syndrome: expanding the phenotype but generating new questions. Rev Med Chil. August 2009;137(8):1071–80.
- [7] Sung YA. Hyperandrogenism in Women: Polycystic Ovary Syndrome. Hanyang Med Rev. 2012;32(4):197.
- [8] Sachdeva G, Gainer S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S. Comparison of the Different PCOS Phenotypes Based on Clinical Metabolic, and Hormonal Profile, and their Response to Clomiphene. Indian J Endocrinol Metab. Juni 2019;23(3):326–31.
- [9] Höflechner R. Diagnose und Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms [Internet]. Juli 2019 [zitiert am 19.04.2022]. Verfügbar unter: Diagnose und Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms – medonline
- [10] 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.
- [11] Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. Arch Gynecol Obstet. Februar 2016;293(2):447–56.

- [12] Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. Juli 2016;106(1):6–15.
- [13] 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 (Athens)*. September 2015;14(3):431–7.
- [14] Rasquin Leon LI, Anastasopoulou C, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert am 19.04.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/>
- [15] Breckwoltd M. Zyklusanomalien/Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom). In: Breckwoltd M, Gätje R, Karck U, Kaufmann M, Keck C, Pfeleiderer A, Schneider H, Schuth W, Hrsg. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2008: S. 68-80/75-79.
- [16] Grillhösl C. Östrogene und Gestagene – die weiblichen Sexualhormone. In: Horn F, Hrsg. *Biochemie des Menschen*. 8. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020. S. 510-514.
- [17] Wehr E, Obermeyer-Pietsch B. Das Polyzystische Ovarsyndrom: Im Spannungsfeld zwischen Hormonen und Stoffwechsel. *J KLIN ENDOKRINOL STOFFW* 2010; 3(1):7–16.
- [18] Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, u.a. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 11. August 2016;2:16057.
- [19] Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 9. Januar 2014;21:2.
- [20] Apter D, Bützow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Juli 1994;79(1):119–25.
- [21] Baptiste CG, Battista M-C, Trottier A, Baillargeon J-P. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Oktober 2010;122(1–3):42–52.
- [22] Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. August 2006;12(4):351–61.
- [23] Schöfl C, Schill T, Geithövel F, Brabant G. Polyzystisches Ovarialsyndrom und Insulinresistenz. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(6):346–351.

- [24] Heutling D, Schulz H, Randeve H, Dodt C, Lehnert H. Polycystic ovary syndrome. Prototype of a cardio-metabolic syndrome. *Internist (Berl)*. Februar 2007;48(2):144–53.
- [25] Recabarren SE, Smith R, Rios R, Maliqueo M, Echiburú B, Codner E, u.a. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Mai 2008;93(5):1820–6.
- [26] Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab*. Mai 2001;86(5):2027–31.
- [27] De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 16. Juli 2016;14(1):38.
- [28] Kechagias KS, Semertzidou A, Athanasiou A, Paraskevas M, Kyrgiou M. Bisphenol-A and polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Rev Environ Health*. 18. November 2020;35(4):323–31.
- [29] Pivonello C, Muscogiuri G, Nardone A, Garifalos F, Provisiero DP, Verde N, u. a. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 14. März 2020;18(1):22.
- [30] Akın L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, u.a. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr*. April 2015;104(4):e171-177.
- [31] Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, u.a. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. März 2011;96(3):E480-484.
- [32] 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):487–525.
- [33] Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther*. August 2006;19(4):210–23.
- [34] Pinkerton JV. Abnormale Gebärmutterblutung aufgrund von ovulatorischer Dysfunktion [Internet]. 7/2019 [zitiert am 10.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.msmanuals.com/de/profi/gyn%C3%A4kologie-und-geburtshilfe/menstruationsst%C3%B6rungen/abnormale-geb%C3%A4rmutterblutung-aufgrund-von-ovulatorischer-dysfunktion-aub-o>

- [35] Nautiyal H, Imam SS, Alshehri S, Ghoneim MM, Afzal M, Alzarea SI, u.a. Polycystic Ovarian Syndrome: A Complex Disease with a Genetics Approach. *Biomedicines*. 24. Februar 2022;10(3):540.
- [36] Redlich A. Kinder- und Jugendgynäkologie/Komplexe Krankheitsbilder in der kinder- und jugendgynäkologischen Sprechstunde. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Hrsg. *Die Gynäkologie*. 3. Auflage. Berlin: Springer Medizin; 2013: S. 949-968 plus Literatur 970/965-968.
- [37] Passuello V. Kutane Androgenisierung-Effluvium, Hirsutismus, Akne. *J GYNÄKOL ENDOKRINOL* 2012;6(1):14-17.
- [38] Schaunig C. Erhebung der Auswirkung von Hirsutismus auf die Lebensqualität und Entwicklung einer Selbsthilfegruppe. Graz; 2013.
- [39] Aswini R, Jayapalan S. Modified Ferriman-Gallwey Score in Hirsutism and its Association with Metabolic Syndrome. *Int J Trichology*. März 2017;9(1):7–13.
- [40] Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, u. a. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. April 2018;103(4):1233–57.
- [41] Khan A, Karim N, Ainuddin JA, Faheem MF. Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation between clinical hyperandrogenism, anthropometric, metabolic and endocrine parameters: Polycystic Ovarian Syndrome. *Pak J Med Sci [Internet]*. 21. August 2019 [zitiert am 01.09.2022] ;35(5). Verfügbar unter: <http://www.pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/742>
- [42] Möhrenschrager M, Kühn F-M. Dermatologische Aspekte bei PCOS. In: Keck C, Krone W, Hrsg. *Das Syndrom der polyzystischen Ovarien. Interdisziplinäre Konzepte zu Diagnostik und Therapie des PCOS*. Stuttgart. Thieme; 2011. S. 98-111.
- [43] Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res*. 2000;54(5–6):251–8.
- [44] Meghani SH, Buck HG, Dickson VV, Hammer MJ, Rabelo-Silva ER, Clark R, u. a. The conceptualization and measurement of comorbidity: a review of the interprofessional discourse. *Nurs Res Pract*. 2013;2013:192782.
- [45] Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 24. März 2005;352(12):1223–36.
- [46] Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, u.a. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. Januar 2012;97(1):28-38.e25.

- [47] Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 30. Juni 2010;8:41.
- [48] Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women¹. *J Clin Endocrinol Metab.* Januar 1999;84(1):165–9.
- [49] Herold G. *Innere Medizin 2020*. Köln: Gerd Herold; 2019. S. 723.
- [50] Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert am 13.04.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>
- [51] Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* April 2005;90(4):1929–35.
- [52] Xiang S, Hua F, Chen L, Tang Y, Jiang X, Liu Z. Lipid Accumulation Product is Related to Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 20. Februar 2013;121(02):115–8.
- [53] Wüest A. Prävention der metabolischen und kardiovaskulären Langzeitfolgen bei polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS). *J Gynäkol Endokrinol CH.* Juni 2020;23(2):56–61.
- [54] Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* August 2013;78(8):782–5.
- [55] Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* September 2009;19(3):398–405.
- [56] Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (Sao Paulo).* November 2015;70(11):765–9.
- [57] Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* Dezember 2001;16(12):2606–9.
- [58] Kamalanathan S, Sahoo JP, Sathyapalan T. Pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* Januar 2013;17(1):37–43.
- [59] Sun Y-F, Zhang J, Xu Y-M, Cao Z-Y, Wang Y-Z, Hao G-M, u. a. High BMI and Insulin Resistance Are Risk Factors for Spontaneous Abortion in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:592495.

- [60] Boomsma CM, Fauser BCJM, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* Januar 2008;26(1):72–84.
- [61] Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P T.* Juni 2013;38(6):336–55.
- [62] Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician.* 15. Juli 2016;94(2):106–13.
- [63] Legro RS. Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, u.a., Herausgeber. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [zitiert am 03.01.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278959/>
- [64] Lim S, Smith CA, Costello MF, MacMillan F, Moran L, Ee C. Barriers and facilitators to weight management in overweight and obese women living in Australia with PCOS: a qualitative study. *BMC Endocr Disord.* 23. Oktober 2019;19(1):106.
- [65] AMBOSS GmbH. Polyzystisches Ovarialsyndrom [Internet]. 10.12.2021 [zitiert am 10.02.2022]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/AO0RET>
- [66] Graefe K. Diabetes Mellitus. In: Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. vollständig überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2016. S.405-421.
- [67] Pasquali R, Renato P. Metformin in women with PCOS, pros. *Endocrine.* März 2015;48(2):422–6.
- [68] Chuan SS, Chang RJ. Polycystic ovary syndrome and acne. *Skin Therapy Lett.* Dezember 2010;15(10):1–4.
- [69] Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health.* 8. Februar 2011;3:25–35.
- [70] Patibandla S, Heaton J, Kyaw H. Spironolactone. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert am 20.04.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554421/>
- [71] Graefe K. Nebennierenrinde. In: Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. vollständig überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2016. S.375-384.
- [72] Mbi Feh MK, Wadhwa R. Clomiphene. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert am 13.04.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559292/>
- [73] Kamath MS, George K. Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate. *Reprod Biol Endocrinol.* 21. Juni 2011;9:86.

- [74] Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* August 2005;20(8):2043–51.
- [75] Schorsch M, Heidner C, Gomez R, Skala C, Hahn T, Seufert R. Das PCOS - aktuelle endokrine und klinische Aspekte. *J GYNÄKOL ENDOKRINOL.* 2013; 7(2): 6-12.
- [76] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, u.a. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 8. Februar 2007;356(6):551–66.
- [77] Weber C. Infertilität bei PCOS: Letrozol vs. Clomifen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2014; 10/14.
- [78] Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, u.a. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 10. Juli 2014;371(2):119–29.
- [79] Gonadotropins. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [zitiert am 13.04.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548856/>
- [80] Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* Oktober 2000;80(4):1523–631.
- [81] Beyer Da, Amari F, Ludwig AK, Felberbaum RE, Diedrich K. Komplikationen im Rahmen der Sterilitätsbehandlung. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Hrsg. *Die Gynäkologie.* 3. Auflage. Berlin: Springer Medizin; 2013: S. 194-197.
- [82] Henes M, Lessmann-Bechle S, Becker S, Lawrenz B. Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS). *Arzneimitteltherapie.* 2009; 27(06): S. 191-196.
- [83] Thakur D, Saurabh Singh DS, Tripathi DM, Lufang D. Effect of yoga on polycystic ovarian syndrome: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther.* Juli 2021;27:281–6.
- [84] Dimpfl T, Dautzenberg L, Stumpfe M. Fehlgeburt (Abort). In: Weyerstahl T, Stauber M, Hrsg. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe.* 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013: S. 466-472.
- [85] Dugas C, Slane VH. Miscarriage. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 03.01.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/>
- [86] Breckwoldt M. Fehlgeburt. In: Breckwoldt M, Gätje R, Karck U, Kaufmann M, Keck C, Pfeleiderer A, Schneider H, Schuth W, Hrsg. *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2008: S. 404-411.
- [87] Weissenbacher T, Steldinger R, Klosterhalfen T. Genitalfehlbildungen. In: Weyerstahl T, Stauber M, Hrsg. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe.* 4. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013: S. 33-37.

- [88] Ramírez-Sánchez LR, Alanis-Fuentes J, Morales-Domínguez L. Intrauterine synechiae after use of monopolar resectoscope. *Ginecol Obstet Mex.* Juni 2015;83(6):340–9.
- [89] Petru E. *Gynäkologie: Modul 20. Pathologie, Humangenetik, Pharmakologie, Kinderheilkunde.* 11. Auflage. Graz; 2020.
- [90] Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Juli 2016;34:74–84.
- [91] AMBOSS GmbH. Uterusmyom. [Internet]. 29.03.2022 [zitiert am 03.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/Uterusmyom/>
- [92] AMBOSS GmbH. Abort, drohende Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Fruchttod. [Internet]. 22.03.2022 [zitiert am 03.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.amboss.com/de/wissen/Abort,_drohende_Fr%C3%BChgeburtlichkeit_und_intrauteriner_Fruchttod/
- [93] Alves C, Rapp A. Spontaneous Abortion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert am 15.01.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560521/>
- [94] Henn W, König R. Chromosomenaberration. In: Gortner L, Meyer S, Hrsg. *Duale Reihe Pädiatrie.* 5. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018: S. 176-183.
- [95] Goerke K, Hrsg. *Taschenatlas der Geburtshilfe* [Internet]. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006 [zitiert am 20.01.2022]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-002-37756>
- [96] Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci.* Januar 2009;71(1):1–7.
- [97] Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* November 1997;33(5):328–43.
- [98] BoardsMD. Abortion [Internet]. 2019 [zitiert am 20.01.2022] Verfügbar unter: <https://www.boardsmd.com/blog/abortion-i-intrauterine-fetal-demise-recurrent-pregnancy-loss-anti-d-immune-globulin-1>
- [99] Fillenberg S., Lasch L. *Geburtshilfe.* In: *Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe.* Berlin: Springer. 2017 [zitiert am 20.01.2022]. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-52809-9_15
- [100] Mouri Mi, Hall H, Rupp TJ. Threatened Abortion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert am 20.01.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430747/>

- [101] Pildner von Steinberg S. Abort. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM, Hrsg. Die Geburtshilfe: mit 359 Abbildungen und 190 Tabellen. 5. Auflage. Berlin: Springer; 2016: S. 22-31.
- [102] Impey L, Child T. Obstetrics & gynaecology. Disorders of early pregnancy. 5th edition. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017. S. 123-134.
- [103] Steller J, Goerke K, Enders G. Schwangerschaft. In: Goerke K, Steller J, Valet A, Hrsg. Klinikleitfaden Gynäkologie, Geburtshilfe. 10. Auflage. München. Elsevier; 2018. S. 137-292.
- [104] Redinger A, Nguyen H. Incomplete Abortions. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 22.01.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559071/>
- [105] Petru E, Geburtshilfe. Kinder- und Jugendheilkunde, Pharmakologie, Pathologie. 8. Aufl. Graz: Servicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH; 2017. S. 118.
- [106] Pillarisetty LS, Mahdy H. Recurrent Pregnancy Loss. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 10.02.2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554460/>
- [107] Goddijn M. et al. Recurrent pregnancy loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology [Internet]. 01.02.2023 [zitiert am 25.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss#:~:text=Meet%20the%20group%20who%20developed,Louise%20van%20der%20Hoorn%2C%20Saskia>
- [108] Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Hum Reprod Update. April 2001;7(2):161–74.
- [109] Nouri K, Tempfer C. Abortus habituais. Speculum – Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe. 2019; 37 (1): 17-21.
- [110] Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod. Dezember 2001;16(12):2606–9.
- [111] Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. Hum Reprod. März 2000;15(3):612–5.