

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Frauenklinik und Poliklinik  
des Klinikum rechts der Isar  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. M. B. Kiechle)

Haben Schwangerschaft und Elternschaft Einfluss auf den Verlauf des  
PCO-Syndroms? Basis-Daten der prospektiven LIPCOS-Studie  
(Lebensstil-Intervention beim Polyzystischen Ovar Syndrom (PCOS))

Jan Christoph Stassek

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss  
2. Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle

Die Dissertation wurde am 13.03.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.2013 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1. Einleitung</b>	6
1.1 Einführung	6
1.2 Polyzystisches Ovarsyndrom	6
1.2.1 Historische Entwicklung und Definition	6
1.2.2 Häufigkeit	7
1.2.3 Pathogenese	8
1.2.4 Ätiologie	11
1.2.5 Klinische Ausprägungen und Folgeerkrankungen	11
1.3 Ziele der Studie	17
<b>2. Material und Methoden</b>	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Studienkollektiv	18
2.2.1 Einschlusskriterien	19
2.2.2 Ausschlusskriterien	19
2.3 Studienablauf	19
2.3.1 Strukturiertes Interview	20
2.3.2 Apparative Untersuchungen	21
2.3.3 Laborchemische Untersuchungen	23
2.3.4 Standardisierte Testmahlzeit	23
2.4 Statistik	28
<b>3. Ergebnisse</b>	29
3.1 Charakterisierung des Kollektivs und Gruppeneinteilung	29
3.2 Ergebnisse im Gesamtkollektiv und Vergleich zwischen Müttern und kinderlosen Teilnehmerinnen	31
3.2.1 PCO-assoziierte Faktoren	31
3.2.2 Ovarscore	36
3.2.3 Allgemeine und PCOS-spezifische Anamnese	37
3.2.4 Zyklusanamnese	39
3.2.5 Klinische und laborchemische Hyperandrogenämie	42
3.2.6 Stressfaktoren und Lebensstil	44
3.3 Ergebnisse der Schwangerschaftsanamnesen	49
3.4 Ergebnisse der standardisierten kohlenhydratreichen Testmahlzeit	52
<b>4. Diskussion</b>	55
4.1 Diskussion der Methoden	55
4.2 Diskussion der gynäkologischen und geburtshilflichen Charakteristika	58
4.2.1 PCOS-assoziierte Faktoren	58
4.2.2 Ovarscore	61
4.2.3 Allgemeine und PCOS-spezifische Anamnese	62
4.2.4 Zyklusanamnese	68
4.2.5 Zeichen klinischer Hyperandrogenämie	72
4.2.6 Stressfaktoren und Lebensstil	74

	3
4.2.7 Teilnehmerinnen mit Schwangerschaften	76
<b>4.3 Diskussion der ernährungsmedizinischen Ergebnisse</b>	78
4.3.1 Physiologie der Insulinresistenz	78
4.3.2 Molekulare Ursachen für Insulinresistenz	80
4.3.3 Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Werte	82
<b>5. Zusammenfassung</b>	90
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	92
<b>7. Danksagung</b>	108
<b>8. Anhang</b>	109

## Abkürzungsverzeichnis

AES	Androgen Excess Society
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
AUC	Area under the curve
DGSP	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
BMI	Body Mass Index
cpm	counts per minute
CRP	C-reaktives Protein
DHEA(S)	Dehydroepiandrosteron(sulfat)
DHT	Dihydrotestosteron
DM	Diabetes mellitus
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ERK	extracellular regulated kinase
et al.	et alii, et aliae (und andere)
FHA	Funktioneller Hyperandrogenismus
FOHA	Funktional Ovarian Hyperandrogenism
FSH	Follikel-Stimulierendes Hormon
Glu	Glukose
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GV	Geschlechtsverkehr
h	Stunden (hours)
HbA1c	Hämoglobin A1c
HMG	Human Menopausal Gonadotropin
HS	Hormonstimulation
HSD	Hydroxysteroid Dehydrogenase
HT	Hormontherapie
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IFG	Impaired fasting glucose
IGF	Insulin-like growth factor
IGT	Impaired glucose tolerance
Ik $\beta$	Inhibitor k $\beta$
Ins	Insulin

ISI	insulin sensitivity index
IVF	In vitro Fertilisation
J	Jahre
K	Kontrollen
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LIPCOS	Lebensstil-Intervention beim Polyzystischen Ovar Syndrom
MAP	mitogen-activated protein
min	Minuten
MW	Mittelwert
NaF	Natriumfluorid
NFk $\beta$	Nuclear factor k $\beta$
NGT	Normale Glukosetoleranz
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
n.s.	nicht signifikant
OC	Oral contraceptive
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OHP	Hydroxyprogesteron
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCO(S)	Polyzystisches Ovar(syndrom)
PFO	Polyfollikuläre Ovarien
PI-3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
PRL	Prolaktin
RIA	Radioimmunoassay
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
scc	side-chain cleavage enzyme
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SHC	Src homology collagen
StAR	steroidogenic acute regulatory protein
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
WHR	Waist-to-hip Ratio

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist die häufigste endokrinologische Ursache für Infertilität, Zyklusstörungen und Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter (Franks, 2008 a). Zentrale Pathomechanismen des PCOS sind Hyperandrogenämie sowie Insulinresistenz mit einer kompensatorischen Hyperinsulinämie, die sich zu einem Diabetes Typ 2 entwickeln kann (Dunaif, 1997; Ehrmann 2005). Diese metabolischen Störungen können sowohl für die Fertilität als auch für das metabolische- und das kardiovaskuläre System Folgen haben.

## 1.2 Polyzystisches Ovarsyndrom

### 1.2.1 Historische Entwicklung und Definition

Stein und Leventhal beschrieben 1935 zum ersten Mal ein Krankheitsbild, welches sich in der klinischen Trias Hirsutismus, Oligomenorrhoe und beidseits vergrößerten, polyzystischen Ovarien präsentierte (Stein, Leventhal, 1935). Dieses PCOS, das anfangs nach den Erstbeschreibern unter „Stein-Leventhal-Syndrom“ bekannt war, wurde nur durch die oben genannten drei klinischen Erscheinungsbilder festgelegt. Adams et al. definierten 1986 das sogenannte „Polyzystische Ovar“ als ein meist vergrößertes Ovar mit einer großen Anzahl an Follikeln (>10) mit einer Follikelgröße von 2 bis 8 mm, die entweder randständig um ein dichtes Ovarstroma herum angeordnet oder diffus in einem stark hyperplastischen Stroma verteilt waren. Zu diesem sonographisch definierten Ovar wurden noch Hyperandrogenismus (Hirsutismus und/oder Akne und/oder Alopezie) und Zyklusstörungen (meist Oligo-Amenorrhoe) als zwei weitere Definitionskriterien festgelegt. Im April 1990 fand eine vom National Institut of Child Health and Human Development (NICHD) gesponserte PCOS Konferenz statt. Hier wurde das PCO-Syndrom durch folgende Kriterien definiert: (1) Hyperandrogenämie (klinisch und/oder biochemisch), (2) chronische Anovulation und (3) Ausschluss anderer Ursachen ähnlicher Symptomatik (Zawatski und Dunaif, 1992). Damit konnte Hyperandrogenämie auch durch eine hormonelle

Untersuchung festgestellt werden, falls klinische Zeichen einer kutanen Androgenisierung fehlten. Auf das Diagnosekriterium der polyzystischen Ovarien, das bei bis zu 23% aller gesunden Frauen gefunden wird, wurde verzichtet (Polson et al., 1988; Clayton et al., 1992). Im Jahr 2003 wurden durch die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) zusammen mit der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) auf der "Consensus on diagnosis and long-term health risks for PCOS" Konferenz in Rotterdam modifizierte Diagnosekriterien für das PCO-Syndrom definiert: (1) Hyperandrogenämie (klinisch und/oder biochemisch), (2) Oligo-Anovulation und (3) ultrasonographisch diagnostizierte polyzystische Ovarien mit einer Follikelanzahl größer 12 und einer Follikelgröße von 2 bis 9 mm und/oder einem vergrößerten Ovarvolumen (>10 ml). Nach Ausschluss anderer Ursachen sollten zwei dieser drei Kriterien erfüllt sein, um ein PCOS zu diagnostizieren (Fauser, 2004). Durch diese neuen Definitionskriterien ergaben sich nun drei weitere Phänotypen mit neuen Symptomkonstellationen, so dass es folgende fünf Konstellationen des PCOS gab: (1) Polyzystische Ovarien + Akne und/oder Alopezie und/oder Hirsutismus (klinisch), (2) Polyzystische Ovarien + Hyperandrogenämie (biochemisch), (3) Oligo-Anovulation + Akne und/oder Alopezie und/oder Hirsutismus (klinisch), (4) Oligo-Anovulation + Hyperandrogenämie (biochemisch), (5) Polyzystische Ovarien + Oligoanovulation. Im Gegensatz dazu war der Konsens der Androgen Excess Society (AES), dass Hyperandrogenämie ein zentrales Merkmal des PCO-Syndroms sei und dass es durch (1) Hyperandrogenämie (klinisch und/oder biochemisch) in Kombination mit (2) Ovarieller-Dysfunktion (Oligo-Anovulation und/oder polyzystische Ovarien) und durch (3) Ausschluss anderer Ursachen einer Hyperandrogenämie und ähnlicher Erkrankungen definiert werden sollte (Azziz et al., 2006).

### **1.2.2 Häufigkeit**

Die Prävalenz des PCO-Syndroms ist stark von den verwendeten Diagnosekriterien abhängig. Wenn PCOS allein aufgrund des Vorhandenseins polyzystischer Ovarien definiert wird, sind zwischen 1-20% der Frauen betroffen (Polson et al., 1988; Clayton et al., 1992; Farquhar et al., 1994; Knochenhauer et al., 1998). Aber dieser Marker ist relativ unspezifisch, weil bis zu 25% der Frauen mit dieser sonographischen Ovarmorphologie asymptomatisch sind (Swanson et al., 1981). Knochenhauer et al. (1998) fanden eine Prävalenz von 4% in einer unselektierten Population von weißen und schwarzen Frauen aus den USA, wobei

es zwischen weißen und schwarzen Frauen bezüglich der Prävalenz keinen Unterschied gab. Studien aus Griechenland, Spanien und USA gaben eine Prävalenz zwischen 6-8% an (Diamanti-Kandarakis et al., 1999; Asuncion et al., 2000; Azziz et al., 2004). Bei all diesen Studien wurde PCOS nach den NICHD-Kriterien von 1990 (Kapitel 1.2) definiert. In der ersten großen Studie, bei der die Rotterdam-Diagnosekriterien (Kapitel 1.2) zugrunde gelegt wurden (March et al., 2010), lag die Prävalenz des PCO-Syndroms bei 18%, wobei diese hohe Prävalenz auch Frauen mit einschloss, von denen kein sonographischer Befund vorlag. Die Prävalenz, ohne diese Teilnehmerinnen mit fehlenden Befunden, wurde mit 12% angegeben. Auffällig an dieser Studie war, dass 69% der Teilnehmerinnen bei der Studienteilnahme erstmals die Diagnose PCOS erhielten. Andererseits hatten 34% der Teilnehmerinnen bereits vor der Untersuchung die Diagnose erhalten, die aber bei der Untersuchung nicht bestätigt werden konnte. In einer Untersuchung spanischer Frauen wurde bei 28% der übergewichtigen oder adipösen Frauen (BMI > 25) ein PCO-Syndrom festgestellt (Alvarez-Blasco F et al., 2006).

### **1.2.3 Pathogenese**

Es gibt keinen einzelnen ätiologischen Faktor, der alle Symptome des PCO-Syndroms erklärt. Als zentraler Pathomechanismus wird eine intraovarielle Androgenüberproduktion angesehen, im Amerikanischen auch „Androgen Excess“ genannt (Azziz et al., 2003), die sowohl für die Anovulation, als auch für das Vorhandensein der multiplen ovariellen Follikel verantwortlich zu sein scheint. Es ist bislang nicht eindeutig geklärt, ob dieser pathologische Prozess eine primäre Störung der hypophysären Gonadotropin-Ausschüttung, oder eine Störung der ovariellen und/oder adrenalen Steroid-Produktion ist.

Die Produktion der androgen wirksamen C19-Sexualsteroid findet bei der prämenopausalen Frau zu gleichen Teilen in den Nebennieren, im ovariellen Stroma und den Thekazellen des Ovars statt. Androstendion und Dehydroepiandrosteron (DHEA) sind die Hauptprodukte im Ovar, in der Nebennierenrinde DHEA und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS). Zusätzlich entstehen Steroide auch in der Peripherie durch Umwandlung von Androgenvorstufen hauptsächlich im Fettgewebe durch Aromataseaktivität (Leidenberger, 1992). Grundbaustein der Androgensynthese ist das Cholesterin, das durch das side-chain cleavage enzyme (scc) und das steroidogenic acute regulatory protein (StAR) zu Pregnenolon umgewandelt wird. Pregnenolon wird



durch 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD) in Progesteron umgewandelt, welches über 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron (17 OHP) und DHEA zu Androstendion metabolisiert wird. Dies geschieht durch das Enzym Cytochrom P450 c17 (CYP17), das 17 $\alpha$ -Hydroxylase und 17,20-Lyase Aktivitäten besitzt. Androstendion wird dann entweder durch das Enzym 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase (17 $\beta$ ) in Testosteron oder durch das Enzym Aromatase (Cytochrom P-450arom) in Östron umgewandelt, das dann durch 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase (17 $\beta$ ) in Östradiol umgewandelt wird.

Die Androgensynthese der ovariellen Theka-Zellen wird durch Luteinisierendes Hormon (LH), die Aromatase-Aktivität der Granulosa-Zellen wird durch das Follikel-Stimulierende Hormon (FSH) reguliert und stimuliert. Dabei wird letztendlich gesteuert, wie viel Östrogen aus den Androgen-Vorstufen synthetisiert wird. Wenn die LH-Konzentration sich verhältnismäßig zu der FSH-Konzentration erhöht, produzieren die Ovarien mehr Androgene (Ehrmann, 2005).

Das Verhältnis der LH- und FSH-Ausschüttung wird durch die Stimulationsfrequenz des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) bestimmt. Normalerweise wird GnRH, je nach Zyklusstadium in ca. stündlichen bis wenige Stunden andauernden Intervallen vom GnRH-Pulsgenerator im Nucleus arcuatus des Hypothalamus ausgeschüttet (Leidenberger, 1992). Eine erhöhte Pulsfrequenz zur Freisetzung von GnRH fördert in höherem Maße die Transkription der  $\beta$ -Untereinheit von LH als die  $\beta$ - Untereinheit von FSH, wodurch mehr LH als FSH freigesetzt wird. Umgekehrt fördert eine erniedrigte Pulsfrequenz von GnRH die Transkription der  $\beta$ -Untereinheit von FSH, was zu einer verminderten LH/FSH-Ratio führt (Haisenleder et al., 1991). Da Frauen mit PCO-Syndrom eine erhöhte LH-Sekretion haben (Waldstreicher et al., 1988), kann man vermuten, dass die Pulsfrequenz von GnRH bei diesem Syndrom beschleunigt sein muss (Pastor et al., 1998). Bei etwa der Hälfte der Patientinnen mit PCOS lassen sich erhöhte LH-Werte nachweisen (Mortensen et al., 2009; Taylor et al., 1997).

Zu der Frage nach dem Grund der erhöhten GnRH- und LH Pulsfrequenz gibt es mehrere Erklärungsansätze:

Eine Erklärungstheorie geht davon aus, dass die Erhöhung der LH-Ausschüttung durch einen gestörten Regelkreis der Steroidhormone zustande kommt. Ein moderater Anstieg der Androgen-Werte stimuliert normalerweise die LH-Pulsfrequenz, was zu einer Erhöhung der LH-Werte führt (Ropelato et al., 2009). Patientinnen mit PCOS reagieren auf eine Hemmung der LH-Pulsfrequenz durch

Sexual-Steroide weniger sensitiv als normale Kontrollen (Pastor et al., 1998; Ropelato et al., 2009).

Es ist aber auch denkbar, dass die beschleunigte LH-Pulsfrequenz durch eine intrinsische Abnormalität im GnRH Pulsgenerator oder aufgrund relativ niedriger Progesteron-Werte bei niedriger ovulatorischer Aktivität begründet ist. Da Gestagene die Aktivität des GnRH Pulsgenerators herabsetzen, könnten niedrige Serum-Konzentrationen von zirkulierendem Progesteron bei Frauen mit PCOS zu einer Beschleunigung der pulsatilen GnRH-Freisetzung, erhöhten LH-Werten und ovarieller Androgen-Überproduktion führen (Eagleson et al., 2000).

Eine alternative Hypothese ist, dass die intra-ovarielle Hyperandrogenämie der Grund für die Anovulation bei PCOS ist (Rosenfield, 1999; Jonard et al., 2004). Mehrere Studien kamen zu dem Schluss, dass sowohl in vivo als auch in vitro ovarielle Theka-Zellen betroffener Frauen mehr Androgen-Vorstufen in Testosteron umwandeln als dies normale Theka-Zellen tun (Nelson et al., 1999; Nelson et al., 2001; Ehrmann, 2005). Dabei sind die intra-ovariellen Androgen-Konzentrationen höher als bei den meisten Androgenerhöhungen, die durch die Nebennieren verursacht sind. Daraus resultiert ein starkes Wachstum der kleinen ovariellen Follikel, während die Follikelreifung und das Entstehen eines dominanten Follikels unterdrückt werden. Dies zeigt sich letztlich an dem polyzystischen bzw. polyfollikulären Aussehen der Ovarien. Außerdem ist die Hyperandrogenämie für die ovarielle Theka- und Stroma-Hyperplasie verantwortlich.

Eine ebenfalls wichtige pathogenetische Rolle spielt die Hyperinsulinämie und die Insulinresistenz. Die Insulinresistenz ist nicht nur bei adipösen, sondern auch bei normalgewichtigen Frauen mit Hyperandrogenämie zu finden (Dunaif et al., 1989). Insulinresistenz trägt zur Entstehung des Metabolischen Syndroms bei, welches bei 60% der 40-jährigen Frauen mit PCOS zu finden ist (Apridonidze et al., 2005). Insulin entfaltet seine Wirkung über am Ovar nachweisbare Insulinrezeptoren, kann aber auch über am Ovar vorhandene Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) Rezeptoren wirken. Dies geschieht über den IGF-1 Signaltransduktionsweg in den Theka-Zellen des Ovars. Daraus resultiert eine gesteigerte Androgensynthese durch eine Störung des normalen zellulären LH-Regelkreislaufes. Weitere Studien zeigen, dass Insulin und IGF-1 am Ovar als „Co-Gonadotropine“ wirken, indem sie durch eine Stimulation von Cytochrom P450c17 $\alpha$  die LH-abhängige Androgensynthese im Ovar erhöhen (Barbieri et al., 1988; Bergh et al., 1993;

Nestler et al., 1996). Dies äußert sich in einer Thekazellvermehrung mit Stroma-Hyperplasie und Follikelatresie im Ovar.

#### **1.2.4 Ätiologie**

Die Ätiologie, die dem PCOS zugrunde liegt, ist unbekannt. Man geht aber davon aus, dass PCOS eine komplexe Entstehung hat und sich oft bereits zu Beginn der Pubertät bemerkbar macht (Rosenfield, 2007). Sowohl erbliche als auch nicht-erbliche Faktoren beeinflussen die phenotypische Ausbildung des PCOS (Ehrmann, 2005).

Zur Klärung des Vererbungsmodus wurden bereits viele wissenschaftliche Fallstudien an betroffenen Geschwister-, Zwillings- und Mutter-Tochter-Paaren vorgenommen. Zwei Studien vermuteten einen autosomal-dominanten Erbgang beim PCOS (Carey et al., 1993; Govind et al., 1999). Es wurde auch ein X-chromosomal gebundener Erbgang vermutet (Wilroy et al., 1962; Givens et al., 1976; Jahanfar et al., 1995), wobei später eine teilweise auftretende Inaktivierung des X-Chromosoms festgestellt wurde (Jahanfar et al., 1995). Verschiedene Studien wollten Gene erforschen, die für die Regulation der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse und für die Insulinresistenz verantwortlich sind. Diese Studien haben durch Microarray-Analysen von Zielgeweben eine Fülle an Genen gefunden, die mit dem PCOS assoziiert sind (Wood et al., 2003) und Einfluss auf den Phänotyp zu scheinen haben (Roldan et al., 2004; Carmina, 2003).

Aktuell geht man davon aus, dass PCOS aus mehreren intrinsischen ovariellen genetischen Merkmalen entsteht, die mit einem oder mehreren angeborenen oder umweltbedingten Faktoren interagieren. Dies führt dann zu der Dysregulation in der Steroidsynthese (Buggs und Rosenfield, 2005).

#### **1.2.5 Klinische Ausprägung und Folgeerkrankungen**

Die klinischen Erscheinungsformen des PCO-Syndroms sind breit und es kann sich eine Vielzahl von Folgeerkrankungen ergeben. Dazu zählen metabolische Störungen wie Insulin-Resistenz, Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus (DM) Typ 2 und potentiell auch Herz-Kreislaufkrankungen (Moran und Teede, 2009; Apridonidze et al., 2005; Legro et al., 1999). Ebenso können reproduktive Störungen wie Anovulation, Infertilität und Schwangerschafts-Komplikationen sowie kosmetische Störungen wie Hirsutismus, Akne und Alopezie auftreten

(Boomsma et al., 2006). Diskutiert werden auch psychische Probleme, Depressionen oder Angst-Störungen (Deeks et al., 2010; Hollinrake et al., 2007; Himelein und Thatcher, 2006), wobei hier auch kosmetische Aspekte und soziale Interaktionen eine Rolle spielen.

### Ovarielle Dysfunktion und Infertilität

Ovarielle Dysfunktion manifestiert sich normalerweise als Oligomenorrhoe/Amenorrhoe, die das Resultat chronischer Oligo-/Anovulationen ist (Brassard et al., 2008). Anovulation kann zu einer dysfunktionellen Blutung führen, wodurch regelmäßige Zyklen vorgetäuscht werden können. Die Mehrzahl der Frauen mit PCOS hat eine ovarielle Dysfunktion, wobei 70-80% der Frauen mit PCOS eine Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe haben. Die Oligomenorrhoe tritt meist bereits in der Jugend auf. Oft ist diese mit einer Gewichtszunahme assoziiert. Der Menstruationszyklus wird oft durch Einnahme oraler Kontrazeptiva reguliert. Erst bei Beendigung der Hormonaufnahme stellt sich wieder der unregelmäßige Zyklus ein (Teede et al., 2010).

### Hyperandrogenämie

Die Hyperandrogenämie ist klinisch-chemisch nachweisbar und äußert sich in klinischen Zeichen, vor allem durch Hirsutismus, Akne und Alopezie (Azziz et al., 2006).

Hirsutismus ist bei Frauen definiert als eine Umwandlung von feinem, wenig pigmentiertem Vellushaar in kräftiges, dunkles Terminalhaar an androgen-sensitiven Körperregionen (Kopera et al., 2010). Androgen-sensitive Körperregionen sind z. B. im Gesichtsbereich, sternal, temporal und okzipital.

Für den Hirsutismus ist das Androgen Dihydrotestosteron (DHT), ein aktiver Metabolit des Testosterons, verantwortlich. DHT wird aus Testosteron durch das Enzym 5 $\alpha$ -Reduktase gebildet. Dieses Enzym hat zwei Unterformen: Typ 1 wird vorwiegend in den Talgdrüsen und Typ 2 primär in den Haarfollikeln gefunden. Frauen mit Hirsutismus haben eine erhöhte 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 2-Aktivität in ihren Haarfollikeln (Lowenstein, 2006). Die Prävalenz des Hirsutismus in der weiblichen Bevölkerung ist 5-10% (Falsetti et al., 1998; Azziz et al., 2003) bzw. 40-92% bei europäischen und amerikanischen Frauen mit PCOS. Hirsutismus tritt häufiger bei dunklen Hauttypen auf und eher selten bei japanischen und orientalischen Frauen. Bei kaukasischen Frauen treten Symptome des Hirsutismus fast bei 10% der Frauen auf, wodurch ein PCOS vorgetäuscht werden kann (Lowenstein, 2006).

Als zweites klinisches kutanes Zeichen der Hyperandrogenämie kommt die Akne vulgaris bei Frauen mit PCOS schätzungsweise zu 10-34% vor (Dramusic et al., 1997; Azziz et al., 2005; Chang et al., 2005; Jones et al., 2004). Es ist bislang nicht geklärt, ob Akne bei heranwachsenden Frauen mit PCOS aufgrund der Hyperandrogenämie entsteht oder ob sie ein Zeichen der normalen Pubertät ist. Während der Pubertät tritt Akne sehr häufig auf, was sich auf den Anstieg der Androgene mit Eintreten der Adrenarche zurückführen lässt. Bei mehr als 50% der heranwachsenden Mädchen tritt Akne in milden, bis hin zu schweren Verlaufsformen auf (Azziz et al., 2004).

Akne ist die häufigste Hauterkrankung, sie betrifft in den USA schätzungsweise 17 Millionen Menschen (Berson et al., 2003). Durch eine verstärkte Aktivität der Talgdrüsen und einer Hyperkeratose des Infrainfundibulums kommt es zu einem Talgrückstau und einer Anhäufung von abgestoßenen Follikelepithelzellen und damit zu Komedonenbildung. Dadurch wird eine Ansiedlung von *Propionibacterium acne* begünstigt (Berson et al., 2003). Akne kann durch Androgene verschlimmert werden, weil sie die Talgproduktion vermehren. Viele PCOS-Patientinnen mit Akne haben im Gesicht Narben und bis zu 50% der Frauen haben Läsionen am Nacken, im Brust- und am unteren Rückenbereich (Archer und Chang, 2004).

Studien haben gezeigt, dass Frauen mit Akne erhöhte Androgenwerte aufweisen, obwohl der Schweregrad der Akne nicht durchgängig mit einem bestimmten Hormon korreliert ist. Mehrere Autoren fanden jedoch eine Korrelation mit DHEAS, einem Androgen aus der Nebenniere (Walton et al., 1995; Karrer-Voegeli et al., 2009; Deplewski und Rosenberg, 2000). Weitere Studien konnten ein negatives Verhältnis von Akne und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) zeigen (Walton et al., 1995; Borgia et al., 2004).

Etwa 50% aller Frauen mit Akne zeigen keine klinischen oder biochemischen Hinweise auf Hyperandrogenämie (Ozdemir et al., 2010). Paradoxerweise ist bei vielen Frauen mit PCOS Hirsutismus nicht mit Akne korreliert. Möglicherweise hängt dies mit der lokalen Bioaktivität von Androgen zusammen. Die Androgenmetaboliten in der Haut sind wichtigere Mediatoren für Akne als die im Blut zirkulierenden Androgene (Deplewski et al., 2000; Cappel et al., 2005).

Die Bioaktivität der Androgene ist im Haarfollikel durch das Isoenzym 5 $\alpha$ -Reductase reguliert. Dieses Enzym konvertiert freies Testosteron in das potentere DHT. Durch die unterschiedlichen Aktivitäten dieses Isoenzym könnte man das

variable klinische Bild der Hyperandrogenämie erklären, wenn der Schweregrad des Hirsutismus nicht mit dem Schweregrad der Akne übereinzubringen ist (Archer und Chang, 2004). Die Expression der 5 $\alpha$ -Reductase wird durch hohe Androgenwerte, Insulin und Insulin-growth Faktor gesteuert, wodurch wahrscheinlich die lokale Bioaktivität der Androgene gesteigert wird (Archer und Chang, 2004; Falsetti et al., 2002).

Das dritte klinische kutane Zeichen der Hyperandrogenämie ist die Alopezie. Die androgenetische Alopezie ist eine der häufigsten Ursachen für Haarausfall bei Frauen. Sie ist ein langsam progressiv voranschreitender Prozess, der mit psychischem Leiden assoziiert ist. Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt (Cela et al., 2003). Zur Definition muss ein anderer Grund für Haarausfall ausgeschlossen werden und eine diffuse, abnehmende Haardicke, -länge und -dichte (Haare pro cm<sup>2</sup>) vorhanden sein. Weibliche androgenetische Alopezie zeigt sich durch verschiedene Muster. Ludwig beschrieb eine Erhaltung der Haargrenze mit einer Verdünnung der Krone (Ludwig, 1977). Es ist aber auch ein männliches Muster möglich mit bitemporalem Haarausfall (Hamilton, 1951).

Pathogenetisch scheint bei der Alopezie, wie auch beim Hirsutismus und Akne, ein erhöhter Androgenspiegel eine Rolle zu spielen. Die androgenetische Alopezie resultiert einerseits aus einer durch Androgene hervorgerufenen Größenzunahme der Haarfollikel in androgenabhängigen Regionen, wie z. B. der Axilla. Andererseits resultiert sie aus einer Verkleinerung der Haarfollikel in anderen Arealen, wie z. B. der Kopfbehaarung. Dabei werden Terminalhaare durch Vellushaare ersetzt (Sawaya und Price, 1997). Es konnte auch hier eine Erhöhung der 5 $\alpha$ -Reductase Aktivität in den betroffenen Regionen nachgewiesen werden (Carmina und Lobo, 2001). Allerdings scheint bei Frauen vor allem Typ 1 der 5 $\alpha$ -Reductase erhöht zu sein, im Gegensatz zur androgenetischen Alopezie bei Männern, bei denen das Typ 2 Isoenzym erhöht ist (Sawaya und Price, 1997).

Der biochemische Nachweis der Hyperandrogenämie ist bei den meisten Frauen mit PCO-Syndrom möglich. Die direkte Bestimmung der freien Androgene wird durch die Ungenauigkeit und schlechte Reproduzierbarkeit der Assays erschwert.

### Insulinresistenz, gestörter Glukose-Metabolismus, kardiovaskuläre Erkrankungen

Angaben zur Prävalenz von Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS reichen von 6-11% bis zu 50-70% bei übergewichtigen Frauen, die nach den NICHD-Kriterien (Kapitel 1.2.1) diagnostiziert wurden sind (Legro et al., 2004). Schlankere Frauen (Vrbíková et al., 2004) und Frauen, bei denen PCOS nach den Rotterdam-Kriterien (Kapitel 1.2.1) diagnostiziert wurde, scheinen eine weniger stark ausgeprägte Insulinresistenz zu haben (Moran und Teede, 2009).

Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko eine erhöhte Nüchtern-Glukose (im Englischen als „Impaired fasting glucose (IFG)“ bezeichnet) und eine gestörte Glukosetoleranz (im englischen als „Impaired glucose tolerance (IGT)“ bezeichnet) zu bekommen sowie DM Typ 2 zu entwickeln. IFG ist nach den Kriterien der American Diabetes Association definiert durch Nüchternblutglukosewerte  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) und  $< 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) und IGT ist definiert durch 2-Stunden Werte beim Oralen Glukosetoleranztest (OGTT) mit 75g Glukose von  $> 140$  mg/dl (7,8 mmol/l) und  $< 200$  mg/dl (11,0 mmol/l) (American Diabetes Association, 2006). Frauen mit PCOS entwickeln im Laufe ihres Lebens zu 31,3% IGT und zu 7,5% DM Typ 2, verglichen mit 14% und 0% für alters- und gewichtsgematchten Kontrollen ohne PCOS (Legro et al., 1999). Außerdem entwickeln Frauen mit PCOS früher einen gestörten Glukosemetabolismus. Bei ihnen scheint sich IGT schneller zu DM Typ 2 zu entwickeln (Ehrmann et al., 1999).

Es wird zunehmend deutlicher, dass IGT auch klinisch relevant ist und dass eine frühzeitige Erkennung und Behandlung die Langzeitfolgen verbessert (Knowler et al., 2002). In einer Studie wurde belegt, dass IGT das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Mortalität und DM Typ 2 erhöht (Barr et al., 2007).

Die International Diabetes Federation hat PCOS als einen signifikanten nicht beeinflussbaren Risikofaktor bezeichnet, der mit DM Typ 2 assoziiert ist (Alberti et al., 2007). Bislang gibt es keine Langzeit-Studien mit belastbarem Outcome zu IGT, DM Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen bei PCOS, sondern nur Studien mit Surrogat-Parametern.

Verschiedene Studien haben bei Frauen mit PCOS erhöhte C-reaktives Protein-(CRP) und Leukozytenwerte gefunden, die als kardiovaskuläre Risikofaktoren angesehen werden (Verit, 2010; Ruan und Dai 2009).

### Schwangerschafts-Komplikationen

Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko, während ihrer Schwangerschaft Gestations-Diabetes, Hypertonie und Präeklampsie zu entwickeln. Außerdem ist das Frühgeburtsrisiko erhöht (Boomsma et al., 2006).



### 1.3 Ziele der Studie

Bislang existieren kaum longitudinale Daten darüber, wie sich die klinischen und endokrinologischen Symptome des PCO-Syndroms über längere Zeit verändern. Klinisch wurde unsystematisch eine fraglich veränderte Symptomausprägung des PCO-Syndroms nach Schwangerschaft bzw. Elternschaft vermutet. Auch wie sich die prä-diabetische Stoffwechsellage bei Frauen mit PCOS unter Alltagsbedingungen im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv ausprägt, wurde bislang noch nicht untersucht.

Folgende Fragestellungen sollten durch diese Studie betrachtet werden:

1) Haben Änderungen der Lebensgewohnheiten durch Schwangerschaft bzw. Elternschaft einen Einfluss auf den Langzeitverlauf des PCO-Syndroms hinsichtlich Veränderungen der folgenden Kriterien:

- Serum-Hormonwerte
- Zykluslänge
- Klinische Zeichen der Hyperandrogenämie
- Ovarmorphologie

2) Gibt es Anhaltspunkte für psychosoziale Einflüsse auf das Zyklusgeschehen bei PCOS?

3) Wie verhalten sich diabetologische Parameter (Glukose, Insulin und C-Peptid), die durch eine standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit bestimmt wurden, bei PCOS-Patientinnen im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Studie zu Lebensstil-Intervention beim Polyzystischen Ovar Syndrom (PCOS) und ihr Einfluss auf den Langzeitverlauf klinischer und laborchemischer Parameter – am Beispiel Schwangerschaft und Elternschaft (LIPCOS-Studie) umfasst zwei Teilprojekte:

- 1) Eine retrospektive longitudinale Vergleichsstudie von Patientinnen mit Oligo-/Amenorrhoe und Infertilität, die im Zeitraum 1991 bis 2004 wegen unerfülltem Kinderwunsch untersucht wurden.
- 2) Eine parallel beginnende prospektive Longitudinalstudie. Dabei ist die Untersuchung dieses Teils gleich aufgebaut wie bei dem retrospektiven Teil. Drei Jahre nach der Baseline-Untersuchung ist eine Follow-up Untersuchung vorgesehen.

Die Rekrutierung für die prospektive Longitudinal-Studie erfolgte auf zweierlei Weisen: Zum einen wurden Patientinnen aus der LIPCOS-Pilot Study (siehe auch Promotionsarbeit LIPCOS Pilot-Study von Frau Yume Hanusch) eingeladen. Zum anderen wurden Patientinnen von Frauenärzten aus dem Münchener Raum, aus einer PCOS-Selbsthilfegruppe und aus der Poliklinik und Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar (Direktorin: Prof. Dr. Marion Kiechle) rekrutiert.

### **2.2 Studienkollektiv**

Das Studienkollektiv bestand aus Frauen mit zum Großteil bereits im Vorfeld der Untersuchung diagnostiziertem PCO-Syndrom und wurde im Zeitraum von Dezember 2008 bis Februar 2011 in der Ambulanz der Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar anamnestiziert und sonographisch sowie laborchemisch untersucht.

Die standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit fand im Else-Kröner-Fresenius Zentrum für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. Hans Hauner) statt. Als Kontrollkollektiv für die Auswertung der Testmahlzeit dienten eumenorrhoeische Body Mass Index- (BMI) und altersgematchte

Patientinnen aus dem Zentrum für Ernährungsmedizin des Klinikums rechts der Isar.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt.

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit Oligo-/Amenorrhoe. Dabei wurde Oligomenorrhoe als ein Zyklus von > 35 Tagen Länge und Amenorrhoe als ein Zyklus von > 90 Tage Länge definiert. Weitere Einschlusskriterien waren klinische Zeichen der Androgenisierung, wie Akne, Hirsutismus und Alopezie, aber auch erhöhte Testosteron- und/oder DHEAS-Werte im Serum, sowie die Diagnose eines PCOS in der Anamnese.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren die Einnahme von Hormonen oder anderen Medikamenten, die in die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse eingreifen, wie beispielsweise hormonelle Kontrazeptiva, Östrogene oder Gestagene zur Hormontherapie, endokrine Therapeutika nach Mammakarzinom-Erkrankung oder GnRH-Analoga bei Endometriose, sowie eine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit. Patientinnen mit Oligomenorrhoe durch andere vorbekannte endokrinologische Erkrankungen wie beispielsweise primär hypothalamische Amenorrhoe oder vorzeitige Ovarialinsuffizienz sowie Prolaktinom wurden ebenso nicht zur Studie zugelassen.

## **2.3 Studienablauf**

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurde mit allen Teilnehmerinnen ein strukturiertes Interview durchgeführt, es wurde Blut abgenommen und ein vaginaler Ultraschall-Befund mit Ovarscore (siehe Kapitel 2.3.2) erhoben. Nach der Studienteilnahme erhielten die Patientinnen postalisch ein Befundbrief, der eine Zusammenfassung der Untersuchung, ein Hormonprofil und auch die Ergebnisse der Testmahlzeit enthielt, jeweils mit entsprechender Interpretation der Befunde.

### 2.3.1 Strukturiertes Interview

Die Befragung erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens (s. Anhang). Dieser war in sieben Abschnitte untergliedert:

Im ersten Teil „Persönliche Angaben“ wurde nach Familienstand, eigenen Kindern, Kinderwunsch und Berufstätigkeit einschließlich Schichtdienst und Reisetätigkeit gefragt.

Der zweite Abschnitt „Gesundheitliche Angaben“ erfasste eine eventuelle PCOS-Eigenanamnese. Es wurde nach PCOS in der Familie, Hauptbeschwerden, Beginn der Beschwerden und nach eventuellen Behandlungsversuchen gefragt. Im Anschluss wurden die Teilnehmerinnen nach weiteren Erkrankungen befragt:

- Herz-Kreislaufkrankungen
- Zyklusstörungen
- Amenorrhoe außerhalb der Schwangerschaft und Stillzeit
- Gynäkologischen Erkrankungen
- Gynäkologischen Operationen und
- Sonstigen Erkrankungen/Medikamenteneinnahme (v.a. Schilddrüse, Hypophyse, Nebenniere)

Im dritten Teil des Fragebogens „Langzeitverlauf“ gab es eine offene Fragestellung zu wesentlichen Veränderungen des Lebensstils bezüglich Familienstand, Gesundheit, Ernährung, Sport, Beruf, Umwelt oder Stressfaktoren. Es wurde aber auch nach gravierenden Erlebnissen wie psychischen Belastungen, schweren Krankheiten, Unfällen oder Operationen gefragt. Die Antworten wurden zunächst in freier Form vermerkt und anschließend in verschiedenen Kategorien codiert. Aus den anamnestischen Angaben zu Größe und Gewicht (heute, vor 5 Jahren und vor 10 Jahren) wurde jeweils der BMI berechnet. Es folgten Fragen zur durchschnittlichen Zykluslänge in Tagen (1. Tag der Periode bis 1. Tag der darauffolgenden Periode) sowie zur Zyklusregelmäßigkeit (ja/nein), ebenfalls zum derzeitigen Zeitpunkt, vor 5 Jahren und vor 10 Jahren. Als eine Eumenorrhoe wurden dabei Zyklen angesehen, die bis zu 35 Tage dauerten, eine Oligomenorrhoe wurde ab einer Zykluslänge von > 35 Tagen definiert. Alle anamnestischen Zykluslängenangaben, die über 91 Tage waren, wurden als Amenorrhoe gewertet. Weiterhin wurde dreizeitig nach der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva (orale Präparate, Hormonspirale) oder sonstigen Hormonen gefragt. Es folgten dreizeitige Fragen zu

Androgenisierungserscheinungen (Akne, Alopezie, Hirsutismus) und hohen Blutglukose- und Cholesterinwerten. Mit den Antwortmöglichkeiten „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ sollten die Patientinnen folgende Aspekte ihres Lebens jeweils vor 10 Jahren und heute oder –falls zutreffend- vor der ersten Geburt und nach der ersten Geburt bewerten:

- Geregelter Leben (Alltagsrhythmus)
- Bewusste Ernährung
- Rauchen
- Bewegung/Sport

Dabei wurde Alltagsrhythmus mit den Fragen nach regelmäßigen Schlaf- und Mahlzeiten sowie regelmäßigen Aktivitäten, wie regelmäßiger Sport, definiert.

Im vierten Abschnitt des Fragebogens „Schwangerschaft und Geburt“ wurden neben Art der Konzeption (Geschlechtsverkehr [GV] ohne Hormonstimulation (HS), GV mit HS, Insemination, In vitro Fertilisation [IVF]/ Intracytoplasmatische Spermieninjektion [ICSI]) auch Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf, bei der Geburt und im Wochenbett erfragt. Außerdem wurde nach dem Stillverhalten der Frauen gefragt.

Der fünfte Abschnitt „Gesundheit und Entwicklung der Kinder“ befasste sich mit Geburtsgewicht und ausgeprägten Besonderheiten (z. B. angeborenen Krankheiten, Fehlbildungen oder Behinderungen).

Im sechsten Abschnitt „Leben mit Kindern“ wurden Fragen zu Veränderungen der PCO-Symptome Zyklus, Gewicht, Akne, Alopezie und Hirsutismus (jeweils besser/schlechter/gleich) in den ersten zwei Jahren nach Geburt des Kindes und langfristig abgefragt.

Schließlich wurden im siebten Abschnitt „Menopause“ die Teilnehmerinnen ggf. zum Alter bei der letzten Periode und Eintritt der Menopause, Medikation und Veränderungen der PCO-Symptome in der Menopause befragt.

### **2.3.2 Apparative Untersuchungen**

Es wurden Taillen- und Hüftumfang gemessen, wobei die Taille etwa in Nabelhöhe und der Hüftumfang als größtes Maß über dem Gesäß gemessen wurde. Außerdem wurden der Blutdruck gemessen und die klinischen Zeichen der Hyperandrogenämie (Akne, Hirsutismus und Alopezie) inspiziert. Im Anschluss daran erfolgte eine transvaginale Sonographie. Hierbei wurde der Uterus in drei Ebenen, das Endometrium sowie die Ovarien in drei Ebenen vermessen. Es

wurden jeweils die größte Follikelzahl in einer Ebene und der Durchmesser des größten Follikels sowie die Follikelanordnung bestimmt. Darüber hinaus wurden eventuelle freie Flüssigkeit und sonstige Befunde erfasst. Der Zeitpunkt der letzten Periode sowie der derzeitige Zyklustag wurden erfragt.

Um die Ovarmorphologie möglichst differenziert zu erfassen und somit auch eine gute Vergleichsmöglichkeit mit anderen Studien zu schaffen, wurde der funktionelle Ovarscore nach Geithövel et al. (2005) bestimmt.

Dieser Score berücksichtigt durch unterschiedliche Einzelscores, dass sich das Ovar durch zwei unterschiedliche Komponenten vergrößern kann - zum einen durch die Follikelzahl und zum anderen durch eine Hyperplasie des ovariellen Stromas.

Die Festlegung des Ovarscores (-2 bis +2) erfolgte nach dem in Tabelle 1 dargestellten Muster. Sonographisch wurde anhand des maximalen Ovardurchmessers, der Anzahl der Follikel < 10 mm und der zentralen Echodensität jeweils für das rechte und das linke Ovar eine Punktzahl vergeben (Score). Diese drei Einzelscores wurden zu einem Gesamtscore (Ovarscore) addiert.

Bei dieser Einteilung entspricht das „± 0-Ovar“ der Ovarstruktur eines physiologischen Ovars in der frühen Follikelphase. Die „-1/-2-Ovarien“ entsprechen Ovarien, wie sie primär im Klimakterium oder sekundär bei der schweren hypothalamischen Amenorrhoe nachzuweisen sind. Ovarien mit einem Gesamtscore von +1,5, insbesondere +2 charakterisieren hypersensitive Ovarien, entsprechend dem Bild der polyzystischen Ovarien.

Das Ovarvolumen wurde nach der Ellipsoidformel in vereinfachter Form berechnet: Ovarialvolumen (ml) = Durchmesser 1 (mm) x Durchmesser 2 (mm) x Durchmesser 3 (mm) x 0,000523 (Sample et al., 1977). Dabei war Durchmesser 1 die longitudinale Länge, Durchmesser 2 die anterior-posteriore Länge und Durchmesser 3 die transversale Länge des Ovars.

Um den Follikelcount zu bestimmen, wurden alle Follikel beider Ovarien zwischen 2 und 10 mm addiert (Rotterdam, 2004).

**Tabelle 1** Ovarscore

maximaler Durchmesser, mm	Score	Anzahl Follikel <10mm	Score	Zentrale Echodensität	Score	Ovarscore	
						re	li
> 30 mm	1	≥ 8	0,5	> 1/3 des Gesamtorgans	0,5	2	2
≥ 28 mm	0,5	≥ 8	0,5	< 1/3 des Gesamtorgans	0	1	1
< 28 mm - ≥ 25 mm	0	≥ 5 - < 8	0	< 1/3 des Gesamtorgans	0	0	0
< 25 mm - ≥ 20 mm	-1,5	≥ 3 - < 5	-1,5	< 1/3 des Gesamtorgans	0	-1	-1
< 20 mm	-1	<3	-1	< 1/3 des Gesamtorgans	0	-2	-2

### 2.3.3 Laborchemische Untersuchungen

Durch eine venöse Blutabnahme wurden folgende Parameter bestimmt: CRP, kleines Blutbild mit morphologischer Differenzierung, LH, FSH, 17 $\beta$ -Estradiol, Prolaktin (PRL), Testosteron, Thyroidea-Stimulierendes Hormon (TSH), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS), SHBG. Außerdem wurde mit gesondertem Einverständnis der Patientinnen eine Blutprobe für eine DNA-Analyse zu einem späteren Zeitpunkt eingefroren.

Diese Serumwerte wurden durch das Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. med. Dieter Neumeier) mit den in der Routinediagnostik verwendeten Assays bestimmt.

Die Normwerte der in dieser Studie erfassten Messwerte sind tabellarisch im Anhang aufgeführt (siehe Tabelle 20).

Eine IFG wurde entsprechend den American Diabetic Association Kriterien kategorisiert (American Diabetic Association, 2006).

### 2.3.4 Standardisierte Testmahlzeit

Für diesen Bestandteil der Untersuchung erschienen die Teilnehmerinnen mit einer 10-stündigen Nahrungskarenz zu einem dreistündigen Test in dem Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin des Klinikums rechts der Isar. Nach Legen einer Venenverweilkanüle in eine antekubitale Vene wurde Blut abgenommen zur Bestimmung der basalen Werte von Hämoglobin A1c (HbA1c), Glukose, Insulin und C-Peptid. Der Test setzte sich aus insgesamt vier Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 0, 60, 120 und 180 Minuten zusammen. Glukose, Insulin und C-Peptid wurden im Else Kröner Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin nach dem dort etablierten Standard-Verfahren analysiert.

*Testmahlzeit.* Jede Teilnehmerin bekam im Anschluss an die basale Blutentnahme eine standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit verabreicht. Die Testmahlzeit sollte innerhalb von 10 Minuten eingenommen werden. Sie bestand aus 50g Weißmehlbrötchen, 25g Konfitüre sowie 10g Butter und beinhaltete 62% Kohlenhydrate, 32% Fett und 6% Proteine oder 42g Kohlenhydrate, 9g Fett und 3,8g Proteine bei einer Gesamtkalorienmenge von 267 kcal.

*Analysen.* Die Proben für Insulin und C-Peptid (jeweils 4,5ml Vollblut), wurden in kleine Plastikröhrchen expediert, die mit 500µl eines Gemisches aus 1,5 g Ethylendiamintetraacetat (EDTA) in 100 ml NaCl präpariert waren. Sie wurden bei 4°C gelagert. Die Proben für Glukose wurden in Blutentnahmeröhrchen, die EDTA/Natriumfluorid (NaF) enthielten, ebenso bis zur Zentrifugation gekühlt gelagert. HbA1c wurde im EDTA-Blutbildröhrchen abgenommen und durch das Institut für klinische Chemie im Klinikum rechts der Isar bestimmt.

Im Anschluss an den Test wurden die gekühlten Proben bei 3000 Umdrehungen pro Minute für 15 Minuten bei 4°C zentrifugiert (Hettich Rotixa/P Zentrifuge, Tuttlingen, Deutschland) und abesert. Die separierten Plasmen wurden bis zur Auswertung bei -26°C gelagert. Alle Proben einer Patientin wurden mindestens in Doppelbestimmung durchgeführt.

*Insulinbestimmung.* Insulin wurde mit einem Radioimmunoassay (RIA) mit < 20% Kreuzreaktivität zu Proinsulin bestimmt.

Bei einem RIA konkurrieren eine festgelegte Menge mit einem radioaktiven Tracer markierten Hormons (meist, wie hier, mit Jod<sup>125</sup>) und die unbekannte Menge Hormon in der Probe um hormonspezifische Antikörper, die auf der Innenwand von Polypropylenröhrchen angebracht sind (coates tubes). Nach Beendigung der vorgeschriebenen Inkubationszeit wird der Überschuss abgesaugt. Es bleibt die Antikörper-gebundene Fraktion im Röhrchen zurück, die mit einem Gamma-Counter gemessen wird. Je höher die Konzentration des Hormons, umso geringer ist die gemessene Radioaktivität (Counts). Aus der Standardkurve, die mit sieben Standards unterschiedlicher, aufsteigender Insulinkonzentrationen, unter gleichen Bedingungen behandelt und ermittelt wurde, lässt sich die Konzentration des Hormons im Plasma ablesen.

Es wurde ein KIT der Firma DPC Biermann, jetzt Siemens Medical Solutions Diagnostics (Los Angeles, Kalifornien, USA), so genannte „Cout-A-Count“ verwendet. Zur Vorbereitung wurden je zwei unbeschichtete Polypropylen-



Röhrchen (Größe 12x75mm) mit „T“ (Totalaktivitätsbestimmung) und zwei Röhrchen mit „NSB“ (nicht-spezifische Bindung) beschriftet. Im Anschluss daran wurden je zwei der im KIT vorhandenen, bereits mit Antikörper beschichteten Röhrchen beschriftet mit den Buchstaben „A“ (Nullwert/absolute Bindungskapazität), zwei mit den Buchstaben „B-G“ zur Erstellung der Eichkurve, zwei mit den Buchstaben „J-L“ für die Kontrollen und zwei für die entsprechende Blutprobe der Probanden. In die mit „NSB“ beschrifteten Röhrchen wurden jeweils 200 µl des Nullstandards „A“, in die Röhrchen „B-G“ wurden je 200 µl des entsprechenden Standards „B-G“, in die Kontrollröhrchen „J-L“ jeweils 200 µl der entsprechenden Kontrollseren und in die Probandenröhrchen das entsprechende Plasma direkt auf den Boden der Röhrchen pipettiert. In jedes Röhrchen wurde nun 1,0ml Jod<sup>125</sup>-markiertes Insulin gegeben. Jedes Röhrchen wurde für einige Sekunden auf der Vortex (Genie 2, Scientific Industries, Bohemia, New York, USA) gemischt, bevor die Röhrchen für 18-24 Stunden bei Raumtemperatur inkubierten. Nach Abschluss der Inkubationszeit erfolgte sorgfältiges Absaugen der angesetzten Röhrchen, mit Ausnahme der mit „T“ beschrifteten.

Anschließend wurden die Röhrchen für eine Minute mit dem Gamma-Counter (Typ 1470 Wizard, Wallac, Freiburg, Deutschland) gemessen. Die abgegebene Radioaktivität wurde in „counts per minute“ (cpm) angegeben.

Um die Konzentrationen aus der Logit-Log Darstellung der Standardkurve abzulesen, wurde von jedem Röhrchenpaar das arithmetische Mittel gebildet. Von den Mittelwerten „A-G“ wurde der Mittelwert der „NSB“ subtrahiert und, um den gebundenen Prozentsatz zu errechnen, durch den Nullwert „A“ dividiert. Um das Ergebnis in Millimeter anzugeben, wurde der errechnete Wert mit dem Faktor 100 multipliziert. Die ermittelte prozentuale Bindung wurde auf der y-Achse gegen die Konzentration auf der x-Achse aufgetragen. Auf diese Weise konnte durch die bekannten Standards eine Eichkurve erstellt werden. Die gemessenen cpm-Werte der Kontroll- und Probandenprobe wurden anschließend in prozentuale Bindung umgerechnet und die ursprünglich im Plasma vorhandene Hormonkonzentration aus dem Graphen abgelesen bzw. vom Computer anhand der Eichwerte errechnet.

Vom Hersteller sind für die Kontrollseren Messbereiche angegeben, in denen die ermittelten Konzentrationen liegen müssen. Dabei ist ein Kontrollserum im pathologisch zu niedrigen Bereich, eines im Normbereich und eines im pathologisch zu hohen Bereich.

*C-Peptid Bestimmung.* Die Konzentration des C-Peptids im Plasma wurde mit dem IRMA-CPEP-Test (CIS Biointernational, Gif-sur-Yvette Cedex, France) bestimmt. Bei diesem Festphasen-immunoradiometrischem Assay kommen zwei hormonspezifische Antikörper zur Anwendung, die gegen zwei unterschiedliche Stellen des C-Peptids gebildet werden. Der erste Antikörper ist auf der Festphase (beschichtetes Röhrchen) adsorbiert und der zweite Antikörper ist mit Jod<sup>125</sup> markiert und dient als Tracer. Zwischen diesen beiden Antikörpern werden die C-Peptid-Moleküle in den Standards und den Patientenproben „sandwichartig“ gebunden. Nach Ablauf der vorgegebenen Inkubationszeit und Bildung des Komplexes „gebundener Antikörper - Antigen - markierter Antikörper“ lässt sich der nichtgebundene Tracer durch Waschen entfernen. Im Gegensatz zum RIA verhält sich die im Röhrchen gebundene Radioaktivität proportional zur Hormonkonzentration der Untersuchungsprobe.

Der Null-Standard wurde zur Vorbereitung in 5 ml destilliertem Wasser gelöst, die Standards 1-6 und die Kontrollen „G1“ und „G2“ in 1ml destilliertem Wasser und vorsichtig gemischt. Außerdem wurde die Waschlösung verdünnt, indem 900 ml destilliertes Wasser zu 100 ml Waschlösung gegeben und vorsichtig gemischt wurden. Vor der Verwendung mussten alle Röhrchen auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Röhrchen wurden wie folgt beschriftet: 2 Röhrchen wurden mit „T“ (Totalaktivität), 2 x 6 Röhrchen wurden jeweils mit den Zahlen 1-6 für die Messung der Standards mit aufsteigender Konzentration und 2 x 2 Röhrchen wurden mit „G1“ und „G2“ (Kontrollen) beschriftet. Je zwei Röhrchen wurden gekennzeichnet für die entsprechenden Patientenplasmaproben. Anschließend wurden je 50 µl Standard in die Röhrchen mit den Zahlen 1-6, 50 µl Kontrolle in die Röhrchen G1 und G2 und je 50 µl der Patientenprobe in die entsprechenden Röhrchen pipettiert. Nun wurde 100 µl des Tracers Jod<sup>125</sup> in alle Röhrchen gegeben. Die Röhrchen wurden im Anschluss daran auf dem Vortexrüttler (Typ Heidolph Reax, Heidolph Instruments GmbH&Co.KG, Schwabach, Deutschland) gemischt, bevor diese 2 h ± 5 Minuten unter Schütteln (Heittmann, Deutschland) inkubiert wurden. Daraufhin folgte der Waschschrift. Der Inhalt der beschichteten Röhrchen wurde nun gründlich abgesaugt und jedes Röhrchen, außer die mit „T“ beschrifteten Röhrchen, wurden mit 1 ml verdünnter Waschlösung versetzt, bevor die Röhrchen erneut abgesaugt wurden. Dieser Vorgang wurde nun mit großer Gründlichkeit wiederholt. Im Anschluss daran wurde mit dem  $\gamma$ -Counter (Typ Wizard, Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) die gebundene Radioaktivität der beschichteten Röhrchen in cpm gemessen. Für jede

Röhrchengruppe wurde nun das arithmetische Mittel bestimmt. Die Standardkurve wurde erstellt, indem die cpm der Standards auf der y-Achse gegen die entsprechenden bekannten Konzentrationen auf der x-Achse aufgetragen wurden. Die C-Peptidwerte der Proben konnten direkt aus der Standardkurve abgelesen werden. Die Messgenauigkeit wurde überprüft, indem die Hormonkonzentrationen der Kontrollen bestimmt wurde, wobei jeweils eine pathologisch zu hohe und eine pathologisch zu niedrige Konzentration vorlag. Die Intra- und Interassay - Variationskoeffizienten betragen 4,5% und 6,4%.

*Glukosebestimmung.* Glukose wurde photometrisch mit der Hexokinase-Methode (Glucose-HK-Test (100+1), Greiner Diagnostic GmbH, Bahlingen, Deutschland) gemessen. Dieser Test funktioniert dadurch, dass Glukose und ATP durch die Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat und ADP katalysiert werden. In einem weiteren Schritt wird Glukose-6-Phosphat zusammen mit NAD durch die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu Glukonat-6-Phosphat, NADH und H umgesetzt. Die Menge des gebildeten NADH ist bei diesem Test proportional zur Glukosekonzentration.

Die Bestimmung erfolgte direkt aus dem durch Zentrifugation gewonnenem Fluorid- Patientenplasma (Plasmaglukose).

Für den Probenansatz wurden die Reaktionslösung, der Standard, die Kontrollen und die Patientenproben auf 25°C temperiert. Je 3x5µl Standard (Konzentration = 100mg/dl) wurden nun als 3-fach-Bestimmung in kleine Reagenzgefäße pipettiert. Im gleichen Arbeitsgang erfolgte das Pipettieren der Kontrollen (eine im Normal- und eine im pathologisch hohen Bereich) und im Anschluss das Pipettieren der Patientenproben, jeweils als 2-fach-Bestimmung. In alle Reagenzgefäße wurden nun 500 µl Reagenzlösung auf die pipettierten Plasmen, Kontrollen und Standard mit der Multipette verteilt und 10 Minuten inkubiert. Innerhalb von 60 Minuten müssen alle Proben eines Ansatzes durchgemessen sein. Nach abgeschlossener Inkubation wurde die Konzentration als Extinktion in nm bei einer Wellenlänge von 340 nm im Uvicon Spektralphotometer (Kontron, Neufahrn, Deutschland) gemessen. Die Berechnung erfolgte nach der Gleichung:

Extinktion Standart : 100=Extinktion Patientenprobe : Glucose (mg/dl)

*Berechnungen.* Die basale Insulinsensitivität wurde durch den Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) Index bestimmt (Matthews et al, 1985).

HOMA-IR wurde berechnet als [Nüchtern-Glukose (mg/dl) x Nüchtern-Insulin ( $\mu$ U/ml)]  $\div$  405.

## 2.4 Statistik

Die Daten wurden schriftlich zunächst auf Papier und später in Microsoft Office Excel für Windows tabellarisch erfasst.

Die Datenanalyse wurde mit den Programmen SPSS und Microsoft Office Excel für Windows durchgeführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der TU München (Direktor Prof. K.A. Kuhn).

Stetige Variablen wurden mit dem Mittelwert (MW) und der Standardabweichung ( $\pm$ SD) beschrieben. Der Unterschied zweier Variablen auf Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Kategoriale Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben und mit dem exakten Test nach Fisher auf Signifikanz geprüft.

Als Signifikanzniveau wurde ein  $p < 0,05$  festgelegt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Charakterisierung des Kollektivs und Gruppeneinteilung

Insgesamt wurden 72 Teilnehmerinnen rekrutiert und in der Zeit vom 15.12.2008 bis 24.03.2011 in der Ambulanz der Frauen- und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in München untersucht.

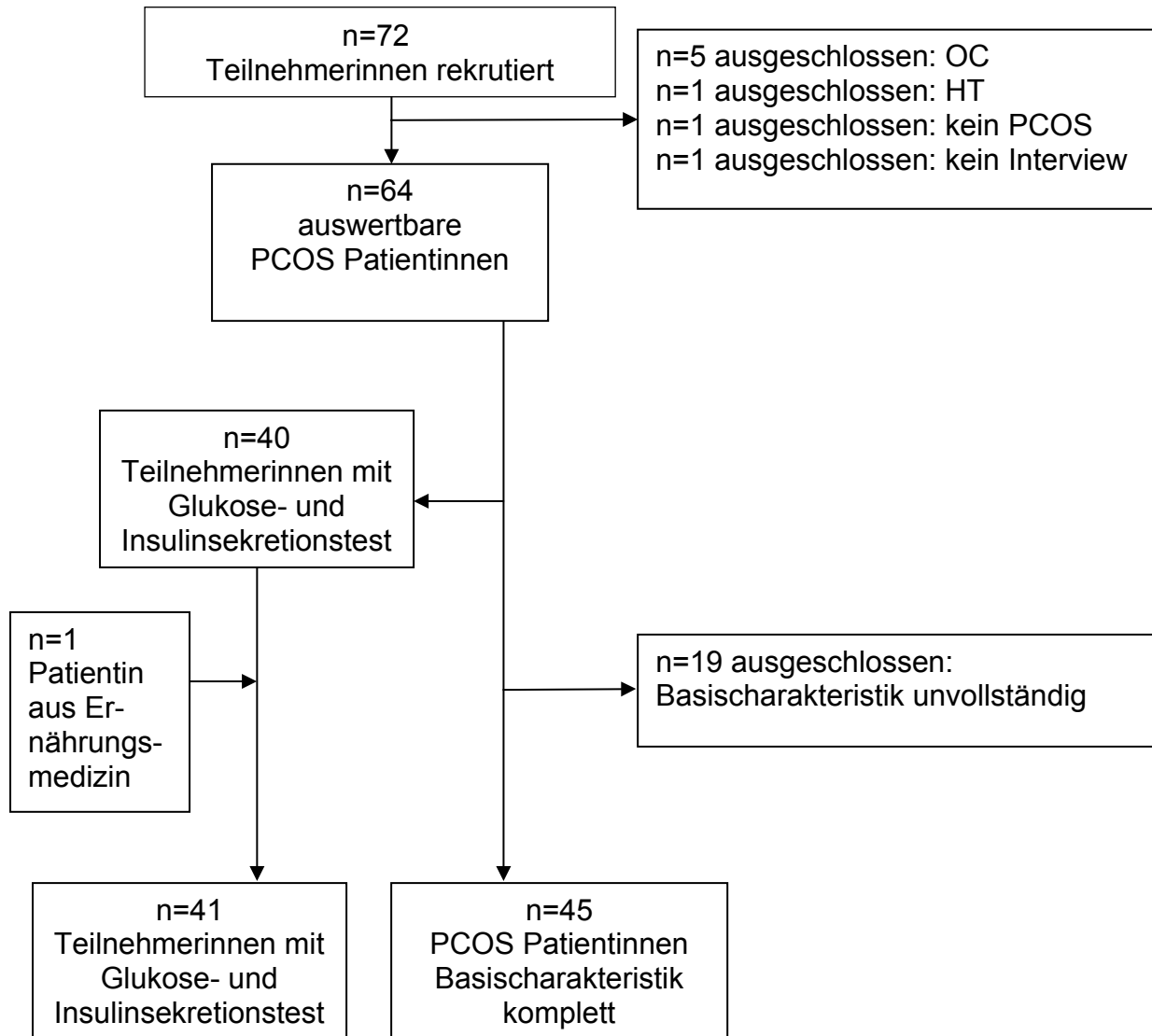
Acht der 72 Teilnehmerinnen (11,1%) konnten nicht in die Auswertung einbezogen werden. Fünf Teilnehmerinnen wurden aufgrund der Einnahme oraler Kontrazeptiva (OC) ausgeschlossen, eine Teilnehmerin stand zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Hormontherapie (HT). Bei einer Teilnehmerin konnte nach den Rotterdam-Kriterien kein PCOS diagnostiziert werden und eine Teilnehmerin hatte kein Interesse die Studienteilnahme zu vervollständigen. Es verblieben somit 64 auswertbare Datensätze (88,9% der 72 Teilnehmerinnen), die als Gesamtkollektiv bezeichnet und ausgewertet wurden. Bei einer Teilnehmerin wurde bei der Ultraschalluntersuchung eine Frühschwangerschaft festgestellt. Die anamnestischen Angaben wurden mit in die Auswertung einbezogen, die Hormonwerte jedoch nicht ausgewertet.

Die Teilnehmerinnen des Gesamtkollektivs haben alle Voraussetzungen des Studienprotokolls erfüllt, allerdings fehlten in einzelnen Datensätzen vereinzelte Parameter. Um einen möglichen Bias auszuschließen, wurde ein Analyse-Kollektiv gebildet. In dieser Analyse wurden nur Patientinnen mit vollständigen für die Basischarakteristik benötigten anamnestischen Angaben und Labor-Daten ausgewertet (45 Teilnehmerinnen, 62,5% aller rekrutierten Teilnehmerinnen).

Ein Consort-Diagramm ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das Gesamtkollektiv bestand aus 25 Müttern und 39 kinderlosen Teilnehmerinnen.

Von den 64 Teilnehmerinnen des Gesamtkollektivs willigten 40 (62,5%) Teilnehmerinnen ein, um eine standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit mit Bestimmung von basalen und postprandialen Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Werten zu erhalten. Zusätzlich wurde eine PCOS-Patientin aus dem Institut für Ernährungsmedizin untersucht. Die Ergebnisse der 41 Teilnehmerinnen wurden mit 68 BMI- und altersgematchten eumenorrhoeischen Kontroll-Patientinnen ohne PCOS aus dem Institut für Ernährungsmedizin verglichen.



**Abbildung 1** Consort-Diagramm zu eingeschlossenen Teilnehmerinnen

## 3.2 Ergebnisse im Gesamtkollektiv und Vergleich zwischen Müttern und kinderlosen Teilnehmerinnen

### 3.2.1 PCO-assozierte Faktoren

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die 64 Teilnehmerinnen im Mittel 33,6 ( $\pm$  8,50) Jahre alt, wobei die älteste Teilnehmerin 52 Jahre, die jüngste 20 Jahre alt war. Der aktuelle BMI, berechnet aus dem Körpergewicht dividiert durch die Körpergröße im Quadrat, lag im Mittel bei 25,16 ( $\pm$  6,50) kg/m<sup>2</sup>. Der durchschnittliche BMI vor 10 Jahren lag bei 22,87 ( $\pm$ 4,73) kg/m<sup>2</sup> (n=61). Der BMI von vor 10 Jahren liegt nur von 61 Teilnehmerinnen vor, weil drei Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Befragung erst 20 Jahre alt und vor 10 Jahren folglich präpubertär waren (Tabelle 2). Die Angaben Gewicht und Größe wurden jeweils erfragt.

Die aktuelle Waist-to-hip Ratio (WHR), berechnet aus dem Taillenumfang dividiert durch den Hüftumfang, war im Mittel 0,8 ( $\pm$ 0,09) (n=60).

Die Entzündungsparameter CRP und Leukozyten lagen bei 0,27 ( $\pm$ 0,38) mg/dl (n=60) und 6,61 ( $\pm$ 1,84) G/l (n=61). Der LH/FSH Quotient, berechnet aus LH dividiert durch FSH, lag bei 2,06 ( $\pm$ 1,15) (n=63). 17 $\beta$ -Estradiol und Prolaktin lagen bei 108,78 ( $\pm$ 95,85) pg/ml (n=63) und 10,99 ( $\pm$ 5,15) ng/ml (n=61). Während des Untersuchungszeitraumes führte das Institut für klinische Chemie ein neues Assay zur Bestimmung des Thyreotropins und des Testosterons ein, wodurch sich die Normbereiche änderten. Deshalb werden der Thyreotropin- und der Testosteronwert in Prozent des jeweiligen Maximalwertes angegeben. Das Thyreotropin lag im Mittel bei 46,03 ( $\pm$ 27,79) % des oberen Grenzwertes (n=59). Der Testosteronwert lag im Mittel bei 75 ( $\pm$ 55) % des oberen Grenzwertes (n=63). DHEAS und SHBG lagen im Mittel bei 2,45 ( $\pm$ 1,57)  $\mu$ g/ml (n=60) und 50,59 ( $\pm$ 28,44) nmol/l (n=59).

Das Hormonprofil des Analysekollektivs ist in Tabelle 3 dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die 45 Teilnehmerinnen im Mittel 35,2 ( $\pm$  8,5) Jahre alt, wobei die älteste Teilnehmerin 52 Jahre, die jüngste 23 Jahre alt war. Der aktuelle BMI lag im Mittel bei 25 ( $\pm$  6,7) kg/m<sup>2</sup>. Der durchschnittliche BMI vor 10 Jahren lag bei 22,69 ( $\pm$ 4,2) kg/m<sup>2</sup>.

Das aktuelle WHR war unverändert zum Gesamtkollektiv im Mittel 0,8 ( $\pm$ 0,09).

Die Entzündungsparameter CRP und Leukozyten lagen bei 0,27 ( $\pm 0,39$ ) mg/dl und 6,8 ( $\pm 1,89$ ) G/l. Der LH/FSH Quotient lag bei 2,02 ( $\pm 1,06$ ). 17 $\beta$ -Estradiol und Prolaktin lagen bei 105,29 ( $\pm 90,12$ ) pg/ml und 11,36 ( $\pm 5,3$ ) ng/ml. Das Thyreotropin lag im Mittel bei 46,58 ( $\pm 28,79$ ) % des oberen Grenzwertes. Der Testosteronwert lag im Mittel bei 68,24 ( $\pm 47,75$ ) % des oberen Grenzwertes. DHEAS und SHBG lagen im Mittel bei 2,12 ( $\pm 1,15$ )  $\mu$ g/ml und 48,77 ( $\pm 21,95$ ) nmol/l.



**Tabelle 2** Charakteristik des Gesamtkollektivs

	Anzahl	MW	±SD	Maximum	Minimum
Alter (Jahre)	64	33,63	8,5	52	20
Aktueller BMI (kg/m <sup>2</sup> )	64	25,16	6,5	54	18
BMI vor 10 J (kg/m <sup>2</sup> )	61	22,87	4,73	40	17
Taillenumfang (cm)	60	83,95	20,07	150	60
Hüftumfang (cm)	60	104,87	19,46	175	85
w/h	60	0,8	0,09	1	0,6
CRP (mg/dl)	60	0,27	0,38	1,8	0,1
Leukozyten (G/l)	61	6,61	1,84	12,4	3,23
LH/FSH	63	2,06	1,15	6,44	0,36
17β-Estradiol (pg/ml)	63	108,78	95,85	482,3	11,4
Prolaktin (ng/ml)	61	10,99	5,16	30,4	4,1
Thyreotropin (% der Obergrenze)*	59	46,03	27,79	163	1
Testosteron (% der Obergrenze)*	63	75,06	55,14	267	13
DHEAS (µg/ml)	60	2,45	1,57	8,5	0,4
SHBG (nmol/l)	59	50,59	28,44	156	2,8

\* Werte in dieser Form angegeben wegen Verwendung zweier verschiedener Assays innerhalb des Kollektivs

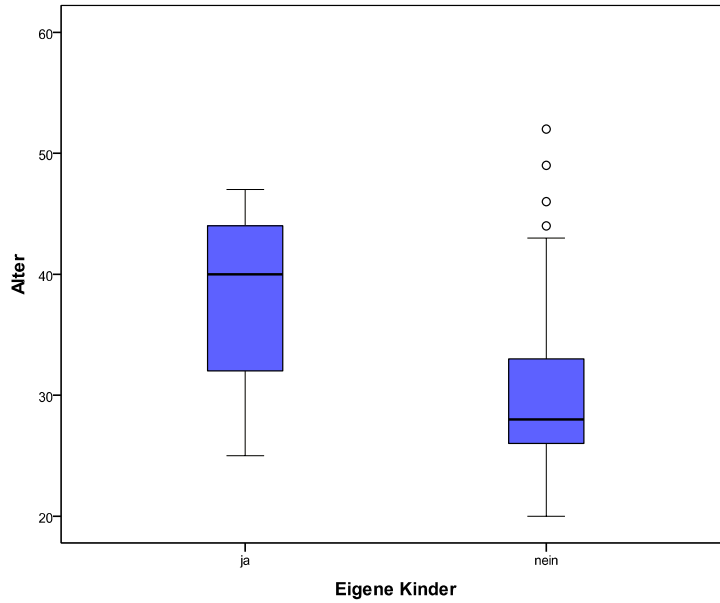
**Tabelle 3** Charakteristik des Analysekollektivs

	Anzahl	MW	±SD	Maximum	Minimum
Alter (Jahre)	45	35,2	8,16	52	23
Aktueller BMI (kg/m <sup>2</sup> )	45	25	6,71	54	18
BMI vor 10 J (kg/m <sup>2</sup> )	45	22,69	4,17	33	17
Taillenumfang (cm)	45	84,6	21,13	150	60
Hüftumfang (cm)	45	105,16	21,7	175	85
w/h	45	0,8	0,09	1	0,6
CRP (mg/dl)	45	0,27	0,39	1,8	0,1
Leukozyten (G/l)	45	6,8	1,89	12,4	3,57
LH/FSH	45	2,02	1,06	6,26	0,36
17β-Estradiol (pg/ml)	45	105,29	90,12	482,3	11,4
Prolaktin (ng/ml)	45	11,36	5,3	30,4	4,5
Thyreotropin (% der Obergrenze)*	45	46,58	28,79	163	14
Testosteron (% der Obergrenze)*	45	68,24	47,75	250	12,5
DHEAS (µg/ml)	45	2,12	1,15	6,6	0,4
SHBG (nmol/l)	45	48,77	21,95	108,2	2,8

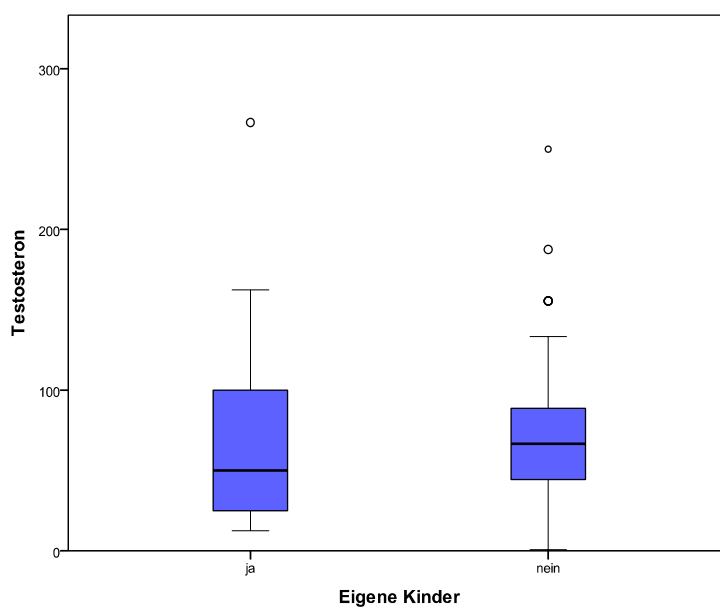
\* Werte in dieser Form angegeben wegen Verwendung zweier verschiedener Assays innerhalb des Kollektivs

Insgesamt sind das Alter, der BMI und das WHR in beiden Kollektiven nahezu identisch. Auch die Hormonwerte unterscheiden sich nur gering und klinisch nicht relevant in beiden Kollektiven.

Nach Aufteilung des Gesamtkollektivs (n=64) in Mütter (n=25) und kinderlose Frauen (n=39) zeigte sich, dass die Mütter signifikant älter waren als die kinderlosen Frauen (38,24 [ $\pm$ 7,25] Jahre versus 30,67 [ $\pm$ 7,98] Jahre;  $p < 0,001$ ) (Abbildung 2). Der BMI war nahezu gleich in beiden Gruppen (24,88 [ $\pm$ 4,99]  $\text{kg/m}^2$  versus 25,33 [ $\pm$ 7,36]  $\text{kg/m}^2$ ; n.s.). Vor 10 Jahren war der BMI ebenso in beiden Gruppen fast identisch (22,72 [ $\pm$ 5,25]  $\text{kg/m}^2$  versus 22,97 [ $\pm$ 4,42]  $\text{kg/m}^2$ ; n.s.). WHR war bei den Müttern mit 0,82 ( $\pm$ 0,08) etwas höher als bei den kinderlosen Frauen mit 0,79 ( $\pm$ 0,1) (n.s.). Das CRP war bei den Müttern etwas niedriger als bei den kinderlosen Frauen (0,16 [ $\pm$ 0,16]  $\text{mg/dl}$  versus 0,35 [ $\pm$ 0,47]  $\text{mg/dl}$ ; n.s.). Die Leukozyten waren in beiden Gruppen fast identisch (6,53 [ $\pm$ 2,23]  $\text{G/l}$  versus 6,71 [ $\pm$ 1,57]  $\text{G/l}$ ; n.s.). Der LH/FSH Quotient war bei den Müttern niedriger als bei den kinderlosen Teilnehmerinnen (1,95 [ $\pm$ 1,22]  $\text{mg/dl}$  versus 2,13 [ $\pm$ 1,12]  $\text{mg/dl}$ ; n.s.). Signifikant niedriger als bei den kinderlosen Teilnehmerinnen war bei den Müttern der Prolaktinwert (8,30 [ $\pm$ 2,91]  $\text{mg/dl}$  versus 12,85 [ $\pm$ 5,58]  $\text{mg/dl}$ ;  $p < 0,001$ ). In der Gruppe der Mütter war der Testosteronspiegel niedriger als in der Gruppe der kinderlosen Teilnehmerinnen (0,68 [ $\pm$ 0,60] % des oberen Grenzwertes versus 0,80 [ $\pm$ 0,52] % des oberen Grenzwertes; n.s.) (Abbildung 3). Bei sechs Müttern und bei neun kinderlosen Teilnehmerinnen war der Testosteronwert außerhalb der Obergrenze. DHEAS war bei den Müttern niedriger als bei den kinderlosen Teilnehmerinnen (1,87 [ $\pm$ 0,92]  $\mu\text{g/ml}$  versus 2,78 [ $\pm$ 1,77]  $\mu\text{g/ml}$ ; ns), während SHBG bei den kinderlosen Teilnehmerinnen etwas höher war (47,42 [ $\pm$ 18,24]  $\text{nmol/l}$  versus 52,91 [ $\pm$ 34,16]  $\text{nmol/l}$ ; ns) (Tabelle 3).



**Abbildung 2** Alter (in Jahren) der Mütter und kinderlosen Teilnehmerinnen



**Abbildung 3** Vergleich der Testosteronwerte von Müttern und kinderlosen Frauen in % des oberen Grenzwertes

**Tabelle 4** Charakteristik der Kollektive Mütter versus kinderlose Teilnehmerinnen

	Eigene Kinder						
	ja			nein			
	MW	±SD	n	MW	±SD	n	p
Alter (Jahre)	38,24	7,25	25	30,67	7,98	39	<0,001
Aktueller BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,88	4,99	25	25,33	7,36	39	0,693
BMI vor 10 J (kg/m <sup>2</sup> )	22,72	5,25	25	22,97	4,42	36	0,606
Taillenumfang (cm)	81,67	11,74	24	85,47	24,13	36	0,602
Hüftumfang (cm)	101,04	11,91	24	107,42	22,98	36	0,566
w/h	0,82	0,08	24	0,79	0,10	36	0,122
CRP (mg/dl)	0,16	0,16	25	0,35	0,47	35	0,134
Leukozyten (G/l)	6,53	2,23	24	6,66	1,57	37	0,626
LH/FSH	1,95	1,22	25	2,13	1,12	38	0,392
17β-Estradiol (pg/ml)	114,90	114,86	25	104,75	82,44	38	0,843
Prolaktin (ng/ml)	8,30	2,91	25	12,85	5,58	36	<0,001
Thyreotropin (% der Obergrenze)*	44,03	23,30	23	47,31	30,57	36	0,954
Testosteron (% der Obergrenze)*	67,60	59,81	25	79,96	52,07	38	0,106
DHEAS (µg/ml)	1,87	0,92	22	2,78	1,77	38	0,063
SHBG (nmol/l)	47,42	18,24	25	52,91	34,16	34	0,894

\* Werte in dieser Form angegeben wegen Verwendung zweier verschiedener Assays innerhalb des Kollektivs

Zusammenfassend waren Mütter signifikant älter als kinderlose Teilnehmerinnen und hatten einen etwas niedrigeren LH/FSH Quotient und Testosteronwert sowie einen signifikant höheren Prolaktinwert als kinderlose Teilnehmerinnen. DHEAS waren bei Müttern ebenfalls niedriger als bei kinderlosen Teilnehmerinnen.

### 3.2.2 Ovarscore

Die Auswertung des Ovarscores im Gesamtkollektiv zeigte beidseits erhöhte Werte (links: +1,14 [± 1,03], rechts: +1,17 [± 1,04], n=58). Durchschnittlich zeigten sich im linken Ovar der Frauen 11,9 Follikel (n=48) und im rechten Ovar 12,2 Follikel (n=46). Es ergibt sich somit ein Follikelcount von 24,1.

Der Ovarscore war bei Müttern rechts signifikant kleiner als bei kinderlosen Teilnehmerinnen (+0,7 [±1,3], n=23 versus +1,5 [±0,7], n=35; p=0,004). Links war der Ovarscore ebenso bei Müttern geringer, aber nicht signifikant (+0,9 [±1,2], n=23 versus +1,3 [±0,9], n=35; p=0,226).

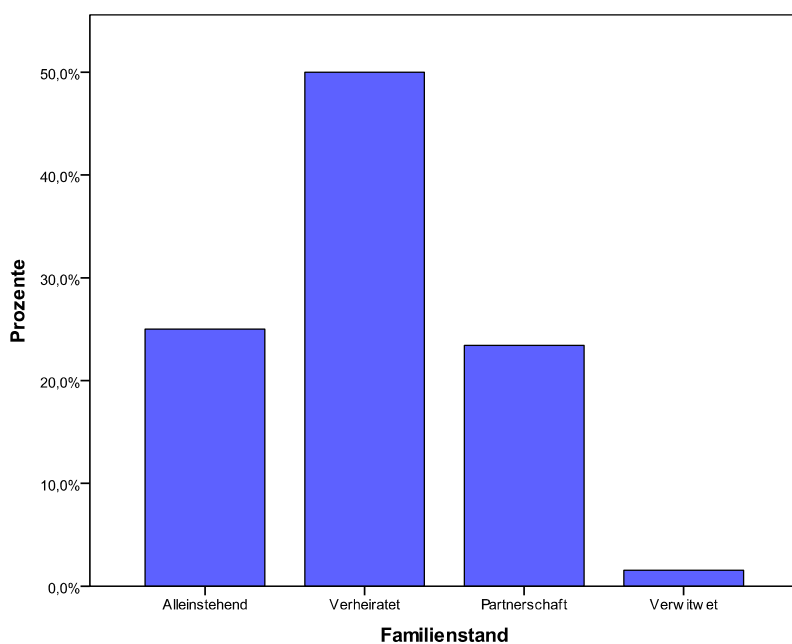
Das Ovarvolumen des Gesamtkollektivs betrug auf der rechten Seite im Mittel 11,71 (±6,68) ml (n=55) und auf der linken Seite 9,93 (±6,07) ml (n=55).

Mütter hatten dabei sowohl rechts (10,04 [ $\pm$ 5,74] ml, n=21) ein niedrigeres Ovarvolumen als kinderlose Teilnehmerinnen (12,74 [ $\pm$ 7,09] ml, n=34) als auch auf der linken Seite (9,06 [ $\pm$ 6,26] ml, n=20 versus 9,96 [ $\pm$ 6,02] ml, n=35).

Zusammenfassend war der Ovarscore und das Ovarvolumen im Gesamtkollektiv beidseits erhöht und nach Aufteilung in Mütter und kinderlose Frauen war der Ovarscore der Mütter rechts signifikant niedriger als bei kinderlosen Frauen und das Ovarvolumen beidseits bei Müttern etwas niedriger als bei kinderlosen Frauen.

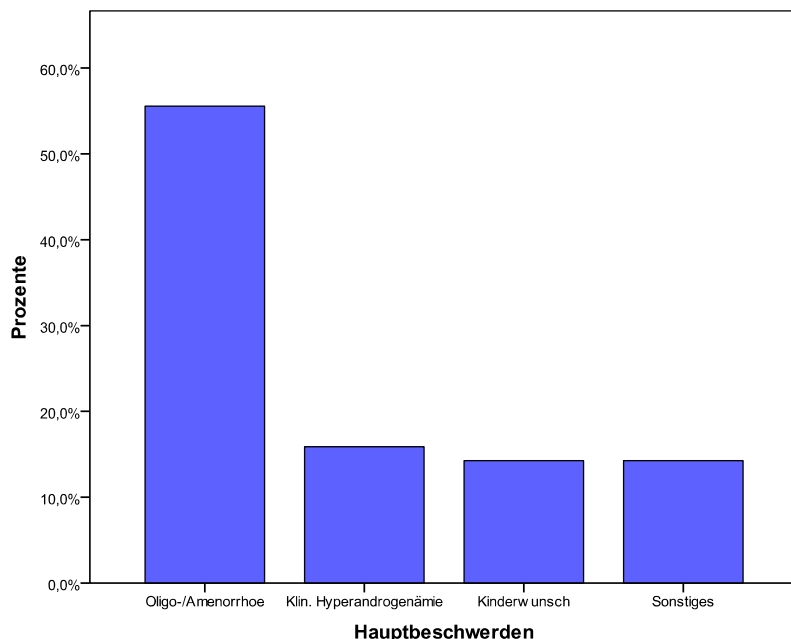
### 3.2.3 Allgemeine und PCOS-spezifische Anamnese

Ein Großteil der Teilnehmerinnen war verheiratet (n=32). Der Rest war zu etwa gleichen Teilen alleinstehend (n=16) und in einer Partnerschaft (n=15). Eine Patientin war verwitwet (Abbildung 4).



**Abbildung 4** Häufigkeitsverteilung der Familienstände des Gesamtkollektivs

Die Hauptbeschwerden, weswegen der Arzt bei der Erstdiagnose des PCO-Syndroms aufgesucht wurde, verteilte sich wie in Abbildung 5 dargestellt auf die häufigsten Gründe Oligo-/Ammenorrhoe, klinische Hyperandrogenämie, Kinderwunsch und Sonstiges.



**Abbildung 5** Häufigkeitsverteilung der Hauptbeschwerden, weswegen der Arzt bei der Erstdiagnose aufgesucht wurde

82,8% (n=53/64) der Frauen hatten vor der Studienteilnahme bereits ein PCO-Syndrom diagnostiziert bekommen. Bei 17,2% (n=11/64) der Frauen wurde die Diagnose bei der Untersuchung gestellt. 18,8% (n=12/64) der Frauen gaben an, dass Familienmitglieder auch ein PCOS-Symptom, oder zumindest Zyklusunregelmäßigkeiten hatten, 64,1% (n=41/64) der Frauen waren keine familiären PCOS-Fälle in der Familie bekannt und von 17,2% (n=11/64) der Frauen ist nicht bekannt, ob Familienmitglieder von PCOS betroffen waren.

Die ersten Beschwerden bezüglich des PCOS traten bei den Teilnehmerinnen im Mittel mit 19,17 ( $\pm 6,64$ ) Jahren auf (Range 12-34 Jahre) (n=59). Die Zeit zwischen den ersten Symptomen und der PCOS-Diagnose dauerte durchschnittlich 7,13 ( $\pm 7,24$ ) Jahre (Range 0-31 Jahre) (n=52).

Es berichteten 78,1% (n=50/64) der Frauen, jemals einen Therapieversuch unternommen zu haben. Bei 76% (n=38/50) dieser Frauen kam es zu einer Besserung durch das Präparat. 20% (n=10/50) der Frauen gaben an, dass es zu keiner Besserung nach dem Therapieversuch gekommen sei. Bei einer Patientin (1,6%) ist es nicht bekannt, ob sie einen Therapieversuch unternommen hat.

In Tabelle 5 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten metabolischer Risikoparameter heute und vor 10 Jahren aufgetragen. Diese Angaben wurden anamnestisch erhoben.

**Tabelle 5** Häufigkeit eines gestörten Glukosestoffwechsels und Hypercholesterinämie heute und vor 10 Jahren im Gesamtkollektiv

		n	%
Gestörter Glukosestoffwechsel heute	ja	12	18,8
	nein	52	81,3
Gestörter Glukosestoffwechsel vor 10 Jahren	ja	1	1,6
	nein	63	98,4
Hypercholesterinämie heute	ja	6	9,4
	nein	58	90,6
Hypercholesterinämie vor 10 Jahren	ja	2	3,1
	nein	61	95,3
	nicht bekannt	1	1,6
Kardiale Erkrankungen bekannt	ja	12	18,8

### 3.2.4 Zyklusanamnese

Die aktuelle Zykluslänge des Gesamtkollektivs betrug im Mittel 48,7 ( $\pm 24,39$ ) Tage. Vor 10 Jahren betrug die Zykluslänge 53,5 ( $\pm 25,14$ ) Tage (n=61). Auch hier konnten von drei Teilnehmerinnen keine Zykluslängen vor 10 Jahren erhoben werden, weil sie zu diesem Zeitpunkt präpubertär waren (Tabelle 6).

Die Veränderungen der Zykluslänge in den letzten 10 Jahren sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei Müttern wurde der Zeitraum vor der Geburt des ersten Kindes bis heute, bei den beiden Teilnehmerinnen, die vor 10 Jahren noch präpubertär waren, wurde der Zeitraum von der Menarche bis heute betrachtet.

**Tabelle 6** Zykluslängenänderung des Gesamtkollektivs über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren. Die Häufigkeiten wurden als MW und SD in Tagen sowie dem Range bzw. als absolute und relative Häufigkeiten angegeben

		Häufigkeit	$\pm$ SD	Range
Zykluslänge	heute	48,7	24,39	(20-91)
	vor 10 Jahren	53,5	25,14	(20-91)
	kürzer geworden in letzten 10 Jahren	22 (34,4%)		
	länger geworden in letzten 10 Jahren	14 (21,9%)		
	gleich geblieben in letzten 10 Jahren	28 (43,8%)		

Die durchschnittliche Dauer der längsten Amenorrhoe außerhalb von Schwangerschaft und Stillzeit betrug 8,34 ( $\pm 13,25$ ) Monate (n=62). 41 Patientinnen gaben an, jemals eine Amenorrhoe gehabt zu haben, die 91 Tage oder länger

andauerte. Anamnestische Zykluslängen von  $\geq 91$  Tagen wurden bei der Auswertung als Amenorrhoe mit 91 Tagen bewertet, um mit einem Zahlenwert rechnen zu können.

Die aktuellen Zykluslängen von Müttern und kinderlosen Teilnehmerinnen waren fast identisch. Vor 10 Jahren bzw. vor Geburt des ersten Kindes bei den Müttern war die Zykluslänge bei den heutigen Müttern etwas länger als bei den kinderlosen Frauen, jedoch nicht signifikant.

Tabelle 7 zeigt die Zyklusänderungen in den letzten 10 Jahren bei Müttern und kinderlosen Teilnehmerinnen. Mütter hatten häufiger eine Zyklusverkürzung als kinderlose Teilnehmerinnen in den letzten 10 Jahren. Dieser Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ( $p=0,441$ ). Eine Zyklusverkürzung oder –verlängerung wurde erst ab einem Unterschied von  $\geq 5$  Tage als eine Zyklusänderung gewertet. Bei Müttern beziehen sich die Zyklusangaben auf die Zeit vor der Geburt ihres ersten Kindes und heute. Bei den beiden Teilnehmerinnen, die vor 10 Jahren noch präpubertär waren, wurde der Zeitraum von der Menarche bis heute betrachtet.

**Tabelle 7** Vergleich der Zykluslängenänderung zwischen Müttern und kinderlosen Frauen über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren. Die Häufigkeiten wurden als MW und SD in Tagen sowie dem Range bzw. als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

		Eigene Kinder					
		ja n=25			nein n=39		
		Häufigkeit	$\pm$ SD	Range	Häufigkeit	$\pm$ SD	Range
Zykluslänge	Heute	49,3	25,71	(20-91)	48,33	23,84	(20-91)
	vor 10 Jahren	56,56	25,41	(28-91)	52,11	25,21	(28-91)
	heute kürzer als vor 10 Jahren*	11 (44%)			11 (28,2%)		
	länger als vor 10 Jahren*	5 (20%)			9 (23,1%)		
	normal lang geblieben **	2 (8%)			8 (20,5%)		
	verlängert geblieben **	7 (28%)			11 (28,2%)		

\* bzw. als vor der Geburt des 1. Kindes bei Müttern

\*\* im Vergleich zu vor 10 Jahren bzw. im Vergleich zu vor der Geburt des 1. Kindes bei Müttern

Von den Teilnehmerinnen die Mütter sind, gaben 52% an, zum heutigen Zeitpunkt eine Eumenorrhoe zu haben. Für den Zeitraum vor der Geburt ihres ersten Kindes gaben dies nur 36% der Mütter an. 46,2% der kinderlosen Teilnehmerinnen hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine Eumenorrhoe, 10 Jahre zuvor hatten dies 44,4%. Eine Oligomenorrhoe hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung 24% der Mütter und 41% der kinderlosen Teilnehmerinnen. Vor 10 Jahren gaben 41% der



Mütter und 33,3% der kinderlosen Frauen an, eine Oligomenorrhoe gehabt zu haben. Es gab 24% der Mütter die eine Amenorrhoe hatten, genauso viele Mütter gaben an, vor der Geburt ihres Kindes eine Amenorrhoe gehabt zu haben. 12,8% der kinderlosen Teilnehmerinnen hatten eine Amenorrhoe zum Untersuchungszeitpunkt, vor 10 Jahren hatten 22,2% eine Amenorrhoe. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (Tabelle 8).

**Tabelle 8** Vergleich der Zyklusmuster zwischen Müttern und kinderlosen Frauen zum Zeitpunkt der Untersuchung und vor 10 Jahren bzw. vor der Geburt ihres ersten Kindes bei Müttern.

			Zyklusmuster					
			Eumenorrhoe		Oligomenorrhoe		Amenorrhoe	
			n	%	n	%	n	%
Heute	Eigene Kinder	ja	13	52,0	6	24,0	6	24,0
		nein	18	46,2	16	41,0	5	12,8
Vor 10 Jahren	Eigene Kinder	ja	9	36	10	40,0	6	24,0
		nein	16	44,4	12	33,3	8	22,2

Bei sieben Müttern änderte sich der Zyklus von einer Oligomenorrhoe zu einer Eumenorrhoe, während sich diese Änderung des Zyklususters bei nur einer kinderlosen Teilnehmerin zeigte. Die Spannweite der Zykluslängenänderung reichte von einer Verkürzung um 67 Tagen bis zu einer Verlängerung des Zyklus in den letzten 10 Jahren um 61 Tage.

19 Mütter und 22 kinderlose Teilnehmerinnen hatten jemals eine längste Amenorrhoe, die 91 Tage oder länger dauerte. Bei 4 Müttern und 4 kinderlosen Teilnehmerinnen dauerte die längste Amenorrhoe ein Jahr oder länger.

Insgesamt verkürzte sich die Zykluslänge des Gesamtkollektivs in den letzten 10 Jahren um durchschnittlich 4,8 Tage.

Bei den Müttern verkürzte sich der Zyklus innerhalb der letzten 10 Jahre bzw. nach Geburt ihres Kindes zeitlich mehr und häufiger hat als bei den kinderlosen Frauen. Bei mehr Müttern als kinderlosen Teilnehmerinnen änderte sich der Zyklus von einer Oligomenorrhoe zu einer Eumenorrhoe.

### 3.2.5 Klinische und laborchemische Hyperandrogenämie

Tabelle 9 zeigt die kutanen Zeichen der Hyperandrogenämie, Akne, Hirsutismus und Alopezie des Gesamtkollektivs, jeweils in einer Gegenüberstellung von heute und den Angaben von vor 10 Jahren in absoluter und relativer Häufigkeit. Außerdem sind die Veränderungen dieser Parameter über diesen Zeitraum angegeben. Es zeigte sich, dass alle drei Parameter zum Zeitpunkt der Untersuchungen häufiger angegeben wurden als vor 10 Jahren. Der Status der Akne und des Hirsutismus wurde am Untersuchungstag durch Inspektion erhoben, Alopezie und die Angaben der Parameter 10 Jahre zuvor wurden anamnestisch erhoben.

**Tabelle 9** Häufigkeit der Akne-, Hirsutismus- und Alopezieausprägung heute und vor 10 Jahren im Gesamtkollektiv

		Ja		Nein		Veränderung					
						gleich		besser		schlechter	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Akne	heute	23	35,9	41	64,1	47	47	6	6	11	17,2
	vor 10 Jahren	19	29,7	45	70,3						
Hirsutismus	heute	41	64,1	23	35,9	47	73,4	1	1,6	16	25,0
	vor 10 Jahren	26	40,6	38	59,4						
Alopezie	heute	25	39,1	39	60,9	34	53,1	8	12,5	22	34,4
	vor 10 Jahren	16	25,0	48	75,0						

Nach Aufteilung des Kollektivs in Mütter und kinderlose Teilnehmerinnen zeigte sich, dass signifikant weniger Mütter als kinderlose Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung Akne hatten (16% [n=4/25] versus 48,7% [n=19/39]; p=0,009). Vor 10 Jahren war dieser Unterschied noch nicht signifikant (20% [n=5/25] versus 35,9% [n=14/39]; p=0,263).

Während sich die klinische Ausprägung von Akne in oben genanntem Zeitraum bei 16 % (n= 4/25) der Mütter verbesserte, berichteten nur 5,1% (n=2/39) der kinderlosen Frauen von einer Verbesserung. Bei 12% (n=3/25) der Mütter und bei 20,5% (n=8/39) der kinderlosen Frauen verschlechterte sich die Akne. Von keiner Veränderung berichteten 72% (n=18/25) der Mütter und 74,4% (n=29/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen (Tabelle 10). Der Zusammenhang war statistisch nicht signifikant (p=0,304).

Bezüglich der Hirsutismusausrprägung zeigte sich am Untersuchungstag, dass 76% (n=19/25) der Mütter und 56,4% (n=22/39) der kinderlosen Frauen Hirsutismus hatten (p=0,181). Vor 10 Jahren bzw. vor Geburt ihres ersten Kindes

hatten 44% (n=11/25) der Mütter und 38,5% (n=15/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen Hirsutismus (p=0,795).

In den letzten 10 Jahren verbesserte sich der Hirsutismus bei 0% der Müttern und bei 2,6% (n=1/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen. Bei 32% (n=8/25) der Mütter und 20,5% (n=8/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen verschlechterte sich der Hirsutismus. Gleich blieb die Ausprägung des Hirsutismus bei 68% (n=17/25) der Mütter und 76,9% (n=30/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen (Tabelle 10). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,533).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung gaben 28% (n=7/25) der Mütter und 46,2% (n=18/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen an, Alopezie gehabt zu haben (p=0,192). 10 Jahre zuvor bzw. vor Geburt ihres ersten Kindes hatten 28% (n=7/25) der Mütter und 23,1% (n=9/25) der kinderlosen Teilnehmerinnen Alopezie (p=0,770).

Über eine Verbesserung der Alopezie im oben genannten Zeitraum berichteten 20% (n=5/25) der Mütter und 7,7% (n=3/39) der kinderlosen Frauen. Die Alopezie verschlechterte sich bei 24% (n=6/25) der Mütter und 41% (n=16/39) der kinderlosen Frauen. 56% (n=14/25) der Mütter und 51,3% (n=20/39) der kinderlosen Frauen gaben keine Veränderung über diesen Zeitraum an (Tabelle 10). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,227).

**Tabelle 10** Vergleich der Akne-, Hirsutismus- und Alopezieausprägung zwischen Müttern und kinderlosen Frauen über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren

			Ja		Nein		Veränderung					
							gleich		besser		schlechter	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Akne	eigene Kinder	heute	4	16,0	21	84,0	18	72,0	4	16,0	3	12,0
		vor 10 J.	5	20,0	20	80,0						
	keine Kinder	heute	19	48,7	20	51,3	29	74,4	2	5,1	8	20,5
		vor 10 J.	14	35,9	14	35,9						
Hirsutismus	eigene Kinder	heute	19	76,0	6	24,0	17	68,0	0	0,0	8	32,0
		vor 10 J.	11	44,0	14	56,0						
	keine Kinder	heute	22	56,4	17	43,6	30	76,9	1	2,6	8	20,5
		vor 10 J.	15	38,5	24	61,5						
Alopezie	eigene Kinder	heute	7	28,0	18	72,0	14	56,0	5	20,0	6	24,0
		vor 10 J.	7	28,0	18	72,0						
	keine Kinder	heute	18	72,0	21	53,8	20	51,3	3	7,7	16	41,0
		vor 10 J.	9	23,1	30	76,9						

Insgesamt hatten Mütter signifikant weniger Akne und deutlich weniger Alopezie als kinderlose Teilnehmerinnen. In den letzten 10 Jahren bzw. nach Geburt ihres Kindes verbesserten sich die klinischen Zeichen der Hyperandrogenämie deutlich mehr als bei kinderlosen Frauen. Bei der Hirsutismusausprägung zeigte sich eine entgegengesetzte Tendenz: Mütter hatten mehr Hirsutismus als kinderlose Teilnehmerinnen.

### 3.2.6 Stressfaktoren und Lebensstil

In einer offenen Frage wurden die Teilnehmerinnen nach gravierenden Lebensereignissen in den letzten 10 Jahren befragt. Dabei gaben 84,4% (n=54/64) der Frauen an, gravierende Erlebnisse gehabt zu haben (Tabelle 11).

14,1% (n=9/64) der Frauen gaben anamnestisch psychische Erkrankungen/Auffälligkeiten an, wie etwa Depression, Anorexie, Bulimie, Borderline-Syndrom oder Angststörung. 26,6% (n=17/64) der Frauen gaben familiäre Belastungen an. Stress im Beruf oder Studium gaben 20,3% (n=13/64) der Frauen an (Tabelle 11).

**Tabelle 11** Häufigkeit von gravierenden Lebensereignissen, psychischen Erkrankungen, familiären Belastungen und Stress im Beruf/Studium im Gesamtkollektiv

		n	%
Gravierende Ereignisse	ja	54	84,4
	nein	10	15,6
Psychische Erkrankungen	ja	9	14,1
	nein	55	85,9
Familiäre Belastungen	ja	17	26,6
	nein	47	73,4
Stress im Beruf	ja	13	20,3
	nein	51	79,7

Ein geregeltes Leben hinsichtlich Mahlzeiten und Schlafphasen gaben 73,4% (n=47/64) der Frauen an. 76,6% (n=49/64) der Frauen gaben an, sich bewusst zu ernähren. Regelmäßig Sport zu betreiben gaben 59,4% (n=38/64) der Frauen an. 29,7% (n=19/64) der Teilnehmerinnen rauchten zum Zeitpunkt der Befragung (Tabelle 12).

**Tabelle 12** Häufigkeit „geregeltes Leben“, bewusste Ernährung, sportliches Verhalten und Rauchen im Gesamtkollektiv heute und vor 10 Jahren

		n	%
Geregeltes Leben heute	ja	47	73,4
	nein	17	26,6
Geregeltes Leben vor 10 Jahren	ja	33	51,6
	nein	31	48,4
Bewusste Ernährung heute	ja	49	76,6
	nein	15	23,4
Bewusste Ernährung vor 10 Jahren	ja	39	60,9
	nein	25	39,1
Sport heute	ja	38	59,4
	nein	26	40,6
Sport vor 10 Jahren	ja	38	59,4
	nein	26	40,6
Rauchen heute	ja	19	29,7
	nein	45	70,3
Rauchen vor 10 Jahren	ja	24	37,5
	nein	40	62,5

Nach Aufteilung des Kollektivs in Mütter und kinderlose Teilnehmerinnen zeigt sich, dass Mütter weniger häufig als kinderlose Teilnehmerinnen angaben in den letzten 10 Jahren gravierende Ereignisse gehabt zu haben (76% [n=19/25] versus 89,7% [n=35/39];  $p=0,170$ ) (Tabelle 13).

Es gaben 8% (n=2/25) der Mütter und 17,9% (n=7/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen an, jemals unter einer psychischen Erkrankung gelitten zu haben ( $p=0,463$ ).

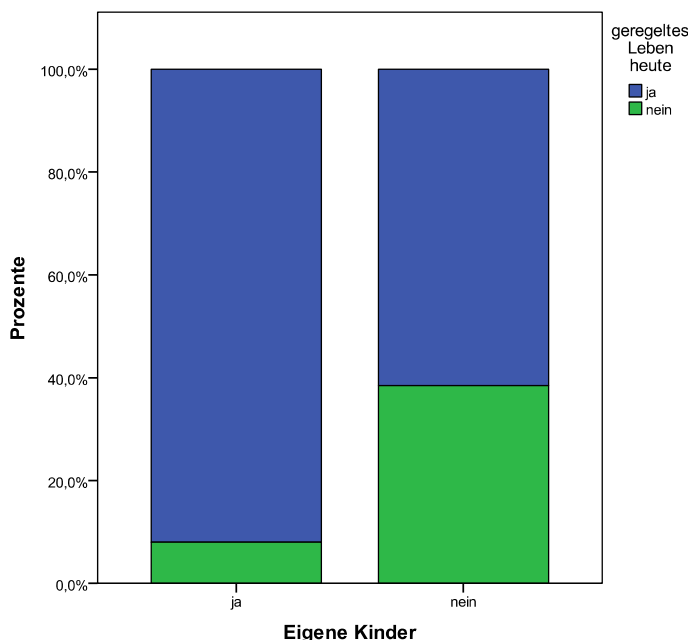
Unter familiären Belastungen zu leiden, gaben 24% (n=6/25) der Mütter und 28,2% (n=11/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen an ( $p=0,778$ ).

Gleichviele, nämlich 20% (n=5/25) der Mütter und 20,5% (n=8/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen gaben an, Stress im Beruf zu haben (n.s.) (Tabelle 13).

**Tabelle 13** Vergleich von gravierenden Lebensereignissen, psychischen Erkrankungen, familiären Belastungen und Stress im Beruf zwischen Müttern und kinderlosen Frauen

		Eigene Kinder			
		ja		nein	
		n	%	n	%
Gravierende Ereignisse	ja	19	76,0	35	89,7
	nein	6	24,0	4	10,3
Psychische Erkrankungen	ja	2	8,0	7	17,9
	nein	23	92,0	32	82,1
Familiäre Belastungen	ja	6	24,0	11	28,2
	nein	19	76,0	28	71,8
Stress im Beruf	ja	5	20,0	8	20,5
	nein	20	80,0	31	79,5

Bei der Frage nach geregelterm Leben heute zeigte sich, dass statistisch signifikant mehr Mütter als kinderlose Frauen angaben, ein geregeltes Leben zu haben (92% [n=23/25] versus 61,5% [n=24/39]; p=0,009). Vor 10 Jahren bzw. vor Geburt des ersten Kindes gaben beiden Gruppen zu etwa gleichen Anteilen an, ein geregeltes Leben gehabt zu haben (52% [n=13/25] versus 51,3% [n=20/39]; p>1,000) (Tabelle 14). In Abbildung 6 ist der Vergleich von Alltagsregelmäßigkeit bei Müttern und kinderlosen Teilnehmerinnen graphisch dargestellt.



**Abbildung 6** Vergleich der Alltagsregelmäßigkeit zwischen Müttern und kinderlosen Frauen

Aktuell gaben 88% (n=22/25) der Mütter und 69,2% (n=27/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen an, sich bewusst zu ernähren (p=0,130). Vor der Geburt ihres ersten Kindes gaben 68% (n=17/25) der Mütter an, sich bewusst ernährt zu haben. Kinderlose Teilnehmerinnen gaben zu 56,4% (n=22/39) an, sich vor 10 Jahren bewusst ernährt zu haben (p=0,435) (Tabelle 14).

56% (n=14/25) der Mütter und 61,5 % (n=24/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen gaben an, aktuell regelmäßig Sport zu betreiben (p=0,795). Vor Geburt des ersten Kindes bzw. vor 10 Jahren gaben 52% (n=13/25) der Mütter und 64,1% (n=25/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen an, regelmäßig Sport betrieben zu haben (p=0,436) (Tabelle 14).

Zum Zeitpunkt der Befragung rauchten Mütter weniger als kinderlose Teilnehmerinnen (16% [n=4/25] versus 38,5% [n=15/39]; p=0,091). Vor der Geburt des ersten Kindes bzw. vor 10 Jahren war der Anteil der Raucherinnen in beiden Gruppen fast gleich groß (36% [n=9/25] versus 38,5% [n=15/39]; p>1,000) (Tabelle 14).

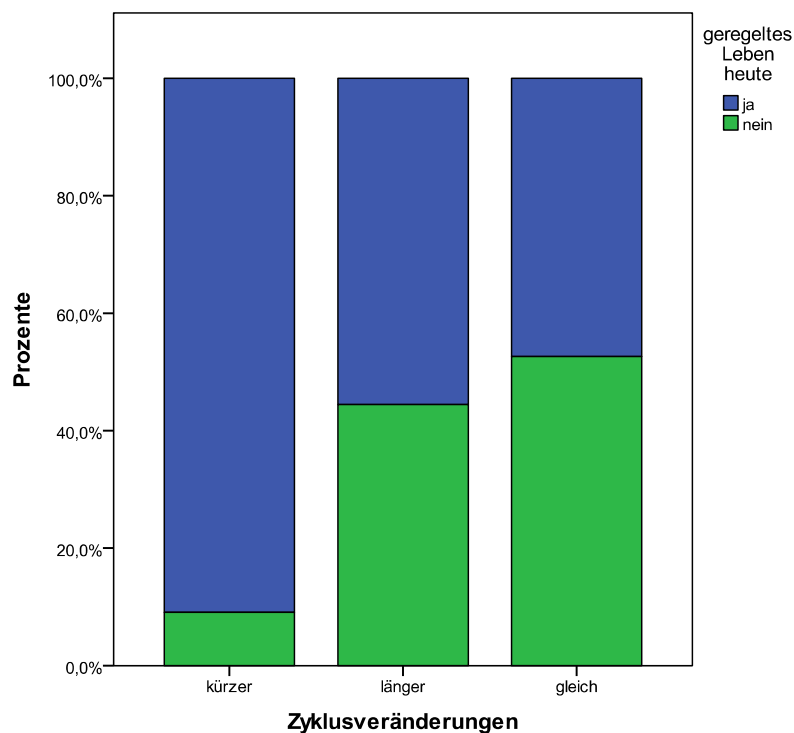
**Tabelle 14** Vergleich der Alltagsregelmäßigkeit, bewusster Ernährung, sportlichem Verhalten und Rauchen zwischen Müttern und kinderlosen Frauen über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren

		Eigene Kinder			
		ja		nein	
		n	%	n	%
Geregeltes Leben heute	ja	23	92,0	24	61,5
	nein	2	8,0	15	38,5
Geregeltes Leben vor 10 Jahren	ja	13	52,0	20	51,3
	nein	12	48,0	19	48,7
Bewusste Ernährung heute	ja	22	88,0	27	69,2
	nein	3	12,0	12	30,8
Bewusste Ernährung vor 10 Jahren	ja	17	68,0	22	56,4
	nein	8	32,0	17	43,6
Sport heute	ja	14	56,0	24	61,5
	nein	11	44,0	15	38,5
Sport vor 10 Jahren	ja	13	52,0	25	64,1
	nein	12	48,0	14	35,9
Rauchen heute	ja	4	16,0	15	38,5
	nein	21	84,0	24	61,5
Rauchen vor 10 Jahren	ja	9	36,0	15	38,5
	nein	16	64,0	24	61,5

Unter den kinderlosen Teilnehmerinnen (n=39) berichteten 28,2% (n=11/39) von einem kürzer gewordenem Zyklus in den letzten 10 Jahren (siehe auch 3.2.4.2). Von diesen Teilnehmerinnen mit einer Zyklusverkürzung gaben 90,9% (n=10/11) an, einen geregelten Alltagsrhythmus zu haben. Die Teilnehmerinnen, deren Zyklus länger geworden bzw. gleich geblieben ist, gaben etwa zur Hälfte an, einen geregelten Alltagsrhythmus zu haben. Dieser Unterschied war grenzwertig statistisch signifikant ( $p=0,056$ ) (Tabelle 15 und Abbildung 7).

**Tabelle 15** Zusammenhang von geregelterm Leben und Zyklusveränderungen bei kinderlosen Teilnehmerinnen

		Zyklus kinderlose Teilnehmerinnen					
		kürzer		länger		gleich	
		n	%	n	%	n	%
Geregeltes Leben	ja	10	90,9%	5	55,6%	9	47,4%
heute	nein	1	9,1%	4	44,4%	10	52,6%



**Abbildung 7** Vergleich der Alltagsregelmäßigkeit in Abhängigkeit von Zyklusveränderungen bei kinderlosen Teilnehmerinnen



Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass Mütter weniger gravierende Erlebnisse, psychische Erkrankungen/Auffälligkeiten und familiäre Belastungen hatten als kinderlose Teilnehmerinnen. Des Weiteren haben Mütter einen signifikant geregelteren Alltag als kinderlose Teilnehmerinnen angegeben. Mütter ernährten sich bewusster und rauchten weniger als kinderlose Teilnehmerinnen.

Die kinderlosen Teilnehmerinnen, die über die letzten 10 Jahre eine Zyklusverkürzung angaben, hatten auch zu einem Großteil einen geregelten Alltagsrhythmus.

### 3.3 Ergebnisse der Schwangerschaftsanamnesen

Das durchschnittliche Alter der Teilnehmerinnen bei Schwangerschaftsbeginn lag bei 28,2 ( $\pm 5,54$ ) Jahren [Range 19-40] (n=25).

Von den insgesamt 32 angegebenen Schwangerschaften der Mütter sind 43,8% (n=14/32) durch GV ohne HS entstanden. 12,5% (n=4/32) der Schwangerschaften sind durch GV mit HS entstanden. Durch Insemination sind 9,4% (n=3/32) der Schwangerschaften entstanden und durch IVF oder ICSI sind 34,3% (n=11/32) der Schwangerschaften entstanden.

Bei den kinderlosen Teilnehmerinnen sind 42,9% (3/7) der angegebenen nicht ausgetragenen Schwangerschaften durch GV ohne HS und 14,3% (n=1/7) der Schwangerschaften durch Insemination sowie 28,6% (n=2/7) der Schwangerschaften durch IVF oder ICSI und 14,3% (n=1/7) der Schwangerschaften durch sonstige Maßnahmen entstanden (Tabelle 16).

**Tabelle 16** Konzeptionsart der Mütter und der kinderlosen Teilnehmerinnen, die zu einer Schwangerschaft geführt hat

	Eigene Kinder			
	ja		nein	
	n	%	n	%
GV ohne HS	14	43,8	3	42,9
GV mit HS	4	12,5	0	0,0
Insemination	3	9,4	1	14,3
IVF/ICSI	11	34,4	2	28,6
Sonstiges	0	0,0	1	14,3

Von den 32 Frauen aus dem Kollektiv, die jemals schwanger waren, hatte knapp die Hälfte anamnestisch einen Frühabort (46,9% [n=15/32]).

Ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) hatten 18,8% (n=6/32) der Frauen, die jemals schwanger waren.

Die anamnestisch erhobenen Veränderungen der Parameter Zyklus, Gewicht, Akne, Alopezie und Hirsutismus in den ersten zwei Jahren nach der Geburt sind in Tabelle 17 aufgetragen.

**Tabelle 17** Veränderung bei Müttern bis zu zwei Jahre nach Geburt

		n	%
Zyklus bis 2 Jahre nach Geburt	gleich	11	44
	kürzer	11	44
	länger	3	12
Gewicht bis 2 Jahre nach Geburt	gleich	12	48
	besser	6	24
	schlechter	7	28
Akne bis 2 Jahre nach Geburt	gleich	20	80
	besser	2	8
	schlechter	3	12
Alopezie bis 2 Jahre nach Geburt	gleich	17	68
	besser	4	16
	schlechter	4	16
Hirsutismus bis 2 Jahre nach Geburt	gleich	16	64
	besser	3	12
	schlechter	6	24

In Tabelle 18 sind langfristige Veränderungen der Parameter Zyklus, Gewicht, Akne und Hirsutismus dargestellt.

**Tabelle 18** Langfristige Veränderungen nach einer Schwangerschaft

		n	%
Zyklus langfristig	gleich	10	43,5
	kürzer	7	30,4
	länger	6	26,1
Gewicht langfristig	gleich	10	43,5
	besser	4	17,4
	schlechter	9	39,1
Akne langfristig	gleich	17	73,9
	besser	2	8,7
	schlechter	4	17,4
Alopezie langfristig	gleich	15	65,2
	besser	3	13
	schlechter	5	21,7
Hirsutismus langfristig	gleich	12	52,2
	besser	2	8,7
	schlechter	9	39,1

Zusammenfassend sind etwa ein Drittel der Schwangerschaften der Mütter und auch der kinderlosen Teilnehmerinnen durch IVF oder ICSI entstanden. Knapp die Hälfte aller Teilnehmerinnen, die jemals schwanger waren, hatte einen Frühabort. Außerdem hatten knapp ein Fünftel der Frauen, die jemals schwanger waren, ein OHSS.

Bei den kurzfristigen Veränderungen der für PCOS charakteristischen Parameter zeigte sich, dass der Zyklus bei jeweils knapp der Hälfte der Mütter kürzer wurde oder gleich blieb. Das Gewicht blieb bei der Mehrzahl der Frauen gleich und auch Akne, Alopezie und Hirsutismus veränderten sich kurzfristig bei der Mehrzahl der Mütter nicht.

Langfristig gab die Mehrzahl der Mütter an, dass die Zykluslänge gleich geblieben sei. Auch bei den anderen Parametern gab die Mehrzahl der Mütter an, dass es keine wesentliche Veränderung gegeben hat.

### 3.4 Ergebnisse der standardisierten kohlenhydratreichen Testmahlzeit

40 der Teilnehmerinnen (PCOS) und eine Patientin mit PCOS, die aus dem Institut für Ernährungsmedizin rekrutiert wurde, sowie 68 BMI- und altersgematchte eumenorrhoeische Kontrollen (K) bekamen eine standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit verabreicht.

Die Ergebnisse der Basischarakteristika sind in Tabelle 19 dargestellt. HOMA-IR war bei den Teilnehmerinnen mit PCOS höher als bei den Kontrollen, jedoch statistisch nicht signifikant ( $0,67 \pm 0,95$  versus  $0,45 \pm 0,66$ ;  $p=0,144$ ). Der HbA1c-Wert bei den Teilnehmerinnen mit PCOS war signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollen ( $5,20 \pm 0,29$  ( $n=40$ ) versus  $4,98 \pm 0,49$  % ( $n=58$ );  $p=0,016$ ).

**Tabelle 19 Basischarakteristika der Teilnehmerinnen (PCOS), die eine standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit bekommen haben, und des Vergleichskollektivs (K)**

	PCOS	K	p
Alter (Jahre)	$33,61 \pm 8,79$	$34,77 \pm 9,49$	n.s.
Gewicht (kg)	$72,80 \pm 17,18$	$71,01 \pm 15,80$	n.s.
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$25,68 \pm 6,31$	$25,06 \pm 5,38$	n.s.
HOMA-IR	$0,67 \pm 0,95$	$0,45 \pm 0,66$	n.s.
HbA1c (%)	$5,20 \pm 0,29$	$4,98 \pm 0,49$	0,016

Die basalen Glukosewerte bei den Teilnehmerinnen mit PCOS waren im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht ( $92,88 \pm 10,28$  [PCOS] vs.  $85,07 \pm 9,42$  mg/dl [K];  $p<0,001$ ). Der postprandiale 60-Minuten Wert war bei den Teilnehmerinnen mit PCOS  $109,18 \pm 22,22$  mg/dl und bei den Kontrollen  $101,89 \pm 21,03$  mg/dl ( $p=0,089$ ). Der 120-Minuten Wert war bei den PCOS-Teilnehmerinnen grenzwertig signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollen ( $95,41 \pm 18,44$  [PCOS] versus  $88,67 \pm 16,97$  mg/dl [K];  $p=0,055$ ). Nach 180 Minuten lag der Glukosewert der Teilnehmerinnen mit PCOS bei  $88,70 \pm 12,45$  mg/dl und bei den Kontrollen bei  $81,82 \pm 11,80$  mg/dl. Diese Werte waren statistisch signifikant ( $p=0,005$ ) (Abbildung 8).

Die Area under the curve (AUC) für Glukose ist bei den Kontrollen nicht signifikant größer als bei den Teilnehmerinnen mit PCOS ( $1005,07 \pm 2028,62$  [PCOS] versus  $1127,65 \pm 1955,96$  mg/dl\*180min [K];  $p=0,755$ ) (Abbildung 9).

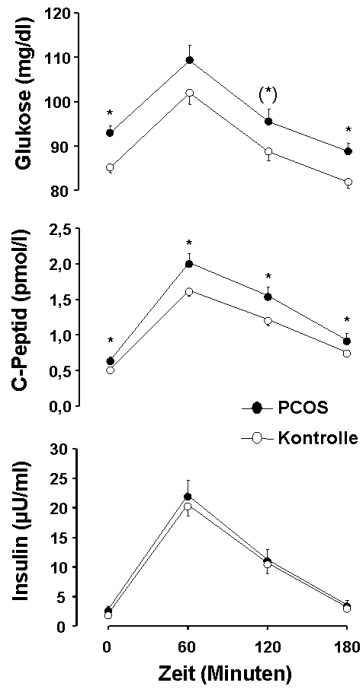
Der basale C-Peptid-Wert betrug bei den Teilnehmerinnen mit PCOS  $0,64 \pm 0,30$  pmol/l und war bei den Kontrollen signifikant niedriger bei  $0,52 \pm 0,24$  pmol/l ( $p=0,019$ ). Postprandial nach 60 Minuten stieg das C-Peptid bei den Teilnehmerinnen mit PCOS auf  $2,02 \pm 0,78$  pmol/l und bei den Kontrollen auf  $1,62 \pm 0,69$  pmol/l. Diese Werte waren statistisch signifikant unterschiedlich ( $p=0,007$ ). Nach 120 Minuten waren die C-Peptid-Werte in beiden Gruppen etwa parallel zueinander abgesunken. Bei Teilnehmerinnen mit PCOS war der 120-Minuten-Wert statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollen ( $1,55 \pm 0,81$  [PCOS] versus  $1,21 \pm 0,69$  pmol/l [K];  $p=0,022$ ) und auch der 180-Minuten C-Peptid-Wert war statistisch signifikant erhöht ( $0,93 \pm 0,56$  [PCOS] versus  $0,76 \pm 0,47$  pmol/l [K];  $p=0,093$ ) (Abbildung 8).

Die mittlere AUC für C-Peptid der Teilnehmerinnen mit PCOS war signifikant größer als die AUC für C-Peptid der Kontrollgruppen ( $145,46 \pm 68,43$  [PCOS] versus  $115,25 \pm 65,17$  pmol/l\*180min [K];  $p=0,023$ ) (Abbildung 9).

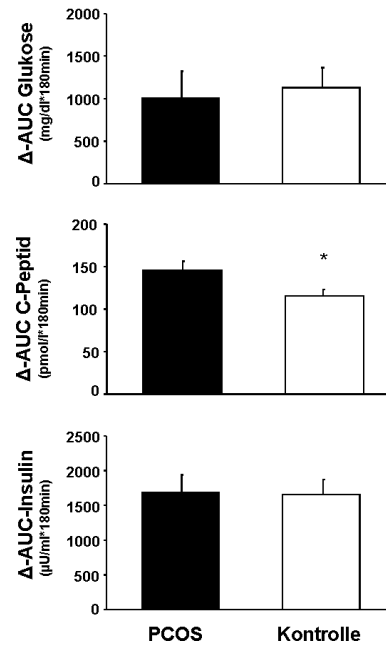
Die basalen Insulinwerte waren in beiden Gruppen nahezu identisch ( $2,80 \pm 3,66$  [PCOS] versus  $2,05 \pm 2,87$   $\mu$ U/ml [K];  $p=0,237$ ) und stiegen postprandial etwa parallel an bis zum Zeitpunkt 60 Minuten ( $22,11 \pm 15,76$  [PCOS] versus  $20,49 \pm 15,95$   $\mu$ U/ml [K];  $p=0,607$ ). Die Werte beider Gruppen fielen bis zum Zeitpunkt 120 Minuten wieder fast identisch ab ( $11,21 \pm 11,16$  [PCOS] versus  $10,66 \pm 14,61$   $\mu$ U/ml [K];  $p=0,836$ ). Auch bis zum Zeitpunkt 180 Minuten sind die Insulinwerte beider Gruppen weiter fast identisch abgefallen ( $3,57 \pm 4,87$  [PCOS] versus  $3,21 \pm 5,72$   $\mu$ U/ml [K];  $p=0,735$ ) (Abbildung 8).

Bei den entsprechenden AUC für Insulin zeigte sich, dass die AUC beider Gruppen nahezu gleich groß waren ( $1685,80 \pm 1248,33$  [PCOS] versus  $1657,01 \pm 1458,33$   $\mu$ U/ml\*180min [K];  $p=0,916$ ) (Abbildung 9).

Eine erhöhte Nüchtern-Blutglukose (IGT) mit basalen Glukosewerten  $> 100$ mg/dl lies sich bei 19,05% (8/42) der PCOS-Patientinnen und 5,88% (4/68) der Kontrollen nachweisen. Keine der Patientinnen hatte basale Glukosewerte  $> 126$ mg/dl und somit Hinweise auf einen DM.



**Abbildung 8** Glukose-, C-Peptid- und Insulinverlauf nach kohlenhydratreicher standardisierter Testmahlzeit bei PCOS-Patientinnen und Kontrollen gleichen Alters und BMI's



**Abbildung 9** Glukose AUC, C-Peptid AUC und Insulin AUC der Teilnehmerinnen mit PCOS und der Kontrollen gleichen Alters und BMI's im Vergleich

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Basis-Daten der LIPCOS-Studie (Lebensstil-Intervention beim Polyzystischen Ovar Syndrom [PCOS]) ausgewertet. Die Studie beinhaltet eine retrospektiv longitudinale Vergleichsstudie und eine parallel beginnende prospektive Longitudinalstudie und untersucht den Einfluss von Lebensstil auf den Langzeitverlauf klinischer und laborchemischer Parameter bei Patientinnen mit PCOS – am Beispiel Schwangerschaft und Elternschaft. Drei Jahre nach der Baseline-Untersuchung ist eine Follow-up Untersuchung vorgesehen.

### 4.1 Diskussion der Methoden

In die Auswertung dieser Studie gingen insgesamt 64 auswertbare Datensätze von Patientinnen ein, die die gynäkologischen Untersuchungsstudien absolvierten. 41 Datensätze von Patientinnen, die eine standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit verabreicht bekamen, wurden mit 68 nach Alter und BMI vergleichbaren Kontrollpatientinnen verglichen.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren die Einnahme von Hormonen oder anderen Medikamenten, die in die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse eingreifen, sowie eine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit. Ebenso nicht zur Studie zugelassen wurden Patientinnen mit Oligomenorrhoe durch andere vorbekannte endokrinologische Erkrankungen.

Die meisten Studien, die verschiedenste Aspekte des PCO-Syndroms untersuchten, haben als Ausschlusskriterien ebenso wie wir die Einnahme hormoneller OC (Alvarez-Basco et al., 2006) und das Bestehen einer Schwangerschaft festgelegt (Koivunen et al., 2008). Bei einer Studie von Franks hingegen wurden Patientinnen mit Östrogen-Mangel-Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie, Cushing-Syndrom und 21-Hydroxylase-Mangel ausgeschlossen, nicht aber Patientinnen, die OC einnahmen (Franks et al., 2008 b).

Wir haben bei dieser Untersuchung Patientinnen nicht in bestimmten Zyklusphasen untersucht. Wünschenswert wäre dies für manche

Hormonwertbestimmungen (z.B. Prolaktin und Progesteron) gewesen. Für die Erhebung der übrigen Parameter hat dies keine klinische Relevanz.

In den meisten Studien wird nicht erwähnt, ob zyklusgerecht untersucht wurde (Knochenhauer et al., 1998; Diamanti-Kandarakis et al., 1999; Asuncion et al., 2000; Jones et al., 2004; Alvarez-Blasco et al., 2006). Einige Autoren geben an, die Blutabnahmen bei PCOS-Patientinnen mit regelmäßigem Zyklus und Kontrollen in der folliculären Phase gemacht zu haben (Franks et al., 2008 b).

Studien zeigen, dass die Testosteron-Serumwerte in der späten folliculären und lutealen Phase bei gesunden prämenopausalen Frauen zwar leicht ansteigen, jedoch generell innerhalb der normalen Referenzwerte bleiben (Abraham, 1974; Goebelsmann et al., 1974; Oka et al., 1988). Bezüglich des DHEAS gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass dieses Hormon im Verlauf des Menstruationszyklus nicht variiert (Abraham, 1974) und nur geringen tageszeitlichen Schwankungen unterliegt, zumindest bei Männern (Rosenfeld et al., 1975). SHBG, das zur Bestimmung des freien Testosterons verwendet wird, zeigt ebenso keine zyklusabhängigen Veränderungen (Boots et al., 1998; Anderson, 1974) oder tageszeitliche Schwankungen (Hamilton-Fairley et al., 1995). Weder die Tageszeit noch der Zyklustag haben einen signifikanten Einfluss auf die Androgenwerte.

Im Verlauf unserer Studie hat das Istitut für klinische Chemie ein neues Assay zur Testosteronbestimmung eingeführt, wodurch sich die Grenzen der Referenzwerte verschoben haben. Um die Werte, die mit dem alten Assay erhoben wurden, mit den Werten, die mit dem neuen Assay erhoben wurden, vergleichend nutzen zu können, wurden die Testosteronwerte in Prozent der jeweiligen Obergrenze angegeben. Dies schränkt folglich die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ein, aber durch die Assay-Umstellung wurden die Auswertungen vermutlich genauer.

Zur differenzierten Erfassung der Ovarialmorphologie nutzten wir den funktionellen Ovarscore nach Geithövel et al. (2005). Dieser Score beurteilt nicht nur die Ovargröße, sondern zusätzlich noch die Follikelanzahl und –anordnung sowie die Echodensität. Aus diesen drei Einzelscores errechnet sich der Ovarscore (siehe auch unter 2.3.2).

In einer Veröffentlichung der ESHRE/ASRM “Consensus on diagnosis and long-term health risks for PCOS”-Konferenz in Rotterdam 2003 wurde zur Ovarialdiagnostik eine transvaginale Sonographie in der frühen Follikelphase



(Zyklustag 3-5) bei Frauen mit regelmäßigem Zyklus empfohlen. Das Ovarvolumen soll nach der Formel eines gestreckten Ellipsoids ( $0,5 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Dicke}$ ) (Swanson et al., 1981) bestimmt werden (Rotterdam, 2004). Zusätzlich soll die Anzahl der Follikel in zwei Ebenen der Ovarien bestimmt werden. Die Größe der Follikel  $<10$  mm soll als Durchschnittswert der in den zwei Ebenen gemessenen Follikel angegeben werden.

Geisthövel (2002) führte eine Klassifizierung des funktionellen Hyperandrogenismus (FHA) ein. Geisthövel teilt die FHA in vier Subgruppen ein, wobei das betroffene Hauptorgan als Klassifizierungsmarker dient. Gruppe II ist in dieser Klassifikation der „Funktionelle ovarielle Hyperandrogenismus“ (Funktional Ovarian Hyperandrogenism [FOHA]). Folgende ultrasonographische Merkmale sollten zur differenzierten Einteilung des ovariellen Dysmorphologiestatus benutzt werden: a) subkapsuläre poly ( $>10$  Follikel/unstimuliertem Ovar) mikro ( $<10$  mm) follikuläre Reaktion. b) Ovaromegalie ( $>30$  mm maximaler Gesamtdurchmesser des Ovars). c) zentrale Hyperfibrose ( $>1/3$  des Gesamtorgans). Der Autor betont, dass ein polyfollikuläres Ovar (PFO) aus zwei dysmorphologischen Komponenten besteht (eine polyfollikuläre und eine bindegewebige), die jeweils zur Ovarvergrößerung beitragen. Eine Ovaromegalie, die vorwiegend durch eine Zunahme des bindegewebigen Anteils mit relativ geringer follikulärer Komponente bedingt ist, weist auf eine Hyperthecosis hin. Ein solid-zystisches sonographisches Muster weist hingegen auf einen (androgen-sezernierenden) Ovarialtumor hin (Geisthövel, 2002).

Die Sonographie hat einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik des PCOS. Als nicht-invasive und kostengünstige Untersuchung erzielt die Sonographie vergleichbare Ergebnisse mit der Laparoskopie und der histologischen Untersuchung (Eden, 1988; Takahashi et al., 1994; Battaglia, 2003). Durch die Bestimmung des Ovarscores lässt sich das Ovar nicht nur als polyzystisch oder nicht-polyzystisch bewerten, wie es auf der ESHRE/ASRM Konferenz in Rotterdam 2003 festgelegt worden ist (Rotterdam, 2004), sondern es erfolgt eine quantitative und qualitative Differenzierung. Durch den Ovarscore wird die Vergleichbarkeit zu anderen Studien erhöht, da er nach objektiven und exakten Messkriterien bestimmt wird. Neben der Follikelzahl und des maximalen Durchmessers wird bei der Diagnostik mittels Ovarscore auch die ovarielle Stromamenge, die anhand der Echodensität gemessen wird, berücksichtigt. Pache et al. (1992) haben in einer Untersuchung herausgefunden, dass eine alleinige Messung des Ovarvolumens keinen Rückschluss auf das Stromavolumen gibt und somit für die Diagnose eines

PCO insuffizient erscheint. Durch die Einteilung mittels Ovarscore weist das typische +2 Ovar eine Stromaechogenität auf, die mehr als 1/3 des Gesamtorgans einnimmt. Fulghesu et al. (2001) haben in einer Arbeit eine gute Sensitivität und Spezifität dieser Messmethode gezeigt.

Die meisten Studien, die bei PCOS Patientinnen diabetologische Parameter untersuchten, nutzten entweder die euglykämische hyperinsulinämische Clampmethode, die den Goldstandardtest zur Bestimmung der Insulinsensitivität darstellt (DeFronzo et al, 1979), oder den OGTT (Karakas et al., 2010; Kulshreshtha et al., 2008, Strowitzki et al., 2010). Wir entschieden uns bei dieser Studie bewusst für die standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit (Erdmann et al, 2008), um eine submaximale, „physiologischer“ Insulinstimulation hervorzurufen, wie sie auch tagtäglich unter Alltagsbedingungen zu erwarten ist. Durch die 75g Glukose beim OGTT kommt es zu einer maximalen Insulinstimulation, die standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit hat zum Vergleich 42g Kohlenhydrate. Durch eine Testdauer von drei anstatt zwei Stunden wie beim OGTT konnten wir bei unserem Testverfahren den Abfall der Messwerte genauer verifizieren. Ein Nachteil, der sich durch den Einsatz dieses Verfahren für uns ergeben hat, ist die eingeschränkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Jedoch gibt es Studien mit ähnlichen Zielsetzungen, die sich mit unserer Arbeit vergleichen lassen (Dunaif et al., 1987; Dunaif et al., 1997; Legro et al. 1998b; siehe ab Seite 88).

## **4.2 Diskussion der gynäkologischen Charakteristika**

### **4.2.1 PCOS-assoziierte Faktoren**

Die Studienteilnehmerinnen waren im Durchschnitt 33,6 Jahre alt und hatten einen BMI von 25,16 kg/m<sup>2</sup>. Dieser hatte im Vergleich zu den Angaben vor 10 Jahren (22,87 kg/m<sup>2</sup>) zugenommen. Die WHR lag im Mittel bei 0,8. Die Entzündungswerte CRP und Leukozyten waren mit 0,27 mg/dl und 6,61 G/l im Normbereich. Der LH-FSH-Quotient war mit 2,66 deutlich erhöht. DHEAS und SHBG lagen im Normbereich, ebenso wie 17 $\beta$ -Estradiol. Durch die Wechsel der Assays lassen sich für Thyreotropin und Testosteron keine Absolutwerte angeben, jedoch zeigt sich, dass der mittlere Thyreotropinwert mit 46,03% des oberen Grenzwertes im mittleren Normbereich liegt, Testosteron hingegen mit 75% des oberen Grenzwertes im oberen Normbereich ist.

Nach Aufteilung des Kollektivs in Mütter und kinderlose Frauen zeigte sich, dass die Mütter signifikant älter waren und einen geringeren BMI hatten als kinderlose Teilnehmerinnen (38,24 versus 30,67 Jahre und 24,88 versus 25,33 kg/m<sup>2</sup>). Die WHR war bei Müttern minimal höher als bei kinderlosen Teilnehmerinnen (0,82 versus 0,79). Die Entzündungswerte CRP und Leukozyten waren im Normbereich, jedoch bei kinderlosen Teilnehmerinnen etwas erhöht im Vergleich zu den Werten der Mütter (0,16 versus 0,35 mg/dl und 6,53 versus 6,66 G/l). Der LH/FSH-Quotient war bei Müttern mit 1,95 niedriger als bei kinderlosen Teilnehmerinnen (2,13). Auch die Hormonwerte 17 $\beta$ -Estradiol, Thyreotropin, Testosteron, DHEAS und SHBG waren bei Müttern niedriger.

Die WHR soll laut Deutscher Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) in der S-1 Leitlinie Vorsorgeuntersuchung im Sport bei normalgewichtigen Frauen < 0,8 sein. Ein w/h von 0,8-0,84 klassifiziert übergewichtige Frauen (DGSP, 2007). In einer Studie von Koivunen et al. (2008) zeigt sich eine erhöhte WHR bei Frauen, die PCOS-Symptome zeigten, im Vergleich zu nicht-symptomatischen Frauen (0,82 versus 0,81). Die Frauen mit PCOS-Symptomen hatten einen BMI von 25,1 kg/m<sup>2</sup>, der ähnlich zu dem BMI der Gesamtkollektivs unserer Untersuchung ist. Auch Palomba et al. (2010) haben bei Frauen mit PCOS (30 Jahre, BMI 24,2 kg/m<sup>2</sup>) eine erhöhte WHR im Vergleich zu Kontrollen festgestellt (0,78 versus 0,77). In einer Studie von Orio et al. (2005) wiesen 150 Frauen (25 Jahre, 26 kg/m<sup>2</sup>) mit PCOS ein WHR von 0,9 und 150 Kontrollen (25 Jahre, 24 kg/m<sup>2</sup>) ein WHR von 0,8 auf.

Wir haben bezüglich der WHR ähnliche Ergebnisse aufzeigen können wie andere Studien mit vergleichbaren Studienteilnehmerinnen, wobei der Mittelwert unseres Gesamtkollektivs laut der DGSP-Leitlinie gerade an der Grenze von Normalgewicht zu Übergewicht liegt. Ob und in welchem Ausmaß WHR mit dem BMI korreliert, lässt sich aufgrund der kleinen Fallzahl nicht ausreichend beurteilen.

In der Literatur gibt es Hinweise auf erhöhte CRP und Leukozytenwerte bei Patientinnen mit PCOS. So hat Verit (2010) signifikant erhöhte CRP-Werte bei PCOS Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen festgestellt. CRP zeigte außerdem eine signifikant positive Korrelation mit BMI, WHR, Cholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL) und Triglycerid sowie mit dem PCOS-Status. Der Autor folgerte, dass bei PCOS-Patientinnen mit Normoinsulinämie CRP mit kardialen Risikofaktoren assoziiert ist und forderte deshalb eine intensiviertere Kontrolle und Behandlung dieser Erkrankung. Ruan und Dai (2009) untersuchten bei

chinesischen PCOS-Patientinnen, ob bei ihnen erhöhte Entzündungswerte vorlagen. 74 PCOS-Patientinnen und 51 Kontrollen etwa gleichen Alters und mit ähnlichem BMI (28 versus 29 Jahre; 26,49 versus 25,33 kg/m<sup>2</sup>) wurden verglichen. Die PCOS-Patientinnen hatten signifikant höhere CRP- und Leukozytenwerte als die Kontrollen (2,13 versus 0,86 mg/l und 7,5 versus 6 x10<sup>9</sup> /l). Es zeigte sich, dass bei chinesischen PCOS-Patientinnen eine geringe chronische Entzündung besteht, die mit Insulinresistenz, BMI und Triglyceriden, weniger mit PCOS per se assoziiert zu sein scheint. Eine Korrelation zwischen CRP und WHR konnte in dieser Untersuchung nicht festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von Orio et al (2005), in der 150 PCOS-Patientinnen mit 150 alters- und gewichtsgematchten Kontrollen hinsichtlich der Entzündungswerte CRP und Leukozyten miteinander verglichen wurden. Dabei war bei PCOS-Patientinnen CRP im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht (2 versus 0,7 mg/l), ebenso wie die Leukozytenanzahl (7260 versus 5220 Leukozyten/mm<sup>3</sup>).

Bemerkenswert an unseren Ergebnissen ist, dass nach Aufteilung des Gesamtkollektivs Mütter geringere CRP- und Leukozytenwerte aufwiesen als kinderlose Frauen.

#### LH/FSH-Quotient

In der vorliegenden Studie wurde der LH/FSH-Quotient betrachtet, und nicht die mittleren LH- und FSH-Werte angegeben, weil nicht zyklusgerecht untersucht wurde (s. 4.1). Somit ist unserer Meinung nach die Angabe des LH/FSH-Quotienten aussagekräftiger als die jeweiligen Mittelwerte.

Es ist bekannt, dass bei Patientinnen mit PCOS sowohl LH, als auch der LH/FSH-Quotient signifikant erhöht sind (Fauser et al., 2004; Taylor et al., 1997). Unter Ausschluss der Patientinnen, die kurz vor der Blutabnahme eine Ovulation hatten, zeigen 95% der Frauen mit PCOS einen erhöhten LH/FSH-Quotienten (Taylor et al., 1997). Es gibt Studien, die mit erhöhten LH-Spiegeln eine herabgesetzte Schwangerschaftsrate und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Fehlgeburten assoziieren (Balen et al., 1993). Hohe LH/FSH-Quotienten waren bei Frauen, die mit Human Menopasal Gonadotrophin (HMG) behandelt wurden in einer Studie von Tarlatzis et al. (1995) negativ mit dem Prozentsatz an gereiften Oozyten korreliert. In anderen Studien konnte diese These wiederum nicht bestätigt werden (Gordon et al., 2001; Mendoza et al., 2002).

Mit unseren Ergebnissen waren wir konform mit den Ergebnissen anderer Autoren. Durch die Untersuchungen von Tarlatzis et al. (1995) ließe sich erklären, dass

kinderlose Frauen in unserer Untersuchung höhere LH/FSH-Quotienten zeigten als Mütter. Einige der kinderlosen Studienteilnehmerinnen hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits seit mehreren Jahren unerfüllten Kinderwunsch.

Über Estradiol wird in der Literatur beschrieben, dass die chronische Anovulation bei Patientinnen mit PCOS eine Konsequenz des veränderten zyklischen Sekretionsprofils von Estradiol sei (Franks, 1995). In der frühen und mittleren Follikelphase liegt der Serumwert des Estradiols im Normbereich, jedoch fehlt ein präovulatorischer oder mittlerer lutealer Anstieg.

Prolaktin wurde in unserer Studie bestimmt, um das Vorhandensein einer Hyperprolaktinämie auszuschließen. Diese ist ein weniger häufiges biochemisches Begleitmerkmal von PCOS (Franks, 1989) und kommt bei 5-30% der Patientinnen mit PCOS vor (Franks, 1989; Futterweit, 1983; Luciano et al., 1994; Murdoch et al., 1986). Vier der Teilnehmerinnen des Gesamtkollektivs (6,25%) zeigten diskrete Erhöhungen des Prolaktinwertes, wobei die Hyperprolaktinämie nicht weiter verifiziert wurde.

Die Androgenwerte werden zusammen mit den Zeichen klinischer Hyperandrogenämie weiter unten diskutiert.

#### **4.2.2 Ovarscore**

Es zeigte sich in unserer Untersuchung ein erhöhter Ovarscore im Gesamtkollektiv (links: +1,14, rechts: +1,17) und ein signifikant erhöhter Ovarscore bei kinderlosen Frauen im Vergleich zu Müttern (rechts: +0,7 versus +1,5; links: +0,9 versus +1,3). Definitionsgemäß entspricht ein Ovarscore von +1,5 und insbesondere von +2 dem Bild Polyzystischer Ovarien (s. 2.3.2). Bei diesen Mittelwerten des Ovarscores des Gesamtkollektivs zeigt sich, dass längst nicht alle Teilnehmerinnen die typische PCOS-Ovarmorphologie aufwiesen, sondern PCOS bei ihnen durch andere Kriterien gestützt wurde.

Strowitzki et al. (2010) haben in einer Studie mit 45 eumenorrhoeischen PCOS-Patientinnen, 42 PCOS-Patientinnen mit Oligomenorrhoe und 31 PCOS-Patientinnen mit Amenorrhoe festgestellt, dass das Ovarvolumen bei PCOS-Patientinnen mit Eumenorrhoe signifikant kleiner ist als bei PCOS-Patientinnen mit Oligomenorrhoe und Amenorrhoe. Der Autor ist allerdings der Meinung, dass die Sonographie der Ovarien stark vom Untersucher abhängig sei und deshalb diese Untersuchung weniger prädiktiv hinsichtlich der Einstufung metabolischer Störungen sei, als die Frage nach dem Grad der Zyklusunregelmässigkeiten (Strowitzki et al., 2010).

Eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit steht mit dieser Einschätzung in Verbindung. Diese Untersuchung sollte unter anderem die Frage klären, ob Mütter einen regelmässigeren und kürzeren Zyklus haben als kinderlose PCOS-Patientinnen. Da der Ovarscore auch das Ovarvolumen mit einbezieht, wäre dann zu erwarten, dass Mütter in unserer Studie auch ein kleineres Ovarvolumen haben als kinderlose PCOS-Patientinnen. Diese Tendenz hat sich auch gezeigt.

Eine Studie von Carmina et al. (2012) untersuchte an 193 PCOS-Patientinnen den Langzeitverlauf klinischer und biochemischer Zeichen der Hyperandrogenämie über 20 Jahre. Dabei verringerte sich das Ovarialvolumen in diesem Zeitraum signifikant. Die Signifikanz zeigte sich jedoch erst ab der Untersuchung nach 15 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt waren die Teilnehmerinnen im Mittel 37,5 Jahre alt. Verbunden mit dieser Abnahme des Ovarialvolumens war eine Zunahme der ovulatorischen Zyklen über die Zeit.

In der vorliegenden Studie zeigt sich bei signifikant älteren Müttern ein kleinerer Ovarscore als bei kinderlosen Frauen. Unsere Hypothese ist, dass sich das Ovarialvolumen nicht nur aufgrund des Alters ändert, sondern dass Schwangerschaft und Elternschaft einen Einfluss auf diese Veränderung haben. Ob Mutterschaft oder Alter der stärkere Faktor ist, kann möglicherweise in der geplanten Follow-up Studie am LIPCOS-Kollektiv geklärt werden.

#### **4.2.3 Allgemeine und PCOS-spezifische Anamnese**

Bei der Frage nach dem Hauptsymptom, weswegen bei Erstdiagnose des PCOS der Arzt aufgesucht wurde, zeigt sich, dass über 55,6% der Teilnehmerinnen Oligo-/Amenorrhoe als Hauptbeschwerdesymptom nannten. Als zweithäufigste Ursache für den Arztbesuch wurden Zeichen der klinischen Hyperandrogenämie genannt, mit jeweils 14,3% nannten die Teilnehmerinnen Kinderwunsch und Sonstiges.

In einer Untersuchung von Franks (1989) ist gegenübergestellt, welche Symptome sich prozentual bei 300 PCOS-Patientinnen finden lassen und mit welcher Häufigkeit die Symptome als führende Symptome angegeben wurden. Das häufigste Symptom in dieser Studie bei PCOS-Patientinnen war Hirsutismus, der sich bei 64% der Teilnehmerinnen nachweisen ließ, gefolgt von Oligomenorrhoe (52%), Infertilität (42%) und Adipositas (35%). Infertilität war bei 41% der Frauen das führende Symptom und damit das am häufigsten genannte, gefolgt von Oligomenorrhoe (38%) und Hirsutismus (34%). In einer Studie von Conway et al.

(1989) wurde bei 556 Frauen mit PCOS ebenso Hirsutismus als häufigstes Symptom diagnostiziert (61%), gefolgt von Oligomenorrhoe (45%), Adipositas (35%) und Infertilität (29%). Etwas andere Tendenzen zeigten sich in einer Studie von Goldzieher und Green (1962). Unter 1079 PCOS-Patientinnen wurde Infertilität als häufigstes Symptom diagnostiziert (71%), gefolgt von Hirsutismus mit 69%, Amenorrhoe mit 51% und Adipositas mit 41% der Teilnehmerinnen. Oligomenorrhoe wurde bei dieser Untersuchung nur bei 29% der Teilnehmerinnen gefunden.

Hirsutismus wird in der Literatur als eines der häufigsten Symptome genannt. Fast ebenso häufig werden Oligomenorrhoe, Infertilität und Adipositas diagnostiziert. Als führendes Symptom wurde in der oben erwähnten Studie von Franks (1989) Infertilität angegeben; bei uns hingegen wurde Oligo-/Amenorrhoe als Hauptsymptom angegeben und unerfüllter Kinderwunsch wurde als dritthäufigstes Symptom genannt. Am zweithäufigsten wurde bei uns klinische Hyperandrogenämie angebracht, die Akne und Hirsutismus umfasst. Letzteres wurde bei der Studie von Franks (1989) am dritthäufigsten genannt. Wir haben in unserer Studie dieselben drei Hauptsymptome wie Franks (1989) festgestellt, jedoch mit einer anderen Häufigkeitsverteilung.

In unserer Studie hatten 82,8% (n=53/64) der Frauen vor der Studienteilnahme bereits die Diagnose PCO-Syndrom erhalten. Bei 17,2% (n=11/64) Frauen wurde die Diagnose bei der Untersuchung gestellt. Eine Teilnehmerin wurde aus der Untersuchung ausgeschlossen, weil sich nach den Rotterdam-Diagnosekriterien bei ihr kein PCOS diagnostizieren ließ.

In einer großen australischen Studie, in der die Prävalenz des PCOS erstmals nach den Rotterdam-Diagnosekriterien bestimmt werden sollte, hatten 69% der Studienteilnehmerinnen vor der Untersuchung die Diagnose PCOS noch nicht erhalten und 34% der Frauen hatten die Diagnose PCOS erhalten, die jedoch in der Untersuchung nicht bestätigt wurde (March et al., 2010).

Der Unterschied zwischen unserer und der eben genannten australischen Studie ist, dass bei uns nur Patientinnen mit Oligo-/Amenorrhoe oder PCOS in der Diagnose rekrutiert wurden, also ein bereits vorselektiertes Kollektiv angeschrieben wurde, während bei der australischen Studie alle Frauen bestimmter Geburtenjahrgänge angeschrieben wurden. Dies schränkt die Vergleichbarkeit beider Studien erheblich ein. Es zeigen sich jedoch in beiden

Studien deutliche Ungenauigkeiten oder Unsicherheiten in der Diagnosestellung des PCOS.

### Familiäre Häufung von PCOS

In der vorliegenden Studie gaben 18,8% (n=12/64) der Frauen an, dass Familienmitglieder auch PCOS-Symptome hätten, 64,1% (n=41/64) der Frauen waren keine familiären PCOS-Fälle in der Familie bekannt und von 17,2% (n=11/64) der Frauen ist nicht bekannt, ob Familienmitglieder von PCOS betroffen waren.

Franks et al. untersuchten in einer Studie 125 Frauen mit PCOS, 214 Schwestern dieser Probandinnen und 75 Kontrollen mit der Fragestellung, ob die Ovarmorphologie ein Marker für erbliche biochemische Ausprägungen in Familien von Frauen mit PCOS ist (Franks et al., 2008b). 151 dieser 214 Schwestern (70,56%) hatten ein PCOS, 63 (29,42%) hatten kein PCOS. Bei den wichtigsten Beschwerdesymptomen gab es zwischen den Probandinnen und den Schwestern mit PCOS signifikante Unterschiede. Schwestern, die auch PCOS hatten, gaben signifikant weniger Oligomenorrhoe (47% versus 86%), Hirsutismus (45% versus 73%), Akne (24% versus 37%) und Alopezie (6% versus 13%) an als die Probandinnen mit PCOS. Die Androstendion-, Testosteron- und LH-Werte waren bei den Probandinnen und den Schwestern mit PCOS ganz ähnlich und signifikant höher als bei den nicht-betroffenen Schwestern und den Kontrollen. Bei den Probandinnen und den Schwestern mit PCOS waren auch die nüchternen Insulinwerte erhöht im Vergleich zu den Probandinnen, die kein PCOS hatten und den Kontrollen. Die Nüchtern-Glukosewerte waren in allen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die größten Unterschiede zwischen den Probandinnen und den betroffenen Schwestern zeigten sich bei den Parametern BMI und WHR, die bei den Probandinnen signifikant höher waren. Als wichtigstes Ergebnis sahen die Autoren die Übereinstimmung der endokrinen und metabolischen Parameter zwischen den Probandinnen und den betroffenen Schwestern an, die sich trotz Differenzen in der klinischen Ausprägung zeigten. Diese Ergebnisse verdeutlichen das Zusammenspiel zwischen genetischen Faktoren einerseits und Umwelteinflüssen andererseits. Die Häufigkeit von PCOS bei Verwandten ersten Grades von Frauen mit PCOS wurde von Kahsar-Miller et al. (2001) an 78 Müttern und 50 Schwestern von 93 Patientinnen mit PCOS untersucht. 24% der Mütter und 32% der Schwestern waren von PCOS betroffen. Wurden nur prämenopausale PCOS-Patientinnen betrachtet, die keine hormonellen Präparate einnahmen, so



waren 35% der Mütter und 40% der Schwestern betroffen. Es zeigte sich, verglichen mit der Normalbevölkerung, also eine fünf-bis sechsfach erhöhte Rate an PCOS für Verwandte ersten Grades. Eine Studie mit ähnlicher Fragestellung gibt es von Legro et al. (1998a). Dazu wurden 115 Schwestern von PCOS-Patientinnen untersucht. Bei 22% der Schwestern wurde ein PCOS gefunden. Weitere 24% der Schwestern zeigten eine Hyperandrogenämie mit regelmässigen Zyklen.

Mit unseren Ergebnissen sind wir in etwa konform mit den Ergebnissen der Studie von Legro et al. (1998a). Die anderen erwähnten Studien zeigten eine deutlich höhere Prävalenz von PCOS bei Verwandten von Frauen mit PCOS.

Der Vergleich mit anderen Studien ist in unserer Studie einschränkt durch die Art der Datenerhebung. Wir haben in der Anamnese die Teilnehmerinnen gefragt, ob ihnen Symptome in der Verwandtschaft bekannt sind, die sich mit einem PCOS vereinen ließen. Dabei kamen oft sehr vage Antworten. PCOS ist ein Syndrom, das, anders als manche Syndrome anderer Fachdisziplinen, die etwa operativ behandelt werden müssen, häufig dem Umfeld der betroffenen Frauen unentdeckt bleibt. Der Zyklus oder das Behaarungsmuster sind vermutlich selten Gegenstand von Gesprächen zwischen Müttern und Töchtern. Viele Teilnehmerinnen sagten beispielsweise, sie wüssten nur, dass ihre Mutter oder Schwestern einen unerfüllten Kinderwunsch hatten. Aufgrund dieser Ungenauigkeiten in der Anamnese lässt sich vermuten, dass wir längst nicht so viele betroffene Angehörige detektieren konnten, wie in den erwähnten Studien beschrieben, in denen die Angehörigen der Teilnehmerinnen selbst gezielt befragt und anschließend untersucht worden sind. Dennoch zeigt sich bei uns ebenso wie in den oben erwähnten Studien, die sich mit der Erbllichkeit des PCOS beschäftigen, dass es eine erbliche Komponente geben muss, jedoch auch der Einfluss von Umweltfaktoren eine Rolle zu spielen scheint.

#### Alter bei Erstdiagnose

Bei der Frage nach dem Beschwerdebeginn zeigte sich in unserer Untersuchung, dass die Teilnehmerinnen im Mittel mit 19,17 Jahren erste Symptome hatten. Auffallend ist die große Streuweite der Angaben. Die frühesten Symptome traten bei einer Teilnehmerin mit 12 Jahren auf, während der späteste Symptombeginn bei einer Teilnehmerin mit 34 Jahren war. Die durchschnittliche Zeit vom Beginn der ersten Symptome bis zum Erhalt der Erstdiagnose durch einen Arzt betrug

7,13 Jahre. Auch hier gab es intraindividuelle Unterschiede, die von 0 bis 31 Jahren reichten.

In der Literatur lassen sich bislang keine Daten zur Erstdiagnose von PCOS finden. Einige Arbeiten beschäftigen sich jedoch mit PCOS im Jugendalter. Teede et al. (2010) berichten von einem Auftreten des PCOS bereits in der Jugend. In einer Studie von Mortensen et al. (2011) wurden 22 gesunde, asymptomatische jugendliche Mädchen zwischen 11 und 18 Jahren untersucht. Dabei zeigten sich bei 12 Jugendlichen vergrößerte Ovarien, wie sie für polyzystische Ovarien typisch sind. Die Jugendlichen hatten die Menarche zum Zeitpunkt der Untersuchung vor 1,25 bis 3,8 Jahren. Die Autoren vermuteten, dass dies die Zeit ist, in der die Ovarien ihre maximale Größe erreichten und dass 40% der Jugendlichen einen PCOS-Typ zu haben scheinen, der sich subklinisch präsentiert und nicht mit Hyperandrogenämie assoziiert ist (Mortensen et al., 2011). In einer Studie von Codner et al. (2011) wurden 20 Mädchen mit einem durchschnittlichen Alter von 13,8 Jahren untersucht. Alle Mädchen hatten ihre Menarche im Zeitraum von 24 bis 30 Monaten vor der Untersuchung. Dabei zeigten sich bei 40%, 35% und 33,3% der Mädchen in den Follow-up Untersuchungen zwei, drei und vier Jahre nach der Menarche eine PCO-Morphologie. Diese Morphologie der Ovarien war in der Studie jedoch nicht mit einer herabgesetzten ovulatorischen Funktion der Ovarien, nicht mit Hyperandrogenämie und nicht mit metabolischen Störungen assoziiert. Die Autoren folgerten, dass diese PCO-Morphologie eine inkonstante Beobachtung bei jungen, gesunden, postmenarchalen Mädchen sei.

Vergleichende Zeitangaben zur Erstdiagnose bei PCOS lassen sich in der Literatur nicht finden. Die angegebene Literatur zeigt, welche Schwierigkeiten die Diagnose eines PCOS besonders im Jugendalter birgt. Allein durch die Ovarmorphologie lässt sie sich nicht stellen. Dennoch erscheint die lange Latenzphase zwischen ersten Symptomen und Erstdiagnose von durchschnittlich 7,13 Jahren recht lang. Auch wenn Zyklusunregelmäßigkeiten im Jugendalter häufig vorkommen (bei 65% der Jugendlichen entwickelte sich ein Jahr nach ihrer Menarche ein Rhythmus von 10 Zyklen pro Jahr [Legro et al., 2000]) und vermeintliche Zeichen klinischer Hyperandrogenämie oft zu finden sind (über 90% der Jugendlichen im Alter von 18 Jahren haben eine Form der Akne [Cunliffe et al., 1979]), sollten diese Umstände zwar berücksichtigt, aber dennoch eine den Beschwerden angemessene, raschere Diagnosefindung und Beratung angestrebt werden.

## Therapie mit OC

Bei der Anamneseerhebung unseres Kollektivs gaben 78,1% der Teilnehmerinnen an, jemals einen Therapieversuch unternommen zu haben. Bei 76% dieser Frauen kam es darunter zu einer Besserung der Beschwerden.

In der Literatur finden sich verschiedenste Therapieansätze. Da bei unserem Kollektiv das OC als häufigstes Therapeutikum angegeben wurde (in dieser Arbeit nicht ausgewertet), soll die Therapie nur exemplarisch anhand dieses Präparates dargestellt werden.

Ein Ziel der medikamentösen Therapie von Hirsutismus und Akne bei PCOS ist es, Androgenproduktion zu reduzieren und die Androgenbindung an die Rezeptoren der Zielgewebe zu minimieren (Ehrmann, 2005). OC stellen die dominante Therapie für Hirsutismus und Akne bei PCOS dar. Die Gestagen-Komponente unterdrückt LH, wodurch weniger ovarielle Androgenproduktion in den Thekazellen stattfindet. Die Östrogenkomponente steigert die hepatische Produktion des SHBG, wodurch mehr freies, ungebundenes Testosteron gebunden und damit weniger wirksam wird (Ehrmann, 2005). Auch zur Zyklusregulation und Endometrium-Protektion ist ein OC geeignet und wird seit Jahrzehnten erfolgreich angewendet. Unklar ist, ob OC auch für Patientinnen mit metabolischen Effekten eingesetzt werden sollten, beispielsweise für Frauen, die eine bekannte Insulinresistenz haben (Diamanti-Kandarakis et al., 2003). Zur Klärung haben die Autoren zwei Studien, eine erste Nurses Health Study (NHS I) und eine zweite Nurses Health Study (NHS II) betrachtet. Bei der ersten Studie wurden 1976 gesunde Krankenschwestern im Alter von 30-55 Jahre über 12 Jahre nachverfolgt. Zum Zeitpunkt des 12-Jahres Follow-up wurden 2265 Fälle ausgewertet, das Durchschnittsalter der Frauen war 58 Jahre. Die Frauen, die in der Vergangenheit OC einnahmen, hatten ein relatives Risiko von 1,10 für die Entwicklung eines DM Typ II verglichen mit Frauen, die nie OC einnahmen (Rimm et al., 1992). Bei der zweiten Studie wurden gesunde Krankenschwestern im Alter von 25 bis 42 Jahren über vier Jahre untersucht. Die insgesamt 170 Teilnehmerinnen waren durchschnittlich 38 Jahre alt. Das relative Risiko für die Entwicklung eines DM Typ II betrug bei den Frauen, die in der Vergangenheit OC einnahmen 1,2 und bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung OC einnahmen 1,6 im Vergleich zu Frauen, die niemals OC einnahmen. Eine Meta-Analyse von Halperin et al. (2011) untersuchte die Assoziation zwischen kombinierten OC und Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS. Es zeigten sich sowohl hinsichtlich der Nüchtern glukose als auch des Nüchterninsulins und des HOMA-IR keine Assoziationen mit OC-

Einnahme bei Frauen mit PCOS. In weiteren Studien sollten diese Ergebnisse jedoch noch verifiziert werden. In der bereits erwähnten Studie von Carmina et al. (2012), bei der 193 Frauen mit PCOS bezüglich des Langzeitverlauf klinischer- und biochemischer Hyperandrogenämie untersucht wurden, nahmen 148 Frauen über mindestens sechs Monate ein OC ein, 11 Frauen nahmen kein OC. Es wurden zwischen diesen beiden Gruppen keine Unterschiede bei endokrinologischen, ovariellen oder klinischen Parametern gefunden.

Auch unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass die Symptome des PCOS bei einem Großteil der Teilnehmerinnen gut therapierbar sind, zumindest die kutanen Zeichen der Hyperandrogenämie und die Zyklusbeschwerden. Dazu ist ein OC gut geeignet, wie die oben vorgestellte Literatur zeigt. Bei der Therapie des PCOS sollte man nicht vergessen, dass dieses Syndrom viele Facetten hat. Deshalb sollte ein möglichst auf die individuellen Risikoprofile der Frauen abgestimmtes Therapiekonzept erarbeitet werden.

#### **4.2.4 Zyklusanamnese**

Die Auswertung der Zyklusanamnese ergab etwa gleiche durchschnittliche Zykluslängen bei Müttern und kinderlosen Frauen (49,36 Tage versus 48,33 Tage). Im Hinblick auf die Zykluslängen-Änderung zeigte sich, dass sich bei 44% der Mütter der Zyklus innerhalb der letzten 10 Jahre bzw. seit der Geburt ihres ersten Kindes verkürzte. Verglichen dazu verkürzte sich der Zyklus bei 28,2% der kinderlosen Teilnehmerinnen innerhalb der letzten 10 Jahre. Auffallend war, dass sieben Mütter über eine Veränderung ihres Zyklususters von einer Oligomenorrhoe zu einer Eumenorrhoe berichteten. Verglichen dazu berichtete nur eine kinderlose Teilnehmerin von diesem Wechsel des Zyklususters. Auch gaben etwas mehr Mütter als kinderlose Teilnehmerinnen an, zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Eumenorrhoe gehabt zu haben (52% versus 46%). Vor zehn Jahren hingegen hatten weniger Mütter als kinderlose Frauen eine Eumenorrhoe (36% versus 44,4%). Hervorzuheben ist also, dass es fast keine Zyklusmusteränderungen bei kinderlosen Teilnehmerinnen über die letzten 10 Jahre gegeben hatte, während sich bei Müttern der Zyklus nach der Geburt ihres Kindes änderte. Vergleichbare Ergebnisse zur Zyklusanamnese zeigten sich auch bei eigenen Vorarbeiten (Ohnolz et al., 2010a; Ohnolz et al., 2010c) und in der LIPCOS Pilot Study (Hanusch et al., 2010; Ohnolz et al., 2010b).

In einer Untersuchung über die Zyklusveränderungen bei Frauen mit PCOS haben Elting et al. (2000) 346 Teilnehmerinnen mit der Fragestellung untersucht, ob sich

bei Frauen mit PCOS der Zyklus altersbedingt verkürzt. Die Daten des Erstbesuches wurden aus Patientenakten entnommen, der durchschnittlich 12 Jahre zurück lag. Die Teilnehmerinnen waren zu diesem Zeitpunkt im Mittel 26,7 Jahre, zum Zeitpunkt des Follow-up Interviews waren die Teilnehmerinnen im Mittel 38,7 Jahre alt. Nach Ausschluss von 141 Patientinnen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, zeigte sich bei 123 (60%) der 205 auswertbaren Patientinnen ein Zyklus, der kürzer als 6 Wochen war. Die Analysen zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Zykluslänge. Nach Unterteilung in verschiedene Altersgruppen zeigte sich bei den 35-40 jährigen Teilnehmerinnen zu 40% ein regelmässiger Zyklus, während in der Gruppe der 51-55 jährigen Teilnehmerinnen zu 100% ein regelmässiger Zyklus vorhanden war. Als regelmässig wurde ein Zyklus definiert, der kürzer als sechs Wochen ist. Der BMI war in der Gruppe der regelmässig menstruierenden Teilnehmerinnen (24,2) niedriger als in der Gruppe der Teilnehmerinnen mit einem unregelmässigen Zyklus (27,9). Eine Analyse zeigte jedoch, dass der BMI das Verhältnis von Alter und Zykluslänge nicht beeinflusst. Hirsutismus war mit 48% in der Gruppe der regelmässig menstruierenden Frauen seltener als in der Gruppe der unregelmässig menstruierenden Teilnehmerinnen (62,2%). Eine Schwangerschaft trat häufiger in der Gruppe der Teilnehmerinnen mit einem regelmässigem Zyklus (87,7%) ein als in der Gruppe der Frauen, die einen unregelmässigen Zyklus (84,1%) hatten. 144 der 205 Patientinnen berichteten, ihr Zyklusbild hätte sich in den letzten Jahren geändert, wobei 95% den Zyklus als kürzer schilderten. 50 dieser Patientinnen bemerkten, dass sich der Zyklus nach einer Geburt veränderte. Die Autoren vermuteten als Grund für diese Zyklusverkürzung eine neue Balance der Hormone Inhibin B und FSH, die auch durch verstärkten Follikelverlust der Ovarien (im Englischen als „ovarian ageing“ bezeichnet) bedingt sein könnte.

### Follikelcount bei PCOS

In der vorliegenden Studie ermittelte sich ein Follikelcount von 24.

Scheffer et al. (2003) fanden bei Frauen im Alter von 25-34 Jahren einen Follikelcount von 15, bei 35-40 jährigen Frauen einen Follikelcount von 9 und bei Frauen im Alter von 41-46 Jahren einen Follikelcount von 4.

Faddy et al. beschrieben 1992 eine Reduzierung der Follikel-Kohorte als eine Funktion des Alters an einem Modell bei gesunden Frauen. So lässt sich bei Frauen im Alter von 37,5 Jahren etwa eine Anzahl von 25000 Follikeln und im Alter

von 51 Jahren nur noch eine Anzahl von 1000 Follikeln berechnen. In einer Studie von Mellembakken et al. (2011) wurde die Hypothese aufgestellt, dass Frauen mit PCOS eine spätere Fertilitätsreduktion haben als eumenorrhoeische Frauen. Begründet wurde diese Überlegung aufgrund der Tatsache, dass Frauen mit PCOS trotz ovarieller Dysfunktion und Subfertilität einen erhöhten Follikel-Count aufweisen (Homburg et al., 1993). Mellembakken et al. (2011) verglichen dazu den Oozyten-Count und die Geburtenrate während IVF-Behandlungen von 500 Frauen mit PCOS und 500 eumenorrhoeischen Frauen, die aufgrund des Tuben-Faktors infertil waren. Die Frauen waren alle im Alter zwischen 22 und 41 Jahren. Die beiden Kollektive unterschieden sich nicht hinsichtlich der Schwangerschaftsrate und des Schwangerschaft-Outcomes. In der PCOS-Gruppe gab es keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Anzahl entnommener Oozyten. In der Gruppe der eumenorrhoeischen Frauen hingegen war zunehmendes Alter signifikant mit einer reduzierten Anzahl an entnommenen Oozyten assoziiert. Es zeigte sich bei der PCOS-Gruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und der Rate lebend geborener Kinder, wohingegen sich bei der Gruppe der eumenorrhoeischen Frauen mit zunehmendem Alter eine signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit für Lebend-Geburten zeigte. Als mögliche Ursache für diesen stabilen Oozyten-Count bei Frauen mit PCOS führt der Autor auch das Inhibin-B an, das ein Marker der ovariellen Antralfollikel ist (Bili et al., 2001). In Studien wurde eine altersabhängige Reduktion des Inhibin-B bei PCOS-Patientinnen beobachtet (Bili et al., 2001; Elting et al., 2001). Piltonen et al. (2004) fanden hingegen gleich bleibende Inhibin-B Werte bei 42 PCOS-Patientinnen. Inhibin-B hemmt die FSH-Freisetzung, weshalb bei Inhibin-Abfall bedingt durch höhere FSH-Werte mehr und schneller Follikel rekrutiert werden und eine eventuelle Ovulation bei älteren Frauen früher im Zyklus stattfindet, und so auch mehr Ovulationen bei PCOS gefunden wurden (Mellembakken et al., 2011).

#### Laborchemische Hyperandrogenämie

Strowitzki et al. (2010) untersuchten die Korrelation von Zyklusstörungen und dem Grad der endokrinen und metabolischen Störungen, an 45 Frauen mit Hyperandrogenämie und Hirsutismus mit regulären Zyklen und PCOS im Ultraschall, 42 Frauen mit PCOS und Oligomenorrhoe und 31 Frauen mit PCOS und Amenorrhoe. Eumenorrhoeische Patientinnen zeigten in dieser Studie signifikant bessere metabolische Werte (BMI, Nüchterninsulin, HOMA-IR) als

Patientinnen mit Oligo/Amenorrhoe. Die Patientinnen mit hohem BMI hatten tendenziell längere Zyklen. Das Gesamt-Testosteron war bei Patientinnen mit Eumenorrhoe signifikant niedriger als bei Patientinnen mit Oligo- und Amenorrhoe. In dieser Studie waren Frauen mit Oligo/Amenorrhoe signifikant adipöser als eumenorrhoeische Frauen. Die Autoren folgerten, dass Adipositas den Grad der Hyperinsulinämie und folglich auch den Grad der Zyklusstörungen beeinflussen könnte (Strowitzki et al., 2010). In der bereits erwähnten Studie von Carmina et al. (2012), die bei 193 Frauen mit PCOS den Langzeitverlauf klinischer- und biochemischer Hyperandrogenämie untersuchte, stieg nach 20 Jahren die Anzahl der Frauen, die einen ovulatorischen Zyklus hatten, von 52 auf 85. Bei 18 dieser Frauen konnte nach 20 Jahren kein PCOS mehr diagnostiziert werden, weil sich die biochemische und klinische Hyperandrogenämie normalisierten.

In unserer Untersuchung waren Mütter signifikant älter als kinderlose Teilnehmerinnen (siehe Kapitel 4.2.1), somit ist das Kollektiv der Arbeit von Elting et al. (2000) vergleichbar mit unserem Kollektiv, auch wenn die Fragestellungen beider Untersuchungen verschieden sind. Mit 38,7 Jahren ist das Kollektiv von Elting et al. (2000) genauso alt wie die Gruppe der Mütter in unserem Kollektiv (38,24 Jahre). Die Zykluslängenangaben wurden in der oben vorgestellten Studie recht undifferenziert angegeben (größer oder kleiner als 6 Wochen) und auch die Einstufung in einen regelmässigen oder unregelmässigen Zyklus scheint auf diese Einteilung zurückgeführt werden zu können. Wir hingegen haben explizit nach der Länge des Zyklus gefragt und haben daher die durchschnittliche Länge in Tagen angeben können. Verglichen mit der angegebenen Zykluslänge vor 10 Jahren haben wir dann für jede Patientin individuell die Zykluslängenänderung bestimmt. Sicherlich sollte man die absolute Zykluslänge nicht überbewerten. Einerseits differieren die Längen der einzelnen Zyklen gerade bei Patientinnen mit Oligomenorrhoe, andererseits wurden die Werte vor 10 Jahren in unserer Studie anamnestisch erhoben und könnten somit erinnerungsbedingt ungenau sein. Die individuellen Zyklusänderungen stufen wir daher als weitaus wichtiger ein als den Gesamtmittelwert der Zykluslänge. Unser Ergebnis, dass Mütter nach der Geburt ihres Kindes einen kürzeren Zyklus haben, lässt sich durch die Studie von Mellembakken et al. (2011) bestätigen. Dort wurde auch die Tendenz deutlich, dass sich nach der Geburt eines Kindes der Zyklus ändert. Unklar ist nach wie vor, welcher Mechanismus der Zyklusverkürzung zugrunde liegt. Eine Änderung der Inhibin-B Werte ist möglich, jedoch umstritten. Phänomenologisch betrachtet wäre es denkbar, dass sich eine Zyklusregelmässigkeit durch eine regelmässige

zirkadiane Rhythmik einstellt, denn Mütter haben in unserer Studie einen geregelteren Tagesablauf als kinderlose Teilnehmerinnen. Dieser Punkt wird später noch ausführlicher diskutiert.

Die Zunahme von ovulatorischen Zyklen mit dem Alter, wie sie Carmina et al. (2012) entdeckt haben, ist mit unseren Ergebnissen konkordant. Mütter, die signifikant älter als kinderlose Teilnehmerinnen waren, haben häufiger eine Zyklusverkürzung nach der Geburt ihres Kindes angegeben als die jüngeren kinderlosen Teilnehmerinnen in dem korrespondierenden Zeitraum. Den Einfluss von Schwangerschaft und Elternschaft haben Carmina et al. (2012) zwar in Betracht gezogen, aber nicht untersucht.

Die Tendenz, dass Patientinnen mit Eumenorrhoe einen niedrigeren Testosteronwert haben (Strowitzki et al. 2010), haben wir auch bei unseren Patientinnen beobachtet. Bei uns hatten die Patientinnen mit niedrigeren Testosteronwerten jedoch entgegen den Studienergebnissen von Strowitzki et al. (2010) einen höheren BMI. Möglich wäre dabei, dass ein Zusammenhang mit dem signifikant höheren Alter dieser Patientinnen besteht.

Eine Erhöhung der Testosteronwerte bei PCO-Patientinnen mit Oligo- und Amenorrhoe zeigte sich auch in der LIPCOS Pilot Study (Hanusch et al., 2010; Ohnolz et al., 2010b).

#### **4.2.5 Zeichen klinischer Hyperandrogenämie**

35,9% der Teilnehmerinnen hatten Akne und 64,1% der Teilnehmerinnen Hirsutismus. 10 Jahre zuvor waren diese beiden kutanen Zeichen der Hyperandrogenämie weniger häufig ausgeprägt. Nach Aufteilung des Kollektivs in Mütter und kinderlose Teilnehmerinnen konnte bei signifikant weniger Müttern Akne beobachtet werden als bei kinderlosen Teilnehmerinnen. Dieser Unterschied war vor 10 Jahren bzw. vor Geburt des ersten Kindes noch nicht signifikant. Es zeigten mehr Mütter als kinderlose Teilnehmerinnen Ausprägungen von Hirsutismus, sowohl zum heutigen Zeitpunkt als auch vor 10 Jahren.

Die Tendenz zu erhöhter klinischer Hyperandrogenämie bei kinderlosen Frauen im Vergleich zu Müttern zeigte sich auch in der LIPCOS Pilot Study (Hanusch et al., 2010; Ohnolz et al., 2010b), ebenso wie eine größere Häufigkeit von Akne und Hirsutismus bei PCO-Patientinnen, die vor 10 Jahren eine Oligo-Amenorrhoe hatten (siehe Promotionsarbeit von Frau Yume Hanusch).

In der Literatur wird die Häufigkeit von Hirsutismus mit 61-83% bei Amerikanischen und Europäischen Frauen mit PCOS angegeben (Lobo, 1991) und die Häufigkeit



von Akne mit 11-43%. (Goldzieher und Axelrod, 1963; Conway et al., 1989). Bei Frauen ohne PCOS über 25 Jahre kommt Akne zu 10-12% vor (Goodman, 2000; Goulden et al., 1999). Eine Studie von Falsetti et al. (2002) untersuchte die diagnostische Wertigkeit von klinischem Hirsutismus oder Akne bei Patientinnen mit PCOS. Dazu wurden die 248 Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe A zeigte keine androgenen Symptome (38,7%), die Patientinnen der Gruppe B hatten isolierten Hirsutismus (37,9%) und Patientinnen der Gruppe C hatten nur Akne (23,4%). Als Kontrollkollektiv dienten 40 gesunde Frauen. Die Patientinnen aus Gruppe B hatten einen signifikant höheren BMI und eine signifikant höhere Insulinresistenz als Patientinnen aus den Gruppen A und C. Zyklusveränderungen und die sonographische Ovarmorphologie unterschieden sich in den drei Gruppen nicht. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hirsutismus oder Akne und der Ovarmorphologie oder den Zyklusveränderungen. Die Studie von Falsetti et al. (2002) zeigte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von isoliertem Hirsutismus und erhöhtem 17- $\alpha$  Hydroxyprogesteron, Androstendion, freiem Testosteron, DHEAS, Nüchtern-Insulin und IGF-I sowie niedrigerem SHBG. Patientinnen mit isolierter Akne zeigten in dieser Studie erhöhte SHBG-Werte.

Die Häufigkeit von Hirsutismus und Akne in unserem Kollektiv entsprach in etwa den Häufigkeiten, wie sie in der Literatur angegeben sind. Bei der Auswertung unserer Studie haben wir keine Korrelationen berechnet, auch unsere Einteilung differiert von der Einteilung des Kollektivs von Falsetti et al. (2002). Jedoch fand sich entgegen den Ergebnissen von Falsetti et al. (2002) in unserer Studie nicht der Trend, dass Patientinnen mit Hirsutismus erhöhte Testosteronwerte haben.

Bei der bereits erwähnten Studie von Carmina et al. (2012), die 193 PCOS-Patientinnen bezüglich des Langzeitverlaufs klinischer- und biochemischer Zeichen der Hyperandrogenämie über 20 Jahre untersuchte, zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Hüftumfanges und ein Abfall des Testosterons im Verlauf der 20 Jahre. Der LH/FSH-Quotient nahm während dieser 20 Jahre etwas ab, änderte sich jedoch nicht signifikant. Der BMI und das Insulin änderten sich über die Zeit nicht.

Carmina et al. (2012) fanden tendenziell ähnliche Resultate wie wir sie in der vorliegenden Arbeit gefunden haben. Wir haben zwar teilweise zeitlich andere Parameter verfolgt als Carmina et al, dennoch finden sich Parallelen. Die Testosteronwerte waren bei den Müttern, die signifikant älter als kinderlose Frauen waren, niedriger als bei kinderlosen Teilnehmerinnen. Auch bei der Studie von

Carmina et al. zeigte sich die Tendenz von niedrigeren Testosteronwerten bei älteren Patientinnen. Zur Diskussion steht die Frage, ob Schwangerschaft einen Einfluss auf die Hyperandrogenämie bei PCOS hat oder ob diese Verbesserung allein durch das Alter erklärbar ist. Wir haben in unserer Studie an mehreren Parametern gezeigt, dass auch Schwangerschaft einen Einfluss zu haben scheint.

#### **4.2.6 Stressfaktoren und Lebensstil**

14,1% der Teilnehmerinnen des Gesamtkollektivs gaben an, psychische Auffälligkeiten oder –Erkrankungen erlebt zu haben. Nach der Aufteilung des Kollektivs in Mütter und kinderlose Teilnehmerinnen gaben signifikant mehr Mütter als kinderlose Teilnehmerinnen an, ein geregeltes Leben zu haben (92% versus 61,5%). Die Alltagsregelmässigkeit war 10 Jahre zuvor (bzw. vor Geburt des ersten Kindes bei Müttern) in beiden Gruppen nahezu gleich. Bei der Frage nach geregeltem Leben haben wir nach Essgewohnheiten zu etwa den gleichen Tageszeiten, nach regelmässigen Schlafzeiten und nach regelmässig stattfindenden Freizeitaktivitäten, wie etwa Vereinssport oder Singen im Gesangsverein, gefragt. Mütter gaben häufiger als kinderlose Teilnehmerinnen an, sich bewusst zu ernähren. Außerdem rauchten Mütter weniger und machten weniger Sport als kinderlose Teilnehmerinnen. Von den 28,2% der kinderlosen Teilnehmerinnen, deren Zyklus sich in den letzten 10 Jahren verkürzt hat, gaben 90,9% an, einen geregelten Alltagsrythmus zu haben.

In der LIPCOS-Pilot Study wird noch ausführlicher auf die Berufsbelastung von Müttern im Vergleich zu kinderlosen Teilnehmerinnen eingegangen (s. Promotionsarbeit von Frau Yume Hanusch).

Die Studie von Deeks et al. (2010) untersuchte an 22 infertilen und 25 fertilen Frauen mit PCOS den Zusammenhang von Infertilität und Stimmungsänderungen bei Frauen mit PCOS. 73% der Teilnehmerinnen berichteten über Launenhaftigkeit oder Reizbarkeit und 27% berichteten über Ängste und Panikattaken. 33% der Frauen fühlten sich meistens depressiv, 44% berichteten über eine gedrückte Stimmung. 34% hatten jemals eine Depressions-Diagnose und 21% die Diagnose einer Angststörung erhalten. 46% der Teilnehmerinnen gaben an, eine ärztliche Infertilitäts-Diagnose erhalten zu haben. Patientinnen mit dieser Diagnose hatten häufiger eine Depression als fertile Patientinnen (67,7% versus 43,2%). In dieser Studie korrelierten die selbst diagnostizierten Depressionen gut mit den ärztlichen Depressions-Diagnosen.

Die Häufigkeit der psychischen Erkrankungen war in der Studie von Deeks et al. (2010) etwas höher als bei uns. Dies kann mit einem für diese Parameter besser strukturierten Interview mit gezielten Fragen zusammenhängen. Wir haben in unserer Studie keine bestimmten Krankheitsbilder abgefragt, weshalb wir vermutlich weniger präzise Antworten bekommen haben könnten. Dennoch ist es bemerkenswert, mit welcher Häufigkeit psychiatrische oder psychische Diagnosen bei Patientinnen mit PCOS gestellt worden sind.

Eine Studie von Weiss und Bulmer (2011) untersuchte an 12 PCOS-Patientinnen im Alter von 18-23 Jahren die psychosozialen Effekte des PCOS. Diese Teilnehmerinnen hatten tägliche körperliche, soziale und emotionale Herausforderungen zu meistern. Viele Patientinnen sammelten relevante Informationen und suchten nach sozialer Unterstützung. Sie pflegten ihre tägliche Routine, um ihre Gesundheit und ihr Aussehen zu fördern. In dieser Studie wurde deutlich, dass es nötig ist, diesen Patientinnen eine psychosoziale Unterstützung anzubieten, um eine ganzheitliche Behandlung für junge Frauen mit PCOS zu gewährleisten. Auch Himelein et al. (2006) beschreiben vermehrte psychologische Probleme, die sich in reduzierter Lebensqualität, geringerem Selbstwertgefühl, Depression, Essstörungen, verminderter sexueller Zufriedenheit und Ängstlichkeit bei PCOS-Patientinnen äußerten. Guzick et al. (1994) untersuchten in einer randomisiert kontrollierten Studie den Einfluss von Gewichtsabnahmen durch Diät und Verhaltensänderungen auf die Symptome des PCOS bei adipösen Frauen mit PCOS. Es zeigten sich in der Behandlungsgruppe neben der Reduktion des Gewichts auch Verbesserungen des Zyklus, Erhöhungen des SHBG-Wertes sowie Erniedrigungen des freien Testosterons. Auch andere Autoren berichteten von einer Verbesserung des menstruellen Zykluses nach einer multifaktoriellen Lebensstil-Änderung, die sich aus Bewegung, Diät und Verhaltensänderung zusammensetzte (Clark et al., 1995; Clark et al., 1998; Huber-Buchholz et al., 1999). Bei der Studie von Clark et al. (1995) wurden die Teilnehmerinnen über sechs Monate regelmässig durch zwei Spezialisten für Infertilität, einen Psychiater, der in der Adipositas-Behandlung Erfahrung hatte, einen Physiotherapeuten und einen Diätberater alternierend betreut und für weitere 12 Monate nachbeobachtet. 11 der 13 Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe wurden schwanger, fünf von ihnen spontan.

Die dargestellten Studien verdeutlichen die Relevanz, neben den klinischen und biochemischen Symptomen auch die psychologischen Facetten des PCOS mitzubehandeln. Es wird zudem deutlich, dass Lebensstilinterventionen, wie

mäßiger Sport und Bewegung oder Diäten, neben metabolischen Parametern auch das reproduktive Outcome verbessern können. In unserer Studie hat sich dies auch gezeigt, denn Mütter, die mehr Zyklusverkürzungen als kinderlose Frauen in den letzten 10 Jahren hatten, gaben an, sich gesünder zu ernähren als kinderlose Frauen, hatten einen niedrigeren BMI, sowie niedrigere Hüft- und Taillenumfänge. Außerdem rauchten Mütter weniger als kinderlose Frauen, was vor 10 Jahren noch nicht der Fall war. Im Fokus unserer Untersuchungen stand die Frage nach einem geregelten Leben bzw. Alltagsrhythmus bei Müttern nach der Geburt ihres Kindes. Dieser war signifikant höher als bei kinderlosen Teilnehmerinnen. In der Studie von Clark et al. (1995) wurde vermutet, dass auch die regelmässigen psychologischen Gespräche zu den Zyklusverbesserungen und den Steigerungen der Schwangerschaftsraten geführt haben könnten. Ähnlich erklären wir uns die verkürzten Zyklen der Teilnehmerinnen, die Mütter waren. Durch die psychologischen und seelischen Veränderungen, aber auch durch die Umstellung des Tagesrhythmus zu einem regelmässigeren, geordneteren Alltag während der Schwangerschaft und Elternschaft, könnten sich die ovarmorphologischen Parameter bei diesen Frauen verändert haben. Der Alltagsrhythmus verändert sich durch eine Schwangerschaft und vor allem während der Elternschaft zwangsläufig durch die Versorgung des Kindes. Weiter wäre denkbar, dass durch die eingetretene Schwangerschaft sich psychische und seelische Probleme verbessert haben könnten, was sich positiv auf den Zyklus ausgewirkt haben könnte. Auch die Zyklusverkürzung, die bei den kinderlosen Teilnehmerinnen eingetreten ist, wäre mit einem regelmässigeren Alltagsrhythmus erklärbar, denn 90,9% dieser Teilnehmerinnen berichteten von einem geregelten Leben. Diese Arbeit untersuchte erstmals den Einfluss eines geregelten Lebensstils auf den Langzeitverlauf des PCOS. Trotz des relativ kleinen Kollektivs sehen wir diese Ergebnisse als einen Anstoß für weiterführende Untersuchungen an, die sicherlich nötig sind, um die Ergebnisse weiter zu verifizieren.

#### **4.2.7 Teilnehmerinnen mit Schwangerschaft**

Aus dem Gesamtkollektiv gaben 32 Teilnehmerinnen an, jemals schwanger gewesen zu sein. Knapp die Hälfte dieser Frauen hatte anamnestisch einen Frühabort (46,9%).

Sagle et al. (1988) untersuchten 56 Patientinnen, die wiederholte Aborte (mindestens drei) hatten. 82% dieser Frauen hatten PCOS. Verglichen dazu hatten 18% (2/11) der Kontrollen, bei denen es zu keinen Aborten kam, ein PCOS. Balen

et al. (1993) gaben eine Fehlgeburtsrate von 35,8% bei Patientinnen mit PCOS an, verglichen mit 23,6% bei Kontrollen. Bei den Kollektiven beider Studien handelt es sich um Patientinnen, die während eines Krankenhausaufenthaltes rekrutiert wurden. Koivunen et al. (2008) haben alle Frauen, die 1966 in einem Gebiet im nördlichen Finnland geboren wurden, angeschrieben, um bevölkerungsbasiert den Anteil an Frauen mit Oligo-Amenorrhoe und Infertilität zu erfassen. Außerdem wurde die Schwangerschaft- und Abortrate erfragt. 76% der 5608 angeschriebenen Frauen konnten untersucht werden. In 24% von 4535 auswertbaren Untersuchungen berichteten die Frauen von Hirsutismus und/oder Oligo-Amenorrhoe (symptomatische Teilnehmerinnen). Es zeigte sich, dass symptomatische Teilnehmerinnen signifikant mehr an Infertilität litten als nicht-symptomatische Frauen. Das Risiko für spontane Aborte war nicht mit dem PCOS-Typ assoziiert und vergleichbar mit dem Risiko von gesunden Kontrollen (19,3% versus 18,6%). Außerdem hatten Frauen mit Hirsutismus und Oligo-Amenorrhoe die niedrigste Chance, innerhalb eines Jahres schwanger zu werden (Fruchtbarkeitsrate 0,38). Teilnehmerinnen mit Oligo-Amenorrhoe allein hatten auch eine signifikant niedrigere Fruchtbarkeit (Fruchtbarkeitsrate=0,75, während Frauen mit monosymptomatischen Hirsutismus (Fruchtbarkeitsrate 1,27) nicht signifikant unfruchtbarer waren als Kontrollen.

Wir sind mit unseren Ergebnissen in etwa konform mit der Studie von Balen et al. (1993). Zu bedenken ist, dass wir die Abortrate nur anamnestisch erhoben und nicht aus Patientenakten bestimmten. Hierdurch könnte sich die im Vergleich zu der Studie von Balen et al. (1993) leicht erhöhte Rate erklären. Die zu uns und auch Balen et al. (1993) abweichenden Abortraten in der Studie von Koivunen et al. (2008) könnten sich dadurch erklären, dass Koivunen et al. auch Patientinnen mit Hirsutismus und/oder Oligo-Amenorrhoe als „symptomatisch“ ansahen, bei denen sich unter Umständen nach den Rotterdam Kriterien von 2003 gar kein PCOS diagnostizieren ließ. Da jedoch vermutlich mehr Patientinnen als „symptomatisch“ angesehen wurden als bei uns, ist das niedrigere Abortrisiko eventuell durch die Art der Rekrutierung zu erklären. Denn im Gegensatz zu uns und Balen et al. (1993) wurden die Patientinnen nicht aus Ambulanzen und Arztpraxen rekrutiert.

In unserem Kollektiv gaben 18,8% der jemals schwanger gewesenen Teilnehmerinnen an, ein OHSS gehabt zu haben.

Eine Studie von Swanton et al. (2010) untersuchte 78 Frauen mit PCOS und 111 Kontrollen mit unauffälligen Ovarien hinsichtlich des Auftretens eines OHSS nach IVF-Behandlung. Es entwickelten signifikant mehr Patientinnen mit PCOS eine schwere Form des OHSS im Vergleich zu gesunden Kontrollen (15,4% versus 2,7%). Die Lebensraten pro gestarteter IVF-Behandlung waren bei beiden Gruppen nahezu gleich (37% versus 40%).

Wir sind mit unseren Ergebnissen etwa konform mit der Studie von Swanton et al. (2010). In der Promotionsarbeit zur LIPCOS-Pilot-Studie von Frau Yume Hanusch wird näher auf die Schwangerschaftskomplikationen bei PCOS eingegangen (Hanusch et al, 2010; Ohnolz et al., 2010b).

## **4.3 Diskussion der ernährungsmedizinischen Ergebnisse**

### **4.3.1 Physiologie der Insulinresistenz**

Bei der Entwicklung des DM Typ 2 können sowohl bei der Insulin-Sekretion (Beta-Zell-Dysfunktion) als auch bei der Insulinwirkung (Insulinresistenz) Defekte entstehen. Beiden Defekten können genetische (angeborene) Störungen, aber auch erworbene Komponenten zugrunde liegen. Zu den erworbenen Komponenten zählen Alter, Adipositas, Gluko- und Lipotoxizität (Bajaj und DeFronzo 2003; DeFronzo, 1997; Grill, 1990). Der erste Defekt, der bei der Entstehung von DM Typ 2 auffällt, ist ein vermindertes Ansprechen des Körpers auf Insulin. Dies wird durch eine vermehrte Insulinausschüttung der Beta-Zellen des Pankreas kompensiert (Hyperinsulinämie), um die normale Glukosetoleranz aufrecht zu erhalten. Über die Zeit kann die Beta-Zelle die erhöhte Insulin-Produktionsrate nicht mehr länger aufrechterhalten, wenn der Nüchtern-Glukose-Spiegel über 140 mg/dl (7,7 mmol/l) ansteigt. Die Nüchtern-Insulinkonzentration sinkt sukzessive und es entwickelt sich eine verminderte Glukosetoleranz (IGT), die sich zu DM Typ 2 entwickeln kann (DeFronzo, 1988; DeFronzo und Bonadonna, 1992). Es ist wichtig anzumerken, dass das Plasma-Insulin nach Absolut-Werten in diesem Stadium erhöht ist. Die Hyperinsulinämie ist nicht suffizient, um den schweren Grad der Insulin-Resistenz auszugleichen und der relative Mangel an Insulin führt zu einem Diabetes. Nur wenn sich der diabetische Status weiter verschlechtert und die Nüchtern-Plasma-Glukose über 200mg/dl (9,9-11,0 mmol/l) ansteigt, wird die durch gemischte Mahlzeiten und Glukose

stimulierte Insulinantwort geringer. Das Nüchtern-Plasma-Insulin bleibt auch in diesem Stadium erhöht (DeFronzo, 1988; DeFronzo und Bonadonna, 1992).

Studien zeigten, dass eine Hyperinsulinämie, welche sich als Folge der Insulinresistenz entwickelt, die Entwicklung von DM Typ 2 fördert (Saad et al., 1989; Pradhan et al., 2003; Gulli et al., 1992). Die Progression einer Glukoseintoleranz ist mit der Entwicklung einer Insulin-Resistenz assoziiert, wobei die Plasma-Insulin-Konzentration sowohl in der Postabsorptionsphase, als auch in der prandialen Phase erhöht ist. Die Insulinresistenz ist bereits feststellbar, bevor eine gestörte Glukosetoleranz auffällt (Gulli et al., 1992). Die Plasma-Insulin-Konzentration ist deshalb ein weithin akzeptiertes Maß der Insulinresistenz und verschiedene Autoren äußerten den Vorschlag, das metabolische Syndrom in das „Insulinresistenz-Syndrom“ umzubenennen (DeFronzo und Ferrannini, 1991; DeFronzo 2006; Kashyap und DeFronzo 2007). An euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp- und hyperglykämischen Clamp-Studien, die mit 32 nicht adipösen Frauen mit normalem OGTT durchgeführt wurden, zeigte sich, dass erstaunlicherweise etwa 25% der gesunden Glukose toleranten Bevölkerung eine signifikante Insulinresistenz bei Verwendung dieser Messung haben (Diamond et al., 1995). Abhängig von ihrer Insulin-abhängigen Glukose-Aufnahme-Rate während des euglykämischen Insulin Clamps wurden die Teilnehmer in Quartile eingeteilt. Es hat sich gezeigt, dass die Verfügbarkeit von der Gesamt-Körper-Glukose variiert. Außerdem wurde ein hoch signifikantes reziprokes Verhältnis zwischen der Insulin-abhängigen Glukose-Aufnahme während des euglykämischen Insulin Clamps festgestellt, der ein Maß für die Insulin-Sensitivität darstellt, und der Pankreas-Insulin-Sekretion während des hyperglykämischen Clamps. Es hat sich also in dieser Studie gezeigt, dass die normale Glukosetoleranz durch das Gleichgewicht zwischen dem Grad der Insulin-Sensitivität und dem Bedarf an Insulin Sekretion der Beta-Zellen des Pankreas reguliert wird. Eine Verschlechterung der Glukosetoleranz kündigt sich durch die Beta-Zell-Dysfunktion mit keiner weiteren Verschlechterung der Insulinresistenz an den peripheren Geweben an.

Die Plasma-Insulin Antwort des Glukose-Spiegels im Verhältnis zu glykämischen Stimuli und der Schwere der Insulinresistenz untersuchte die San Antonio Metabolism Studie. Dabei wurden 138 Teilnehmer mit normaler Glukosetoleranz, 49 Teilnehmer mit IGT und 201 Teilnehmer mit DM Typ 2 untersucht. Es zeigte sich bei allen drei Gruppen eine progressive Verschlechterung der Beta-Zell-Funktion des Pankreas in Abhängigkeit von der Höhe der jeweiligen 2-Stunden

Plasma-Glukose-Konzentrationen (Gastaldelli et al., 2004). Andere Studien haben gezeigt, dass Teilnehmer, die eine normale Glukosetoleranz haben, aber familiäre Prädisposition für DM Typ 2 aufweisen, eine Hyperinsulinämie und eine herabgesetzte Insulinsensitivität haben (Kashyap et al., 2003). Studienteilnehmer mit einer gestörten Glukosetoleranz sind genauso insulinresistent wie Teilnehmer mit DM Typ 2 (Bajaj et al., 2003; DeFronzo 1997; Grill 1990).

#### **4.3.2 Molekulare Ursachen für Insulinresistenz**

Damit Insulin wirken kann, muss es zunächst in die Zelle gelangen. Dies geschieht über spezifische Insulin-Rezeptoren an der Zelloberfläche (Taniguchi et al., 2006; DeFronzo, 1997). Wenn Insulin an den Rezeptor bindet, werden „Second messengers“ aktiviert, wodurch eine Phosphorylierungs-Dephosphorylierungs-Kaskade ausgelöst wird. Dadurch wird der Glukosetransport (via GLUT 4), die Glukose-Phosphorylierung (via Hexokinase II), die Glykogen-Synthase (kontrolliert die Glykogensynthese) sowie die Phosphofruktokinase und die Pyruvat-Dehydrogenase, die die Glykolyse und Glukose-Oxidation regulieren, stimuliert (White et al., 1988). Insulin bindet im Muskel an seinen Rezeptor (Taniguchi et al., 2006; White et al., 1988), wodurch eine Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 stattfindet. IRS-1 ist ein Insulinrezeptor-Substrat und vermittelt den Insulin-Effekt auf den Glukosemetabolismus. In der Leber wird der Effekt von Insulin auf den Glukosemetabolismus durch die IRS-2 Phosphorylierung reguliert. IRS-1 aktiviert eine Phosphoinositid-3-Kinase (PI3-Kinase) (Sun et al., 1992), 3' Phosphorylierung von PI, PI-4 Phosphat und PI-4,5 Diphosphat. Außerdem steigert IRS-1 den Glukosetransport und die Glykogensynthese (Ruderman et al., 1990; Brady et al., 1997; Dent et al., 1990). PI-Kinase kann durch Inhibitoren gehemmt werden, was dann zu einer Hemmung des Glukosetransportes (Brady et al., 1997), der Hexokinase II (Osawa et al., 1996) und der Glykogensynthese führt (Cross et al., 1994).

Insulin aktiviert die Stickstoffmonoxid-Synthase und spielt damit eine wichtige Rolle bei der Stickstoffmonoxid-Produktion (Steinberg et al., 1994; Zeng et al., 2000; Montagnani et al., 2001). Stickstoffmonoxid ist ein Vasodilatator und besitzt anti-atherogene Eigenschaften (Steinberg et al., 1994). Durch einen Mangel an Stickstoffmonoxid werden verschiedene Signalwege, die in die Atherogenese involviert sind, aktiviert (Naruse et al., 1994; Brunner et al., 2005). Ein Defekt im Insulinsignalweg verschlechtert also nicht nur die Glukoseaufnahme, sondern kann auch zu Bluthochdruck und beschleunigter Atherosklerose führen. Denn Insulin ist



ein potenter Wachstumsfaktor (DeFronzo und Ferrannini, 1991; King et al., 1985; Sasaoka et al., 1996; Tokudome et al., 2004; Coletta et al., 2008). Die wachstumsfördernden Eigenschaften werden über den mitogen-activated protein (MAP) Kinase Weg reguliert (Wang et al., 2004). Wenn Insulin an den Rezeptor bindet, kommt es zur Interaktion zwischen IRS-1 und Src homology collagen (SHC), woraufhin die extracellular regulated kinase (ERK) aktiviert wird (Taniguchi CM et al., 2006; Cusi et al., 2000). Die ERK transloziert in den Zellkern und katalysiert die Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren, die Zellwachstum fördern sowie Zellproliferation und Zelldifferenzierung (Taniguchi CM et al., 2006). Bei der Entwicklung von Atherogenese spielt dieser Signaltransduktionsweg deshalb eine entscheidende Rolle. Eine Blockade des MAP-Kinase Signalweges verhindert die Stimulation der Wachstumsfaktoren, hat aber keinen Einfluss auf die metabolischen Effekte des Insulins (Jiang et al., 1999; Lazer et al., 1995). Durch eine Insulinresistenz im PI3-Kinase-Signalweg mit intaktem MAP Kinase Signalweg werden verschiedenste entzündungsauslösende Signalwege aktiviert. So zum Beispiel inhibitor  $\kappa\text{B}$  (IKB)/nuclear factor  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) (Yuan et al., 2001) und die c-Jun N-terminal Kinase (Hirosumi et al., 2002), die auch ein Grund für eine Insulinresistenz sind. Eine physiologisch länger anhaltende Insulinresistenz aktiviert verschiedene Gene, die in eine Entzündungsreaktion involviert sind (Coletta et al., 2008).

Bei Patienten mit DM Typ 2 bindet Insulin schlechter an Monozyten und Adipozyten (Lönroth et al., 1983; De Fronzo, 1997; Bajaj et al., 2003). Die Insulinbindung an lösliche Insulinrezeptoren in Muskel- und Leberzellen ist bei adipösen, normal Glukose-toleranten Patienten und schlanken Patienten mit DM Typ 2 normal (Caro et al., 1987). Bei normalgewichtigen und adipösen Patienten mit DM ist die Aktivität der Insulin-stimmulierten Insulin Rezeptor Tyrosin Kinase reduziert. Dies kann man nicht mit einer verminderten Anzahl an Insulinrezeptoren erklären (Nyomba et al., 1990). Der Defekt in der Insulin Rezeptor Tyrosin Kinase scheint erworben zu sein, denn durch eine Gewichtsabnahme mit Normalisierung der Nüchtern-Plasmaglukose korrigiert sich der Defekt (Freidenberg et al., 1988). In Skelettmuskeln schlanker Patienten, die eine normale Glukosetoleranz haben, führt eine physiologische Hyperinsulinämie zu einer Erhöhung der Insulinrezeptoren und der IRS-1 Tyrosin Phosphorylierung von 150% auf 200% (Cusi et al., 2000; Pratipanawatr et al., 2001). Bei adipösen Patienten ohne DM ist die Aktivität dieser Insulinsignalwege im Muskel reduziert und bei Patienten mit DM Typ 2 hat Insulin gar keinen signifikanten stimulierenden Effekt (Cusi et al., 2000).

Außerdem ist bei adipösen Patienten, die keinen DM haben, sowie bei Patienten mit DM die Interaktion zwischen PI-3 Kinase und IRS-1/IRS-2 reduziert (Cusi et al., 2000).

### **4.3.3 Glukose-, Insulin-, und C-Peptid-Werte**

#### Glukose und Insulin

Bei unserer Untersuchung willigten 40 (62,5%) der insgesamt 64 Teilnehmerinnen ein, eine standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit und die Bestimmung von basalen und postprandialen Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Werten über 180 Minuten zu erhalten. Zusätzlich wurde eine PCOS-Patientin aus dem Institut für Ernährungsmedizin untersucht. Die Ergebnisse der 41 Teilnehmerinnen wurden mit 68 BMI- und altersgematchten eumenorrhoeischen Kontroll-Patientinnen ohne PCOS verglichen.

Glukosetoleranz bei Patientinnen mit PCOS wurde erstmals 1987 systematisch untersucht (Dunaif et al., 1987 und Dunaif et al., 1997). Es wurden jeweils adipöse und schlanke Patientinnen mit PCOS mit adipösen und schlanken ovulatorisch hyperandrogenen Patientinnen und mit alters- und gewichtsgematchten Kontrollen verglichen. Nach Gabe von 40g/m<sup>2</sup> Glukose oral zeigte sich über eine Zeit von 120 Minuten, dass bei den adipösen PCOS-Patientinnen die Insulinwerte signifikant erhöht waren im Vergleich zu den adipösen ovulatorisch hyperandrogenen Patientinnen und den Kontrollen. Auch in der Gruppe der schlanken Patientinnen hatten die PCOS-Patientinnen signifikant erhöhte Insulinwerte im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Die Glukosewerte waren nur bei den adipösen PCOS-Patientinnen ab 30 Minuten nach der Glukosegabe signifikant erhöht. Die Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen war, dass die Hyperinsulinämie ein Merkmal des PCOS ist und nicht von der Hyperandrogenämie abhängt.

Bei unserer Untersuchung waren die Glukosewerte bereits nüchtern signifikant erhöht und blieben auch in der postprandiale Phase signifikant erhöht. Bemerkenswert ist, dass die Glukosewerte in den Studien von Dunaif et al. auf etwa 150 mg/dl bei den adipösen Patientinnen mit PCOS und auf etwa 125 mg/dl bei den Kontrollen anstiegen. Bei uns hingegen stiegen die Glukosewerte auf 109 mg/dl bei den Patientinnen mit PCOS (PCOS) und auf 101 mg/dl bei den Kontrollen an. Dies könnte sich mit der niedrigeren Glukosegabe bei unserer

Studie erklären lassen, denn bei einer Glukosegabe von 40g/m<sup>2</sup>, haben die meisten Patientinnen vermutlich über 60g Glukose erhalten, während bei unserer Studie nur 42g Kohlenhydrate verabreicht wurden.

Die Insulinwerte bei den PCOS-Patientinnen waren im Vergleich zu den Studien von Dunaif et al. bei uns nicht signifikant erhöht. Der OGTT zeigte aufgrund des erhöhten Glukose-Loads im Vergleich zu der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten standardisierten kohlenhydratreichen Testmahlzeit einen stärkeren Effekt bezüglich des Insulinanstieges. Zur Interpretation der Ergebnisse ist dies hilfreich. Jedoch hat die Testmahlzeit eine höhere Alltagsrelevanz, denn eine Mahlzeit, bestehend aus einem Brötchen mit Marmelade und Butter, nehmen die meisten Patienten im Gegensatz zu einem Getränk mit 75g Glukose alltäglich zu sich.

Ähnliche Resultate wie die Arbeit von Dunaif et al. erbrachte eine Studie von Legro et al. (1998b) bei der Untersuchung von 40 Frauen mit PCOS und 15 alters- und gewichtsgematchten Kontrollen. Die Frauen mit PCOS waren durchschnittlich 26,9 Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von 39kg/m<sup>2</sup>. Die basalen Glukosewerte unterschieden sich nicht in beiden Gruppen (90 versus 86 mg/dl). Die basalen Insulinwerte waren bei Frauen mit PCOS signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollen (27 versus 13,3 µU/ml).

Die basalen Glukosewerte bei Legro et al. lassen sich in etwa mit den Werten unserer Studie vergleichen (92,88 [PCOS] vs. 85,07 mg/dl [K]). Die basalen Insulinwerte hingegen sind in unserer Studie deutlich niedriger als bei der Studie von Dunaif et al. (2,80 [PCOS] versus 2,05 µU/ml [K]). Diese Diskrepanz bei den basalen Insulinwerten könnte sich durch den deutlich höheren BMI der Studienteilnehmerinnen von Dunaif et al. im Vergleich zu unserer Studie erklären.

Vrbíková et al. (2004) verglichen die Insulinresistenz zwischen schlanken und adipösen Frauen mit PCOS. Dazu wurden 53 schlanke (BMI 21,5kg/m<sup>2</sup>) und 30 adipöse (BMI 29,6kg/m<sup>2</sup>) Frauen mit PCOS und 15 Kontrollen (BMI 21,6kg/m<sup>2</sup>) unter Anwendung der euglykämischen hyperinsulinämischen Clampmethode miteinander verglichen. Es zeigten sich verglichen mit Kontrollen sowohl signifikant erhöhte basale Glukosewerte als auch signifikant erhöhte basale Insulinwerte bei schlanken- und adipösen PCOS-Patientinnen. Adipöse PCOS-Patientinnen wiesen eine signifikant größere Insulinresistenz als Kontrollen auf, gemessen an der Menge Glukose, die über eine Infusion zugefügt werden musste, um einen

bestimmten Blutglukosespiegel aufrecht zu erhalten und an dem insulin sensitivity index (ISI). Schlanke PCOS-Patientinnen zeigten keinen signifikanten Unterschied bei der Insulinresistenz im Vergleich zu Kontrollen, gemessen an den eben aufgeführten Parametern. Die Autoren fanden keine stärkere Insulinresistenz bei schlanken PCOS-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen, aber eine Insulinhypersekretion sei auch bei schlanken Patientinnen mit PCOS vorhanden gewesen.

Eine indische Fall-Kontroll-Studie von Kulshreshtha et al. (2008) untersuchte bei 285 Patientinnen mit PCOS und bei 27 schlanken Kontrollen (K) ohne Diabetes in der familiären Vorgeschichte Glukose- und Insulinwerte nach Gabe eines OGTT. 62% der PCOS-Patientinnen hatten eine normale Glukosetoleranz (NGT), 14% eine „impaired fasting glucose“ (IFG), 17% hatten IGT und 7% DM Typ 2. In dieser Studie zeigt sich, dass bei den PCOS-Patientinnen mit einer NGT die Glukosewerte im Vergleich zu den Werten der Kontrollen nicht signifikant erhöht waren (Glu 0h:  $84,8 \pm 10,9$  mg/dl [NGT] versus  $88,2 \pm 7,2$  [K]; Glu 1h:  $116,9 \pm 26,2$  mg/dl [NGT] versus  $115,5 \pm 27,5$  [K]; Glu 2h:  $102,0 \pm 18,2$  mg/dl [NGT] versus  $91,8 \pm 20,5$  [K]). Die basalen und postprandialen Insulinwerte waren signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollen (Ins 0h:  $5,8 \pm 1,1$  [NGT] versus  $15,0 \pm 15,4$  mIU/l [K]; Ins 1h:  $32,7 \pm 26,5$  [NGT] versus  $98,8 \pm 81,8$  mIU/l [K]; Ins 2 h:  $14,6 \pm 9,6$  [NGT] versus  $62,9 \pm 49,3$  mIU/l [K]). Auch HOMA-IR war signifikant erhöht bei den PCOS-Patientinnen mit einer normalen Glukosetoleranz ( $1,2 \pm 0,2$  [NGT] versus  $3,1 \pm 3,0$  [K]).

Da der Großteil unserer PCOS-Patientinnen definitionsgemäß eine normale Glukosetoleranz hat, lassen sich ein Teil unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen der Patienten mit normaler Glukosetoleranz und den Kontrollen aus der Studie von Kulshreshtha et al. vergleichen. Die PCOS-Patientinnen sind vom BMI her mit den Patienten aus der indischen Studie vergleichbar ( $25,68 \pm 6,31$  [LIPCOS] versus  $26,5 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup> [Kulshreshtha et al., 2008]), allerdings waren unsere Patientinnen deutlich älter ( $34,77 \pm 9,49$  [LIPCOS] versus  $22,6 \pm 5,6$  Jahre [Kulshreshtha et al.]). Die Kontrollen waren in der indischen Studie nicht BMI- und altersgematched wie bei LIPCOS, deshalb sind diese Parameter deutlich unterschiedlich (BMI  $25,06 \pm 5,38$  [LIPCOS] versus  $19,7 \pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup> [Kulshreshtha et al.] und Alter  $34,77 \pm 9,49$  [LIPCOS] versus  $22,8 \pm 4,5$  Jahre [Kulshreshtha et al.]). Zunächst lässt sich feststellen, dass in der indischen Studie weniger PCOS-Patientinnen definitionsgemäß eine IFG hatten als bei LIPCOS (14% versus 19,51%). Bezüglich

der Glukose- und Insulinwerte zeigten sich der indischen Studie andere Tendenzen als hier. Während in der indischen Studie die Glukosewerte in beiden Gruppen nahezu identisch waren, sind in der vorliegenden Arbeit die Glukosewerte bei den PCOS-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht. Der basale Glukosewert ist bei den PCOS-Patientinnen mit NGT in der Studie von Kulshreshtha et al. (2008) sogar niedriger als bei den Kontrollen. Die Glukosewerte der PCOS-Patientinnen mit IFG sind allerdings ähnlich wie bei LIPCOS ebenfalls signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollen (Glu 0h:  $108,3 \pm 5,9$  mg/dl; Glu 1h:  $143,3 \pm 29,7$  mg/dl; Glu 2h:  $110,6 \pm 22,5$  mg/dl). Diese Werte lassen sich aber nur sehr eingeschränkt miteinander vergleichen, denn allein schon der basale Glukosewert zeigt, dass es sich hier um ein Kollektiv mit IGT handelt ( $108,3$  mg/dl [Kulshreshtha et al.];  $92,88$  mg/dl [LIPCOS]). Entsprechend waren alle postprandialen Glukosewerte deutlich höher als bei LIPCOS. Die Insulinwerte hingegen sind in der indischen Studie signifikant unterschiedlich zwischen den PCOS-Patientinnen und den Kontrollen und in unserer Untersuchung gibt es zwischen beiden Gruppen diesbezüglich keinen Unterschied. Auffallend ist zunächst, dass die basalen Insulinwerte in der vorliegenden Studie sowohl bei den Patientinnen mit PCOS, als auch bei den Kontrollen deutlich niedriger waren ( $2,80 \pm 3,66$  [PCOS] und  $2,05 \pm 2,87$   $\mu$ U/ml [K in LIPCOS] versus  $5,8 \pm 1,1$  [PCOS] versus  $15,0 \pm 15,4$  mIU/l [K bei Kulshreshtha et al.]). Da die BMI-Werte der beiden PCOS-Kollektive vergleichbar waren, muss ein anderer Grund in Erwägung gezogen werden. Eine mögliche Ursache für diese unterschiedlichen Insulinwerte könnte der ethnische Unterschied zwischen beiden Patientinnen-Kollektiven sein. Diesen möglichen ethnischen Unterschied zu verifizieren war Ziel einer Studie von Mohan et al. (1986), die die Insulinantworten bei Indern und Europäern mit DM Typ 2 und Kontrollen vergleicht. Es fiel auf, dass sowohl bei den indischen Patienten mit DM Typ 2, als auch bei den indischen Kontrollen der basale Insulinwert signifikant erhöht war. Auch die Insulinantwort auf den Glukoseload war in beiden indischen Patientengruppen signifikant größer als bei den europäischen Patienten. Die Autoren folgerten, dass ethnische Unterschiede zu den unterschiedlichen Werten in der Kontrollgruppe beigetragen haben könnten.

Ein weiterer Grund für die erhöhten postprandialen Insulinantworten bei den indischen Patientinnen, könnte die Verwendung des OGTT in der Arbeit von Kulshreshtha et al. (2008) sein, wodurch es durch den höheren Glukoseload zu einer höheren Insulinausschüttung gekommen sein könnte. Eine Diskrepanz zwischen der Studie von Kulshreshtha et al. und der LIPCOS Studie lässt sich auch

bei den HOMA-IR-Werten feststellen: Während sich in unserer Studie diese Werte in beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden, war der HOMA-IR Wert in der Studie von Kulshreshtha et al. bei den Patientinnen mit normaler Glukosetoleranz signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollen. Auch hier waren die Werte in LIPCOS sowohl absolut gesehen bei den Patientinnen mit PCOS, als auch bei den Kontrollen deutlich niedriger ( $0,67 \pm 0,95$  [PCOS] und  $0,45 \pm 0,66$  [K in LIPCOS] versus  $1,2 \pm 0,2$  [NGT] und  $3,1 \pm 3,0$  [K bei Kulshreshtha et al.]).

In einer Studie von Karakas et al. (2010) wurde 143 Frauen mit PCOS verschiedener Nationalitäten jeweils ein OGTT verabreicht, um die Änderungen der Plasma-Glukose und des Insulins zu untersuchen. Es wurden bei 32% der Teilnehmerinnen Auffälligkeiten bezüglich der Glukosetoleranz gefunden. IFG hatten 11%, 7% hatten IGT und 68% hatten eine normale Glukosetoleranz. Patientinnen mit IFG waren adipöser als Patientinnen mit normaler Glukosetoleranz ( $38,7$  versus  $32,9$   $\text{kg/m}^2$ ). Neben erhöhten Nüchtern-Glukosewerten hatten Patientinnen mit IFG auch signifikant erhöhte basale Insulinwerte.

Eine chinesische Studie von Li et al. (2012) untersuchte 76 Patientinnen mit PCOS und 20 altergematchte Kontrollen. Nach Durchführung eines euglykämischen hyperinsulinämischen Clamps wurde die Insulinsensitivität und die Beta-Zell Funktion untersucht. Es zeigte sich verglichen mit Kontrollen eine vergleichbare Beta-Zell Funktion und eine signifikant niedrigere Insulinsensitivität bei normalgewichtigen PCOS-Patientinnen mit einer normalen Glukoseregulation. Diese Subgruppe hat also eine Insulinresistenz aber keine Beeinträchtigung der Beta-Zell Funktion. Daraus folgerten die Autoren, dass die Insulinresistenz möglicherweise ein „intrinsic factor“ sein könnte, bevor die Beta-Zell Funktion beeinträchtigt wird.

### HOMA-IR

HOMA-IR ist eine in 1985 eingeführte und inzwischen in Deutschland weit verbreitete Methode um quantitativ die Insulinresistenz und den Beta-Zell-Mangel zu erfassen (Matthews et al., 1985).

Lankarani et al. (2009) untersuchten 55 Frauen mit PCOS und 59 Kontrollen mit dem Hauptziel, HOMA-Werte zwischen PCOS-Patientinnen und Kontrollen zu vergleichen. Bei den Probandinnen handelte es sich eher um junge und schlanke

Frauen, wobei die Frauen mit PCOS etwas jünger waren und einen signifikant höheren BMI hatten als die Kontrollen (Alter 23,75 [PCOS] versus 24,49 Jahre [K] und BMI 24,93 [PCOS] versus 21,56 kg/m<sup>2</sup> [K]). Die Nüchtern-Glukose, Insulin- und C-Peptid Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Die Prävalenz für IFG war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen Frauen mit PCOS und Kontrollen (5,5 versus 6,8%). Ebenso gab es bei den HOMA-Werten (2,94 versus 2,98) keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen mit PCOS und Kontrollen.

Den Unterschied zwischen schlanken und adipösen PCOS-Patientinnen und schlanken und adipösen Kontrollen untersuchten Robinson et al. (1996). Es wurden bei allen vier Gruppen gleiche Nüchtern-Glukosewerte festgestellt, aber die AUC nach einem OGTT war signifikant größer bei schlanken (35,2) und adipösen (37,8 mmol/l/3 h) PCOS-Patientinnen als bei schlanken (32,4 mmol/l/3 h) und adipösen (34,7 mmol/l/3h) Kontrollen. Außerdem war die Insulinsensitivität in der Gruppe der adipösen Frauen mit PCOS signifikant erniedrigt.

Nach Umrechnung der AUC-Werte in mg/dl, um sie mit der LIPCOS-Studie vergleichbar zu machen, zeigt sich, dass in unserer Studie die AUC Werte für Glukose sowohl bei den PCOS-Patientinnen als auch bei den Kontrollen höher waren als bei Robinson et al. (1996). Verglichen wurden die Werte von den adipösen Frauen mit PCOS und den adipösen Kontrollen (1005,07 [LIPCOS] und 1127,65 mg/dl\*180min [K] versus 681 [Robinson et al.] und 625,16 mg/dl/3h [K]).

### C-Peptid

Das aus 31 Aminosäuren bestehende C-Peptid verbindet als Polypeptid die beiden Ketten des Proinsulins und wird bei der Umwandlung zum Insulin enzymatisch abgespalten. Zusammen mit Insulin wird C-Peptid vom Pankreas ins Blut abgegeben und kann als diabetologischer Parameter gemessen werden (Oyer et al., 1971).

Bislang gibt es wenige Studien, die bei der Untersuchung diabetologischer Parameter bei PCOS das C-Peptid mit einschlossen. In unserer Untersuchung waren sowohl die basalen, als auch die postprandialen C-Peptidwerte bei den PCOS-Patientinnen signifikant höher als bei den Kontrollen (0min: 0,64 [LIPCOS] versus 0,52 pmol/l [K]; 60min: 2,02 [LIPCOS] versus 1,62 pmol/l [K]; 120min: 1,55 versus 1,21 pmol/l [K]; 180min: 1,55 [PCOS] versus 1,21 pmol/l [K]).

Eine Arbeit von Maciejewska-Jeske et al. (2010) untersucht bei 5 übergewichtigen (27,2 Jahre, BMI 27,3 kg/m<sup>2</sup>) und 60 adipösen Patientinnen mit PCOS (26,2 Jahre,

BMI 35 kg/m<sup>2</sup>) basale Glukose- und C-Peptidwerte und vergleicht diese mit 10 Kontrollen (28,8 Jahre, BMI 21,2 kg/m<sup>2</sup>). In der Gruppe der übergewichtigen Frauen mit PCOS war die C-Peptid Konzentration etwas höher als bei den adipösen Frauen mit PCOS (1,39 und 1,31 nmol/l), aber niedriger als bei den Kontrollen (1,62 nmol/l). In der Kontrollgruppe korrelierte die C-Peptid Konzentration negativ mit dem Glukosespiegel ( $R=-0,71$ ;  $p<0,05$ ) und in der Gruppe der übergewichtigen Frauen mit PCOS zeigte sich eine positive Korrelation zwischen diesen beiden Werten ( $R=0,90$ ;  $p<0,05$ ). Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, dass C-Peptid Werte von übergewichtigen und adipösen Frauen mit PCOS mit den Werten gesunder junger Frauen vergleichbar seien. Die absoluten Werte der Studie von Maciejewska-Jeske et al. (2010) lassen sich vermutlich aufgrund Verwendung verschiedener Assays und Standardkurven nicht mit den Ergebnissen der LIPCOS-Studie vergleichen. Anhand der relativen Unterschiede zeigt sich jedoch der Trend, dass hohe Glukosewerte mit hohen C-Peptidwerten bei Patientinnen mit PCOS assoziiert sind.

### HbA1c

Ein bislang nicht diskutierter Parameter ist das HbA1c. Dies ist ein weit verbreiteter Marker, um eine chronische Glykämie zu überwachen. Er bildet die durchschnittlichen Blutglukosewerte der letzten zwei bis drei Monate ab (American Diabetes Association, 2011). Der Vorteil von HbA1c ist die hohe Reproduzierbarkeit im Vergleich zu den Nüchtern-Glukose-Werten. Außerdem muss HbA1c nicht nach einer Nüchternphase bestimmt werden (American Diabetes Association, 2011). Die Verwendung von HbA1c anstatt des OGTT umgeht das Problem der Tagesschwankungen der Glukosewerte. Von einem internationalen Expertenkomitee, dem Mitglieder der „European Association for the Study of Diabetes“, der „International Diabetes Federation“ und der „American Diabetes Association“ angehörten, wurde ein HbA1c-Grenzwert von  $\geq 6,5\%$  bei asymptomatischen Patienten für die Diagnosestellung des DM Typ 2 festgelegt. Bei einem HbA1c-Wert zwischen 6% und 6,5% sollte eine weitere Abklärung mittels OGTT veranlasst werden und bei einem HbA1c-Wert  $<6\%$  sollten keine weiteren Tests mehr erfolgen (American Diabetes Association, 2011). Erhöhte HbA1c-Werte werden als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Erwachsenen ohne DM angesehen (Selvin et al., 2010).



Eine Arbeit von Magnussen et al. (2011) untersuchte an 208 prämenopausalen Frauen mit PCOS die Aussagekraft des HbA1c bei der Diagnosefindung des DM. Erhöhte HbA1c-Werte waren bei dieser Untersuchung mit höherem Alter, BMI und HOMA sowie mit höheren Glu0- und Glu120-Werten im OGTT assoziiert. Die Sensitivität und Spezifität von HbA1c für die Diagnose von DM war 35% und 99% verglichen mit der Diagnose, die durch den OGTT gestellt wurde. Alle Patientinnen, bei denen ein DM Typ 2 diagnostiziert wurde, hatten einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Patientinnen, bei denen IGT diagnostiziert wurde, hatten alle ein HbA1c von < 6,5%. Wenn ein pathologischer OGTT definiert ist als ein Ergebnis, das ein IGT oder DM Typ 2 ergibt, so sinkt die Sensitivität des HbA1c > 6,5% als prognostischer Marker auf 13%. Es zeigt sich, dass HbA1c ein schlechter Marker für Patienten ist, die ein Risiko für DM Typ 2 haben, jedoch eine gute Spezifität besitzt. Deshalb sollten prospektive Langzeitstudien durchgeführt werden zur Klärung, ob HbA1c den Glukosewerten als kardiovaskulärer Risikofaktor überlegen ist (Magnussen et al., 2011). Die geringe Empfindlichkeit des HbA1c zur Detektierung eines DM Typ 2 könnte sich durch die Ungenauigkeit der Glukosemessungen erklären, denn Selvin et al. (2011) haben herausgefunden, dass die Genauigkeit des HbA1c bei zweimaliger Glukosemessung deutlich zunimmt.

Mehrere Studien haben ebenso wie wir signifikant erhöhte Glukosewerte bei Patientinnen mit PCOS im Vergleich zu gewichts- und altersgematchten Kontrollen gefunden. Erhöhte Insulinwerte, wie sie in einigen Studien bei Patientinnen mit PCOS gefunden wurden, konnten wir in unserer Studie nicht aufweisen. Jedoch haben wir signifikant erhöhte basale und postprandiale C-Peptid- und HbA1c-Werte bei Patientinnen mit PCOS im Vergleich zu Kontrollen gefunden.

Soweit uns bekannt ist, wurden in der LIPCOS-Studie erstmals bei Patientinnen mit PCOS sowohl Glukose, Insulin und C-Peptid als auch HbA1c nicht nur basal, sondern auch postprandial über einen dreistündigen Verlauf beobachtet.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass Patientinnen mit PCOS auch unter Gabe einer standardisierten Testmahlzeit eine größere nüchterne Insulinresistenz als Kontrollen hatten. Diese Insulinresistenz nahm postprandial trotz höher stimulierten C-Peptid-Werten im Vergleich nicht weiter zu. Dies könnte auf einen Mechanismus hinweisen, der mit einer erhöhten hepatischen Clearance bei PCOS-Patientinnen verbunden ist (Stassek et al., 2010; Ohnolz et al., 2010a; Ohnolz et al., 2010c).

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von Schwangerschaft und Elternschaft auf den Langzeitverlauf des PCO-Syndroms. Dazu wurden in einer longitudinalen Vergleichsstudie 64 Frauen im Alter von durchschnittlich 33,63 (20-52) Jahren mit größtenteils bereits diagnostiziertem PCOS befragt und sonographisch sowie labormedizinisch untersucht. Zur Auswertung wurde das Gesamtkollektiv in Mütter (n=25; Durchschnittsalter 38,24 Jahre) vs. kinderlose Teilnehmerinnen (n=39; Durchschnittsalter 30,67 Jahre) aufgeteilt und miteinander verglichen.

Bei den Müttern konnten im Vergleich zu den kinderlosen Teilnehmerinnen ein niedrigerer LH/FSH Quotient sowie niedrigere Testosteron- und DHEAS-Werte nachgewiesen werden. Zur differenzierten Erfassung der Ovarmorphologie wurde der funktionelle Ovarscore bestimmt (Geisthövel et al., 2005). Dazu wird anhand des maximalen Ovardurchmessers, der Anzahl der Follikel < 10 mm und der zentralen Echodensität jeweils für das rechte und das linke Ovar eine Punktzahl vergeben (Score). Diese drei Einzelscores werden zu einem Gesamtscore (Ovarscore) addiert. Der Ovarscore war bei Müttern niedriger als bei kinderlosen Frauen (rechts: +0,7 [ $\pm$ 1,3], n=23 versus +1,5 [ $\pm$ 0,7], n=35, p=0,004; links: +0,9 [ $\pm$ 1,2], n=23 versus +1,3 [ $\pm$ 0,9], n=35, p=0,226).

Mütter gaben eine Tendenz zur spontanen Normalisierung verlängerter Zyklen nach Geburt ihres Kindes an. Der Zyklus verkürzte sich innerhalb der letzten 10 Jahre bzw. nach Geburt ihres Kindes zeitlich mehr als bei den kinderlosen Frauen (von 57 Tagen vor 10 Jahren auf 49 Tage heute bei den Müttern versus 52 Tage vor 10 Jahren auf 48 Tage heute bei den kinderlosen Teilnehmerinnen). Außerdem gaben Mütter häufiger eine Zyklusverkürzung in diesem Zeitraum an als kinderlose Teilnehmerinnen (44% versus 28%). Bei mehr Müttern als bei kinderlosen Teilnehmerinnen änderte sich der Zyklus von einer Oligomenorrhoe zu einer Eumenorrhoe.

Hinsichtlich der Ausprägung der klinischen Hyperandrogenämie konnte gezeigt werden, dass Mütter signifikant weniger Akne und deutlich weniger Alopezie als kinderlose Teilnehmerinnen aufwiesen. Mütter hatten hingegen häufiger Hirsutismus als kinderlose Teilnehmerinnen.

In dieser Studie gaben Mütter weniger gravierende Erlebnisse, psychische Erkrankungen/Auffälligkeiten und familiäre Belastungen an als kinderlose

Teilnehmerinnen. Des Weiteren gaben Mütter einen signifikant geregelteren Alltag als kinderlose Teilnehmerinnen an. Sie ernährten sich zudem bewusster und rauchten weniger als kinderlose Teilnehmerinnen.

Diejenigen der kinderlosen Teilnehmerinnen, die über die letzten 10 Jahre eine Zyklusverkürzung angaben, hatten auch zu einem Großteil einen geregelten Alltagsrhythmus.

Etwa ein Drittel der Schwangerschaften der Mütter und auch der kinderlosen Teilnehmerinnen sind durch IVF oder ICSI entstanden. Knapp die Hälfte aller Teilnehmerinnen, die jemals schwanger waren, hatte einen Frühabort. Außerdem hatten knapp ein Fünftel der Frauen, die jemals schwanger waren, ein OHSS.

Etwa die Hälfte aller Mütter gab an, dass sich ihr Zyklus in den ersten zwei Jahren nach der Geburt ihres Kindes verkürzte oder unverändert blieb. Das Gewicht blieb bei der Mehrzahl der Frauen gleich und auch Akne, Alopezie und Hirsutismus veränderten sich kurzfristig bei der Mehrzahl der Mütter nicht.

40 der Teilnehmerinnen (Durschnittsalter 33,61 Jahre) erhielten zusätzlich eine standardisierte kohlenhydratreiche Testmahlzeit. Die Ergebnisse wurden mit einem nach Alter und BMI gleichen, externen eumenorrhoeischen Kontroll-Kollektiv von 68 Frauen ohne PCOS (Durschnittsalter 34,77 Jahre) verglichen. Es zeigten sich signifikant erhöhte Glukose- und C-Peptid- sowie HbA1c-Werte bei fast identischen Insulinwerten bei Teilnehmerinnen mit PCOS verglichen mit den Kontrollen.

Wir haben mit dieser Studie an einem Kollektiv von 64 Frauen erstmals zeigen können, dass Schwangerschaft und Elternschaft möglicherweise einen Einfluss auf den Verlauf des PCO-Syndroms haben. Derzeit läuft eine Follow-up Untersuchung dieser Studie. Sicherlich bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um die Ergebnisse zu verifizieren.

## 6. Literaturverzeichnis

Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* **39** (1974) 240-246

Adams J, Polson D W, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *British Medical Journal* **293** (1986) 355-359

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 Diabetes prevention. *Diabet Med* **24** (2007) 451-463

Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* **166** (2006) 2081-2086

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **29** Supplement (2006) S43-S48

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **34** Supplement (2011) S62-S69

Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* **3** (1974) 69-96

Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in woman with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **90** (2005) 1929-1935

Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **18** (2004) 737-54

Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sacho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* **85** (2000) 2434-2438

Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* **101** (2003) 995-1007

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* **89** (2004) 2745-2749

Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* **90** (2005) 4650-4658

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **91** (2006) 4237-4245

- Bajaj M, DeFronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol* **10** (2003) 311-323
- Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following invitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* **8** (1993) 959-964
- Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperandrogenism in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertility and Sterility* **50** (1988) 197
- Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dustan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* **116** (2007) 151-157
- Battaglia C. The role of ultrasound and Doppler analysis in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* **22** (2003) 225-232
- Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human theca cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertility and Sterility* **59** (1993) 323-331
- Berson DS, Chalker DK, Harper JC, Leyden JJ, Shalita AR, Webster GF. Current concepts in the treatment of acne: report from a clinical roundtable. *Cutis* **72** (2003) 5-13
- Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol* **145** (2001) 749-755
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A metaanalysis of pregnancy outcomes in woman with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* **12** (2006) 673-683
- Boots LR, Potter S, Potter HD, Azziz R. Measurement of total serum testosterone level using commercial kits: high degree of variability and inaccuracy. *Fertil Steril* **69** (1998) 286-292
- Borgia F, Cannavo S, Guarneri F, Cannavo SP, Vaccaro M, Guameri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol* **84** (2004) 201-204
- Brady MJ, Nairin AC, Saltiel AR. The regulation of glycogen synthase by protein phosphatase 1 in 2T3-I 1 adipocytes. *J Biol Chem* **272** (1997) 29698-29703
- Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am.* **92** (2008) 1163-1192

Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, Kiowski W, Lüscher TF, Mancina G, Natali A, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Spieker LE, Taddei S, Webb DJ. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* **23** (2005) 233-246

Buggs S, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* **34** (2005) 677-705

Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol* **141**(2005) 333-338

Carey AH, Chan KL, Short F. Evidence for single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* **38** (1993) 653-658

Carmina E, Lobo RA. Hirsutism, alopecia and acne. In: Becker KL (ed). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, (2001) pp 991-1008

Carmina E. Genetic and environmental aspect of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* **26** (2003) 1151-1159

Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-Year Follow-up of Young Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol* **119** (2012) 263-269

Caro JF, Sinha MK, Raju SM, Ittoop O, Pories WJ, Flickinger EG, Meelheim D, Dohm GL. Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *J Clin Invest* **79** (1987) 1330-1337

Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *European Journal of Endocrinology* **149** (2003) 439-442

Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* **83** (2005) 1717-1723

Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* **10** (1995) 2705-2012

Clark AM, Thombley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* **13** (1998) 1502-1505

Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clinical Endocrinology (Oxf)* **37** (1992) 127-134

Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM, Pérez-Bravo F, Iniguez G, Cassorla F. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril* **95** (2011) 702-706.e1-2

Coletta D, Balas B, Chavez AO, Baig M, Abdul-Ghani M, Kashyap SR, Folli F, Tripathy D, Mandarino LJ, Cornell JE, DeFronzo RA, Jenkinson CP. Effekt of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Endo Metab* **294** (2008) E910-E917

Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* **30** (1989) 459-470

Cross D, Alessi DR, Vandenhead JR, McDowell HE, Hundal HS, Cohen P. The inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin or insulin-like growth factor 1 in the rat skeletal muscle cell line L6 is blocked by wortmannin but not by rapamycin: evidence that wortmannin blocks activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in L6 cells between Ras and Raf. *Biochem* **303** (1994) 21-26

Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* **1** (1979) 1109-1110

Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* **105** (2000) 311-320

Deeks AA, Gibson-Helm ME, Teede HJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertil Steril* **93** (2010) 2421-2423

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glukose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* **237** (1979) E214-E223

DeFronzo RA. Lilly Lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* **37** (1988) 667-687

DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and ASCVS. *Diabetes Care Reviews* **14** (1991) 173-194

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDMM. A balanced overview. *Diabetes Care* **15** (1992) 318-368

DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* **5** (1997) 117-119

DeFronzo RA. Is insulin resistance atherogenetic? Possible mechanisms. *Atherosclerosis* **7** (2006) 11-15

DGSP: S-1 Vorsorgeuntersuchung im Sport (2007), Freiburg.

Dent P, Lavoigne A, Nakielny S, Caudwell FB, Watt P, Cohen P. The molecular mechanisms by which insulin stimulates glycogen synthesis in mammalian skeletal muscle. *Nature* **348** (1990) 302-308

Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* **21**(2000) 363-92

Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. **84** (1999) 4006-4011

Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* **88** (2003) 1927-1932

Diamond MP, Thornton K, Connolly-Diamond M, Sherwin RS, DeFronzo RA. Reciprocal variations in insulin-stimulated glucose uptake and pancreatic insulin secretions in women with normal glucose tolerance. *J Soc Gynecol Invest* **2** (1995) 708-715

Dramusic V, Rajan U, Chan P, Ratnam SS, Wong YC. Adolescent polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* **816** (1997) 194-208

Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of Hyperandrogenic woman with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* **65** (1987) 499-507

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. A profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* **38** (1989) 1165-1174

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* **18** (1997) 774-880

Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* **85** (2000) 4047-4052

Eden JA. Which is the best way to detect the polycystic ovary? *Aust N Z J Obstet Gynecol* **28** (1988) 221-224

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care* **22** (1999) 141-146

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* **352** (2005) 1223-1236

Elting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when aging. *Hum Reprod* **15** (2000) 24-28



Elting MW, Kwee J, Schats R, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. The rise of estradiol and inhibin B after acute stimulation with follicle-stimulating hormone predict the follicle cohort size in women with polycystic ovary syndrome, regularly menstruating women with polycystic ovaries, and regularly menstruation women with normal ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* **86** (2001) 1589-1595

Erdmann J, Kallabis B, Oppel U, Sypchenke O, Wagenpfeil S, Schudziarra V. Development of hyperinsulinemia and insulin resistance during the early stage of weight gain. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **294** (2008) 568-575

Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* **7** (1992) 1342-1346

Falsetti L, Rosina B, de Fusco D. Serum levels of 3 $\alpha$ -androstendiol glucuronide in hirsute and non hirsute women. *Europ J Endocrinol* **138** (1998) 421-424

Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol* **16** (2002) 275-284

Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust NZ Obstet Gynaecol.* **34** (1994) 67-72

Fauser BC. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* **19** (2004) 41-47

Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* **31** (1989) 87-120

Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* **333** (1995) 853-861

Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* **14** (2008 a) 367-378

Franks S, Webber LJ, Goh M, Valentine A, White DM, Conway GS, Wiltshire S, McCarthy MI. Ovarian Morphology Is a Marker of Heritable Biochemical Traits in Sisters with Polycystic Ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* **93** (2008 b) 3396-3402

Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin dependent diabetes mellitus. Effect of weight los. *J Clin Invest* **82** (1988) 1398-1406

Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Pavone V, Lanzone A. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil Steril* **76** (2001) 326-331

Futterweit W. Pituitary tumors and polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol* **62** (1983) Suppl. 74S-79S

Gestaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Betacell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia* **47** (2004) 31-39

Geisthövel F. Funktioneller Hyperandrogenismus (sog. „Syndrom polyzystischer Ovarien“) Neue Aspekte zur Klassifizierung, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Der Gynäkologe* **35** (2002) 48-63

Geisthövel F, Botsch F, Wacker A, Maechtel A, Ochsner A. A novel classification of functional androgenization (FA) in women. *Human Reproduction* **20** (2005) Supplement

Givens JR, Andersen RN, Umstot ES, Wiser WL. Clinical findings and hormonal responses in patients with polycystic ovarian disease with normal versus elevated LH levels. *Obstet Gynecol* **47** (1976) 388-394

Goebelsmann U, Arce JJ, Thorneycroft IH, Mishell Jr DR. Serum testosterone concentrations in woman throughout the menstrual cycle and following HCG administration. *Am J Obstet Gynecol* **119** (1974) 445-452

Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. 1. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* **22** (1962) 325-338

Goldzieher JW, Axelrod IR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* **14** (1963) 631-636

Goodman GJ. Management of post-acne-scarring. What are the options for treatment? *Am J Clin Dermatol* **1** (2000) 3-17

Gordon UD, Harrison RF, Hennely B. A randomized prospective assessorblind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* **75** (2001) 324-331

Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* **41** (1999) 577-580

Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* **84** (1999) 38-43

Grill V. A comparison of brain glucose metabolism in diabetes as measured by positron emission tomography or by arteriovenous techniques. *Ann Med* **22** (1990) 171-175

Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* **41** (1992) 1575-1586

Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* **61** (1994) 559-560

Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* **128** (1991) 509-517

Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod* **26** (2011) 191-201

Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Annals of the New York Academy of Sciences* **83** (1951) 708–718

Hamilton-Fairley D, White D, Griffiths M, Anyaoku V, Koistinen R, Seppälä M, Franks S. Diurnal variation of sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **43** (1995) 325-338

Hanusch Y, Ohnolz F, Berg D, Seifert-Klauss V, Kiechle M. Long-term follow up of PCOS-Patients considering the reproductive outcome: the LIPCOS Pilot Study. *Arch Gynecol Obstet* (2010) **282** (Suppl 1) S22

Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obst Gynecol Surv* **61** (2006) 723-732

Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* **420** (2002) 333-336

Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Van Voorhis BJ, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **87** (2007) 1369-1376

Homburg R, Berkowitz D, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **60** (1993) 858-863

Huber –Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* **84** (1999) 1470-1474

Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppälä M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **63** (1995) 478-486

Jiang ZY, Lin YW, Clemond A, Feener EP, Hein KD, Masahiko I, Teruaki Y, White MF, King GL. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest* **104** (1999) 447-457

Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* **10** (2004) 107-117

Jones GL, Benes K, Clark TL, Denham R, Holder MG, Haynes TJ, Mulgrew NC, Shepherd KE, Wilkinson VH, Singh M, Balen A, Lashen H, Ledger WL. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ): a validation. *Hum Reprod* **19** (2004) 371-377

Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* **75** (2001) 53-58

Karakas SE, Kim K, Duleba AJ. Determinants of impaired fasting glucose intolerance in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* **33** (2010) 887-893

Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)* **88** (2009) 32-45

Kashyap S, Belfort R, Gestaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratinawatr W, Bajaj M, Mandarino L, DeFronzo R, Cusi K. A Sustained Increase in Plasma Free Fatty Acids Impairs Insulin Secretion in Nondiabetic Subjects Genetically Predisposed to Develop Type 2 Diabetes. *Diabetes* **52** (2003) 2461-2474

Kayshap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes Vasc Dis Res* **4** (2007) 13-19

King GL, Goodman D, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth promoting effects of insulin and insulin like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* **75** (1985) 1028-1036

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. **83** (1998) 3078-3082

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* **346** (2002) 393-403

Koivunen R, Pouta A, Franks S, Martikainen H, Sovio U, Hartikainen AL, McCarthy MI, Ruokonen A, Bloigu A, Järvelin MR, Morin-Papunen L. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and / or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Human Reproduction* **23** (2008) 2134-2139

Kopera D, Wehr E, Obermayer-Pietsch B. Endocrinology of Hirsutism. *Int J Trichology* **2** (2010) 30–35

Kulshreshtha B, Ganie MA, Praveen EP, Gupta N, Lal Khurana M, Seith A, Dwivedi SN, Kumar G, Ammini AC. Insulin response to oral glucose in healthy, lean young woman and patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* **24** (2008) 637-643

Lankarani M, Valizadeh N, Heshmat MP, Sohrabvand F. Evaluation of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* **25** (2009) 504-507

Lazer DF, Wiese RJ, Brady MJ, Mastick CC, Waters SB, Yamauchi K, Pessin JE, Cuatrecasas P, Saltiel AR. Mitogen-activated protein kinase inhibition does not block the stimulation of glucose utilisation by insulin. *J Biol Chem* **270** (1995) 20801-20807

Legro RS, Driscoll D, Strauss JF III, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for a hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* **95** (1998a) 14956-14960

Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in woman with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* **83** (1998b) 2694-2698

Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* **84** (1999) 165-169

Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab* **85** (2000) 1021-1025

Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* **59** (2004) 141-154

Leidenberger, F. A. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, Springer-Verlag Berlin, 1992.

Li W, Ma L, Li Q. Insulin resistance but not impaired  $\beta$ -cell function: a key feature in Chinese normal-weight PCOS woman with normal glucose regulation. *Gynaecol Endocrinol*. 2012 Feb 6. (Epub ahead of print)

Lobo RA. Hirsutism in polycystic ovary syndrome: current concepts. *Clin Obstet Gynecol* **34** (1991) 817-826

Lönnroth P, Digirolamo M, Krotkiewski M, Smith U. Insulin binding and responsiveness in fat cells from patients with reduced glucose tolerance and type II diabetes. *Diabetes* **32** (1983) 748-754

Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* **19** (2006) 210-223

Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **41** (1984) 719-725

Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *British Journal of Dermatology* **97** (1977) 247-254

Maciejewska-Jeske M, Szczesna A, Meczekalski B. Serum C-peptide concentration in overweight and obese woman with polycystic ovary syndrome. *Pol Merkur Lekarski* **29** (2010) 93-99

Magnussen LV, Mumm H, Andersen M, Glintborg D. Hemoglobin A1c as a tool for the diagnosis of type 2 diabetes in 208 premenopausal woman with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **96** (2011) 1275-1280

March WA, Moore VM, Willson KKJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* **25** (2010) 544-551

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betacell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28** (1985) 412-419

Mellenbakken JR, Berga SL, Kilen M, Tanb TG, Abyholm T, Fedorczyk P. Sustained fertility from 22 to 41 years of age in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* **26** (2011) 2499-2504

Mendoza C, Ruiz E, Ortega E, Cremades N, Martines F, Bernabeu R, Greco E, Tesarik J. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod* **17** (2002) 1017-1022

Mohan V, Sharp PS, Cloke HR, Burrin JM, Schumer B, Kohner EM. Serum immunoreactive insulin response to a glucose load in Asian Indian and European type 2 diabetic patients and control subjects. *Diabetologia* **29** (1986) 235-237

Montagnani M, Chen H, Barr VA, Quon MJ. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of  $Ca^{2+}$  but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179). *J Biol Chem* **276** (2001) 30392-30398

Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* **15** (2009) 477-488

Mortensen M, Ehrmann DA, Littlejohn E, Rosenfield RL. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab* **94** (2009) 1579-1586

Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Funktional Significance of Polycystic-Size Ovaries in Healthy Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* **91** (2011) 3786-3790

Murdoch AP, Dunlop W, Kendall-Taylor P. Studies of prolactin secretion in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **24** (1986) 165-175

Naruse K, Shimizu K, Muramatsu M, Toki Y, Miyazaki Y, Okumura K, Hashimoto H, Ito T. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation. *Arterioscler Thromb* **14** (1994) 746-752

Nelson VL, Legro RS, Strauss JF III, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* **13** (1999) 946-957

Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF 3<sup>rd</sup>, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **86** (2001) 5925-5933

Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 $\alpha$  activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* **335** (1996) 617-623

Nyomba BL, Ossowski VM, Bogardus C, Mott DM. Insulin-sensitive tyrosin kinase: relationship with in vivo insulin action in humans. *Am J Physiol* **258** (1990) E964-E974

Ohnolz F, Stassek J, Berg FD, Kiechle M, Seifert-Klauss V. Long-term follow-up of PCOS-patients with oligomenorrhea and infertility: The LIPCOS Trial. *J Reproduktionsmed Endocrinol* **7** (2010a) 370-371

Ohnolz F, Hanusch Y, Berg FD, Kiechle M, Seifert-Klauss V. Hyperandrogenemia and cycle length in mothers and non-mothers with PCOS: The LIPCOS pilot-study. *J Reproduktionsmed Endocrinol* **7** (2010b) 370

Ohnolz F, Stassek J, Hanusch Y, Berg FD, Kiechle M, Seifert-Klauss V. Long-term follow-up of PCOS-patients with oligomenorrhea and infertility: The LIPCOS Trial. *Arch Gynecol Obstet* (2010c) **282** (Suppl 1) S21-S22

Oka k, Hirano T, Noguchi M. Changes in the concentration of testosterone in serum during the menstrual cycle, as determined by liquid chromatography. *Clin Chem* **34** (1988) 557-560

Orio F Jr, Palambo S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanova L, Nardo LG, Labella D, Savastano S, Russo T, Zullo F, Colao A, Lombardi G. The increase of leukocytes as a new putative marker of a low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **90** (2005) 2-5

Osawa H, Sutherland C, Robey RB, Printz RL, Granner DK. Analysis of the signaling pathway involved in the regulation of hexokinase II gene transcription by insulin. *J Biol Chem* **271** (1996) 16690-16694

Oyer PE, Cho S, Peterson JD, Steiner DF. Studies on human proinsulin. Isolation and amino acid sequence of the human pancreatic C-peptide. *J Biol Chem* **246** (1971) 1375-1378

Ozdemir S, Ozdemir M, Gorkemli H, Kivici S, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand* **89** (2010) 199-204

Pache TD, Wladimiroff JW, Hopp WCJ, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* **183** (1992) 421-423

Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovaries: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril* **94** (2010) 1805-1811

Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovarian syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* **83** (1998) 582

Piltonen T, Koivunen R, Perheentupa A, Morin-Papunen L, Ruokonen A, Tapanainen JS. Ovarian age-related responsiveness to human chorionic gonadotropin in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **89** (2004) 3769-3775

Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet* **1** (1988) 870-872

Pradhan AD, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Buring JE, Liu S, Ridker PM. Insulin, proinsulin, proinsulin:insulin ratio, and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in women. *Am J Med* **114** (2003) 438-444

Pratipanawatr W, Pratipanawatr T, Cusi K, Berria R, Adams JM, Jenkinson CP, Maezono K, DeFronzo RA, Mandarino LJ. Skeletal muscle insulin resistance in normoglycemic subjects with a strong family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin-stimulated insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation. *Diabetes* **50** (2001) 2527-2578

Rimm EB, Manson JE, Stampfer KJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia* **35** (1992) 967-972

Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyanathan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Franks D. Dyslipidemia is associated with insulin resistance in women polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* **44** (1996) 277-284

Roldan B, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Genetic basis of metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome: implications for therapy. *Am J Pharmacogenomics* **4** (2004) 93-107

Ropelato MG, Rudaz MC, Escobar ME, Bengolea SV, Calcagno ML, Velhuis JD, Barontini M. Acute effects of testosterone infusion on the serum luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **94** (2009) 3602-3610

Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L. 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* **70** (1975) 1273-1279



- Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* **28** (1999) 256-293
- Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **92** (2007) 787-796
- Rotterdam. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* **19** (2004) 41-47
- Ruan X, Dai Y. Study on chronic Low-Grade Inflammation and Influential Factors of Polycystic Ovary Syndrome. *Med Princ Pract* **18** (2009) 118-122
- Ruderman N, Kapeller R, White MF, Cantley LC. Activation of phosphatidylinositol-3-kinase by insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* **87** (1990) 1511-1415
- Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* **1** (1989) 1356-1359
- Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ* **297** (1988) 1027-1028
- Sample WF, Lippe BM, Geyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* **125** (1977) 477-483
- Sasaoka T, Ishiki M, Sawa T, Ishihara H, Takata Y, Imamura T, Usui I, Olefsky JM, Kobayashi M. Comparison of the insulin and insulin-like growth factor 1 mitogenic intracellular signaling pathways. *Endocrinology* **137** (1996) 4427-4434
- Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 $\alpha$ -Reduktase type I and II, aromatase and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* **109** (1997) 296-300
- Scheffer G, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, Fauser BC, teJong FH, teVelde ER. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* **18** (2003) 700-706
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* **362** (2010) 800-811
- Selvin E, Steffes MW, Gregg E, Brancati FL, Coresh J. Performance of A1C for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* **34** (2011) 84-89
- Stassek J, Erdmann J, Ohnolz F, Berg D, Kiechle M, Schusdziarra V, Seifert-Klauss V. Differential basal and postprandial insulin in patients with PCOS. *Arch Gynecol Obstet* (2010) **282** (Suppl 1) S64
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoe associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **29** (1935) 181-191

Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* **94** (1994) 1172-1179

Strowitzki T, Capp E, von Eye Corleta H. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients. *Eur J Obstet Gynecol* **149** (2010) 178-181

Sun XJ, Miralpeix M, Myers MG Jr, Glasheen EM, Backer JM, Kahn CR, White MF. Expression and function of IRS-1 in insulin signal transmission. *J Biol Chem* **267** (1992) 22662-22676

Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* **9** (1981) 219-222

Swanton A, Storey L, McVeigh, Child Tim. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **149** (2010) 68-71

Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Uchida A, Kitao M. Relationship between ultrasonography and histopathological changes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* **9** (1994) 2255-2258

Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* **7** (2006) 85-96

Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, Bontis J, Spanos E, Mantalenakis S. The prognostic value of basal luteinizing hormone:follicle-stimulating hormone ratio in the treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* **10** (1995) 2545-2549

Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld M, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **82** (1997) 2248-2256

Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestation that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* **8** (2010) 41-51

Tokudome T, Horio T, Yoshihara F, Suga S, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K. Direct effects of high glucose and insulin on protein synthesis in cultured cardiac myocytes and DNA and collagen synthesis in cardiac fibroblasts. *Metabolism* **53** (2004) 710-715

Verit FF. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. *Arch Gynaecol Obstet* **281** (2010) 1009-1014

Vrbíková J, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, Fanta M, Vondra K, Skrha J. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **89** (2004) 2942-2945

Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* **66** (1988) 165-172

Walton S, Cunliffe WJ, Keczk K, Early AS, McGarrigle HH, Katz M, Reese RA. Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol* **133** (1995) 249-253

Wang L, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* **53** (2004) 710-715

Weiss TR, Bulmer SM. Young women's experiences living with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* **40** (2011) 709-718

White MF, Livingston JN, Backer JM, Lauris V, Dull TJ, Ullrich A, Kahn CR. Mutation of the insulin receptor at tyrosine 960 inhibits signal transmission but does not affect its tyrosine kinase activity. *Cell* **54** (1988) 641-649

Wilroy RS, Givens JR, Wiser WL, Coleman SA, Andersen RN, Fish SA. Hyperthecosis an inheritance form of polycystic ovary. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol* **22** (1962) 326-328

Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, McAllister JM, Mosselman S, Strauss JF. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem* **278** (2003) 26380-26390

Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk $\beta$ . *Science* **293** (2001) 1673-1677

Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif AGJ, Haseltine F (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, 1992, 377-384.

Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, Quon MJ. Roles of insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* **101** (2000) 1539-1545

## 7. Danksagung

Zunächst danke ich Frau Prof. Dr. Marion Kiechle für die Möglichkeit, diese Arbeit in ihrer Abteilung durchführen zu können.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Vanadin Seifert-Klauss für die Überlassung dieses Themas und die hervorragende Betreuung. Jede Phase der Arbeit wurde von ihr durch ihre professionelle, erfahrene und menschliche Art unterstützt. Danke auch für die Unterstützung bei der Vorbereitung mehrerer Kongresse, die stets hilfreich und aufbauend war. Ihre gute Betreuung schätze ich sehr.

Herzlich Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Johannes Erdmann für die gute Betreuung des ernährungsmedizinischen Teils der Arbeit. Für seine vielfältigen und konstruktiven Ideen bei der Durchführung und bei der Auswertung bedanke ich mich sehr.

Ganz lieben Dank an meine Betreuerin Frau Dr. Friederike Ohnolz. Ihre fachliche und wohlwollende Unterstützung, sowohl bei der Durchführung der Untersuchungen als auch bei der Auswertung und der Präsentation der Arbeit auf Kongressen, war mir eine große Hilfe. Ohne ihre Mitwirkung wäre die Arbeit in diesem Umfang nicht durchführbar gewesen.

Bei Sylvia Tholl bedanke ich mich für die Hilfe und Mitbetreuung bei der Auswertung der standardisierten Testmahlzeit. Mit ihrer großen Erfahrung bei der Durchführung der Tests stand sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Ich bedanke mich bei allen Studienteilnehmerinnen, ohne deren Motivation und Bereitschaft zur Teilnahme diese Studie nicht durchzuführen gewesen wäre.

Schließlich bedanke ich mich bei meinen Eltern für ihre Unterstützung.

## 8. Anhang

**Tabelle 20** Referenzbereiche der in der Studie erhobenen Laborparameter. Bei Thyreotropin und Testosteron gab es im Verlauf der Untersuchung Umstellungen der Assays, wodurch sich die Normwerte veränderten (alt/neu).

	Einheit	Referenzbereich
CRP	mg/dl	< 5
Leukozyten	G/l	4,0-9,0
Prolaktin	ng/ml	< 23
Thyreotropin (alt)	µU/ml	0,4-3,8
Thyreotropin (neu)	µU/ml	0,51-4,3
LH/FSH-Quotient		< 1,1
17β-Estadiol (Follikelphase)	pg/ml	30-120
17β-Estadiol (Lutealphase)	pg/ml	100-210
Testosteron (alt)	ng/ml	0,2-0,8
Testosteron (neu)	ng/ml	0,03-0,45
DHEAS	µg/ml	0,67- 4,12
SHBG	nmol/l	20-110
Glukose 0h	mg/dl	<110
Glukose 1h	mg/dl	< 150
Insulin 0h	µU/ml	< 7
Insulin 1h	µU/ml	<20
HbA1c	%	4,8-5,9