

Diplomarbeit

**Ergebnisse der assistierten Reproduktion bei Frauen mit
polyzystischen Ovarien und polyzystischem Ovar
Syndrom**

Review des aktuellen Wissensstandes

eingereicht von

Birgit Windhaber

Mat.Nr.: 0310582

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinische Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und
Fortpflanzungsmedizin**

unter der Betreuung von

Prof. Dr. Wolfgang Urdl

Graz, am 12. April 2010

.....

(Unterschrift)

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

Graz, am 12. April 2010

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Urdl für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Vor allem für seine Ratschläge hinsichtlich inhaltlicher Gestaltung sowie seiner Hilfestellung im fachlichen Bereich. Ebenso bedanke ich mich für das zur Verfügung stellen relevanter Literatur.

Des Weiteren danke ich meinem Lebenspartner und meiner Familie, die mich im Laufe meines Studiums immer unterstützt und mich in schwierigen Zeiten wieder aufgebaut haben.

Zusammenfassung

Das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ist eine der häufigsten Endokrinopathien und betrifft 5-10% der Frauen im gebärfähigen Alter. Beim PCOS handelt es sich um ein heterogenes Syndrom welches durch das Auftreten von Polyzystischen Ovarien (PCO), Hyperandrogenismus und chronischer Anovulation gekennzeichnet ist. Ätiologie und Pathogenese von PCO und PCOS sind nicht eindeutig geklärt. Das PCOS scheint eine „multisystemische Entität“ mit verschiedenen „Eintrittspforten“ zu sein, welche für die Entstehung pathologischer Mechanismen verantwortlich sein können. So spielen die Dysregulation der Achse Diencephalon-Hypophyse-Ovar, primär intraovarielle Störungen, Störungen im Bereich der Insulin-Signal-Transduktion, Hyperandrogenämien anderer Ätiologie und der Faktor Adipositas per se eine wesentliche Rolle. Frauen mit PCO und PCOS haben ein erhöhtes Risiko für die Manifestation von Diabetes Mellitus Typ II (DM Typ II), kardiovaskulären Erkrankungen, thromboembolischen Komplikationen, Endometriumkarzinomen und psychischen Problemen.

Über die Behandlung infertiler Frauen mit PCO und PCOS wurde viel diskutiert. Derzeit wird folgende Vorgehensweise befürwortet: Bevor eine Therapie eingeleitet wird, sollte vor allem bei adipösen Frauen eine Gewichtsreduktion empfohlen und die Auswirkung sogenannter „Lifestyle-Faktoren“ auf die Fertilität besprochen werden. Frauen mit PCO oder PCOS ohne Kinderwunsch sollten mit Antiandrogenen, eventuell in Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum behandelt werden. Bei Frauen mit Kinderwunsch stellt das Antiöstrogen Clomiphencitrat (CC) die first-line Therapie dar. Zur empfohlenen second-line Therapie zählen Gonadotropine und das sogenannte laparoskopische „ovarian drilling“ (LOD). Die empfohlene third-line Therapie ist eine In-Vitro Fertilisierung (IVF). Der Einsatz des Insulinsensitizers Metformin kann vor allem bei adipösen Frauen mit PCO und PCOS und bestehender Insulinresistenz von Vorteil sein.

Die In-Vitro-Maturation ist eine Reproduktionstechnik (ART) welche speziell bei Frauen mit PCO und PCOS Erfolg verspricht. Da bei diesem Verfahren keine hormonelle Stimulation notwendig ist, können Nebenwirkungen welche mit einer solchen Therapie assoziiert sind, verhindert und das Risiko für die Entstehung eines Überstimulationssyndroms (OHSS) reduziert werden.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathies, affecting 5-10% of women of reproductive age. It is a complex and heterogeneous clinical condition characterized by polycystic ovaries (PCO), hyperandrogenism and chronic anovulation. The cause of PCO and PCOS remains still unknown. PCOS seems to be a „multisystemic entity“ with different entries such as dysregulation of the axis diencephalon-pituitary gland-ovary, primary disturbance of the intraovarian functions, dysfunction of the insulin-signal-transduction, hyperandrogenism of other aetiology and the factor obesity per se. Women with PCO and PCOS have an increased risk of developing diabetes mellitus type II, cardiovascular diseases, thromboembolic events, endometrial cancer and mental problems.

The treatment of infertile women with PCO and PCOS was surrounded by many controversies. Currently the following approach is recommended: Before any treatment is initiated, preconceptional counselling should be provided emphasizing the importance of life style change, especially weight reduction and exercise in overweight women (BMI > 30). Women with PCO or PCOS who does not want to become pregnant should be treated with antiandrogens, eventually in combination with a contraceptive pill. For those wishing a baby the recommended first-line therapy of ovulation induction remains the anti-estrogen clomiphen citrate (CC). Recommended second-line intervention, should CC fail to result in pragnancy, is either exogenous gonadotrophins or the so called laparoscopic „ovarian drilling“ (LOD). Recommended third-line treatment for those women is in vitro fertilisation (IVF). Especially in obese women with PCO or PCOS and glucose intolerance the administration of the insulinsensitizer metformin could be successful.

In vitro maturation (IVM) of immature oocytes from unstimulated ovaries is a reproduction technology (ART) that has promising potential, especially in women with PCO and PCOS. Because the oocytes are retrieved without any homonal treatment, this approach can avoid side affects associated with hormonal stimulation and reduce the risk of developing an ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	12
2. Historischer Rückblick	13
2.1 „Stein-Leventhal-Syndrom“	13
3. Definition und Symptomatik von PCO und PCOS	14
3.1 Definition	14
3.2 Symptomatik	15
3.2.1 Zyklusstörungen und Anovulation	17
3.2.2 Androgenisierung	18
3.2.3 Infertilität und Sterilität	19
4. Ätiologie und Pathogenese des PCO und PCOS	21
4.1 Genetische Faktoren	23
4.1.1 Primäre intraovarielle Störungen	24
4.2 Störung der Insulin-Signal-Transduktion (Post-Rezeptor-Defekt)	26
4.3 Dysregulation der Achse Diencephalon-Hypophyse-Ovar	29
4.4 Hyperandrogenämie	29
4.5 Adipositas	31
5. Mögliche Spätfolgen und Komplikationen von PCO und PCOS	32
5.1 Diabetes Mellitus Typ II	32
5.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen	32
5.3 Thrombo-Embolische Komplikationen	33
5.4 Tumorerkrankungen	33
5.4.1 Endometriumkarzinom	33
5.4.2 Mammakarzinom	34
5.5 Psychische Probleme	34

6.	Diagnostik des PCO und PCOS	35
6.1	Anamnese	35
6.2	Allgemeine und gynäkologische Untersuchung.....	36
6.3	Labordiagnostik.....	36
6.4	Sonographie.....	37
6.5	Magnetresonanztomographie (MRT).....	40
7.	Therapie des PCO und PCOS	40
7.1	Änderung des Lebensstiles	40
7.2	Therapie bei Frauen ohne Kinderwunsch.....	42
7.2.1	Antiandrogene	42
7.3	Therapie bei Frauen mit Kinderwunsch.....	43
7.3.1	Clomiphencitrat (CC)	43
7.3.2	Gonadotropine	45
7.3.2.1	rekombinantes FSH	47
7.3.3	Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten (GnRHa).....	48
7.3.4	Insulinsensitizer	49
7.3.5	laparoskopisches „ovarian drilling“ (LOD).....	52
8.	Assistierte Reproduktion (ART).....	54
8.1	Ovarielle Stimulation (Gonadotropine)	54
8.1.1	Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten (GnRHa).....	54
8.1.1.1	Langes Protokoll	55
8.1.1.2	Kurzes Protokoll.....	55
8.1.1.3	Ultrakurzes Protokoll	56
8.1.2	Gonadotropin-Releasing-Hormon Antagonisten	56
8.2	In-Vitro-Fertilisierung (IVF).....	57
8.2.1	Kryokonservierung von Oozyten und Embryonen.....	58
8.2.2	Outcome der IVF bei Frauen mit PCO und PCOS.....	60

8.2.3	Vor- und Nachteile der IVF bei Frauen mit PCO und PCOS.....	61
9.	Spezielle Behandlungsmethoden: In-Vitro-Maturation (IVM).....	62
9.1	Definition IVM.....	62
9.2	Durchführung der IVM.....	62
9.3	Outcome der IVM bei Frauen mit PCO und PCOS	64
9.4	Vor- und Nachteile der IVM bei Frauen mit PCO und PCOS	66

Glossar und Abkürzungen

AMH	Anti-Müller-Hormon
ART	assistierte Reproduktionstechniken
BMI	Body Mass Index
CC	Clomiphenzitrat
Cyp 11a	cholesterol side-chain cleavage gene
Cyp 17	17-Hydroxylase/17,20-Lyase Gen
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DM Typ II	Diabetes Mellitus Typ II
E2	Östradiol
ET	Embryotransfer
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Tetrajodthyronin
Gdf-9	Oocyte-Driven Growth Differentiation Factor-9
GFC	Globale Fibrinolytische Kapazität
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH _a	Gonadotropin Releasing Hormon Agonisten
hCG	humanes Choriongonadotropin
HDL	high-density lipoprotein
HGH	Human Growth Hormon
hMG	Humanes Menopausen Gonadotropin
HOMA-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGF-1	insulin like growth factor-1
IGF-1-BP	Insulin like growth factor-1-binding-protein
IR	Insulinresistenz
IVF	In-Vitro-Fertilisierung
IVM	In-Vitro-Maturation
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	low-density lipoprotein
LH	luteinisierendes Hormon
LOD	laparoskopisches „ovarian drilling“

MFO	Multifollikuläre Ovarien
NIH	National Institutes of Health
OHSS	ovarian hyperstimulation syndrome
PAI-1	Plasminogenaktivator Inhibitor Typ 1
PCO	Polyzystische Ovarien
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
SET	single embryo transfer
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VLDL	very low-density lipoprotein
VNTR	variable number tandem repeats
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche Ätiologien der Anovulation bei Frauen mit PCOS.....	18
Abbildung 2: "Eintrittspforten" des PCOS	21
Abbildung 3: Zusammenfassung der Pathogenese des PCOS	23
Abbildung 4: Störung der Insulin-Signal-Transduktion (Post-Rezeptor-Defekt)....	27
Abbildung 5:"androgen load"	27
Abbildung 6: Sonographiebild eines PCO	39
Abbildung 7: Ovulationsinduktion bei Frauen mit PCO und PCOS.....	43
Abbildung 8: Transvaginale Hydrolaparoskopie	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Phänotypen des PCOS.....	15
-------------------------------------	----

1. Einleitung

Das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ist eine heterogene endokrinologische Funktionsstörung, welche eine von fünfzehn Frauen im geschlechtsreifen Alter in den westlichen Ländern betrifft [1]. Das bedeutet, dass etwa 6,5% der Frauen im gebärfähigen Alter von dieser Endokrinopathie betroffen sind [2].

Diagnostische Kriterien des PCOS sind Hyperandrogenismus, chronische Anovulation und der Nachweis polyzystischer Ovarien. Das Langzeitrisiko an einem Diabetes Mellitus Typ II (DM Typ II), an kardiovaskulären Erkrankungen, einem Metabolischen Syndrom oder einem Endometriumkarzinom zu erkranken ist erhöht. Im Vergleich zur normalen Ovarmorphologie, sind bei polyzystischen Ovarien (PCO) sowohl die Anzahl der Follikel, als auch das ovarielle Volumen erhöht. PCO können isoliert, ohne weitere Symptome (Inzidenz 16-23%), oder im Rahmen eines PCOS auftreten [3]. Das charakteristische Erscheinungsbild von PCO ist sonographisch gut darstellbar [4]. Adams et al. publizierte spezifische Kriterien zur Definition von PCO mittels Ultraschall [5]. Demnach beinhalten PCO in einer Ebene 8-10 subkapsulär gelegene Follikel mit einem Durchmesser von 2-8 mm. Die Follikel sind entweder peripher um dichtes Stroma angeordnet oder befinden sich vereinzelt im hyperplastischen Stroma [6]. Diese Merkmale sind auch heute noch im klinischen Alltag zur Diagnostik von PCO weit verbreitet [7].

Die Ätiologie des PCO bzw. PCOS ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Studienergebnisse lassen diesbezüglich auf eine genetische Komponente, modifiziert durch sogenannte „Lifestyle-Faktoren“ als Ursache schließen. Aufgrund dieser Funktionsstörungen weisen betroffene Frauen langfristig nicht nur gesundheitliche sondern auch psychische Veränderungen auf. Auch für das Gesundheitssystem ergeben sich daraus ökonomische Konsequenzen [1].

Da PCO und das PCOS zu den Hauptursachen einer funktionellen Sterilität der Frau zählen, sollen im Rahmen dieser Diplomarbeit in Form eines Literatur-Reviews die Ergebnisse der assistierten Reproduktion (ART), verglichen mit herkömmlichen Behandlungsmethoden (z.B.: Clomiphencitrat, Gonadotropine, Insulinsensitizer, laparoskopisches „ovarian drilling“) dargestellt werden.

Zusätzlich werden Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Komplikationen und Spätfolgen des PCO und PCOS aufgezeigt. Es erfolgt ein Überblick über den aktuellen Wissensstand sowie ein Ausblick hinsichtlich spezieller Entwicklungen (In-Vitro-Maturation).

2. Historischer Rückblick

2.1 „Stein-Leventhal-Syndrom“

Irving Stein und Michael Leventhal (Michael Reese Hospital, Chicago) beschrieben 1935 ein Syndrom mit den Symptomen Amenorrhoe, Anovulation, Hirsutismus und Adipositas bei geschlechtsreifen Frauen mit vergrößerten, „sklerotischen“ Ovarien.

Die Therapie des sogenannten Stein-Leventhal-Syndroms bestand damals darin, einen Großteil des ovariellen Gewebes zu entfernen („Keilresektion“, „ovarian wedge resection“) um über eine Reduktion der intraovariellen Androgenkonzentration eine Normalisierung des weiblichen Zyklus und damit eine Ovulation zu bewirken. In initialen Studien konnten nach „ovarian wedge resection“ in 95% regelmäßige Zyklen und das Eintreten einer Schwangerschaft in 85% der Fälle beschrieben werden [8].

Heute ist das Stein-Leventhal-Syndrom besser bekannt unter dem Namen PCOS [9].

3. Definition und Symptomatik von PCO und PCOS

3.1 Definition

Unter „PCO“ versteht man Ovarien, die 12 oder mehr ruhende Follikel, subkapsulär gelegen, mit einem Durchmesser von 2-9 mm in jedem Eierstock, bei gleichzeitig erhöhtem Ovarialvolumen (> 10 ml), eine verdichtete Tunica albuginea und ein hyperdenses Stroma aufweisen [3].

Derzeit gibt es zwei gültige Definitionen des PCOS:

Kriterien in den USA:

Die 1990 von National Institutes of Health (NIH) aufgestellten Kriterien fordern das Vorhandensein einer chronischen Anovulation und klinische oder biochemische Zeichen eines Hyperandrogenismus um ein PCOS diagnostizieren zu können, ohne dass zwingend ein PCO vorhanden sein muß [1].

Kriterien in Europa:

Im Rahmen des Rotterdam Konsensus Workshop 2003 wurde das PCOS neu definiert. Im Vergleich zur NIH Definition ist das Vorhandensein von PCO als Kardinalsymptom zu bewerten. Um die Diagnose PCOS stellen zu können, müssen laut „Rotterdam Kriterien“ jedoch zusätzlich zwei der folgenden drei Kriterien vorhanden sein:

1. chronische Anovulation
2. klinische und/oder biochemische Zeichen eines Hyperandrogenismus
(klinische Zeichen: Hirsutismus, Virilisierung, Akne und Alopezie;
biochemischen Zeichen: Erhöhung der Spiegel von Testosteron oder anderen Androgenen)
3. Ausschluss anderer Ursachen eines PCOS wie etwa eine kongenitale adrenale Hyperplasie, Androgen produzierende Tumoren oder ein Morbus Cushing [10]

Basierend auf den Rotterdam Kriterien des Jahres 2003 können folgende vier Phänotypen des PCOS unterschieden werden:

	schweres PCOS	Hyperandrogenismus und chronische Anovulation	PCOS mit Ovulation	mildes PCOS
Periode	irregulär	irregulär	normal	irregulär
Ovarien (Sonographie)	polyzystisch	normal	polyzystisch	polyzystisch
Androgen Konzentrationen	hoch	hoch	hoch	gering erhöht
Insulin Konzentrationen	erhöht	erhöht	erhöht	normal
Risiken	potentielle Langzeitr Risiken	potentielle Langzeitr Risiken	unbekannt	unbekannt
Prävalenz bei betroffenen Frauen	61%	7%	16%	16%

Tabelle 1: Phänotypen des PCOS [1]

Die Prävalenz des PCOS, definiert nach den NIH Kriterien 1990, liegt zwischen 6,5 und 8 Prozent. Definiert nach den sogenannten „Rotterdam Kriterien“ ist die Prävalenz des PCOS etwa 1,5 mal höher [1].

3.2 Symptomatik

Das PCOS ist gekennzeichnet durch das meist gleichzeitige Auftreten von PCO, Hyperandrogenismus, Zyklusstörungen (Anovulation), Infertilität und meist auch Adipositas. Metabolische Störungen wie erhöhte Serum-Glukose und Insulinkonzentrationen sowie hormonelle Veränderungen wie gesteigerte LH- (luteinisierendes Hormon), Testosteron-, DHEA-S- (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) und Prolaktinwerte können sehr häufig bei Frauen mit PCOS nachgewiesen werden.

Die klinische Manifestation möglicher Symptome des PCOS ist sehr variabel. Prinzipiell gilt, je ausgeprägter die biochemische Veränderung, desto auffälliger ist auch die klinische Symptomatik. Etwa 40% der Frauen mit anovulatorischer Infertilität weisen ein PCOS auf. Bei über 90% der Frauen mit Hirsutismus (gesteigerte Gesichts- und Körperbehaarung vom männlichen Verteilungstyp) und 3/4 der Frauen, welche unter Akne leiden, kann mittels Sonogramm ein PCO diagnostiziert werden. Hyperandrogenismus kann auch zur Virilisierung mit Klitorishypertrophie und einer Vermännlichung der Stimmlage führen. Etwa 30-50% der PCOS-Patientinnen sind von Adipositas betroffen, ein Zustand, der wiederum mit der Entstehung einer Insulinresistenz (IR) assoziiert sein kann und in weiterer Folge zu einer gesteigerten Androgenfreisetzung aus den Ovarien führen kann. Dieser Umstand führt konsekutiv zu einer Aggravierung von Zyklusstörungen und Hirsutismus [11].

Verschiedene Faktoren können zur Ausprägung eines PCOS beitragen. So kann eine Gewichtszunahme zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen, während sich eine Gewichtsreduktion günstig auswirkt [12]. Die Ausprägung des Hyperandrogenismus ist abhängig von Ethnie, Körpergewicht und Alter. Die gesteigerte Androgen-Aktivität kann sich klinisch als Hirsutismus, Akne (besonders bei jungen Frauen), Alopezie (häufiger bei älteren Frauen) und Virilisierung äußern. Hirsutismus ist eines der häufigsten Symptome des PCOS und tritt bei ca. 60% der betroffenen Frauen auf [1].

Während rezidivierende Aborte bei etwa einem Prozent aller Frauen auftreten, sind Frauen mit einem PCOS wesentlich häufiger davon betroffen. Die Abortrate jener Frauen beträgt bis zu 82% [13]. Infertilität, rezidivierende Fehlgeburten und frühe Schwangerschaftsverluste bei Frauen mit PCOS können unter anderem auf eine LH-Hypersekretion zurückgeführt werden [11], die bei etwa 40% der Frauen mit PCOS nachweisbar ist [13]. Erhöhte LH-Spiegel haben einen nachteiligen Effekt auf die Reifung der Oozyten und damit auf die Fruchtbarkeit. Niedrigere Schwangerschafts- und höhere Fehlgeburtenraten sind die Folge [14]. Eine Studie zeigte bei Frauen mit erhöhten LH-Spiegeln eine verminderte Schwangerschaftsrate von 67% sowie eine erhöhte Abortrate von 65% im

Vergleich zu 88% bzw. 12% bei Frauen mit normalen LH-Werten [13]. Persistierende hohe LH-Spiegel können zu einer vorzeitigen Alterung der Oozyten führen und so die Qualität der Embryonen und damit die Fertilität negativ beeinflussen. Eine LH-Hypersekretion kann weiters zu einer gesteigerten Androgensekretion führen, ein Umstand der wiederum die Funktion der Granulosazellen unterdrücken und zu einer follikulären Atresie führen kann [15]. Ein weiterer Grund für eine erhöhte Fehlgeburtenrate bei Frauen mit PCOS stellt möglicherweise auch eine durch parakrine Faktoren bedingte Veränderung des Endometriums durch eine gestörte Prostaglandinsynthese dar [13].

3.2.1 Zyklusstörungen und Anovulation

Zu den Zyklusstörungen im Rahmen eines PCOS zählen unregelmäßig auftretende Menstruationsblutungen bis hin zu Oligo- und Amenorrhoe. Bei etwa 90% der Frauen mit Oligomenorrhoe und 30% der Frauen mit Amenorrhoe können mittels Sonographie PCO nachgewiesen werden [16]. Ungefähr 66% der Frauen mit PCOS sind von Zyklusstörungen und über 70 % von einer Anovulation betroffen [17].

Bei der Entwicklung einer Anovulation sind vermutlich multiple Follikel, welche charakteristischer Weise bei „polyzystischen“ Ovarien vorhanden sind, beteiligt. Der Androgenexzess im Rahmen des PCOS fördert die Bildung von preantralen und antralen Follikel. Die Vermehrung dieser Follikel führt wiederum zu erhöhten Konzentrationen von Anti-Müller-Hormon (AMH) und Östradiol (E2). Daraus resultiert eine Herabsetzung der Aktivität des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH), ein Umstand, der weiteres Follikelwachstum sowie eine Ovulation verhindert. Hinzu kommt ein Mangel an Progesteron, der wiederum zu einer erhöhten LH-Sekretion führt und den Cirkulus vitiosus aufrecht erhält [18].

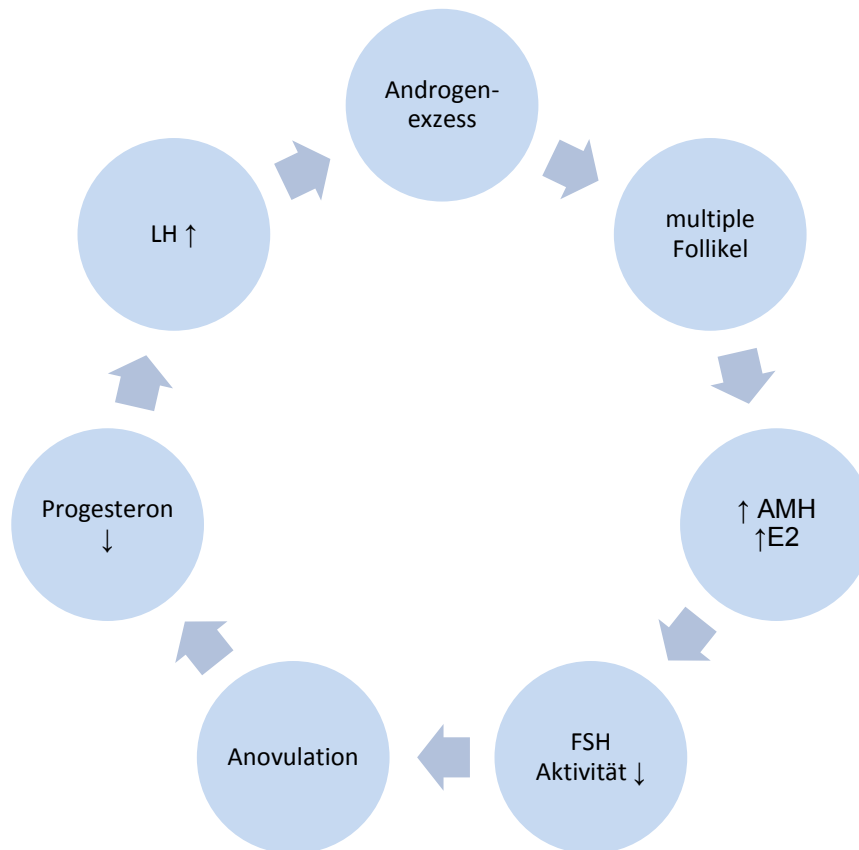


Abbildung 1: Mögliche Ätiologien der Anovulation bei Frauen mit PCOS [18]

3.2.2 Androgenisierung

„Vermännlichungserscheinungen“ in Form von Seborrhoe, Akne, Hirsutismus und androgenetischer Alopezie sind auf einen Androgenexzess zurückzuführen. Auch eine Klitorishypertrophie, eine Zunahme der Muskelmasse sowie ein Tieferwerden der Stimmlage können bei Frauen mit PCOS, bedingt durch eine Hyperandrogenämie, auftreten (Virilisierung).

Eine gesteigerte Talgproduktion (Seborrhoe) korreliert mit dem Schweregrad der Akne. Etwa ein Drittel der PCOS-Patientinnen ist davon betroffen. Zur Therapie der Akne können, je nach Schweregrad, keratolytische Substanzen, Antibiotika oder Antiandrogene (beispielsweise Cyproteronacetat, Spironolaktone und Flutamide) eingesetzt werden. Werden orale Kontrazeptiva verschrieben, sind jene mit einem höheren Östrogen- und niedrigeren Progesteronanteil bzw. antiandrogen wirksame Gestagene zu bevorzugen (Vermeidung einer Exazerbation der Akne).

Unter Hirsutismus versteht man eine vermehrte Behaarung vom männlichen Verteilungstyp. Dihydrotestosteron ist wahrscheinlich das dominierende Androgen bei der Entstehung eines Hirsutismus. Etwa 60-70% der Frauen mit PCOS sind davon betroffen. Adipöse Frauen mit PCOS leiden, im Vergleich zu schlanken Frauen mit PCOS, häufiger an Hirsutismus. Eine Gewichtsreduktion bei Frauen mit und ohne PCO führt üblicherweise zu einer Besserung der Symptomatik. Therapeutisch können orale Kontrazeptiva und Antiandrogene eingesetzt werden. Orale Kontrazeptiva führen zu einer Suppression der ovariellen Androgenproduktion, einer Steigerung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) sowie zu einer Reduktion des freien Testosterons.

Unter androgenetischer Alopezie versteht man einen fortschreitenden Verlust von terminalem Kopfhaar ohne vernarbenden Prozess. Hierfür besteht eine genetische Disposition, wobei es unter dem Einfluss von Androgenen zur Manifestation kommt. Das Ausmaß der Alopezie ist partiell abhängig vom Androgenspiegel. Erhöhte adrenale und ovarielle DHEA-S- und Testosteronspiegel sind an der Pathogenese des weiblichen Haarverlustes beteiligt. Die androgenetische Alopezie wird häufig bagatellisiert und deren Inzidenz (etwa 8%) daher unterschätzt. Neben nicht pharmakologischen Maßnahmen wie Gewichtsreduktion und adäquatem Haarstyling, können Antiandrogene, auch topische, therapeutisch eingesetzt werden.

Als weitere Hautmanifestation im Rahmen eines PCOS kann eine Acanthosis nigricans auftreten. Sie gilt als kutaner Marker einer IR. Charakteristisch hierfür sind eine Hyperkeratose, Papillomatose sowie eine Hyperpigmentierung. Eine Acanthosis nigricans tritt bei etwa 5% der Frauen mit PCOS, vor allem in den Beugen, der Axilla, im Nacken und unterhalb der Brust auf [19].

3.2.3 Infertilität und Sterilität

Die Begriffe „Infertilität“ und „Sterilität“ werden häufig synonym verwendet, obwohl sie eine unterschiedliche Bedeutung haben. Infertilität ist definiert als Unfähigkeit, eine Schwangerschaft bis zur Geburt eines lebensfähigen Kindes auszutragen. Eine Sterilität hingegen bezeichnet die Unfähigkeit innerhalb von ein [20] bis zwei Jahren bei regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr, eine

Schwangerschaft zu erzielen [21]. Eine primäre Sterilität liegt vor, wenn einer der beiden Partner oder beide Partner noch kein Kind gezeugt haben und noch nie eine Schwangerschaft eingetreten ist. Sind bereits innerhalb der bestehenden Partnerschaft Schwangerschaften vorgekommen, ohne dass es zu einer weiteren Schwangerschaft kommt, spricht man von einer sekundären Sterilität.

Die Ursache für eine ungewollte Kinderlosigkeit liegt jeweils zu etwa 40% beim Mann bzw. bei der Frau. Bei den verbleibenden 20% liegt die Ursache für einen unerfüllten Kinderwunsch bei beiden Partnern oder es besteht eine idiopathische Sterilität (trotz vollständiger Abklärung kann keine Ursache gefunden werden) [22].

Laut Schätzung der WHO sind weltweit etwa 50 bis 80 Millionen Frauen von einer Infertilität betroffen. Die Inzidenz stieg in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich an und liegt für Frauen des kaukasischen Typs bei knapp 11% (Ergebnis einer Untersuchung an 7000 Frauen im Jahre 2002) [23].

Neben Faktoren wie Alter, Erkrankungen der Tuben oder des Endometriums, dem Einfluss von Umweltfaktoren und dem Konsum von Genussmitteln (Alkohol und Nikotin) sind vielfach hormonelle Störungen für eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität verantwortlich. So ist bei Frauen mit PCO bzw. PCOS, aber auch bei Frauen mit Störungen der Schilddrüsenfunktion oder einer Hyperprolaktinämie die Fortpflanzungsfähigkeit vermindert [21].

Etwa 73% der Frauen mit PCOS sind von einer anovulatorischen Infertilität betroffen. Übergewicht ist bei Frauen mit PCOS mit einer gesteigerten Rate an Zyklusstörungen und einer erhöhten Sterilitätsrate assoziiert. Bei einem Body Mass Index (BMI) > 30 steigt die Rate an primärer Sterilität auf bis zu 26% und die Rate an sekundärer Sterilität auf bis zu 14% an. Bei einem niedrigeren BMI hingegen liegen diese Raten bei 15% bzw. 8%. Sterilität, Infertilität und Zyklusstörungen stehen außerdem in engem Zusammenhang mit erhöhten LH-Konzentrationen. In Studien konnten bei Frauen mit einer primären Sterilität, im Vergleich zu Frauen mit einer sekundären Sterilität, signifikant höhere LH-Werte nachgewiesen werden [24].

4. Ätiologie und Pathogenese des PCO und PCOS

Während Symptome und biochemische Veränderungen wohlbekannt sind, stehen Ätiologie und pathogenetische Mechanismen des PCO und PCOS weiterhin in Diskussion [1].

Das PCOS scheint eine „multisystemische Entität“ mit verschiedenen „Eintrittspforten“ zu sein, welche für die Entstehung pathologischer Mechanismen verantwortlich sein können. So spielen die Dysregulation der Achse Diencephalon-Hypophyse-Ovar, primär intraovarielle Störungen, Störungen im Bereich der Insulin-Signal-Transduktion, Hyperandrogenämien anderer Ätiologie und der Faktor Adipositas per se eine wesentliche Rolle [25].

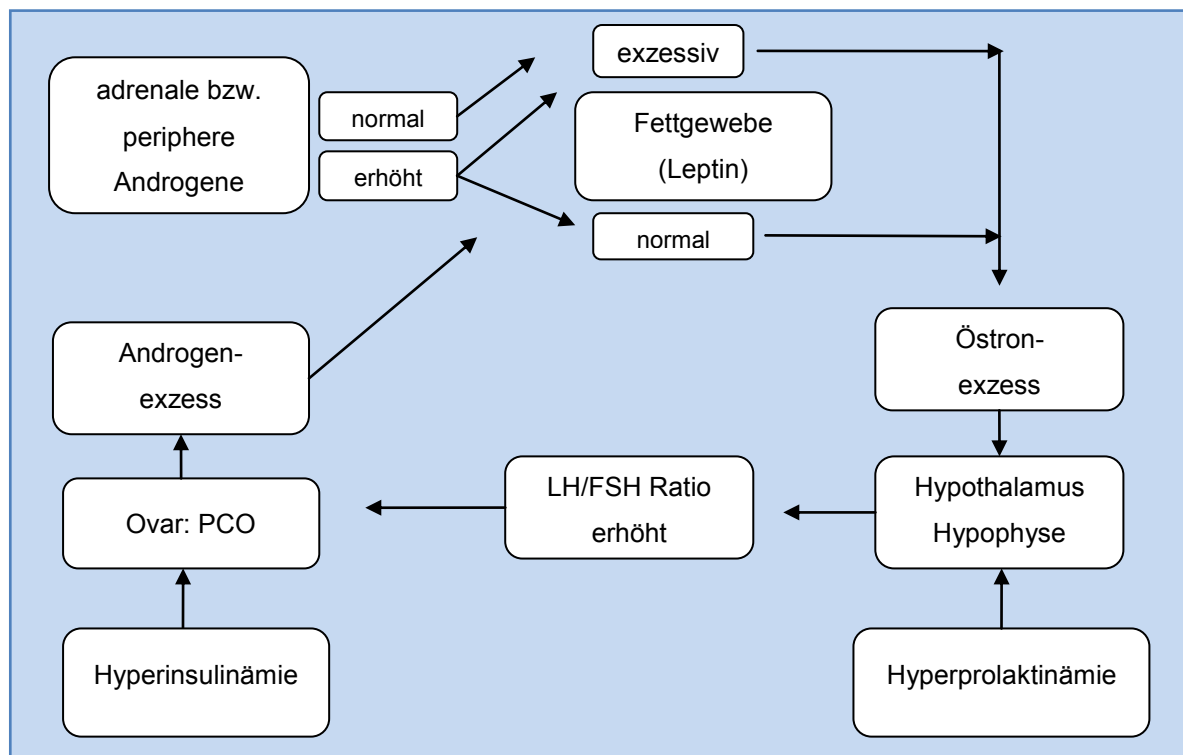


Abbildung 2: "Eintrittspforten" des PCOS

PCOS als „multisystemische“ Entität [25]

Zusätzlich besteht bei Frauen mit PCOS häufig eine Störung der Wachstumshormon-Funktionsachse. Durch eine verminderte Konzentration des Humanen Growth Hormons (HGH) wird die Entwicklung einer Adipositas begünstigt. Weiters ist die Synthese und Konzentration des Insulin like growth

factor-1-binding-proteins (IGF-1-BP), welche durch hohe Insulinkonzentrationen verursacht ist, in den meisten Fällen vermindert. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Konzentration des freien insulin like growth factor-1 (IGF-1). Eines Faktors, der unter dem Einfluss von HGH in der Leber gebildet wird [25]. Bei Frauen mit PCOS konnte ein Zusammenhang zwischen HGH- und IGF-1 Werten und einer veränderten Steroidhormonkonzentration festgestellt werden. Dies lässt darauf schließen, dass die hypophysäre HGH-Produktion durch erhöhte IGF-1 Konzentrationen inhibieren werden kann [25a]. Bei etwa 60% der Frauen mit PCOS steht jedoch der Faktor Hyperinsulinämie im Zentrum des pathogenetischen Geschehens [25].

Die erhöhte ovarielle Androgenproduktion bei Frauen mit PCOS ist das Ergebnis komplexer biochemischer Prozesse. Die Kaskade beginnt mit einer Fehlsteuerung des Enzyms Cytochrom P450c-17-alpha im Sinne einer gesteigerten Aktivität, welches das Enzym 17-Hydroxylase katalysiert und das Enzym 17/20 Lyase aktiviert. Hinzu kommen persistierend hohe LH-Spiegel. Diese Faktoren führen gemeinsam zu einer exzessiven Produktion von Androstendion. Bei Frauen mit PCOS konnte eine erhöhte Anzahl an LH-Rezeptoren sowie eine fehlende Downregulation des LH in der Zyklusmitte nachgewiesen werden. IGF-1 verstärkt die Expression von LH-Rezeptoren und stimuliert die LH induzierte Androgenproduktion sowie die Anhäufung von Androgenen im Ovarialgewebe („hyperdenses Stroma“). IGF-1 ist an der Entstehung einer IR beteiligt und stimuliert die 17 β -Östradiol Produktion zum einen durch vermehrte Proliferation der Granulosazellen und zum anderen durch eine gesteigerte Aromataseaktivität.

Eine IR und, daraus folgend, eine Hyperinsulinämie tritt sehr häufig bei Frauen mit PCOS auf, vor allem bei Frauen mit hohem BMI. Bis zu 60% der Frauen mit PCOS sind davon betroffen. Trotz einer peripherer IR sind die Ovarien sensitiv gegenüber Insulin. Dieses Phänomen kann bei adipösen und normalgewichtigen PCOS-Patientinnen beobachtet werden. Insulin bewirkt außerdem eine verminderte Produktion von SHBG und IGF-1-BP, ein Umstand der wiederum zu einem Anstieg des freien Testosterons und des freien IGF-1 führt [26]. IR und Hyperinsulinämie sind bei adipösen Frauen mit PCOS offensichtlich an der

Entstehung einer Anovulation beteiligt und spielen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung eines ovariellen Hyperandrogenismus [27].

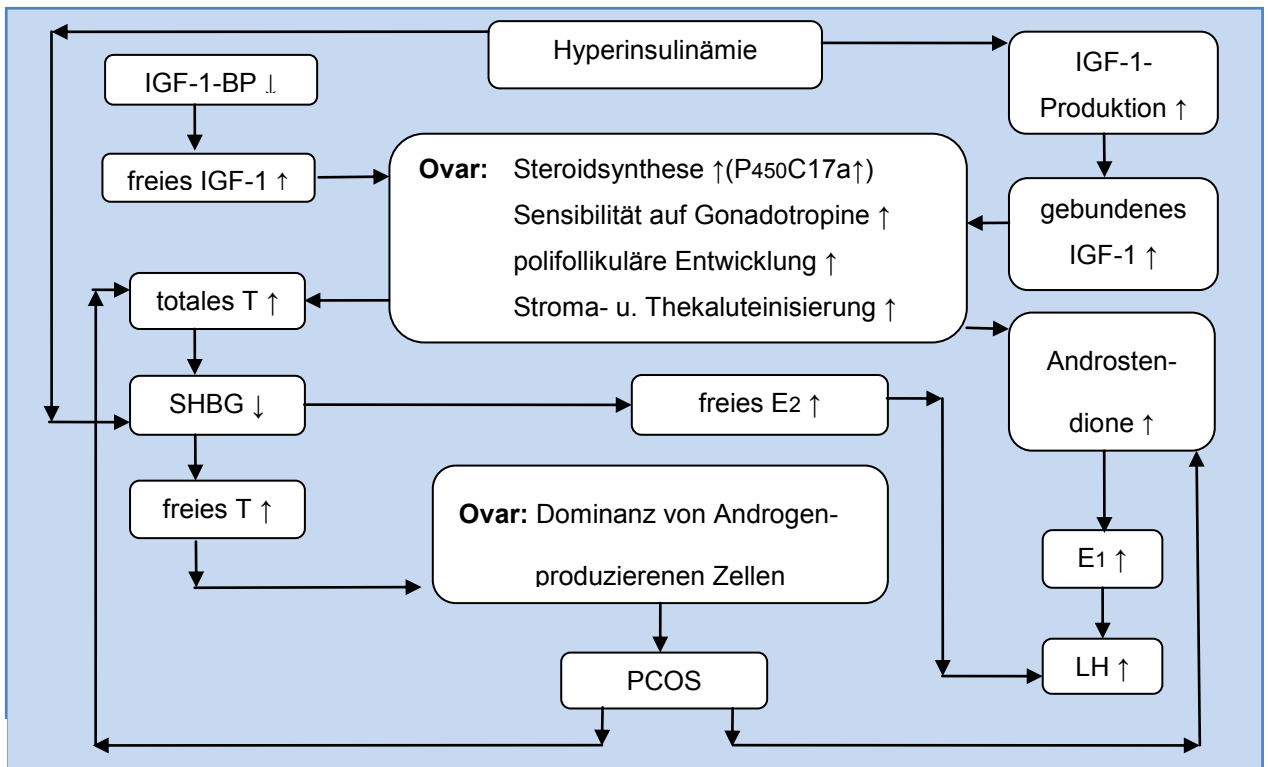


Abbildung 3: Zusammenfassung der Pathogenese des PCOS

„T“ Testosteron; „E1“ Östron [28]

4.1 Genetische Faktoren

Das PCOS ist eine Erkrankung die familiär gehäuft auftritt und daher eine genetische Komponente in ihrer Entstehung vermuten lässt. Klinische Studien lassen auf eine autosomal dominante Vererbung schließen, der exakte Vorgang ist jedoch noch unbekannt. Zwei Schlüsselgene welche bei der Entstehung des PCOS eine Rolle zu spielen scheinen, Cyp 11a (cholesterol side-chain cleavage gene) und VNTR (variable number tandem repeats), konnten identifiziert werden [29].

Diverse Untersuchungen zeigen beim PCOS für erstgradig verwandte Frauen eine erhöhte Prävalenz hinsichtlich Hirsutismus, Oligomenorrhoe, Hyperandrogenämie, Hyperinsulinämie und Hypertriglyzeridämie. Bei Männern mit derartigen Genprofilen können eine vorzeitige Alopezie, erhöhte LH-Spiegel und eine Oligozoospermie beobachtet werden.

In bisherigen Studien wurde der Fokus auf Gene gelenkt, welche für die Regulation der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Ovar sowie für eine IR verantwortlich sind. Mikrosatellit Analysen von PCOS assoziierten Geweben wurden durchgeführt, um Gene zu identifizieren, welche eine Rolle bei der Entstehung eines PCOS spielen können. In einigen Fällen konnten single-gene Mutationen nachgewiesen werden [30].

Genetische Untersuchungen von Frauen mit PCOS sind jedoch mit einigen Problemen assoziiert. Einerseits ist die Prävalenz des PCOS in der Bevölkerung hoch und offensichtlich sind verschiedene Genotypen an der Entstehung beteiligt. Andererseits ist das PCOS mit Anovulation und Infertilität vergesellschaftet, weshalb es schwierig ist, Studienergebnisse über mehrere Generationen hinweg erfassen zu können [29]. Trotz der Annahme genetischer Komponenten bei der Entwicklung eines PCOS, besteht jedoch derzeit keine Indikation einen Gentest bei betroffenen Frauen zu empfehlen [1].

4.1.1 Primäre intraovarielle Störungen

Bisherige Forschungsergebnisse zeigen, dass folgende autosomal dominante Gendefekte an der Entstehung eines PCOS beteiligt sein können:

1. FSH-Rezeptor-Defekte; Inaktive FSH-Formen
2. Oozyte-Driven Growth Differentiation Factor-9 (Gdf-9)
3. 17 β -Hydroxylase/17,20-Lyase (Cyp 17 bzw. Cyp 11a)
4. „Minisatellite“ (VNTR) [25]

Durch FSH-Rezeptor-Defekte kommt es zu einer mangelhaften oder fehlenden Wirkung von FSH auf die Granulosazellen. Folgen sind, unter anderem, Amenorrhoe sowie eine Infertilität [29].

Das Gen Gdf-9 ist essentiell für Follikulogenese und Fertilität. Untersuchungen bei Frauen mit PCO und PCOS zeigen eine verspätete und verminderte Expression von Oozyte-Driven Growth Differentiation Factor-9 messenger RNA innerhalb von Oozyten während der Wachstums- und Differenzierungsphase. Diese Dysregulation

ist wahrscheinlich für die fehlerhafte Follikulogenese bei Frauen mit PCO und PCOS verantwortlich und kann mit einer Infertilität einhergehen [31].

Cyp 11a ist ein Schlüsselenzym der Steroidbiosynthese und hat eine inhibierende Wirkung auf die Androgenbiosynthese. Veränderungen des Cyp 11a Gens können daher eine Störung der Androgenproduktion bewirken. Studien zeigen eine Assoziation von PCOS und Veränderungen im Bereich des Cyp 11a Gens, vor allem bei Frauen mit Hirsutismus und erhöhten Androgenkonzentrationen.

Die VNTR des Insulingens sind verantwortlich für die Insulinexpression. Personen die homo- oder heterozygot für die Klasse III Allele des VNTR Insulin Gens sind, weisen häufiger Störungen der Insulinsekretion auf. Dieser Genotyp prädisponiert außerdem für Menstruationsstörungen, Hyperinsulinämie und DM Typ II. Die Klasse III Allele sind assoziiert mit einem PCOS, vor allem bei anovulatorischen Frauen [29].

Störungen im Bereich von Cyp 11a und VNTR sind wichtige Faktoren hinsichtlich der Entstehung eines PCOS und vermutlich für die Heterogenität dieser Endokrinopathie verantwortlich. Veränderungen von Cyp 11a und VNTR können gemeinsam oder voneinander unabhängig Anomalitäten der ovariellen Funktion bzw. des Metabolismus bewirken.

Umweltfaktoren sind imstande, bei Frauen mit einer genetischen Prädisposition für ein PCOS, die klinische und biochemische Manifestation zu variieren [32].

4.2 Störung der Insulin-Signal-Transduktion (Post-Rezeptor-Defekt)

Auto- und parakrine Fehlsteuerungen führen zu einer gestörten Postrezeptor-Insulinsignaltransduktion im Ovar. Vor allem Zytokine (Interleukin-1), und Wachstumsfaktoren wie IGF-1, Vascular epidermal growth factor und Transforming growth factor alpha sind daran beteiligt [25]. Bei Frauen mit PCOS konnte auch eine gestörte Insulin-Rezeptor-Funktion an Erythrozyten nachgewiesen werden. Insulin Rezeptor Studien an roten Blutzellen zeigen das Phänomen einer IR. Die Bindungsaffinität von Insulin an den Erythrozyten ist, im Vergleich zu Frauen ohne PCOS, erhöht. Diese gesteigerte Insulinbindung ist auf eine Postrezeptoranomalie zurückzuführen [33].

PCOS-Patientinnen mit einer total gestörten Signaltransduktion haben in der Regel einen normalen BMI, erhöhte Insulinkonzentrationen und in den meisten Fällen normale Androgenspiegel. Deutlich erhöht ist hingegen die LH/FSH-Ratio. Diese Frauen neigen besonders zur Entwicklung eines Überstimulationssyndroms (OHSS) im Rahmen einer Ovulationsinduktion mittels Clomiphencitrat (CC) oder Gonadotropinen.

Frauen mit PCOS und partiell gestörter Insulinsignaltransduktion sind meist adipös. In der Regel können bei diesen Frauen erhöhte Insulin- und Glukosekonzentrationen im Serum (IR), eine Hyperandrogenämie mit Androgenisierungszeichen sowie eine erhöhte LH/FSH-Ratio nachgewiesen werden. In den meisten Fällen liegen auch eine Störung der Funktionsachse GHG – IGF-1 und erhöhte Lepinspiegel vor. Bei einer Zunahme des BMI kommt es zu einem vermehrten „androgen-load“ des Ovars und schließlich, aufgrund der Anhäufung androgenwirksamer Substanzen, zu einer Störung des Steroidmechanismus mit Hyperandrogenämie und Anovulation. Morphologisch entwickeln sich polyzystische Ovarien [25].

Typ A	<ul style="list-style-type: none"> normale Insulinsignaltransduktion
Typ B	<ul style="list-style-type: none"> total gestörte Insulinsignaltransduktion
Typ C	<ul style="list-style-type: none"> partiell gestörte Insulinsignaltransduktion mit Ausbildung einer Anovulation bei entsprechender „androgen load“ bei Anstieg des BMI
Typ D	<ul style="list-style-type: none"> adrenale Hyperplasie: primär besteht eine erhöhte Androgenkonzentration im Serum eine vermehrte "androgen load" im Ovar ist die Folge

Abbildung 4: Störung der Insulin-Signal-Transduktion (Post-Rezeptor-Defekt) [25]

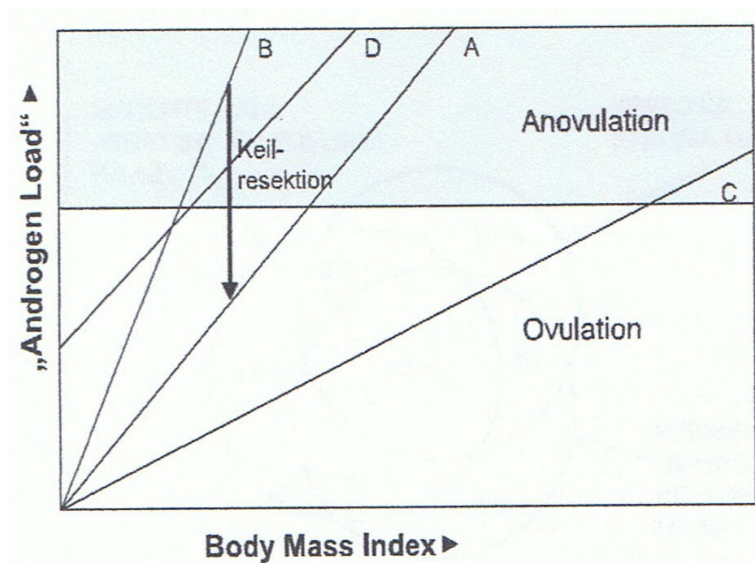


Abbildung 5: "androgen load"

Verhältnis zwischen „androgen load“ des Ovars und BMI bei Frauen mit normaler, totaler und gestörter Insulinsignaltransduktion sowie bei Frauen mit adrenaler Hyperplasie [25].

Insulin wirkt im Ovar als ko-gonadotropes Hormon. Diese Funktion wird über eigene Rezeptoren und über jene von Wachstumsfaktoren (IGF-1) vermittelt über die auch Insulin seine Wirkung entfalten kann. So fungiert Insulin im Ovar unter anderem als Steuermechanismus der Steroidogenese [25].

Frauen mit PCOS weisen vielfach eine ähnliche periphere IR wie Personen mit DM Typ II auf. Diese ist gekennzeichnet durch eine 30-40%ige Reduktion der Insulin-vermittelten Glukoseaufnahme, durch eine Hyperinsulinämie sowie eine β -Zell Dekompensation, welche inadäquat zum Grad der peripheren IR nachweisbar ist. Bei etwa 40% der adipösen PCOS-Patientinnen besteht eine verminderte Glukosetoleranz.

Die IR beim PCOS ist charakterisiert durch eine gewebe selektive Insulinsensitivität. Diese ist einerseits gekennzeichnet durch eine hohe periphere IR der Insulin-Zielgewebe (Muskel-, Skelett- und Fettzellen), während Ovarien und Nebennieren eine normale Insulinsensitivität aufweisen [1]. Die verminderte Insulinsensitivität bei Frauen mit PCOS ist nicht auf strukturelle und quantitative Veränderungen der Insulinrezeptoren oder Störungen im Bereich der Insulin-Rezeptor-Bindungsaffinität zurück zu führen sondern vielmehr auf einen Post-Rezeptor-Mechanismus [34]. Zu Grunde liegend ist eine erhöhte insulinunabhängige Serinphosphorylierung der Insulinrezeptoren und des Insulinrezeptorsubstrats welche die Signalkaskade inhibiert. Eine Serinkinase die auf den Rezeptor wirkt, ist die Ursache für diese abnorme Phosphorylierung. Diese Veränderungen sind möglicherweise auf einen genetischen Defekt zurück zu führen [35]. Zusätzlich zur gesteigerten Serinphosphorylierung besteht eine verminderte insulinabhängige Thyrosinphosphorylierung (Thyrosinkinase \downarrow). Dies führt zu einer Störung des transmembranen Glukosetransports (Glukosetransporter Typ 4, GLUT-4) und in weiterer Folge zu einer Störung der Glukosehomöostase. Auswirkungen auf das Zellwachstum und die Proteinsynthese ergeben sich daraus nicht [34].

Der Faktor IR trägt durch verschiedene Mechanismen zur Entwicklung eines Hyperandrogenismus sowie zu Störungen im Bereich der Achse Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) – Gonadotropine bei. Letzterer Einfluss einer IR ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht hinreichend geklärt. Hohe Insulinkonzentrationen reduzieren das zirkulierende SHBG und erhöhen die Bioverfügbarkeit von Testosteron. Eine gesteigerte Insulinkonzentration kann sich

auch direkt stimulierend auf die adrenale und ovarielle Androgenbiosynthese auswirken [1].

4.3 Dysregulation der Achse Diencephalon-Hypophyse-Ovar

Chronischer Stress der zu einer gesteigerten Endorphin- und Zytokinausschüttung (vor allem Interleukin-1) im Zentralnervensystem (ZNS) führt, ist offensichtlich die Ursache für eine Dysregulation der Achse Diencephalon-Hypophyse-Ovar. Beides führt zu einer chronisch-tonischen LH-Sekretion, ein Umstand der wiederum zu einer verstärkten ovariellen Androgenhypersekretion führt [25].

Frauen mit PCOS zeigen vielfach eine Störung der Gonadotropin Pulsatilität, gekennzeichnet durch eine exzessive Sekretion von LH, während die Sekretion von FSH normal ist. Hohe Androgenkonzentrationen sind in der Lage den Hypothalamus gegenüber dem Negative-Feedback-Mechanismus des Progesterons zu desensibilisieren. Die Störung der Gonadotropinsekretion bei Frauen mit PCOS resultiert daher vermutlich sekundär aus einer gesteigerten ovariellen (und adrenalen) Androgenfreisetzung [1].

4.4 Hyperandrogenämie

Bei einer adrenalen Hyperandrogenämie finden sich bei Frauen mit konnatalem oder „late-onset“ Adrenogenitalem Syndrom charakteristischerweise PCO. Dies kann auch bei Frauen mit Hyperprolaktinämie beobachtet werden. In beiden Fällen entstehen aufgrund des gesteigerten Einflusses von Androgenen auf das ovarielle Gewebe PCO. Auch im Rahmen von androgenbildenden Tumoren z.B. des Ovars und der Nebennierenrinde, aber auch aufgrund paraneoplastischer Syndrome mit vermehrter Androgenproduktion (beispielsweise Mamma-, Pankreas-, Magen- und Lungenkarzinome) entwickeln sich PCO [25].

Sechzig bis 80% aller Frauen mit PCOS weisen erhöhte Testosteronwerte und etwa 25% der Betroffenen hohe Konzentrationen von DHEA-S auf. Die Zahl an Primär- und Sekundärfollikel ist bei Frauen mit PCO 2-6 fach höher als bei Frauen mit normalen Ovarien. Der Mechanismus, welcher eine quantitative Steigerung der Follikel verursacht, ist unbekannt. Es besteht die Vermutung, dass die Ursache hierfür ein verstärkter Androgeneinfluss ist. Einige Studien zeigen eine positive

Korrelation zwischen Follikelanzahl und Serum Testosteron- bzw. Androstendionkonzentrationen. Frauen mit PCO weisen demnach eine Wechselbeziehung zwischen Hyperinsulinämie, IR und Anovulation auf [1].

LH ist verantwortlich für die Steuerung der Androgensynthese der Thekazellen während FSH die Aromataseaktivität der Granulosazellen reguliert. Wenn die Konzentration von LH, im Vergleich zum FSH, relativ erhöht ist, synthetisieren die Ovarien hauptsächlich Androgen. Die Frequenz des Stimulus des GnRH bestimmt die Menge an LH und FSH die synthetisiert wird. Bei Frauen mit PCOS ist die LH-Pulsfrequenz offenbar gesteigert (tonische LH-Sekretion) [30].

In Experimenten wurde festgestellt, dass Östrogene einen Einfluss auf die Neurogenese des Fetus, die perinatale Synaptogenese, den synaptischen Umbau (synaptic remodelling) und infolgedessen auf die Gonadotropinsekretion haben. Östrogene können daher zu Veränderungen an Synapsen und postsynaptischen Membranen beitragen und sind weiters für die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Gonadotropinsekretion verantwortlich. Ausreichende Mengen an Östrogen während der intrauterinen und perinatalen Periode führen zur Ausbildung eines GnRH-Systems, welches nur eine tonische Gonadotropinsekretion erlaubt („male pattern synaptology“). Wirken während der „kritischen Periode“ der sexuellen Entwicklung insuffiziente Mengen an Östrogen auf das ZNS, resultiert daraus ein zyklisches GnRH-System („female pattern synaptology“).

Permanente Störungen der ZNS-Funktion bewirken eine Veränderung der Gonadotropinsekretion und beeinträchtigen die Freisetzung von LH und FSH. Eine chronisch exzessive Androgenproduktion in den Ovarien sowie eine gesteigerte Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen führen zu einer Hyperöstrogenämie. Der synaptische Umbau kann dadurch beeinträchtigt und zu einer Bildung von postsynaptischen Membranen vom männlichen Typ führen. Infolgedessen ist es dem ZNS nicht mehr möglich, adäquate Signale für eine zyklische Gonadotropinsekretion zu generieren. Ein Umstand, welcher wiederum zu einer persistierenden Beeinträchtigung der ovariellen Funktion führt [36].

Die gesteigerte ovarielle Androgenbiosynthese in den Thekazellen bei Frauen mit PCOS resultiert aus einer Störung der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Ovar. Die erhöhte Pulsfrequenz des LH scheint durch eine gesteigerte Pulsfrequenz des GnRH hervorgerufen zu sein. Letzteres wird vermutlich durch eine Störung des hypothalamischen GnRH Pulsgenerators verursacht (vor allem durch eine im Vergleich zu FSH gesteigerte LH Produktion beim PCOS). Da die Thekazellen bei Frauen mit PCOS effizienter in der Verarbeitung von Androgenvorstufen sind als normale Thekazellen, kommt es zu einer gesteigerten Produktion von Androstendione das anschließend zu Testosteron und Östron umgebaut wird [30].

4.5 Adipositas

Der Faktor Adipositas hat eine beträchtliche Auswirkung auf die Manifestation eines PCOS. Übergewicht beeinflusst die metabolische und reproduktive Situation betroffener Frauen negativ [1]. Hyperandrogenämie, IR, Glukoseintoleranz und Dyslipidämie sind vor allem mit viszeraler Adipositas, vergesellschaftet [30].

Im Rahmen einer Adipositas kommt es zu einer gesteigerten Leptinproduktion in den Adipozyten und einer verminderten Ausschüttung des Neuropeptids Y im ZNS. Beide Faktoren erhöhen die tonische LH Sekretion. Gleichzeitig wird die Sympathikusaktivität gesteigert, der Hunger unterdrückt und ein Sättigungsgefühl hervorgerufen. Cortisol, Wachstumshormone, Glukokortikoide und Insulin fördern die Produktion von Leptin im Fettgewebe. Durch eine Sympathikustonisierung, erhöhte Androgenspiegel und hohe Konzentrationen an freien Fettsäuren wird die Produktion von Leptin allerdings gehemmt [25].

5. Mögliche Spätfolgen und Komplikationen von PCO und PCOS

5.1 Diabetes Mellitus Typ II

Frauen mit PCOS haben multiple Risikofaktoren im Hinblick auf die Entstehung eines DM Typ II. Es kann sich eine IR, aber auch eine Dysfunktion der β -Zellen entwickeln. Die Risikoerhöhung beträgt das 3 bis 7 fache, im Vergleich zu unauffälligen Frauen.

Das diesbezügliche Risiko für Frauen mit PCO und einer positiven Familienanamnese ist ebenfalls erhöht [10]. Dreißig bis 40% der Frauen mit PCO leiden an einer verminderte Glukosetoleranz und etwa 10% erkranken bereits in ihrer 4. Lebensdekade an DM Typ II [30].

5.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Dyslipidämie und IR stehen in kausalem Zusammenhang mit der Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Beide Faktoren finden sich häufig bei Frauen mit PCOS. Ob tatsächlich eine erhöhte Inzidenz einer KHK bei diesen Frauen besteht, ist nicht vollständig geklärt. In bisherigen Studien wurden meist Frauen unter 55 Jahren eingeschlossen. Möglicherweise gibt es bisher noch unbekannte Faktoren des PCOS, welche auch kardioprotektiv wirken können [10]. In diesbezüglichen Studien konnte hingegen festgestellt werden, dass Myokardinfarkte bei Frauen mit PCOS siebenmal häufiger vorkommen, als in der weiblichen Gesamtbevölkerung. Weiters zeigen Frauen mit PCO stärker ausgeprägte sklerotische Veränderungen der Koronargefäße, verglichen mit jenen von Frauen mit normalen Ovarien [37].

Bei Frauen mit PCOS konnten häufiger Kalzifikationen der Koronararterien diagnostiziert werden. Vermutlich sind erhöhte Werte des Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (PAI-1) an deren Entstehung beteiligt. Hypertriglyzeridämie, erhöhtes VLDL (very low-density lipoprotein), LDL (low-density lipoprotein) und Cholesterin sowie vermindertes HDL (high-density lipoprotein) sind gehäuft zu beobachtende Laborbefunde bei Frauen mit PCOS und zählen ebenfalls zu den prädisponierenden Faktoren für vaskuläre

Erkrankungen. IR und Hyperandrogenämie tragen zu diesem Risikoprofil wesentlich bei, wobei der antilipolytische Effekt des Insulins durch eine IR verstärkt wird. Die genannten Faktoren sind kausal für das Auftreten einer KHK und können somit langfristig die Morbidität und Mortalität von Frauen mit PCOS erhöhen [30].

5.3 Thrombo-Embolische Komplikationen

An Hand der derzeit verfügbaren Studien, welche sich mit Anomalien des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems bei Frauen mit PCO und PCOS beschäftigen, kann das Risiko für die Entstehung venöser Thrombosen in dieser Patientengruppe nicht eindeutig geklärt werden [38].

Untersuchungen zeigen jedoch, dass bei Frauen mit PCOS, im Vergleich zu jenen ohne PCOS, die Globale Fibrinolytische Kapazität (GFC) signifikant niedriger ist. Eine Senkung der GFC bedeutet eine Verminderung der fibrinolytischen Aktivität. Ein Umstand der wiederum mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen und Thrombosen einher gehen kann [39].

Erhöhte plasminogene Insulinkonzentrationen bzw. eine IR, welche vielfach bei Frauen mit PCOS auftreten, führen zu einer gesteigerten Expression des PAI-1. Dies kann wiederum die fibrinolytische Aktivität vermindern, weshalb hohe PAI-1 Werte einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung von Thrombosen darstellen. Durch den Einsatz von Insulinsensitizern konnte bei Frauen mit PCOS eine merkliche Reduktion der PAI-1 Werte erzielt werden. Eine Reduktion der IR kann zu einer Normalisierung der Fibrinolyse beitragen und das Auftreten thromboembolischer Komplikationen verhindern [40].

5.4 Tumorerkrankungen

5.4.1 Endometriumkarzinom

Die Inzidenz hinsichtlich der Entwicklung einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms ist bei Frauen mit PCOS erhöht (Stimulation des Endometriums durch Östrogene). Weiters steht das Auftreten eines Endometriumkarzinoms in einem engen Zusammenhang mit Adipositas und DM Typ II. Beide Erkrankungen sind typisch für das PCOS [30].

Auch der Faktor „chronische Anovulation“ ist assoziiert mit einem gering erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome (fehlendes oder erniedrigtes Progesteron verursacht das Ausbleiben der Transformation des Endometriums). Frauen mit Amenorrhoe und PCO sollten daher bei fehlendem Kinderwunsch, entweder eine kombinierte orale Kontrazeption oder Progesteron in der 2. Zyklushälfte erhalten, um so dieses Risiko zu senken.

Endometriumkarzinome kommen eher bei Frauen mit schwerem PCOS vor, wobei diese Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist [41].

5.4.2 Mammakarzinom

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms zählen unter anderem Infertilität, Adipositas und Hyperandrogenismus. All diese Faktoren können bei Frauen mit PCOS vorhanden sein. In einer Kohortenstudie, welche von 1986 bis 1992 durchgeführt wurde, kam man zum Schluss, dass Frauen mit PCOS, im Vergleich zu Frauen ohne PCOS, keine erhöhte Inzidenz hinsichtlich eines Mammakarzinom aufweisen. Allerdings wurden in dieser Studie keine prämenopausalen Frauen eingeschlossen und die Frage ob eine Assoziation zwischen PCOS und Mammakarzinomen besteht, konnte somit nicht ausreichend geklärt werden [41].

Daten welche belegen, dass das PCOS per se ein Risikofaktor für die Entstehung des Mammakarzinoms ist, stehen bisher aus [42].

5.5 Psychische Probleme

Im Jahre 2008 wurde eine Studie veröffentlicht, die das Thema „psychologische Folgen bei Frauen mit PCOS“ zum Inhalt hatte. Anhand standardisierter Fragebögen wurden die Angaben von 115 PCOS-Patientinnen hinsichtlich Lebensqualität, Depressionsneigung, emotionalem Stress, sexueller Zufriedenheit, Selbstwertgefühl und Kinderwunsch ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Studie erhielten die Beteiligten keine Medikation zur Behandlung ihrer Infertilität. Mehr als 76% der Frauen gaben an, große Angst vor einer kinderlosen Zukunft zu haben. 51,3% der Befragten berichteten über einen bestehenden Kinderwunsch. Weiters konnten bei 23,9% der befragten Frauen Zeichen für eine milde bis moderate

Depression, bei 25,2% sogar für eine klinisch relevante Depression festgestellt werden. Alle Frauen mit PCOS erreichten niedrigere Scores bezüglich ihrer Lebensqualität und waren häufiger von emotionalem Stress betroffen, als Frauen der Vergleichsgruppe. Frauen mit PCOS gaben eine geringere Zufriedenheit mit ihrem Sexualleben an und fanden sich selbst sexuell weniger attraktiv, als Frauen ohne PCOS.

Das PCOS stellt gemäß dieser Studie somit auch einen Risikofaktor für die Entstehung psychischer und emotionaler Probleme dar [43].

6. Diagnostik des PCO und PCOS

6.1 Anamnese

Jede medizinische Abklärung beginnt mit einer ausführlichen Anamneseerhebung. Aufgrund der genetischen Komponente und der metabolischen Konsequenzen von PCO bzw. eines PCOS ist es wichtig, eine Familienanamnese hinsichtlich Diabetes mellitus, kardiovaskulärer Erkrankungen, Hyperlipidämie und Endometriumkarzinomen durchzuführen, um relevante Risikofaktoren abschätzen zu können. Auch der Lebensstil der Patientin (Ernährung, Diäten, körperliche Betätigung) sollte in die Anamnese mit einfließen [1].

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik von PCO und eines PCOS spielt die Zyklusanamnese. Ein besonderes Augenmerk ist hier auf Unregelmäßigkeiten sowie Oligo- und Amenorrhoe und insbesondere auf das Vorliegen einer Anovulation zu richten. Weiters sollte die Patientin hinsichtlich Androgenisierungszeichen, Gewichtsschwankungen und Medikamenteneinnahme befragt werden [44].

Da psychologische Studien eine gesteigerte Häufigkeit von Depressionen sowie eine Zunahme der psychischen und psychosexuellen Morbidität bei Frauen mit PCOS, im Vergleich zu Frauen ohne PCOS zeigen, sollte das Anamnesegespräch auch diese Bereiche berücksichtigen [1].

6.2 Allgemeine und gynäkologische Untersuchung

Nach der Anamnese erfolgt eine allgemeine körperliche Untersuchung bei der vor allem auf Androgenisierungserscheinungen (Seborrhoe, Akne, Hirsutismus, androgenetische Alopezie, Virilisierung) zu achten ist. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollten auch der BMI, sowie der Taille-Hüft-Quotient bestimmt werden. Anschließend wird eine gynäkologische Untersuchung inklusive transvaginaler Sonographie (siehe 6.4) des weiblichen Genitale durchgeführt [44].

6.3 Labordiagnostik

Eine Hormonbasisdiagnostik sollte, bei erhaltenem Zyklus in der frühen Follikelphase (3.-5. Zyklustag), bei Amenorrhoe aktuell erfolgen. Die basale Hormondiagnostik umfasst die Bestimmung von LH, FSH, E₂, Progesteron, Testosteron, freies Testosteron, Androstendion, DHEA-S, 17-Hydroxyprogesteron, freies Trijodthyronin (fT₃), freies Tetrajodthyronin (fT₄), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) und SHBG im Serum.

Bei Frauen mit PCOS ist typischerweise das LH erhöht, während das FSH im Normbereich liegt, daher ist der LH/FSH Quotient häufig größer als 2 (als auffällig gelten Werte > 1). Das E₂ ist bei Frauen mit PCOS üblicherweise hochnormal, während die Androgene (Testosteron, Androstendion, DHEA-S) mäßig erhöht sind. Bei sehr hohen Androgenwerten sowie einer raschen Progredienz der Androgenisierungserscheinungen (Virilisierung) sollte differentialdiagnostisch an einen androgenbildenden Tumor des Ovars oder der Nebennierenrinde gedacht und weitere Untersuchungen (Sonographie, MRT, Organkatheter) veranlasst werden. Das SHBG ist bei betroffenen Frauen üblicherweise niedrig (gilt auch als Marker für eine Hyperinsulinämie), so dass der freie Androgen-Index erhöht ist. Besonders bei Patientinnen mit Kinderwunsch sollte auch das postovulatorische Progesteron bestimmt werden. Aufgrund der fehlenden Follikelreifung sind die Progesteronwerte beim PCOS typischerweise niedrig.

Weiters sollen eine gestörte Glukosetoleranz aber auch ein bereits manifester Diabetes mellitus diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden [44]. Eine IR entsteht durch eine ineffiziente Interaktion zwischen Insulin und Insulinrezeptoren.

Dabei ist die Fähigkeit von Insulin, Glukose an Zielorgane zu transportieren und dort zu verwerten vermindert.

Zur Diagnostik einer IR können folgende Faktoren herangezogen werden:

1. Quotient aus Glukose (mg/dl) und Insulin (mU/l) $< 4,5$
2. überschießende Insulinsekretion eine Stunde bzw. ein mangelhafter oder fehlender Abfall der Insulinspiegel zwei Stunden nach dem oralen Glukosetoleranztest (mit 75 g Glukose) [45]
3. HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) $> 2,5$
Nüchterninsulin ($\mu\text{U/ml}$) x Nüchternglukose (mmol/l) / 22,5 [46]

Aufgrund des erhöhten Risikos hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen mit PCOS sollten auch die Serumlipide (Cholesterin, HDL, LDL, VLDL, Triglyceride) in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Da es sich beim PCOS um eine Ausschlussdiagnose handelt, müssen Erkrankungen wie ein Adrenogenitales Syndrom (Messung von basalem 17-Hydroxyprogesteron vor und nach Gabe des adrenokortikotropen Hormons; ein Anstieg $> 2,5$ bei einem schwachen Kortisolanstieg gilt als Hinweis für ein Adrenogenitales Syndrom), Morbus Cushing (Messung des Kortisols nach Dexamethason-Hemmtest; typisch ist ein Kortisolwert $> 100 \text{ ng/ml}$), ein hypergonadotroper Hypogonadismus (erhöhtes LH und FSH), eine Hyperprolaktinämie bzw. ein Prolaktinom (erhöhte Prolaktinwerte), androgenproduzierende Tumore (Verdacht bei DHEA-S-Werten $> 8000 \text{ ng/ml}$, Testosteronwerten $> 2 \text{ ng/ml}$) sowie eine Hypothyreose (Messung von TSH, fT3, fT4; eventuell Bestimmung von Antikörpern) ausgeschlossen werden [44].

6.4 Sonographie

Die transvaginale Sonographie ist derzeit die gängigste Methode zur Diagnostik eines PCO und hat im klinischen Alltag eine laparoskopische Untersuchung längst ersetzt. PCO stellen sich im Sonogramm durch ein erhöhtes Ovarialvolumen, hyperdenses und fibrotisches Stroma, eine gesteigerte Anzahl subkapulärer

antraler Follikel sowie häufig durch eine kugelige Ovarienform aufgrund einer Zunahme der Kortexdicke dar (siehe 3.1).

Die transabdominale Sonographie dient einerseits zur Bestimmung der Uterusgröße und dessen Strukturen, andererseits können Erkrankungen und Anomalien an Gebärmutter und Eierstöcken ausgeschlossen werden. Mit Hilfe der transvaginalen Ultraschalluntersuchung können nicht nur Größe und Form der Ovarien sondern auch deren innere Struktur, Stroma und Follikel, exzellent beurteilt werden.

Durch den Einsatz der Doppler-Sonographie kann die Durchblutung des ovariellen Stromas abgebildet werden. Bisher durchgeführte Studien zeigen allerdings keinen signifikanten Vorteil der Doppler Sonographie bezüglich der Diagnostik von PCO [47]. Die jüngste Innovation im Bereich der Sonographie ist der 3D Ultraschall. Diese Methode ist im Vergleich zur herkömmlichen Sonographie nicht nur technisch aufwendiger und kostenintensiver, sie benötigt auch mehr Zeit für die Archivierung und Auswertung der erhobenen Daten.

Die größte Abgrenzung zwischen normalen und polyzystischen Ovarien kann derzeit durch eine kombinierte sonographische Messung von Anzahl und Größe der Follikel und des ovariellen Volumens erreicht werden. Die Sensitivität kann hierbei mit 92%, die Spezifität mit 97% beziffert werden [48].

PCO sollten jedoch nicht mit multifollikulären Ovarien (MFO) verwechselt werden. Bei letzteren ist die Größe der Ovarien normal bzw. geringfügig erhöht. MFO enthalten sechs oder mehr Zysten mit einem Durchmesser von 4-10 mm. Das Stroma ist, im Vergleich zu PCO, nicht vermehrt. Frauen mit MFO neigen nicht zu Hirsutismus. Die Serumkonzentrationen von LH und FSH sind, im Gegensatz zu Frauen mit PCO, normal bzw. vermindert. Im Rahmen ovulatorischer Zyklen können sich MFO zurückbilden, während das morphologische Bild von PCO weiterhin bestehen bleibt [5].

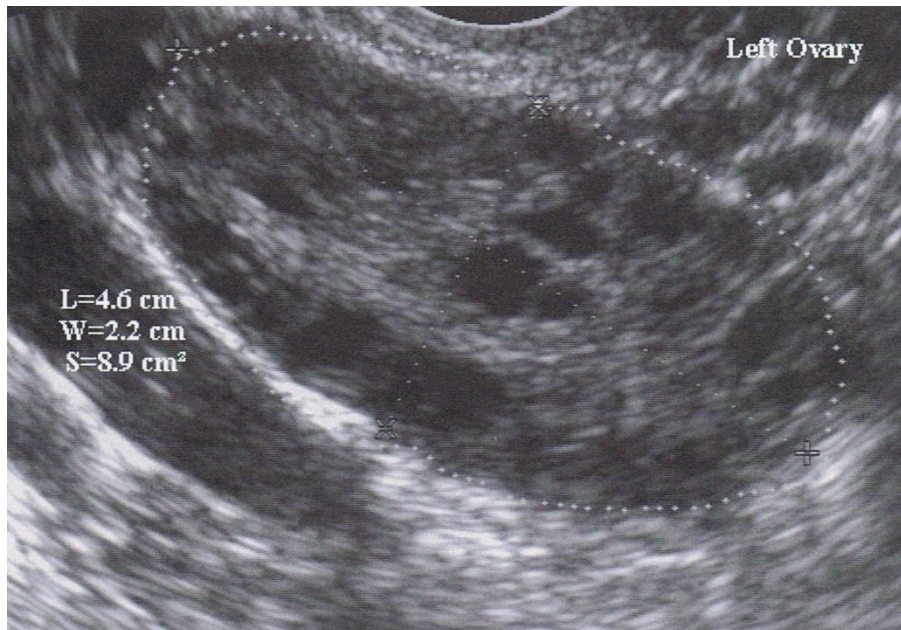


Abbildung 6: Sonographiebild eines PCO

Das Bild zeigt ein vergrößertes Ovar mit einer Länge von 4,6 cm und einer Breite von 2,2 cm. Auch die Fläche des Ovars mit 8,9 cm² ist vergrößert. Die Anzahl der Follikel mit einem Durchmesser von 2-5 mm liegt über zehn. Ein Großteil der Follikel befindet sich im peripheren Anteil des Ovars, während einige zentral liegen [49].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Sonographie eine wichtige Rolle bei der Definition und Diagnostik von PCO spielt. Im Rahmen eines PCOS kann mit Hilfe von Ultraschalluntersuchungen das Ansprechen diverser Therapien überprüft werden. Das dabei verwendete Equipment sollte dem „State of the Art“ entsprechen und die Untersuchungen nur von speziell geschulten Ärzten und Ärztinnen durchgeführt werden. Die Beurteilung von Follikelanzahl und -größe erfolgt anhand zweier sonographischer Schnittebenen (longitudinal und transversal). Das ovarielle Volumen wird mit Hilfe einer Formel ($0,5 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Dicke}$) errechnet.

Die Nützlichkeit von 3D Ultraschall, Doppler-Sonographie und MRT zur Definition und Diagnostik von PCO wurde bisher noch nicht ausreichend untersucht. Diese Untersuchungsmethoden könnten in Zukunft möglicherweise eine größere Rolle spielen [48].

6.5 Magnetresonanztomographie (MRT)

Daten über den Einsatz der MRT zur Diagnostik von PCO finden sich selten in der bisherigen Literatur. Diese Technik erlaubt eine multiplanare Ansicht des Beckens und somit eine genaue Lokalisation der Ovarien. Vor allem die transversalen und koronaren Ansichten sind hilfreich. In der T2 gewichtete Sequenz kann die Morphologie der Ovarien gut dargestellt werden. Die Follikelflüssigkeit stellt sich hyperintens (hell) und solide Komponenten wie das Stroma hypointens (dunkel) dar. Die T2 gewichtete Sequenz zeigt bei PCO zwar multiple Follikel, die genaue Bestimmung der Follikelanzahl und deren Abgrenzung ist mittels Sonographie aber wesentlich einfacher. Mit Hilfe des Kontrastmittels Gadolinium kann in der T1 gewichteten Sequenz (Flüssigkeit hypointens, Fett und Gewebe hyperintens) die Stromadurchblutung, welche bei PCO erhöht ist, dargestellt werden.

Für die Beurteilung von PCO liefert eine MRT in den meisten Fällen nicht mehr Informationen als eine Ultraschalluntersuchung. Die Hauptindikation der MRT besteht darin, einen virilisierenden ovariellen (oder adrenalen) Tumor auszuschließen. Eine MRT kann auch dann durchgeführt werden, wenn eine Untersuchung mittels Sonographie nicht möglich ist (ausgeprägte Adipositas, Virgo) [50].

7. Therapie des PCO und PCOS

Therapeutische Maßnahmen bei Frauen mit PCOS stehen seit langem in Diskussion. Bevor es jedoch zu einer medikamentösen Intervention kommt, sollte die Änderung diverser Lifestyle-Faktoren, Ernährung und körperliches Training berücksichtigt werden. Ziel dieser Maßnahmen sollte, wenn erforderlich, eine Gewichtsreduktion und eine Steigerung des Wohlbefindens sein [51].

7.1 Änderung des Lebensstiles

Etwa 50% aller Frauen mit PCOS sind adipös [52]. Ein erhöhter BMI korreliert mit einer gesteigerten Rate an Hirsutismus, Zyklusstörungen, Infertilität und Sterilität. Bereits ein BMI ≥ 27 ist assoziiert mit einer reduzierten Ovulationswahrscheinlichkeit. Eine Gewichtsreduktion sollte daher bei Frauen mit PCOS und

Adipositas vor einer medikamentösen oder operativen Therapie (laparoskopisches „ovarian drilling“, LOD) zur Ovulationsinduktion angestrebt werden.

Adipositas beeinflusst auch das Monitoring zur Ovulationsauslösung, beispielsweise ist die sonographische Darstellung der Ovarien bei übergewichtigen Frauen erschwert. Multiple Ovulationen und daraus resultierende Mehrlingsschwangerschaften können die Folge sein. Das Schwangerschaftsrisiko bei adipösen Frauen ist in Bezug auf Fehlgeburten, Gestationsdiabetes, Hypertension, Präeklampsie und Geburtskomplikationen erhöht [53]. Ferner kann Übergewicht bei Frauen mit PCOS die Ansprechrate diverser Therapien (z.B. CC) vermindern.

Eine Gewichtsreduktion stellt somit eine wichtige therapeutische Maßnahme dar, welche langfristig dazu in der Lage ist auch das Risiko für die Entstehung von DM Typ II und kardiovaskulärer Erkrankungen zu senken [51]. Außerdem wirkt sich eine Gewichtsreduktion positiv auf die ovarielle Funktion aus, da erhöhte Androgenspiegel damit gesenkt werden können [30]. Studien zeigen, dass eine Gewichtsreduktion bei Frauen mit PCOS zu einer gesteigerten Rate an spontanen Ovulationen führt. Schwangerschaften traten zum Teil schon bei einer Gewichtsreduktion von 5% ein. Eine nachhaltige Gewichtsreduktion kann mit Hilfe von Lifestyle- (Diät, körperliche Aktivität) und Verhaltenstherapien, Pharmaka sowie, als ultima ratio, durch operative Eingriffe (z.B. Magenband oder Magenbypass) erreicht werden.

Ob durch eine Gewichtsreduktion auch die Rate an Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen mit PCOS reduziert werden kann, ist bisher durch Studien noch nicht belegt [51].

7.2 Therapie bei Frauen ohne Kinderwunsch

7.2.1 Antiandrogene

Besteht kein Kinderwunsch bei Frauen mit PCOS und Androgenisierungserscheinungen, können Antiandrogene zur Therapie eingesetzt werden. Diese blockieren die Bindung von Androgenen an deren Rezeptoren.

Derartige Substanzen sind Cyproteronacetat, Drospirenon, Spironolacton und Flutamide. Ersteres hemmt die Bindung von Testosteron bzw. 5- α -Dihydrotestosteron am Androgen Rezeptor und ist daher effektiv bei Hirsutismus und Akne. Drospirenon ist ein synthetisch hergestellter Arzneistoff aus der Gruppe der Gestagene und leitet sich chemisch von Spironolacton ab. In seiner pharmakologischen Wirksamkeit ist Drospirenon dem Progesteron ähnlich und kann aufgrund seiner antiandrogenen Eigenschaft unter anderem zur Therapie von Akne eingesetzt werden. Mit Flutamide kann Hirsutismus wirksam therapiert werden. Bedenken wegen einer leberschädigenden Wirkung dieser Substanz haben den Einsatz aber limitiert. Das Mineralkortikoid Spironolacton wird meist zur forcierten Diurese angewandt, hat aber, wenn es in höheren Dosen (100-200 mg/d) verabreicht wird eine antiandrogene Wirkung. Als Nebenwirkung treten gelegentlich vaginale Blutungen und eine Hyperkaliämie auf. Spironolactone und orale Kontrazeptiva scheinen eine synergistische Wirkung zu haben. Daher wird eine Kombinationstherapie von Östrogen und Progestin in Verbindung mit Spironolactonen empfohlen [30].

Antiandrogene sollten nicht bei Frauen mit Kinderwunsch eingesetzt werden, da es etwa ab der 8. Schwangerschaftswoche zu einer Feminisierung männlicher Feten kommen kann [19].

7.3 Therapie bei Frauen mit Kinderwunsch

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick hinsichtlich Strategien zur Ovulationsauslösung bei anovulatorischen Frauen mit PCO bzw. PCOS und Kinderwunsch [28]:

Body-Mass-Index < 30	Body-Mass-Index > 30
<ul style="list-style-type: none">• Clomiphenzitrat• bei persistierender LH-Hypersekretion: laparoskopisches "ovarien drilling"• bei Clomiphen-Resistenz: Gonadotropine (vorzugsweise rekombinantes FSH, "low dose step up" Protokoll)• In-Vitro-Fertilisierung, ev. nach einer In-Vitro-Maturation von unreifen Oozyten• bei Insulinresistenz Therapie siehe BMI > 30	<ul style="list-style-type: none">• Veränderungen des "Lifestyles" (Gewichtsreduktion, körperliches Training)• Metformin (vorzugsweise bei Insulinresistenz)• Kombination von Clomiphenzitrat und Metformin• bei Clomiphen-Resistenz: Kombination von Gonadotropinen und Metformin• In-Vitro-Fertilisierung, ev. in Kombination mit Metformin• In-Vitro-Maturation

Abbildung 7: Ovulationsinduktion bei Frauen mit PCO und PCOS [28]

7.3.1 Clomiphencitrat (CC)

CC gehört zur Gruppe der Anti-Östrogene und stellt die first-line Therapie bei Frauen mit PCOS, Kinderwunsch sowie Anovulation dar [51] und wird bereits seit Anfang der 60iger Jahre zur Ovulationsinduktion eingesetzt.

Da die chemische Struktur von CC dem Östrogen ähnlich ist, kann CC an Rezeptoren im Hypothalamus und der Hypophyse binden und diese für das körpereigene Östrogen blockieren. Der Hypothalamus erhält dadurch keine Feedback Information über den aktuellen Östrogen Spiegel im Körper und schüttet vermehrt GnRH aus. Dadurch steigt die Produktion, Speicherung und pulsatile Sekretion von FSH und LH aus der Hypophyse an. In weiterer Folge kommt es zur Reifung von Follikeln und Eizellen in den Ovarien [54].

Die Vorteile von CC sind geringe Medikamentenkosten, ein günstiges Nebenwirkungsprofil, die Möglichkeit der oralen Verabreichung sowie ein geringer Aufwand betreffend des Monitorings. Adipositas, Hyperandrogenismus, Alter,

ovarielles Volumen und die Zyklussituation sind Faktoren welche sich auf die Ansprechrate der CC Therapie auswirken.

Die Therapie beginnt mit einer Dosis von 50 mg/d (fünf Tage lang, beginnend am 2. bis 5. Tag oder 5. bis 9. Tag nach der Menstruationsblutung bzw. nach ausgelöster Blutung), die maximale Dosis sollte normalerweise 150 mg/d nicht überschreiten [51]. Beträgt das Körpergewicht weniger als 45 kg oder treten bei einer Startdosis von 50 mg/d Nebenwirkungen auf, kann diese auf 25 mg/d reduziert werden [55].

Das Ansprechen der Therapie, das heißt eine ausgelöste Ovulation, kann mittels Ultraschall, Basaltemperaturkontrolle und Progesteron-Messung (z.B. am 21. Zyklustag) überprüft werden. In Falle einer Ovulation erfolgt in der Zyklusmitte ein LH-Anstieg, welcher im Harn nachweisbar ist. Die Messung des LH dient dem optimalen Timing des Geschlechtsverkehrs. Gerade in den ersten beiden Zyklen ist es wichtig, diese Messungen durchzuführen, um die optimale CC Dosis zu eruieren. Tritt nach 35 Tagen keine Menstruationsblutung auf, wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Ist dieser negativ, wird mittels Progesterongabe eine Abbruchsblutung eingeleitet und eine neuerliche CC Therapie beginnt am 2. bis 5. Tag des nächsten Zyklus [54].

Studienanalysen zeigen eine große Diskrepanz zwischen Ovulations- und Schwangerschaftsraten nach CC Therapie. Während es bei 75-80% der behandelten Frauen mit PCOS zu einer Ovulation kommt, liegt die Schwangerschaftsrate nur bei etwa 22% pro Zyklus [51]. In anderen Studien wurde eine Schwangerschaftsrate bei Frauen mit PCO und PCOS nach CC zwischen 30% und 43% beschrieben [56]. Fünfundsiebzig Prozent der Schwangerschaften nach einer CC Gabe treten innerhalb der ersten drei Therapiezyklen ein.

Bei 70-80 % der Frauen mit PCOS tritt eine Schwangerschaft bei einer CC Dosis von bis zu 150 mg/d ein, während etwa 15-28 % der Betroffenen eine höhere Dosis benötigen. Eine Korrelation zwischen benötigter CC Dosis und BMI wurde

beschrieben. Möglicherweise ist die hohe Östronkonzentration bei übergewichtigen Frauen dafür verantwortlich, dass eine höhere CC Dosis nötig ist um das endogene Östrogen von den hypothalamischen Rezeptoren zu verdrängen [57]. Patientinnen, bei denen auch mit einer höheren CC Dosis von bis zu 250 mg/d keine Ovulation erreicht werden kann, gelten als CC resistent [58].

PCOS Patientinnen die nicht auf eine CC Therapie ansprechen, haben meist ein signifikant höheres Ovarialvolumen mit einer größeren Anzahl an Follikel als jene, die auf CC ansprechen. Gesteigerte LH-Level, eine erhöhte Konzentration an freiem Testosteron, Hyperinsulinämie oder IR sowie eine verminderte Konzentration an SHBG wirken sich ebenfalls negativ auf den Therapieerfolg mit CC aus. Generell gilt: je stärker ausgeprägt die hormonellen und anatomischen, sonographisch nachweisbaren Abweichungen, desto niedriger ist die Ansprechrate auf CC [57].

Da bei einer lang andauernden CC Therapie ein Risikoanstieg für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms nicht ausschließbar ist [59], sollte die CC Therapie grundsätzlich maximal über 6 Zyklen verabreicht werden. Tritt während dieses Zeitraumes keine Schwangerschaft ein, sollte eine Tubendiagnostik durchgeführt und zur second-line Therapie (Gonadotropine) gewechselt werden.

Als Nebenwirkung der CC Therapie können unter anderen Hitzewallungen, Kopfschmerzen und äußerst selten Thromboembolien (bei visuellen Beschwerden unter Umständen Retinathrombosen!) auftreten. Im Allgemeinen wird CC aber gut vertragen. Die Mehrlingsschwangerschaftsrate liegt unter 10%. Ein OHSS tritt nur selten auf [51]. Die CC Therapie ist allerdings assoziiert mit einer relativ hohen Abortrate von bis zu 30% [56]. Bei Lebererkrankungen, Ovarialzysten, thromboembolischen Komplikationen und hormonabhängigen Tumoren ist eine Therapie mit CC kontraindiziert [54].

7.3.2 Gonadotropine

Eine Therapie mit Gonadotropinen ist bei Frauen mit PCOS, welche auf eine CC Behandlung nicht angesprochen haben (ca. 20% der Frauen mit PCOS sind resistent gegenüber CC) bzw. durch die CC Therapie die Chancen für eine

Schwangerschaft vermindert sind (z.B. durch eine permanente LH-Hypersekretion und/oder einen ausgeprägten antiöstrogenen Endometriumeffekt), zur Ovulationsauslösung als second-line Therapie indiziert. Gonadotropine sind Glykoprotein hormone. Zur Ovulationsinduktion sind Humanes Menopausen Gonadotropin (hMG) bzw. rekombinantes FSH oder LH erhältlich. Die Initialdosis beträgt 37,5 bis 75 Einheiten hMG oder rekombinantes FSH.

Über lange Zeit wurden Gonadotropinpräparate zur Therapie einer Infertilität aus dem Harn postmenopausaler Frauen extrahiert. Die gewonnenen Hormone gelangten in Ampullen mit einem Verhältnis von 1:1 FSH zu LH in den Handel (eine Ampulle hMG enthält jeweils 75 IU LH und FSH). Die Gewinnung und Herstellung von hMG war anfangs mit einigen Problemen verbündet, wie beispielsweise dem Risiko viraler Verunreinigung und zu gering verfügbaren Mengen an Harn von Frauen in der Postmenopause. Frauen mit PCOS weisen häufig erhöhte LH-Spiegel auf und benötigen daher kein LH welches in hMG Ampullen enthalten ist.

Heute werden Gonadotropinpräparate mittels „genetic engineering“ rekombinant hergestellt [60]. Das hMG kann intramuskulär, neuere rekombinante Präparate auch subkutan appliziert werden [61].

Bei einer hochdosierten Gonadotropintherapie ist das Risiko im Hinblick auf die Entwicklung eines OHSS und einer Mehrlingsschwangerschaft erhöht. Daher werden gegenwärtig bevorzugt zwei „low-dose Therapieschemata“ angewendet. Bei der „step-up Therapie“ liegt die Startdosis meist bei 37,5 - 50 IU FSH pro Tag. Die FSH Gabe wird schrittweise gesteigert bis es zum Follikelwachstum kommt; kann dieses Ereignis nach einer Woche nicht mittels Sonographie diagnostiziert werden, wird die FSH Dosis geringfügig erhöht. Um das Risiko für ein OHSS weiter zu reduzieren kann die Initialdosis 14 Tage lang verabreicht werden, wodurch die Dosis damit in der Regel um 50% der Ausgangsdosis gesteigert wird. Beim „step-down Schema“ wird mit einer höheren exogenen FSH oder hMG Gabe die FSH Schwelle erreicht. Danach wird, bei nachweisbarem Follikelwachstum, die Dosis schrittweise reduziert bis ein kontinuierliches Wachstum der Follikel mittels

Ultraschall festgestellt werden kann. Die vaginale Sonographie eignet sich sehr gut, um Follikelwachstum und Eisprung unter Gonadotropinstimulation zu beobachten. Generell sollte eine Gonadotropin Therapie, ähnlich wie mit CC, nicht länger als 6 Zyklen andauern, spätestens dann ist eine Tubendiagnostik indiziert.

Mittels „low-dose Gonadotropin Therapie“ kann eine monofollikuläre Ovulationsrate in ca. 70%, sowie eine Schwangerschaftsrate von 20% erreicht werden. Ein OHSS ist selten (< 1%). Bei einer hochdosierten Gonadotropin Therapie (Startdosis 150 IU FSH pro Tag) hingegen beträgt die Mehrlingsgeburtenrate bis zu 36% und ein schweres OHSS kann in bis zu 4% der Fälle auftreten. Eine Kombinationstherapie von Gonadotropinen und Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten (GnRHa) ist bisher, außerhalb der ART, nicht etabliert und assoziiert mit einem erhöhten Risiko für OHSS und Mehrlingsschwangerschaften [51].

Andere Autoren beschreiben mit der Gonadotropin-Therapie eine Ovulationsrate von 75% und eine Schwangerschaftsrate von 62% innerhalb von 6 Monaten bzw. 73% innerhalb von 12 Monaten, sowie eine Mehrlingsschwangerschaftsrate von 20%. In 15% der Fälle kam es hierbei zu einem OHSS, ein schweres Überstimulationssyndrom trat jedoch nur in 1% der Fälle auf. Bis zu 25% der Frauen, welche nach einer ovariellen Induktion mit Gonadotropinen schwanger waren, wiesen eine Mehrlingsschwangerschaft auf [60].

7.3.2.1 rekombinantes FSH

Das „low-dose step-up Protokoll“ zur Ovulationsinduktion mit rekombinatem FSH ist die Methode der Wahl bei CC resistenten Frauen mit PCOS. Die ovarielle Stimulation beginnt am 2. oder 3. Tag der Menstruationsblutung (spontan oder ausgelöst). Die Startdosis liegt zwischen 50 und 75 IU FSH und wird subkutan verabreicht. Die Stimulation wird durch Ultraschallkontrollen und E2-Messungen überwacht. Erreicht ein Follikel die Größe von 12 mm oder kommt es zu einer Verdoppelung des E2-Wertes, ist dies ein Zeichen für eine zufriedenstellende Follikelentwicklung. Die zu diesem Zeitpunkt verabreichte FSH Dosis wird weitergeführt, bis der größte Follikel einen Durchmesser von 18 mm erreicht. Zu diesem Zeitpunkt werden zur Ovulationsinduktion 5.000 bis 10.000 IU humanes

Choriongonadotropin (hCG) intramuskulär verabreicht oder 200 µE rekombinantes hMG subkutan injiziert. Wenn es nach 10 Tagen FSH Stimulation zu keinem Follikelwachstum gekommen ist, wird die Dosis jeweils nach 7 Tagen um eine halbe Ampulle erhöht, bis die gewünschte Follikelgröße von 12 mm erreicht wird und diese Dosis dann weitergeführt. Kommt es während des ersten Zyklus zu einem multifollikulären Wachstum, wird die FSH Dosis im nächsten Zyklus reduziert (Beginn mit einer halben Ampulle pro Tag). Tritt während des ersten Behandlungszyklus keine Schwangerschaft ein, wird die FSH Dosis beim nächsten Zyklus gesteigert (eine halbe Ampulle weniger als die Maximaldosis des vorherigen Zyklus). Mittels „low-dose step-up Therapieregime“ soll die unter Umständen ungünstige Wirkung von hohen LH-Werten reduziert werden, bei gleichzeitiger Minimierung der Rate an OHSS und multiplen Schwangerschaften [62].

In einer weiteren Literaturquelle wird eine andere Vorgangsweise empfohlen. Zur Ovulationsinduktion erfolgt eine Gabe von 75 IU FSH täglich über 5 Tage, danach wird der E2-Wert überprüft und eine sonographische Kontrolle durchgeführt. Liegt der E2-Wert < 50 wird die FSH Dosis um 37,5 IU während der nächsten 3 Tage gesteigert, danach erfolgt wiederum eine Überprüfung des E2-Spiegels und eine Ultraschallkontrolle. Liegt der E2-Wert > 50 wird die Dosis von 75 IU FSH beibehalten, das übliche Monitoring erfolgt jeden 2. – 3. Tag. Erreicht ein Follikel die Größe von ≥ 16 mm, wird eine hCG Injektion (siehe oben) verabreicht. Das Ziel der Ovulationsinduktion bei Frauen mit PCOS ist die Stimulation von 1-2 Follikel. Sind mehr als 3-4 Follikel mit einer Größe von ≥ 16 mm mittels Sonographie darstellbar, oder sind einige Sekundärfollikel größer als 12 mm sollte der Behandlungszyklus abgebrochen werden, da das Risiko für ein OHSS bzw. eine Mehrlingsschwangerschaft zu hoch ist. Es sollte dann die ART angeboten werden („Rescue In-Vitro-Fertilisierung“) [63].

7.3.3 Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten (GnRHa)

GnRHa sind synthetisch hergestellte Analoga des im Hypothalamus produzierten GnRH mit längerer Halbwertszeit, höherer Rezeptoraffinität und besserer Aktivierung des Postrezeptor-Mechanismus. Sie zählen ebenfalls zur second-line Therapie und bewirken primär eine verstärkte Sekretion von Gonadotropinen (LH

und FSH) aus der Hypophyse („flare up“) und werden unter anderem beim PCOS auch zur Ovulationsinduktion eingesetzt. GnRHa führen zu einer Reduktion der Androgenkonzentration und verbessern die Insulinsensitivität. Sie können als subkutane Injektion aber auch als Nasenspray verabreicht werden.

Als Nebenwirkungen der GnRHa Therapie können in seltenen Fällen allergische Reaktionen auftreten. Häufiger kommt es zu Hitzewallungen (80-90%), Trockenheit der Vaginalschleimhaut (20-30%), Kopfschmerzen (20%), Stimmungsschwankungen (15-20%) und Libidoverlust (10-20%). Zu einem Anstieg der Alkalischen Phosphatase kann es aufgrund der verstärkten Aktivierung des Knochenmetabolismus kommen. Der Verlust an Knochensubstanz ist nach Beendigung der Therapie jedoch reversibel. Die Häufigkeit und Stärke der Nebenwirkungen hängen vom E2-Wert ab: je niedriger der E2-Spiegel desto häufiger treten Nebenwirkungen auf.

Studien lassen darauf schließen, dass mit der Kombination von Gonadotropinen und GnRHa höhere Schwangerschaftsraten und niedrigere Abortraten, im Vergleich zu einer alleinigen Gonadotropin Therapie, erzielt werden können. Vor allem bei Frauen mit PCOS und hohen LH-Spiegeln kann so die Prävalenz der Spontanaborte gesenkt werden. Allerdings erhöht diese Kombinationstherapie die Inzidenz für ein OHSS [64].

7.3.4 Insulinsensitizer

Insulinsensitizer wie Metformin und Thiazolidindione (z.B. Troglitazon, Rosiglitazon und Pioglitazon) werden üblicherweise zur Therapie des DM Typ II eingesetzt [51]. Metformin ist ein Biguanidderivat welches die zelluläre Aufnahme von Insulin steigert und gleichzeitig die Glukoneogenese in der Leber reduziert ohne dass es zur Hypoglykämie kommt [65]. Metformin wird auch bei Frauen mit PCOS zur Unterstützung der Ovulation, meist in Kombination mit anderen Präparaten wie beispielsweise CC, eingesetzt [58].

Mit der Gabe von Metformin kann eine Reduktion des Körpergewichts und des systolischen Blutdruckes, eine Steigerung der Insulinsensitivität, eine Absenkung der Androgenwerte sowie eine Normalisierung der HDL-Werte und eine

Besserung des Hirsutismus beobachtet werden [66]. Die Häufigkeit an Spontanaborten und die Rate des Gestationsdiabetes konnte bei Frauen mit PCOS mit Hilfe von Metformin gesenkt werden. Möglicherweise reduziert Metformin die Androgenproduktion in den Thekazellen [30]. Metformin wirkt aber nicht bei allen Frauen mit PCOS gleich effektiv. Studiendaten weisen darauf hin, dass adipöse Frauen mit PCOS von einer Metformintherapie eher profitieren als nicht adipöse Patientinnen [66].

Untersuchungen, die sich mit einem Vergleich von Metformin und CC beschäftigten, führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Der Hauptgrund dafür scheint die große Heterogenität der Studienpopulationen zu sein. Im Rahmen einer kontrollierten, prospektiven Multicenterstudie, die 2009 veröffentlicht wurde, entdeckte man, dass sich Alter, BMI, Infertilitätsdauer und Insulinsensitivität bei Frauen, bei denen unter CC- bzw. Metformintherapie eine Schwangerschaft erzielt werden konnte, signifikant von jenen Frauen unterschieden, welche nicht schwanger wurden. Jene Frauen welche eine Ovulation unter CC erreichten, hatten, im Vergleich zu nicht ovulatorischen Frauen, niedrigere BMI- und Testosteronwerte. Bei Patientinnen die nicht auf eine CC Gabe ansprachen, konnten hohe Nüchtern-Insulin-Werte und hohe Leptin-Werte evaluiert, sowie eine erniedrigte Konzentration des IGF1-BP nachgewiesen werden. Insulinresistente Patientinnen mit PCOS sprachen besser auf eine Metformintherapie an, während CC besser für Frauen mit PCOS und geringer Hyperandrogenämie sowie geringer bzw. fehlender IR geeignet war. Ein hoher BMI beeinflusst generell die Effektivität einer Metformin- bzw. CC Therapie negativ [58].

Einige Studien belegen, dass mit Metformin, im Vergleich zu Placebo, die Anzahl ovulatorischer Zyklen gesteigert werden kann. Dies gilt sowohl für eine Monotherapie als auch für die Kombination von Metformin und CC. Weitere Untersuchungen belegen eine gesteigerte Ovulationsrate bei CC resistenten Frauen mit PCOS, wenn Metformin mit Gonadotropinen kombiniert wird. Einige, Studien berichten, dass sich der Einsatz von Metformin positiv auf die Hyperandrogenämie sowie erwartungsgemäß auf eine IR auswirkt. Andere Untersuchungen wiederum zeigen, dass Metformin, im Vergleich zu einer

alleinigen Gewichtsreduktion, bei Frauen mit PCOS keinen zusätzlichen Nutzen hat [65].

Die Ergebnisse von zwei kontrollierten, randomisierten Studien aus den Jahren 2006 und 2007 lassen darauf schließen, dass Metformin, im Vergleich zur CC Therapie beim PCOS, außer bei jenen mit einem BMI > 35 und bei bestehender CC Resistenz keinen erhöhten Benefit aufweist. Auch eine Kombinationstherapie von CC und Metformin ergab, im Vergleich zur CC Monotherapie, keinen signifikanten zusätzlichen Benefit. Die Lebendgeburtenrate konnte durch die Gabe von Metformin, verglichen mit einer CC Therapie bei adipösen und normalgewichtigen PCOS Patientinnen nicht gesteigert werden. In Vergleich zu Metformin wurden mit einer CC Monotherapie höhere Ovulations- und Schwangerschaftsraten sowie eine höhere Lebendgeburtenrate erzielt. Auch die Anzahl an Fehlgeburten konnte bei Frauen mit PCOS unter Metformingabe nicht reduziert werden. Die Empfehlung lautet daher, Insulinsensitizer nur beim PCOS mit bestehender IR einzusetzen [51].

In den bisher publizierten Studien variieren die Angaben hinsichtlich Gewichtsreduktion, optimaler Therapiedosis und Outcome bei Frauen mit PCOS welche mit Metformin therapiert wurden. Auch die Langzeiteffekte von Metformin auf eine Schwangerschaft sind noch nicht ausreichend bekannt [30]. Frauen mit einem hohen BMI brauchen offensichtlich höhere Dosen an Metformin um eine Ovulation bzw. Schwangerschaft zu erreichen. Es gibt allerdings keine Studien, in denen die optimale Dosis von Metformin in Bezug auf den BMI bei Frauen mit PCOS untersucht wurde [58].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Metformin zählen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitverlust sowie ein metallischer Geschmack. In seltenen Fällen (< 1%) kann eine Laktat-Azidose auftreten. Um die unerwünschten Wirkungen gering zu halten, sollte die Anfangsdosis bei 500 mg/d liegen und langsam auf 1500 mg (3 x täglich 500 mg) oder 1700 mg (2 x täglich 850 mg) gesteigert werden, die Einnahme erfolgt jeweils zu den Mahlzeiten. Die Metformingabe wird abgesetzt, sobald eine Schwangerschaft eintritt oder es nach 3 Monaten zu

keinem akzeptablen Gewichtsverlust gekommen ist, bzw. sich die klinischen oder endokrinen Parameter nicht verbessert haben [65].

Aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse sollte der Insulinsensitizer Metformin nur bei Frauen mit PCOS und IR zur Anwendung kommen. Der grundsätzliche Gebrauch von Metformin zur Behandlung von Frauen mit PCOS ohne IR wird derzeit nicht empfohlen [51].

Thiazolidindione steigern die Aufnahme von Insulin in Leber-, Muskel- und Fettzellen. Sie wirken sich positiv auf IR, Hyperandrogenämie sowie Glukosetoleranz aus und verbessern die β -Zell Funktion des Pankreas. Thiazolidindione sind allerdings mit einer Gewichtszunahme assoziiert. Im Vergleich mit Placebo konnten auch mit Thiazolidindionen bei Frauen mit PCOS höhere Ovulationsraten erzielt werden. Metformin und Thiazolidindione scheinen sich auch direkt auf die ovarielle Steroidogenese auszuwirken. Aufgrund möglicher embryo- und hepatotoxischer Wirkung der Thiazolidindione (insbesondere Troglitazone), werden diese in der klinischen Praxis zur Verbesserung der Stoffwechselfparameter bei Frauen mit PCOS jedoch nicht eingesetzt [30].

7.3.5 laparoskopisches „ovarian drilling“ (LOD)

Das LOD ist als second-line Therapie eine anerkannte Methode zur Ovulationsinduktion bei CC resistenten anovulatorischen Frauen mit PCOS. Als first-line Therapie ist das LOD einer CC Therapie allerdings unterlegen.

Mittels LOD kann bei Frauen mit PCOS eine Ovulationsrate von ca. 80% und eine Schwangerschaftsrate von 60-80% erreicht werden. Die Häufigkeit von Aborten ist beim LOD, im Vergleich zur CC Therapie, nicht erhöht [56]. Die verminderte Abortrate ist vermutlich auf den postoperativen Abfall von LH zurückzuführen. Des Weiteren besteht kein erhöhtes Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft oder ein OHSS [67]. Allerdings ist für die Durchführung des LOD ein operativer Eingriff mit Narkose nötig. Die Angaben bezüglich der Häufigkeit von Adhäsionen nach einer LOD variieren zwischen 20% und 35% [56]. Durch den Einsatz des LOD fallen LH-, Testosteron- und Androstendionwerte ab, das FSH hingegen steigt an. Die besten Ergebnisse mit Hilfe des LOD konnten bei CC resistenten anovulatorischen

und schlanken Frauen mit erhöhten LH-Spiegeln erzielt werden [67]. Neben Adhäsionen kann, insbesondere bei ausgedehnter Zerstörung von Ovarialgewebe, in sehr seltenen Fällen als Langzeitfolge eine vorzeitige Menopause auftreten.

Das LOD kann auch als Alternative zur Gonadotropin Therapie eingesetzt werden. Hinsichtlich Abort-, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate besteht kein Unterschied zwischen beiden Therapiemöglichkeiten. Ökonomische Analysen bestätigen für die LOD niedrigere Kosten, verglichen mit einer Gonadotropin Therapie. Das LOD kann mittels Diathermie (Elektrokauter) oder Laser durchgeführt werden. Hinsichtlich des Outcomes besteht dabei kein Unterschied. Eine alleinige LOD ist bei etwa 50% der behandelten Frauen effektiv [51].

In einigen Pilotstudien konnten mittels Transvaginaler Hydrolaparoskopie („transvaginal endoscopic ovarian capsule drilling“) gute Ergebnisse erzielt werden. Der transvaginale Zugang zum „ovarian drilling“ stellt daher eine wertvolle, effektive und weniger invasive Alternative zum Standardverfahren mittels Laparoskopie bei Patientinnen mit CC resistentem PCOS dar. Es handelt sich hierbei um einen transvaginalen endoskopischen Eingriff, der unter Generalanästhesie durchgeführt wird. Durch die transvaginale Punktion wird ein Zugang zum Douglasraum geschaffen. Diese minimalinvasive Methode ermöglicht eine direkte Sicht zu Ovarien, Tuben und zur Fossa Ovarica. Mittels Elektrokauter werden zum „Kapsel-Drilling“ 10-15 Verschorfungen an der Oberfläche jedes Ovars gesetzt, vorzugsweise an der anteriolateralen Seite. Der Wirkmechanismus des LOD ist nicht eindeutig geklärt. Durch das Trauma an den Ovarien werden offensichtlich parakrine Mechanismen aktiviert, welche vermutlich dazu beitragen, die ovarielle Androgenproduktion zu vermindern. Die Ergebnisse der Transvaginalen Hydrolaparoskopie sind vergleichbar mit dem LOD. In den meisten Fällen entwickelt sich 6 bis 8 Wochen nach dem Eingriff ein ovulatorischer Zyklus. Nach dem Eingriff können verminderte Serum-LH- und Testosteronspiegel sowie ein Anstieg der FSH-Konzentration gemessen werden.

Die Transvaginale Hydrolaparoskopie bietet aufgrund des transvaginalen Zugangs ein hohes Maß an Sicherheit, ein reduziertes Risiko für postoperative Adhäsionen (geringere Manipulationen, Verzicht auf CO₂ zur Dehnung des Bauchraumes)

sowie eine niedrigere Morbiditätsrate. Außerdem ist der transvaginale Zugang bei adipösen Patientinnen dem abdominalen überlegen. Zu den möglichen Komplikationen zählen jedoch Darmperforationen [68].



Abbildung 8: Transvaginale Hydrolaparoskopie

(1) Position der bipolaren Nadel senkrecht zur Ovarialoberfläche; (2) Durchdringung der ovariellen Kapsel mit Hilfe des Elektrokauters, Koagulation des Stromas; (3) Endresultat des „drillings“, Verschorfungen an der Oberfläche des Ovars [68].

8. Assistierte Reproduktion (ART)

8.1 Ovarielle Stimulation (Gonadotropine)

8.1.1 Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten (GnRHa)

Bei Patientinnen mit PCO und PCOS kann generell durch den Einsatz von GnRHa-Protokollen ein guter Stimulationseffekt erzielt werden. Diese Patientinnen profitieren durch eine Senkung der erhöhten LH/FSH Ratio und anschließender FSH Stimulation. Ein großer Nachteil ist jedoch das vermehrte Auftreten eines OHSS [69].

Durch GnRHa können bei Frauen mit PCOS die LH-Werte während der Follikelphase gesenkt werden, wodurch die Abort- und Zyklusabbruchrate signifikant reduziert sowie die Qualität der Embryonen verbessert werden kann. Studienergebnisse zeigen, dass bei Frauen mit PCOS durch die Gabe von GnRHa im Rahmen der In-Vitro-Fertilisierung (IVF) die Progesteron- und Androstendionproduktion in den Granulosazellen reduziert werden kann. Dieser Umstand wirkt wiederum einer vorzeitigen Luteinisierung entgegen, welche häufig bei diesen Patientinnen auftritt.

Durch die Kombination von GnRHa mit Gonadotropinen können, im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von GnRHa, im Zuge der IVF bei Frauen mit PCOS höhere Fertilisations- (62,2% versus 50,6%) und Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer (27,5% versus 15,5%) erreicht werden. In einer Studie konnte die Abortrate bei Frauen mit PCOS durch den Einsatz von GnRHa im Rahmen der IVF von 38,5% auf 18,2% reduziert werden [70].

8.1.1.1 Langes Protokoll

Das sogenannte „lange Protokoll“ mit einer ausgedehnten Desensibilisierungs- und Downregulationsphase wird gegenwärtig am häufigsten eingesetzt [51]. Im Vergleich zu den „kurzen Protokollen“ ist die Erfolgsrate des „langen Protokolls“ unter Berücksichtigung der Konzeption und Reduktion der Abortrate bei Frauen mit PCOS, im Zuge der Stimulation für eine IVF, tendenziell besser [71].

Mit der Gabe von GnRHa (z.B. Buserelin) wird entweder zu Zyklusbeginn oder in der Mitte der Lutealphase (21. Zyklustag) begonnen. Nach zwei Wochen kommt es zur Suppression der Hypophyse (E2-Wert < 50 pg/ml), erst danach beginnt die eigentliche Stimulation meist mit rekombinantem FSH (50-75 IU). Die Dosis kann beibehalten oder je nach Stimulationseffekt gesteigert werden. Die Stimulation unter sonographischer Kontrolle wird so lange fortgesetzt, bis der Leitfollikel eine Größe von 18 mm und das Endometrium eine Dicke von über 7 mm erreicht haben. Die Ovulationsinduktion erfolgt schließlich 36 Stunden vor der geplanten Follikelpunktion mittels hCG Injektion (5.000-10.000 IU) [69].

8.1.1.2 Kurzes Protokoll

Die GnRHa werden hier vom ersten Zyklustag an kontinuierlich bis zur Ovulationsinduktion verabreicht, während die Gonadotropinstimulation erst am 3. Zyklustag beginnt. Dosierung und Monitoring gleichen dem des langen Protokolls [69]. Das „kurze Stimulationsprotokoll“ wird selten bei Frauen mit PCOS eingesetzt. In erster Linie dann, wenn diese Patientinnen in vorherigen Zyklen schlecht auf die ovarielle Stimulation angesprochen haben [71].

8.1.1.3 Ultrakurzes Protokoll

Bei diesem Protokoll werden GnRHa von Zyklusbeginn an ausschließlich für 3 bis 5 Tage verabreicht. Die Stimulation mit Gonadotropinen erfolgt ab dem 2. oder 3. Zyklustag. Dosierung und Monitoring gleichen auch hier dem langen Protokoll [69].

8.1.2 Gonadotropin-Releasing-Hormon Antagonisten

Durch den Einsatz von GnRH-Antagonisten kommt es nicht zu einer Stimulation der endogenen Gonadotropinsekretion sondern zu einer raschen Rezeptorblockade und daher zu einer Hemmung der Sekretion von LH und FSH. Im Rahmen der IVF kann durch die Verabreichung von GnRH-Antagonisten der Anstieg des LH und somit eine vorzeitige Luteinisierung verhindert werden [72].

Grundsätzlich kann dabei zwischen einem „single dose“ Protokoll (einmalige Antagonisten Gabe in der späten Follikelphase), einem „multiple dose“ Regime (tägliche Verabreichung von 0,25 mg eines GnRH-Antagonisten ab einem festgelegten Zeitpunkt) und flexiblen GnRH-Antagonisten Protokollen (Gabe in Abhängigkeit von der Follikelgröße) unterschieden werden. Untersuchungen zeigen, dass sich eine frühe Suppression von endogenem FSH, LH und Progesteron durch GnRH-Antagonisten positiv auf die Follikelreifung, Implantation und das Schwangerschaftsoutcome auswirken [73].

Die Verwendung von GnRH-Antagonisten ist, im Gegensatz zu GnRHa, assoziiert mit einem geringeren Risiko für die Entstehung eines OHSS. Ob diese Annahme auch bei Frauen mit PCOS zutrifft, wurde in einer aktuellen Studie untersucht. Hierbei wurden die Ergebnisse eines flexiblen GnRH-Antagonisten Protokolls mit denen eines „langen“ GnRHa Protokolls im Zuge der IVF bei Frauen mit PCOS verglichen. Die bisherigen Resultate dieser prospektiven Studie deuten darauf hin, dass das GnRH-Antagonisten Protokoll, im Vergleich zum „langen“ Agonisten Protokoll, mit einer geringeren Inzidenz eines OHSS Grad II (40% versus 60%), einer niedrigeren Stimulationsdauer sowie einem geringeren Bedarf an Gonadotropinen einhergeht. Hinsichtlich der Schwangerschaftsrate besteht kein signifikanten Unterschied (Antagonisten: 47,3% versus Agonisten: 50,9%) [74].

Bereits in einer früheren Studie konnten durch den Einsatz von GnRH-Antagonisten bei Frauen mit PCOS im Zuge der IVF eine hohe Schwangerschafts- (41,2%) und Implantationsrate (23%) erzielt werden. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die GnRH-Antagonisten vom 1. bis zum 5. Zyklustag und nochmals ab einer Follikelgröße von 13-14 mm bis zur hCG Gabe verabreicht. Im Vergleich zum „langen“ GnRHa Protokoll konnte auch hier die Inzidenz eines OHSS reduziert werden. Weiters kam es zu einer signifikanten Verringerung des Estradiolspiegels (am Tag der hCG Gabe) und der Oozytenanzahl sowie zu einem verbesserten gleichmäßigen Follikelwachstum, im Vergleich zum „langen“ GnRHa Protokoll.

Letztere Beobachtungen lassen darauf schließen, dass durch den Einsatz von GnRH-Antagonisten die kontrollierte ovarielle Stimulation im Rahmen der IVF bei Frauen mit PCOS, welche ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines OHSS haben, optimiert werden kann [75]. Möglicherweise stellen zukünftig GnRH-Antagonisten bei Frauen mit PCOS welche sich einer IVF unterziehen, die Therapie der Wahl dar. Weitere Analysen sind allerdings notwendig um diese Erkenntnisse zu verifizieren [74].

8.2 In-Vitro-Fertilisierung (IVF)

Im Jahre 1978 erfolgte die Geburt von Louise Brown, des ersten IVF-Babys [76]. Seither wurden weltweit über 2 Millionen Babys mit Hilfe der IVF geboren. Die Erfolgsrate dieser ART verbesserte sich im Laufe der Jahre stetig, sodass die Geburtenrate nach einer IVF heutzutage der Spontangeburtensrate bei fertilen Paaren entspricht [77].

Grundsätzlich stellt eine Anovulation keine Indikation für eine IVF dar. Sinngemäß wird bei Frauen mit PCOS eine Ovulationsinduktion mittels CC, bzw. bei Nichtansprechen, mit exogenen Gonadotropinen durchgeführt. Zu den häufigsten Komplikationen einer ovariellen Induktion zählt das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften. Da vor allem nach einer Therapie mit Gonadotropinen multiple Schwangerschaften auftreten, sollten derartige Protokolle nur von Erfahrenen eingesetzt werden. Bleibt der Kinderwunsch bei Frauen mit PCOS trotz Gewichtsreduktion, Therapie mit CC sowie LOD unerfüllt, kann

darüber diskutiert werden, eine Ovulationsinduktion mittels exogenen Gonadotropinen durch eine kontrollierte ovarielle Stimulation mit IVF zu ersetzen. Durch einen möglichen „single embryo transfer“ (SET) im Zuge der IVF kann das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft nahezu auf „Null“ reduziert werden.

Bei Frauen mit PCOS ist eine IVF prinzipiell dann indiziert, wenn Tubenerkrankungen bzw. eine schwere Endometriose vorliegen oder eine Infertilität des Partners besteht („male factor infertility“) [51]. Da Frauen mit PCO und PCOS häufig verstärkt auf eine ovarielle Stimulation reagieren, besteht die Möglichkeit einer sogenannten „Rescue IVF“, um einem drohenden OHSS sowie Mehrlingsschwangerschaften entgegen zu wirken [78]. Da in zahlreichen Studien die Effektivität der IVF bei Frauen mit PCO und PCOS hinsichtlich Schwangerschaftsrate und –outcome belegt werden konnte, zählt die IVF mittlerweile zur empfohlenen third-line Therapie dieser Patientengruppe [51].

Bei Frauen mit PCO und PCOS ist, im Vergleich zu Frauen mit unauffälligen Ovarien, die Fertilisationsrate und Embryoqualität vermindert. Dieser Umstand kann allerdings durch die gesteigerte Anzahl an Oozyten welche nach einer ovariellen Stimulation für die IVF und Intrazytoplasmatische Spermieinjektion (ICSI) zur Verfügung stehen kompensiert werden [79].

8.2.1 Kryokonservierung von Oozyten und Embryonen

Die Kryokonservierung ist mittlerweile eine etablierte Komponente der ART und kann das Patientenmanagement komfortabler und sicherer gestalten [80]. Der Einsatz dieser Technik erlaubt bei Frauen mit PCOS eine höhere Flexibilität hinsichtlich der Schwangerschaftsplanung [81].

Da unreife, im Vergleich zu reifen Eizellen ein geringeres Volumen aufweisen, keine meiotische Spindel besitzen und die Chromosomen von einer Kernmembran geschützt sind, wurde anfangs vermutet, dass das Kryokonservieren von unreifen Eizellen zu einer besseren Überlebensrate führt [82]. Es zeigte sich jedoch, dass Oozyten sensitiver auf den Gefrierprozess reagieren als Embryonen. Aufgrund des hohen Wassergehalts prädisponieren diese zu einer intrazellulären Eisbildung [83]. In Folge dessen kann es zu Membranrupturen, einer Verhärtung der Zona

pellucida sowie zu einer Zerstörung der meiotischen Spindel und des Zytoskeletts kommen. Eine Destruktion des Spindelapparates kann chromosomale Anomalien nach sich ziehen [82]. Da nur wenige unreife Eizellen den Gefrier- und Auftauprozess unbeschadet überstehen, ist die Erfolgsrate kryokonservierter Oozyten aufgrund der technischen Schwierigkeiten derzeit noch bescheiden [84]. Über die erste Schwangerschaft nach einer Kryokonservierung von Oozyten wurde 1986 berichtet [85], weitere Schwangerschaften folgten, die Erfahrungen diesbezüglich sind gegenwärtig jedoch noch gering [82].

Konnten mehr Embryonen heranreifen als für den Embryotransfer (ET) benötigt werden, wie dies bei Frauen mit PCO und PCOS vielfach der Fall ist, besteht die Möglichkeit, auch diese zu kryokonservieren und in einem späteren Zyklus zu transferieren. Mit Hilfe dieser Technik kann das Schwangerschaftspotential im Rahmen der IVF gesteigert [86] und die Inzidenz eines OHSS bei Hochrisikopatientinnen gesenkt werden [87]. Die Nachteile dieser Methode bestehen allerdings darin, dass zum einen nicht alle Embryonen den Gefrier- und Auftauprozess überleben und zum andern die Schwangerschaftsraten nach dem Transfer von zuvor kryokonservierten Embryonen niedriger sind als nach dem ET von frisch generierten Embryonen [86]. Die Überlebensrate von kryokonservierten Embryonen liegt nach dem Auftauprozess bei etwa 70% während die Schwangerschaftsrate nach dem ET ungefähr 30% beträgt [84].

Bisherige Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass die Überlebensrate von Embryonen nach dem Auftauprozess im Zuge der Vitrifikation signifikant höher ist als nach dem „slow freezing“. Die Angaben bezüglich Schwangerschafts-Implantations- und Lebendgeburtenraten nach der Kryokonservierung von Embryonen variieren jedoch stark. Das Outcome bis dato durchgeführter Studien ist aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns, einer geringen Anzahl an eingeschlossenen Patientinnen, inadäquaten Kontrollgruppen, dem Einsatz unterschiedlicher ovarieller Stimulationen und Kryoprotektoren sowie einem ungleichen Zeitpunkt des ET kaum miteinander vergleichbar. Die Durchführung weiterer Studien ist notwendig um die Effizienz dieser Methoden beurteilen zu können [87].

Generell können kryokonservierte Embryonen über einen langen Zeitraum aufbewahrt werden. Die Empfehlung lautet allerdings, dass diese Embryonen innerhalb von 3 Jahren bzw. längstens innerhalb von 5 Jahren verwendet werden sollten. Nicht mehr benötigte Embryonen bzw. Oozyten können, je nach Wunsch, anderen Paaren oder der Forschung zur Verfügung gestellt bzw. zerstört werden [86].

8.2.2 Outcome der IVF bei Frauen mit PCO und PCOS

Die Fertilisationsraten bei Frauen mit und ohne PCOS nach einer IVF sind ident, auch die Schwangerschaftsrate von etwa 35% pro IVF Zyklus unterscheidet sich nicht signifikant zwischen diesen beiden Patientengruppen. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die Implantation bei PCOS-Patientinnen nicht beeinträchtigt ist [51].

In einer Studie in welcher das Outcome der IVF bei jeweils 76 Frauen mit und ohne PCOS verglichen wurde, betrug die Schwangerschaftsrate pro transferiertem Embryo 25,4% in der PCOS Gruppe und 23% in der Kontrollgruppe. Weiters traten in der PCOS Gruppe 3 multiple Schwangerschaften auf und 10,5% der Patientinnen entwickelten ein moderates bis schweres OHSS, während es in der Kontrollgruppe weder zu einer Mehrlingsschwangerschaft noch zu einem Überstimulationssyndrom kam. Auch die Lebendgeburtenrate war bei Frauen mit und ohne PCOS ident, da in beiden Gruppen die Anzahl an qualitativ hochwertigen Embryonen für den Transfer ähnlich war.

Studien ergaben für Frauen mit PCOS, welche sich einer IVF unterzogen, eine Abortrate von 35,8%, im Vergleich zu 23,6% bei Frauen mit normaler Ovarmorphologie. Hinsichtlich der Therapie mit hMG bzw. FSH bestand kein Unterschied in der Fehlgeburtenrate. Durch den Einsatz des „langen Protokolls“ (Buserelin) konnte die Abortrate bei Frauen mit PCOS jedoch auf 20,3% reduziert werden [88].

In einer aktuellen Studie wurde das Outcome der IVF bei Frauen mit PCOS und einem BMI < 40 bzw. einem BMI > 40 (morbide Adipositas) verglichen. In beiden Gruppen erfolgte die ovarielle Stimulation mittels „langem Protokoll“. Bei Frauen

mit einem BMI > 30 konnte ein geringeres Ansprechen auf die Gonadotropintherapie beobachtet werden. Frauen mit morbidem Adipositas benötigten höhere Gonadotropindosen um eine ähnliche Follikelanzahl zu erreichen, als Frauen mit einem niedrigeren BMI. Die Punktion der Ovarien sowie die Aspiration der Eizellen gestaltete sich bei Frauen mit einem BMI > 40 häufig schwieriger. Die Anzahl der gewonnenen Eizellen war bei Frauen mit morbidem Adipositas signifikant niedriger, als in der Kontrollgruppe. Die Raten hinsichtlich Fertilisation (59% versus 69%), Schwangerschaft (32% versus 72%) und Lebendgeburten (32% versus 60%) waren bei Frauen mit einem BMI > 40, im Vergleich zur Kontrollgruppe, vermindert. Starkes Übergewicht reduziert demnach die Erfolgsrate der IVF bei Frauen mit PCOS [89].

In einer weiteren Studie wurde der Einfluss von Metformin auf das Outcome der IVF bei Frauen mit PCOS und einem BMI < 28 untersucht. Die Metformintherapie wurde ein Monat vor dem IVF Zyklus eingeleitet und während des Zyklus kontinuierlich fortgeführt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, konnten durch die Verabreichung von Metformin höhere Implantations- (25% versus 18%) und Schwangerschaftsraten (58% versus 45%) erzielt werden. Hinsichtlich Stimulationsdauer, Anzahl der gewonnenen Oozyten, Qualität der Embryonen und dem Auftreten eines OHSS ergab sich kein signifikanter Unterschied [90].

8.2.3 Vor- und Nachteile der IVF bei Frauen mit PCO und PCOS

Frauen mit PCO und PCOS haben ein höheres Risiko ein schweres OHSS im Rahmen einer IVF zu entwickeln. Die Inzidenz beträgt bis zu 6% in dieser Patientengruppe [91]. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass durch eine zusätzliche Gabe von Metformin die Schwangerschaftsrate gesteigert sowie die Inzidenz eines OHSS gesenkt werden können [51].

Das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft beträgt bei Frauen mit PCO und PCOS etwa 10% und ist signifikant höher als bei Frauen mit normalen Ovarien [91]. Besonders nach einer ovariellen Stimulation mit Gonadotropinen im Rahmen der IVF treten gehäuft Mehrlingsschwangerschaften auf. Durch einen SET im Rahmen der IVF, der vor allem bei jungen Frauen mit PCOS in Frage kommt, kann dieses Risiko deutlich minimiert werden. Allerdings wurden bei

Einlingsschwangerschaften von Frauen mit PCOS nach einer Ovulationsinduktion häufiger Schwangerschafts- (Gestationsdiabetes, Hypertonie, Präeklampsie) und neonatale Komplikationen (Frühgeburten) beobachtet [51].

Die Abortrate im Rahmen der IVF liegt bei etwa 25%, Frauen mit PCOS können jedoch häufiger von Fehlgeburten betroffen sein. Die Rate an kongenitalen Malformation nach IVF ist nicht höher als in der normalen Population und beträgt weniger als 5% [92].

Bei Frauen mit PCOS dauern die Stimulationsphasen im Zuge der IVF länger und auch die Raten an Zyklen die abgebrochen werden müssen sind signifikant höher als bei Frauen ohne PCOS (12,8 % versus 4,1%) [51].

9. Spezielle Behandlungsmethoden: In-Vitro-Maturation (IVM)

9.1 Definition IVM

Bei der IVM werden im Gegensatz zur IVF unreife Eizellen mittels transvaginaler ultraschallgezielter Punktion und Aspiration aus den Ovarien entnommen. Die gewonnenen Oozyten reifen anschließend in vitro heran und werden nach deren Befruchtung mittels ICSI als Embryonen in die Gebärmutter transferiert [77].

Im Jahre 1991 wurde von der ersten Schwangerschaft nach einer IVM berichtet. Da bei dieser ART keine hormonelle Stimulation notwendig ist, können ein OHSS sowie Nebenwirkungen welche mit einer Hormontherapie assoziiert sind, vermieden werden. Auf Grund dessen entwickelte sich die IVM-Technologie weltweit sehr rasch [93].

9.2 Durchführung der IVM

Zwischen dem 2. und 5. Zyklustag wird eine Basissonographie durchgeführt um Anomalien an Ovarien und Uterus auszuschließen sowie das ovarielle Volumen, die Durchblutungsgeschwindigkeit des ovariellen Stromas, die Größe und Anzahl der Follikel und die Endometriumdicke zu bestimmen. Bei anovulatorischen

Frauen wird eine Abbruchblutung mittels Progesterongabe induziert. Ein weiterer Ultraschallscan erfolgt zwischen dem 6. und 8. Zyklustag um Follikelanzahl sowie Endometriumdicke zu kontrollieren. Liegt die Endometriumdicke über 8 mm, wird die Ovulation durch Verabreichung von hCG (10.000 IU, 36 Stunden vor der Eizellenentnahme) ausgelöst.

Durch die Gabe von hCG kann die Follikelreifung sowie der Aufbau des Endometriums verbessert, der Reifungsprozess verkürzt, die Implantation und Entwicklung des Embryos positiv beeinflusst und letztendlich die Schwangerschaftsrate gesteigert werden. Auch eine ovarielle Stimulation mittels FSH kann vor der Entnahme der Eizellen durchgeführt werden. Studienergebnisse hinsichtlich des Benefits sind allerdings kontrovers. Während einige Studien bei Frauen mit PCO und PCOS eine verbesserte Follikelreifung sowie eine gesteigerte Implantationsrate durch eine FSH Stimulation beschreiben, konnten diese Vorteile in anderen Untersuchungen nicht belegt werden [94]. Eine kombinierte Stimulation von FSH und hCG im Rahmen der IVM führt laut Untersuchungen zu keinem zusätzlichen Vorteil im Vergleich zur alleinigen hCG Gabe [95].

Die Entnahme der unreifen Eizellen erfolgt durch transvaginale, ultraschallgezielte Follikelpunktionen. Der Eingriff wird üblicherweise unter Spinalanästhesie bzw. intravenöser Sedierung durchgeführt, wobei die Vagina aufgrund der notwendigen multiplen Nadelpunktionen zusätzlich mit einem Lokalanästhetikum infiltriert wird. Die entnommenen Eizellen werden anschließend in ein Kulturmedium eingebracht, welches unter anderem FSH und LH enthält. Sind diese herangereift (Metaphase II), werden die Eizellen extrakorporal mittels ICSI befruchtet und für weitere 2 bis 3 Tage kultiviert [94].

Zum Zeitpunkt der Eizellgewinnung sollte der Durchmesser aller vorhandenen Follikel unter 10 mm liegen, da sich die Präsenz eines dominanten Follikels negativ auf das Outcome der IVM auswirken kann [96].

In den meisten Fällen erfolgt der ET am 2. oder 3. Tag nach der ICSI. Beträgt die Anzahl der verfügbaren Embryonen ≤ 3 sollte der Transfer am 2. Tag nach der ICSI durchgeführt werden. Konnten 4 oder mehr Embryonen heranreifen, ist der 3. Tag nach der ICSI optimal für den ET. Liegen am 2. Tag nach der ICSI mehr als 4 qualitativ hochwertige Embryonen im 4-Zell-Stadium vor, kann auch ein Blastozystentransfer vorgenommen werden. Das heißt, die entnommenen Eizellen werden 5 Tage lang kultiviert und reifen so bis zum Blastozystenstadium im Kulturmedium heran [97]. Konnte eine größere Anzahl an Embryonen heranreifen, besteht auch die Möglichkeit für einen doppelten Transfer. Hierbei werden die Embryonen am 3. Tag und am 5. bzw. 6. Tag nach der ICSI in den Uterus transferiert. Die Technik des ET bei der IVM entspricht jener der IVF.

Vor dem ET erfolgt das sogenannte „assisted hatching“ bei dem die Zona Pellucida, welche als Schutzhülle die Eizelle umgibt, eingeritzt wird. Auf diese Art und Weise soll einer reduzierten Implantationsrate aufgrund einer verhärteten Zona Pellucida entgegengewirkt werden.

Um ein optimales Wachstum des Endometriums zu erreichen, wird ab dem Zeitpunkt der Eizellentnahme Estradiol verabreicht. Die Dosis ist dabei abhängig von der Endometriumdicke bei der Eizellgewinnung (< 6 mm 12 mg/d; 6-8 mm 10 mg/d; > 8 mm 6 mg/d; < 4 mm beginnt die Gabe von Estradiol bereits vor der Eizellentnahme). Zusätzlich erhalten die Patientinnen ab dem Zeitpunkt der ICSI Progesteron (200 mg 3 x täglich; i.m.). Beides wird bis zur 12. Schwangerschaftswoche verabreicht [94].

Studien lassen darauf schließen, dass sich die Endometriumdicke auf die Schwangerschaftsrate auswirkt. Beträgt die Dicke des Endometriums am Tag des geplanten ET weniger als 7mm, werden die Embryonen kryokonserviert und in einem späteren Zyklus transferiert [98].

9.3 Outcome der IVM bei Frauen mit PCO und PCOS

Mit Hilfe der IVM können bei Frauen mit PCO und PCOS Schwangerschaftsraten von 30-35% und Implantationsraten von 10-15% erreicht werden. Die Implantations- und Schwangerschaftsraten sinken allerdings mit zunehmendem

Alter der Patientin und korrelieren auch mit der Anzahl an gewonnenen Eizellen. Die Schwangerschafts- und Implantationsrate bei Frauen unter 35 Jahren betragen 38% bzw. 13%, bei Frauen zwischen 36 und 40 Jahren liegen diese bei 21% bzw. 5%. Aufgrund der sinkenden Implantationsrate, werden bei älteren Patientinnen 1-2 Embryonen mehr transferiert ohne dass es zu einem Anstieg der Mehrlingsschwangerschaftsrate kommt. Das Schwangerschaftsoutcome bei Frauen mit PCO und PCOS unter IVM gestaltet sich folgendermaßen: 73% Einlinge, 24% Zwillinge und 2,7% Drillinge [94].

Generell ist das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften, Früh-, Tod- und Fehlgeburten sowie Folgekomplikationen bei allen ART im Vergleich zu Spontanschwangerschaften erhöht. Die Rate an kongenitalen Malformationen beträgt nach einer IVM ungefähr 4% und ist vergleichbar mit anderen ART, aber etwas höher als bei spontanen Schwangerschaften. Die Mehrlingsschwangerschaftsraten der einzelnen ART unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Drillinge: IVM 5%, IVF 3%, ICSI 3%; Zwillinge: IVM 21%, IVF 20%, ICSI 17%).

Gestationsdiabetes tritt im Vergleich zu anderen ART und spontanen Schwangerschaften bei der IVM häufiger auf. Dieser Umstand kann einerseits dadurch begründet sein, dass Frauen mit PCO und PCO für die Entwicklung eines Diabetes prädisponieren und andererseits PCO sowie das PCOS eine der Hauptindikationen für die IVM darstellen. Die Rate an anderen Schwangerschaftskomplikationen wie beispielsweise Präeklampsie ist bei der IVM, im Vergleich zu anderen ART oder spontanen Schwangerschaften, nicht erhöht.

Entbindungen nach einer ART erfolgen häufiger mittels Sectio als bei spontanen Schwangerschaften, dies ist zum Großteil auf die gesteigerte Rate an Mehrlingsgeburten zurückzuführen. Bei der Frühgeburtenrate und dem durchschnittlichen APGAR-Score (nach 1 und 5 Minuten) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Neugeborenen nach einer IVM und spontanen Schwangerschaften. Neugeborene nach IVM, IVF und ICSI liegen hinsichtlich

Größe und Gewicht häufiger in den unteren Perzentilen als Babys nach spontanen Schwangerschaften [99]. Eine Studie aus dem Jahr 2005 zeigt, dass eine IVM die Abortrate, das Gestationsalter und Geburtsgewicht von Neugeborenen sowie die Rate an Schwangerschaftskomplikationen nicht nachteilig beeinflusst. Die Ergebnisse in den genannten Bereichen sind weiters vergleichbar mit jenen der konventionellen IVF. Auch die Lebendgeburtenrate bei Frauen mit PCOS nach einer IVM (63,2%) ist vergleichbar mit jener nach einer IVF (66,5%).

Die Schwangerschaftsrate bei Frauen mit PCOS nach einer IVM ist jedoch etwas niedriger als bei der konventionellen IVF. Als Ursachen dafür kommen unter anderem eine verminderte Qualität der Embryonen, suboptimale Kulturbedingungen sowie ein falsches Timing der Insemination in Frage [100].

In einer Studie aus dem Jahre 2008 konnte nachgewiesen werden, dass durch die Gabe von Metformin (2 x täglich 500 mg, insgesamt über 12 Wochen vor der IVM) die Qualität der Embryonen, die Implantations- und Schwangerschaftsraten sowie die Lebendgeburtenrate bei Frauen mit CC resistenter PCOS verbessert werden können. Der Prozentsatz an qualitativ hochwertigen Embryonen lag in der Metformin Gruppe bei 37,8% im Vergleich zu 24,3% in der Kontrollgruppe. Durch die Metformintherapie konnte die Schwangerschaftsrate von 16,7% auf 38,2%, die Implantationsrate von 6,2% auf 15,3% und die die Lebendgeburtenrate von 16,7% auf 23,1% erhöht werden [101].

9.4 Vor- und Nachteile der IVM bei Frauen mit PCO und PCOS

Da im Zuge der IVM weder eine hormonelle Stimulation noch aufwendiges Monitoring notwendig sind, liegen die Kosten der IVM unter jenen einer IVF. Das Risiko eines OHSS kann, was besonders für Frauen mit PCO und PCOS wichtig ist, durch den Einsatz der IVM vermieden werden. Auch die unangenehmen Nebenwirkungen jener Medikamente welche im Rahmen der IVF zur hormonellen Stimulation eingesetzt werden, treten hier nicht auf. Das Behandlungsschema der IVM ist kürzer als jenes der IVF und bedeutet daher einen geringeren Zeitaufwand sowie weniger Stress für die Patientin [94]. Auch das Auftreten hormonabhängiger Neoplasien wie Mamma- und Ovarialkarzinome als Langzeitkomplikationen einer hormonellen Behandlung könne durch eine IVM verhindert werden.

Allerdings treten nach einer IVM häufig Mehrlingsschwangerschaften auf. Eine aktuelle Studie beschreibt eine multiple Schwangerschaftsrate von annähernd 34% bei PCOS-Patientinnen nach einer IVM [93].

Komplikationen im Rahmen der transvaginalen ultraschallgezielten Eizellgewinnung sind selten. Das Infektionsrisiko beträgt etwa 0,25% und auch das Risiko für ernsthafte vaginale oder intraperitoneale Blutungen ist mit 0,01% sehr niedrig. Die Gewinnung der Eizellen ist bei der IVM aufgrund der notwendigen multiplen Punktionen der Ovarien schmerzhafter als die Eizellenentnahme bei der konventionellen IVF, bei der eine einzelne Punktion des Ovars ausreichend ist [96].

Bei der IVM kommt es aufgrund von Blutungen oder dem Vorhandensein eines dominanten Follikels häufig zu Verzögerungen. Bei etwa einer von fünf Frauen kann die IVM daher nicht zum geplanten Zeitpunkt durchgeführt werden.

Studien zeigen, dass die Qualität der Embryonen welche für den Transfer zur Verfügung stehen, bei der IVM niedriger ist als bei der üblichen ICSI. Inwieweit diese Ergebnisse auf das Vorhandensein von PCO oder eines PCOS zurückzuführen sind bzw. auf das Verfahren der IVM selbst, konnte bisher nicht geklärt werden.

Die Abortrate im Rahmen der IVM liegt zwischen 26,5% und 42,3% [102]. Sie ist vergleichbar mit der Fehlgeburtenrate bei Frauen mit PCOS die 33-44% beträgt, während die Abortrate bei Frauen ohne PCOS unter 1% liegt [100].

Verglichen mit der konventionellen IVF, sind die Ergebnisse der IVM aufgrund der relativ niedrigen Schwangerschaftsraten mit einer gleichzeitig hohen Anzahl an Mehrlingsgeburten noch nicht zufriedenstellend. Die IVM-Technologie muss weiterhin verbessert werden, um hohe Implantationsraten beizubehalten und die Inzidenz an Mehrlingsschwangerschaften zu reduzieren [93].

Schlusswort

Obwohl die Symptomatik des PCOS bereits seit 75 Jahren bekannt ist („Stein-Leventhal-Syndrom“) und eine Vielzahl an wissenschaftlichen Studien diese Funktionsstörung betreffend durchgeführt wurden, blieb die eigentliche Ätiologie dieser Endokrinopathie unklar. Es scheinen genetische Faktoren modifiziert durch diverse Lifestyle-Einflüsse für die Entwicklung und Manifestation dieses Syndroms ausschlaggebend zu sein.

Vor allem Frauen mit PCOS und Kinderwunsch stellen aufgrund ihrer besonderen Situation eine Herausforderung für den gynäkologischen Endokrinologen dar und bedürfen einer individuellen Betreuung und Therapie.

Methoden und Techniken der assistierten Reproduktion haben sich in der Vergangenheit weiterentwickelt, sodass ein besseres Outcome der Fertilitäts- und Schwangerschaftsraten auch bei Frauen mit PCO und PCOS erreicht werden konnte. Durch eine weitere Optimierung milder Stimulationsprotokolle kann das Risiko für die Entwicklung eines OHSS sowie die Mehrlingsschwangerschaftsrate weiter reduziert werden. Um noch bessere Schwangerschaftsergebnisse bei Frauen mit PCO und PCOS zu erzielen, sind neue nicht invasive Methoden zur Begutachtung von Embryonen und eine Weiterentwicklung von Maßnahmen der Kryokonservierung vielversprechend.

Es gibt bereits viele Erkenntnisse zur symptomorientierten Therapie des PCOS und immer wieder neue Ansätze (beispielsweise Antagonisten-Protokolle, Metformin, IVM) um dem Kinderwunsch betroffener Frauen gerecht zu werden. Um optimale Resultate zu erzielen, müssen jedoch weitere Studien und Ergebnisanalysen folgen.

Literaturverzeichnis

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370:685-97.
2. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Sudström Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod* 2009;24:1176-83.
3. Ba-Akdah H, Holzer HEG, Lukic J, Tan SL. In-vitro maturation for the treatment of infertility with polycystic ovary syndrome. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. *In-vitro Maturation of Human Oocytes, Basic science to clinical application*. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 221-230, 222.
4. Jacobs HS. Definition and diagnosis. In: Homburg R, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 11-17, 13-16.
5. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985;2:1375-79.
6. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:355-59.
7. Atiomo WU, Pearson S, Shaw S, Prentice A, Dubbins P. Ultrasound criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ultrasound in Med. & Biol.* 2000;26:977-80.
8. Russel JB. Clinical aspects of polycystic ovary syndrome. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. *In-vitro Maturation of Human Oocytes, Basic science to clinical application*. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 163-174, 163-164.

9. Homburg R. Polyzystic ovary syndrome: consensus and controversy. In: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 1-9, 1-2.
10. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-47.
11. Farquhar C. History of polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 4-22, 11-12.
12. Balen A. Clinical expression. In: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 19-27, 19-20.
13. Balen A. Hypersecretion of LH: effects and mechanism. In: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 61-77, 61-64.
14. Russel JB. Clinical aspects of polycystic ovary syndrome. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. In-vitro Maturation of Human Oocytes, Basic science to clinical application. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 163-174, 165.
15. Buckett WM, Benjamin A, Tan SL. Pregnancy outcome for women with polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 187-201, 188-191.
16. Farquhar C. History of polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 4-22, 11.
17. Balen A. Clinical expression. In: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 19-27, 19.

18. Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Human. Reprod.* 2009;24:1548-55.
19. Green J, Sinclair R. Skin manifestations of polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 79-97, 79-94.
20. Meniru GI. Introduction. *Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 1.
21. Spitzer D. Begriffsbestimmung und Pathogenese: Sterilität-Infertilität. *J. Fertil. Reprod.* 2001;11:37-39.
22. Meniru GI. Introduction. *Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 1-2.
23. Penzias AS. Overview of infertility. In: Bayer SR, Alper MM, Penzias AS, editors. *The Boston IVF Handbook of Infertility*. 2nd ed. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 1-14, 6.
24. Balen A. Clinical expression. In: Homburg R, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 19-27, 19-25.
25. Urdl W. Die Behandlung metabolischer Anomalien bei Frauen mit Polyzystischem Ovar-Syndrom. *J. Fertil. Reprod.* 2002;1:17-22.
- 25a. Urdl W. Polycystic ovarian disease: endocrinological parameters with specific reference to growth hormone and somatomedin-C. *Arch Gynecol Obstet.* 1998;243(1):13-36
26. Farquhar C. History of polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 4-22, 13-14.

27. Franks S, Cela E, Gharani N, Waterworth D, McCarthy M. The inheritance of polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 23-34, 28.
28. Urdl W. Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic and Therapy. International Scientific Symposium (Tacac I., ed.) 2008; University Edition: 339-349. 80 Years of Hospital Gynecology and Obstetrics; International Scientific Symposium; OKT 17, 2008; Marburg, Slowenien. [Oral Communication]
29. Franks S, Cela E, Gharani N, Waterworth D, McCarthy M. The inheritance of polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 23-34, 23-32.
30. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005;352:1223-36.
31. Filho FLT, Baracat EC, Lee TH, Shu CS, Matsui M, Chang RJ, et al. Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1337-44.
32. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1997;12:2641-48.
33. Urdl W, Desoye G. Insulin binding to red blood cells is increased in women with polycystic ovarian disease as compared to controls. Human Reprod (in preparation).
34. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. Fertil Steril 2008;89:1039-48.
35. Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2006;86(Suppl 1):13-14.

36. Insler V, Lunenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease: new insights. *Hum Reprod* 1991;6:1025-29.
37. Bridesall M. Long-term sequelae. In: Homburg R, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 187-193, 190-191.
38. Mak W, Dokras A. Polycystic ovarian syndrome and the risk of cardiovascular disease and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:613-20.
39. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3871-75.
40. Sobel BE. Insulin Resistance and Thrombosis: A Cardiologist's View. *Am J Cardiol* 1999;84:37J-41J.
41. Bridesall M. Long-term sequelae. In: Homburg R, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 187-193, 191-192.
42. Dahlgren E, Janson PO. Long-term health implications for women with polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 70-78, 71.
43. Tan S, Hahn S, Benson S, Janssen OE, Dietz T, Kimmig R et al. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:2064-71.
44. Hadžiomerović D, Kreienberg R, Weiss JM. Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) – Diagnostik und Therapie. *Der Gynäkologe* 2007;40:713–24.
45. Ludwig M. Aktuelle Therapieansätze für das PCO-Syndrom bei Insulinresistenz. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005;2:173-76.

46. Strowitzki T, Wolff M. Polyzystisches Ovar Syndrom - neue therapeutische Ansätze. *Frauenarzt* 2006;47:522-25.
47. Robert Y, Ardaens Y, Dewailly D. Imaging polycystic ovaries. In: Kovacs GT, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 56-69, 56-67.
48. Balen AH. The ultrasound diagnosis of the polycystic ovary. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. *In-vitro maturation of Human Oocytes, basic science to clinical application*. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 175-185, 176-182.
49. Robert Y, Ardaens Y, Dewailly D. Imaging polycystic ovaries. In: Kovacs GT, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 56-69, 61.
50. Robert Y, Ardaens Y, Dewailly D. Imaging polycystic ovaries. In: Kovacs GT, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 56-69, 64.
51. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462-77.
52. Meniru GI. Medical and surgical treatment of infertility. *Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 89-116, 101.
53. Balen A, Jacobs H. Ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 117-143, 119-120.

54. Meniru GI. Medical and surgical treatment of infertility. Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 89-116, 102-103.
55. Fluker MR. Ovulation induction with clomiphene citrate. In: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 119-128, 120.
56. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2009;24:219-25.
57. Fluker MR. Ovulation induction with clomiphene citrate. In: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 119-128, 119-123.
58. Palomba S, Falbo A, Orio F, Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2009;91:2557-67.
59. Balen A, Jacobs H. Ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 117-143, 122.
60. Meniru GI. Medical and surgical treatment of infertility. Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 89-116, 104-106.
61. Balen A, Jacobs H. Ovulation induction for women with polycystic ovary syndrome. In: Kovacs GT, editor. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 117-143, 124.

62. Schoemaker J. Treatment with chronic low-dose FSH. In: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 129-139, 134-137.
63. Oskowitz SP. Treatment options I: ovulation induction. In: Bayer SR, Alper MM, Penzias AS, editors. The Boston IVF Handbook of Infertility, A practical guide for practitioners who care for infertile couples. 2nd ed. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 75-84, 83.
64. Hompes PGA. Treatment with GnRH agonists. In: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 141-153, 141-149.
65. Fluker MR. Ovulation induction with clomiphene citrate. In: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 119-128, 123.
66. Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, Lauszus FF. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. Hum Reprod 2007;22:2967-73.
67. Jacobs HS. Laparoscopic ovarian puncture: Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 163-167, 164-167.
68. Gordts S, Gordts S, Puttemans P, Valkenburg M, Campo R, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy in the treatment of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2009;91:2520-26.
69. Obruca A, Fischl F, Huber J. GnRH – Gonadotropin Releasing Hormon: Mechanismen und therapeutische Anwendungen in der Assistierten Produktion. J. Fertil. Reprod. 1998;2:28-33.

70. García-Velasco JA, Gaitán P, Navarro J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. In vitro fertilisation. Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 169-185, 172-173.
71. Radulovic A, Bogavac M. The protocols of stimulation in the programme of IVF/ICSI/ET in patients with PCOS. *Fertil Steril* 2009;107(Suppl 2):789
72. García-Velasco JA, Gaitán P, Navarro J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. In vitro fertilisation. Homburg R, editor. Polycystic Ovary Syndrome. London, UK: Martin Dunitz; 2001. p. 169-185, 179.
73. Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? *Hum Reprod* 2007;22:2805-13.
74. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod* 2010;25:683-89.
75. Dastidar SG. A novel ovarian stimulation protocol with gonadotropin- releasing hormone (GnRH) antagonist and follicle stimulating hormone from cycle day 1 in IVF in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2008;90 (Suppl 1):755.
76. Hartshorne G. Thirty years of IVF. *Hum Fertil (Camb)* 2008;11:77-83.
77. Ba-Akdah H, Holzer HEG, Lukic J, Tan SL. In-vitro maturation for the treatment of infertility with polycystic ovary syndrome. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. In-vitro maturation of Human Oocytes, basic science to clinical application. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 221-230, 221.
78. Olufowobi O, Sharif K, Papaioannou S, Mohamed H, Neelakantan D, Afnan M. Role of rescue IVT-ET treatment in the management of high response in stimulated IUI cycles. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25:266-8.

79. Urman B, Tiras B, Yakin K. Assisted reproduction in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8:419-30.

80. Meniru GI. Cryopreservation of gametes, ovarian tissue, testicular tissue and embryos; frozen embryo replacement. *Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 232-245, 243.

81. Wood C, Trounson A. Possible future treatment of polycystic ovary syndrome: immature oocyte collection and in-vitro maturation. In: Kovacs GT, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 183-186, 185.

82. Holzer HEG, Chian RC, Buckett WM, Tan SL. In-vitro maturation for fertility preservation. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. *In-vitro maturation of Human Oocytes, basic science to clinical application*. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 361-368, 365.

83. Alper MM. Treatment options III: in vitro fertilisation. In: Bayer SR, Alper MM, Penzias AS, editors. *The Boston IVF Handbook of Infertility, A practical guide for practitioners who care for infertile couples*. 2nd ed. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 91-109, 103.

84. Meniru GI. Cryopreservation of gametes, ovarian tissue, testicular tissue and embryos; frozen embryo replacement. *Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 232-245, 240-241.

85. Jain JK, Paulson RJ. Oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2006;86 (Suppl 3):1037-46.

86. Meniru GI. Conventional in vitro fertilisation treatment. Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 117-152, 138-140.
87. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitification or slow freezing: a systemic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2008;90:186-93.
88. Balen A. In-vitro fertilization and the patient with polycystic ovaries. In: Kovacs GT, editor. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 159-182, 165-169.
89. Jungheim ES, Lanzendorf SE, Odem RR, Moley KH, Chang AS, Ratts VS. Morbid obesity is associated with lower clinical pregnancy rates after in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;92:256-61.
90. Kumbak B, Kahraman S, Ozdiller O, Karlikaya G, Lacin S, Ozturk E. Efficacy of metformin supplementation during ovarian stimulation in IVF patients with pcos and BMI < 28 kg/m². *Fertil Steril* 2006;86(Suppl 1):47
91. Ba-Akdah H, Holzer HEG, Lukic J, Tan SL. In-vitro maturation for the treatment of infertility with polycystic ovary syndrome. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. *In-vitro Maturation of Human Oocytes, Basic science to clinical application*. Oxon, UK: Informa Helthcare; 2007. p. 221-230, 223.
92. Meniru GI. Conventional in vitro fertilisation treatment. Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 117-152,149.
93. Zhao JZ, Zhou W, Zhang W, Ge HS, Huang XF, Lin JJ. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:2568-71.

94. Ba-Akdah H, Holzer HEG, Lukic J, Tan SL. In-vitro maturation for the treatment of infertility with polycystic ovary syndrome. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. In-vitro Maturation of Human Oocytes, Basic science to clinical application. Oxon, UK: Informa Helthcare; 2007. p. 221-230, 224-226.
95. Hwang JL, Lin YH. Combination of FSH and hCG priming in IVM cycles. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. In-vitro maturation of Human Oocytes, basic sciense to clinical application. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 243-252, 249.
96. Guleki B, Demirtas E, Buckett WM. Immature oocyte collection. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. In-vitro maturation of Human Oocytes, basic sciense to clinical application. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 253-261, 256-259.
97. Chian RC. Laboratory aspects of IVM treatment. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. In-vitro maturation of Human Oocytes, basic sciense to clinical application. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 273-293, 286-287.
98. Suikkari AM. Endometrial preparation for IVM. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. In-vitro maturation of Human Oocytes, basic sciense to clinical application. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 263-272, 264-269.
99. Buckett WM. Pregnancy and neonatal outcome following IVM: In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. In-vitro maturation of Human Oocytes, basic sciense to clinical application. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 313-318, 313-317.
100. Cha KY, Chung HM, Lee DR, Kwon H, Chung MK, Park LS, et al. Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2005;83:1461-65.

101. Wei Z, Cao Y, Cong L, Zhou P, Zhang Z, Li J. Effect of metformin pretreatment on pregnancy outcome of in vitro matured oocytes retrieved from women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;90:1149-54.

102. Torre A, Achour-Frydman N, Feyereisen E, Fanchin R, Frydman R. How do we improve implantation rate following in-vitro maturation of oocytes? In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM, editors. *In-vitro maturation of Human Oocytes, basic science to clinical application*. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2007. p. 319-331, 323-325.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Birgit Windhaber
Geburtsdatum und -ort	18.03.1982, Hartberg

Schulbildung

1988 - 1992	Volksschule; Winzendorf
1992 - 1996	Hauptschule; Pöllau
1996 - 1997	Handelsschule; Hartberg
2000 - 2003	Handelsakademie für Berufstätige; Graz
07/2003	Reife- und Diplomprüfung an der Handelsakademie für Berufstätige; Graz

Berufsausbildung

07/1997 – 07/2000	Lehre zur Einzelhandelskauffrau
05/2000	Lehrabschlussprüfung
09/2000 – 12/2002	tätig als Einzelhandelskauffrau

Weitere berufliche Tätigkeiten

07/2003 - 12/2003	Bürotätigkeiten; HSP – Graz
2004 – 2005	diverse Promotion-, Werbe- und Verkaufstätigkeiten
07/2006	Assistentin der Schilddrüsenambulanz; BHB – Graz Eggenberg
07/2007	Altenbetreuung; Graz - Pflegewohnheim Rosenhain

02/2008 – 03/2010

Universitätsklinik für Orthopädie Graz;
ASR/XL-Head Studie (Dateneingabe,
Patientenkontakt)

Studium

09/2003

Studienbeginn Humanmedizin an der
Medizinischen Universität Graz

02/2005

erste Diplomprüfung

04/2009

zweite Diplomprüfung

07/2010

dritte Diplomprüfung

Famulaturen

09/2005

Universitäre Palliativmedizinische
Einrichtung; LKH – Graz

09/2007

Innere Medizin; BHB – Graz Eggenberg

07/2008

Neonatologie; LKH – Graz

09/2008

Gynäkologie und Geburtshilfe; LKH - Graz

Vertiefte Ausbildung/ SSM

- Klinisch topographische Anatomie der Eingeweide
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
- Case Based Learning
- Der Krebspatient im interdisziplinären Betreuungskonzept
- Minority Medicine
- Wissenschaftlich fundierte Krankheitsprävention

6. Studienjahr

- Famulatur Allgemeinmedizin; Dr. Johann Resch, Hartberg
- HNO; Krankenhaus der Elisabethinen, Graz
- Chirurgie; BHB – Marschallgasse, Graz
- Innere Medizin; Krankenhaus der Elisabethinen, Graz