

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

FRAUENKLINIK UND POLIKLINIK – KLINIKUM RECHTS DER ISAR MÜNCHEN

Haben Schwangerschaft und Elternschaft Einfluss auf den Langzeitverlauf des
Polyzystischen Ovar Syndroms (PCOS)?

Follow-Up Daten der prospektiven LIPCOS-Studie

(Lebensstil-Intervention beim Polyzystischen Ovar Syndrom)

Lena Dorothea Sperl



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN



FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

FRAUENKLINIK UND POLIKLINIK – KLINIKUM RECHTS DER ISAR MÜNCHEN

(Direktorin: Prof. Dr. M. B. Kiechle)

Haben Schwangerschaft und Elternschaft Einfluss auf den Langzeitverlauf des
Polyzystischen Ovar Syndroms (PCOS)?

Follow-Up Daten der prospektiven LIPCOS-Studie

(Lebensstil-Intervention beim Polyzystischen Ovar Syndrom)

Lena Dorothea Sperl

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

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss

2. Prof. Dr. M. B. Kiechle

Die Dissertation wurde am 29.09.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.06.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Einheiten	1
1. Einleitung.....	3
1.1 Allgemeines zum PCO-Syndrom	3
1.1.1 Klinische Erscheinungsformen und Pathomechanismen des PCOS.....	3
1.1.2 Definitionskriterien und Prävalenz	9
1.2 Langzeitverlauf und Lebensstilintervention bei PCOS.....	10
1.3 Ziele der Studie	11
2. Studienteilnehmerinnen und Methodik.....	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.2 Auswahl der Patientinnen.....	13
2.3 Studienablauf	14
2.3.1 Strukturiertes Interview	14
2.3.2 Körperliche Untersuchung	17
2.3.3 Transvaginale Sonographie	18
2.3.4 Laborchemische Untersuchungen	19
2.4 Statistik	19
3. Ergebnisse.....	20
3.1 Studienkollektiv.....	20
3.1.1 Basischarakteristika der Teilnehmerinnen, die nicht für eine Follow-Up Analyse zur Verfügung standen.....	22
3.1.2 Follow-Up Gesamtkollektiv und Gruppeneinteilung	23
3.2 Langzeitverlauf des Follow-Up Gesamtkollektivs und der beiden Untergruppen Mütter und Kinderlose im Vergleich.....	24
3.2.1 Alter	24
3.2.2 Entwicklung PCOS-assoziierter Merkmale	24
3.2.2.1 Zykluslänge und Zyklusveränderung	25
3.2.2.2 Hyperandrogenämie und weitere laborchemische Parameter	28
3.2.2.3 Klinische Androgenisierung	33
3.2.2.4 Ovar Score	38
3.2.2.5 Gewicht und kardiovaskuläre Anamnese.....	39

3.2.3	Soziale, gynäkologische und PCOS-spezifische Anamnese	43
3.2.4	Lebensstil und Belastungsfaktoren.....	45
3.3	Vergleich Langzeit-Mütter, Kurzzeit-Mütter und Kinderlose.....	49
3.4	Schwangerschaft und das Leben mit Kindern.....	51
3.5	Charakteristika der perimenopausalen Teilnehmerinnen.....	53
4.	Diskussion	54
4.1	Diskussion der Methoden	54
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	57
4.2.1	Lebensstil.....	57
4.2.2	Zykluslänge und Zyklusveränderung.....	59
4.2.3	Biochemische Merkmale.....	60
4.2.4	Klinische Androgenisierung.....	65
4.2.5	Ovarmorphologie.....	66
4.2.6	Gewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	67
4.2.7	Nebendiagnosen und PCOS-spezifische Anamnese	70
4.2.8	Schwangerschaftsanamnesen	74
4.2.9	Perimenopause.....	77
5.	Zusammenfassung	79
	Literaturverzeichnis	81
	Tabellenverzeichnis	92
	Abbildungsverzeichnis	94
	Danksagung.....	95
	Anhang	96

Abkürzungen und Einheiten

Abb.	Abbildung
AES	Androgen Excess Society
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
DHEA(S)	Dehydroepiandrosteron(sulfat)
DHT	Dihydrotestosteron
DM	Diabetes mellitus
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
et al.	et alii, et aliae (und andere)
FAI	Free Androgen Index
FG-Score	Ferriman-Gallwey-Score
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormone
HDL	High-Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IFG	Impaired Fasting Glucose/Gestörte Nüchtern-Glukose
IGT	Impaired Glucose Tolerance/Gestörte Glukosetoleranz
IVF	In-vitro-Fertilisation
kg	Kilogramm
l	Liter
LDL	Low-Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon

LIPCOS	Lebensstil-Intervention beim Polyzystischen Ovar Syndrom
mm/m/m ²	Millimeter/Meter/Quadratmeter
ml	Milliliter
μl	Mikroliter
MW	Mittelwert
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
ng	Nanogramm
n.s.	nicht signifikant
OC	Oral Contraceptive/Orales Kontrazeptivum
OGTT	Oraler Glucose-Toleranz-Test
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCO(S)	Polyzystisches Ovar (Syndrom)
pg	Picogramm
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
s.	siehe
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SD	standard deviation/Standardabweichung
t ₀	Zeitpunkt des Follow-Up
t ₋₄	Zeitpunkt der Baseline/4 Jahre vor Follow-Up
t ₋₁₀	Zeitpunkt 10 Jahre vor Follow-Up
U	Enzymeinheit
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vs.	versus
w/h-Ratio	waist-to-hip-Ratio
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Das Polyzystische Syndrom der Ovarien (PCOS) ist sowohl Gegenstand aktueller Forschung als auch Bestandteil der klinischen Arbeit vieler Ärzte. Es ist die häufigste endokrinologische Entität unter Frauen im gebärfähigen Alter und kommt in variabler Form und Ausprägung vor (Balen et al., 2005, Azziz et al., 2009). Mögliche Symptome sind Zyklusstörungen oder Infertilität, klinische oder biochemische Hyperandrogenisierung, sonographisch typisch veränderte Ovarien und Insulinresistenz. Auch psychische oder kardiovaskuläre Störungen können assoziiert sein. Adipositas verstärkt die klinischen Merkmale des PCOS, eine Gewichtsreduktion spielt deshalb als Lebensstilfaktor eine wichtige Rolle in der Behandlung (Moran et al., 2011). Es existieren unterschiedliche Diagnosekriterien, wodurch Prävalenzangaben und die Vergleichbarkeit von Studien beeinträchtigt werden. Die Langzeitentwicklung des Syndroms ist bislang wenig untersucht, ebenso der Einfluss von Lebensstilfaktoren und deren Änderung im zeitlichen Verlauf.

1.1 Allgemeines zum PCO-Syndrom

1.1.1 Klinische Erscheinungsformen und Pathomechanismen des PCOS

Soweit bekannt, ist für das PCOS nicht ein einzelner auslösender Faktor verantwortlich, sondern es entsteht aus dem Zusammenspiel genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen. Im Folgenden sollen ein Überblick über die Erscheinungsformen des Syndroms gegeben und mögliche Konzepte zu seiner Entstehung beleuchtet werden.

Klinische oder Subklinische Ovarielle Dysfunktion, Infertilität und Schwangerschaft

In mehreren Studien wurden Raten von 75 – 85% hinsichtlich Oligo- oder Amenorrhoe bei Frauen mit PCOS berichtet (Ferriman and Purdie, 1983, Balen et al., 1995, Khoury et al., 1996, Chang et al., 2005, Diamanti-Kandarakis and Panidis, 2007). In einer unselektierten Population fanden Azziz et al. eine Prävalenz von 60% für eine menstruelle Dysfunktion bei Frauen mit PCOS (Azziz et al., 2004).

Eine menstruelle Zyklusstörung in Form von unregelmäßigen oder ausbleibenden Blutungen ist häufig das Resultat einer Oligo- oder Anovulation (Brassard et al., 2008). Ovarielle Dysfunktion wie Oligo- oder Anovulation kann aber auch subklinisch bei scheinbar eumenorrhöischen Frauen vorliegen (Azziz et al., 2009). In einer Studie an 316 mit PCOS diagnostizierten Teilnehmerinnen fand sich in 16% ein eumenorrhöisches Zyklusmuster bei gleichzeitiger Oligo-/Anovulation (Chang et al., 2005).

Damit ist die klinische ovarielle Dysfunktion eines der häufigsten Zeichen bei PCOS. Das Vorliegen von subklinischer ovarieller Dysfunktion bei Eumenorrhoe ist ebenfalls möglich.

Die Definition von Infertilität ist die Unfähigkeit eines Paares nach 12 Monaten ungeschützten und häufigen Geschlechtsverkehrs auf natürlichem Wege ein Kind zu bekommen. Dies ist bei 10 – 15% aller Paare der Fall (Brassard et al., 2008). Eine häufige Ursache stellt die anovulatorische Infertilität dar (Hull et al., 1985). Frauen, die wegen unerfüllten Kinderwunsches in Behandlung sind und Zyklusstörungen haben, sind sehr häufig von PCOS betroffen. PCOS ist in 70% der Fälle der Grund für anovulatorische Infertilität (Hamilton-Fairley and Taylor, 2003).

Bei mindestens 60% der Frauen mit PCOS liegt definitionsgemäß keine Infertilität vor, die Zeit bis zu einer erfolgreichen Konzeption kann aber verlängert sein (Teede et al., 2010). Ein Vergleich von 91 PCOS-Patientinnen mit 87 gesunden Kontrollprobandinnen ergab keine signifikanten Unterschiede in den Konzeptions- und Abortraten (Hudecova et al., 2009). Andere Studien berichteten Abortraten von 30-50% bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu 10-15% in der Gesamtbevölkerung (Jakubowicz et al., 2002).

Eine Metaanalyse zu Schwangerschaftskomplikationen von Boomsma et al. (720 Frauen mit PCOS/4505 gesunde Kontrollen) zeigte, dass die PCOS-Patientinnen ein signifikant höheres Risiko hatten, einen Gestationsdiabetes oder eine Schwangerschafts-induzierte Hypertension sowie Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit zu entwickeln (Boomsma et al., 2006).

Obwohl PCOS den häufigsten Grund für menstruelle Zyklusstörungen und anovulatorische Infertilität darstellt, bleibt unklar, welche Dysfunktionen genau bei Follikelreifung und Ausbleiben des Eisprungs eine Rolle spielen (Franks et al., 2008). Ein verändertes hormonelles Umfeld mit erhöhten Androgenwerten beeinflusst die ovariellen Zyklen. Tonisch erhöhte Konzentrationen des Luteinisierenden Hormons (LH) können die Androgenproduktion stimulieren und das Abortrisiko erhöhen (Regan et al., 1990).

Biochemische und klinische Hyperandrogenisierung

Häufige Symptome des PCOS sind die Hyperandrogenämie oder die klinische Hyperandrogenisierung. Diese finden sich auch konstant in den gängigen Diagnosekriterien wieder (s. Punkt 1.1.2).

Zur Diagnose einer Hyperandrogenämie wird oft der Testosteronwert bestimmt. Die Messung des freien Testosterons ist zwar sensitiver als die des gesamten Testosterons (Conway et al., 1989, Balen et al., 1995, Orio et al., 2003, Chang et al., 2005), die Assays zur Bestimmung sind jedoch sehr schwankungsabhängig. Deswegen wird in der klinischen Routine häufig der Freie Androgen Index (FAI) bestimmt. DHEA (Dehydroepiandrosteron) stammt zu 95% aus der Nebenniere und kann bei PCOS-Patientinnen erhöht sein, hat aber relativ geringen diagnostischen Wert, da es hohe tageszeitliche und intrapersonelle Schwankungen aufweist (Escobar-Morreale et al., 2001, Azziz et al., 1998, Azziz et al., 2001b). Empfohlen ist daher eher die Messung der Speicherform DHEA-Sulfat (Lobo et al., 1981). Obwohl das PCOS vorrangig ein Syndrom der ovariellen Hyperandrogenämie ist, ist DHEAS in bis zu 50% der Frauen ebenfalls erhöht (Carmina et al., 1986, Wild et al., 1983).

Unter klinischer Hyperandrogenisierung versteht man das Auftreten von Hirsutismus, Akne oder androgenetischer Alopezie. Hirsutismus wiederum ist definiert als das Vorhandensein eines typisch männlichen Behaarungsmusters bei Frauen. Die Haare sind oft dunkler und härter als üblich (Terminalhaar). Hirsutismus tritt bei 65 – 75% der Frauen mit PCOS auf (Ferriman and Purdie, 1983, Alborzi et al., 2001, Legro et al., 2006), und ist damit nach den Zyklusstörungen das zweithäufigste Symptom. Um Hirsutismus quantifizierbar und vergleichbar zu machen, wird oft der Ferriman-Gallwey-Score (FG-Score) oder eine modifizierte Form davon benutzt (D. Ferriman, 1961). Hierbei werden neun Körperregionen (Oberlippe, Kinn, Brust, oberer und unterer Rücken, oberer und unterer Bauch, Oberarm und Oberschenkel) auf das Wachstum von Terminalhaar untersucht und mit einem Score von 0 – 4 bewertet. Je höher der gesamte Punktwert, desto ausgeprägter das Haarwachstum. Für die Diagnose des Hirsutismus wurden bisher verschiedene Cut-off Werte des FG-Score von 6 bis 8 verwendet (Brown et al., 2011, Michelmores et al., 1999, Adams et al., 1986). Das Auftreten von Hirsutismus scheint auch von der Ethnizität abzuhängen. Beispielsweise haben Frauen aus dem ostasiatischen Raum weniger Hirsutismus als europäische oder amerikanische (De Ugarte et al., 2006, Hatch et al., 1981, Knochenhauer et al., 1998). Von allen Frauen, bei denen Hirsutismus vorkommt, haben vermutlich 5 – 10% keine zusätzlichen Zyklusstörungen oder erhöhte Androgenwerte, sodass von einem idiopathischen Hirsutismus gesprochen wird (Carmina, 1998, Azziz et al., 2000).

Die Akne vulgaris ist eine Erkrankung der Talgdrüsenfollikel und ist häufig mit einer vermehrten Hautunreinheit im Gesicht verbunden. Bei der androgenetischen Alopezie handelt es sich um eine Rarefizierung der Kopfbehaarung, v.a. im Parietalbereich. Die Haardichte ist zentral meist vermindert, der Haaransatz frontal bleibt erhalten (Möhrenschlager and Köhn, 2011). Für die Akne und die androgenetische Alopezie besteht kein einheitliches Scoring-System. In Verbindung mit dem Auftreten von Akne in großen Teilen der Bevölkerung (Cunliffe and Gould, 1979, Goulden et al., 1999) führt dies zu unterschiedlichen Studienergebnissen, was die Prävalenz von Akne bei Frauen mit PCOS betrifft. Vermutlich sind etwa 15 – 30% aller Frauen mit PCOS von Akne betroffen (Azziz et al., 2004a, Wijeyaratne et al., 2002). Bei Frauen mit Akne fanden Forscher eine Prävalenz von PCOS von 37% unter sehr engen und bis zu 80% unter weitergefassten Diagnosekriterien (Timpatanapong and Rojanasakul, 1997). Die Zahlen zur Prävalenz von androgenetischer Alopezie bei PCOS schwanken ebenfalls deutlich, meist von 5 bis 50% (Azziz et al., 2009). Cela et al. berichteten über eine PCO-Prävalenz von 67% bei den untersuchten Patientinnen mit androgenetischer Alopezie, im Gegensatz zu 27% bei einem Vergleichskollektiv ohne Alopezie (Cela et al., 2003).

Sowohl die Haarfollikel als auch die seborrhöischen Drüsen hängen in ihrer Anzahl und Aktivität von dem Hormon Dihydrotestosteron (DHT) ab. Dieses wird durch das Enzym 5 α -Reduktase aus Testosteron gebildet. Frauen mit Hirsutismus haben häufig eine erhöhte 5 α -Reduktase-Aktivität der Haarfollikel, die durch erhöhte Androgenwerte im Blut induziert sein kann (Möhrenschlager and Köhn, 2011). Die unterschiedliche Prävalenz von Hirsutismus und Akne in Frauen mit PCOS könnte dem Fakt geschuldet sein, dass in den Haarfollikeln mehr 5 α -Reduktase vorhanden ist, dort also auch mehr DHT entsteht (Lowenstein, 2006).

Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Diabetes mellitus Typ 2

Die Prävalenz von Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS wird je nach Kollektiv mit bis zu 50 – 70% angesetzt (Dunaif, 1997, Carmina and Lobo, 2004, Schachter et al., 2003). Eine Insulinresistenz kommt auch ohne gleichzeitig bestehendes Übergewicht vor, kann durch dieses aber verstärkt werden (Dunaif et al., 1989).

Frauen mit PCOS haben ein gesteigertes Risiko eine erhöhte Nüchtern-Glukose/Impaired Fasting Glucose (IFG) und eine gestörte Glukosetoleranz/Impaired Glucose Tolerance (IGT) zu entwickeln, die in einen Diabetes mellitus (DM) Typ 2 übergehen können (Ehrmann et al., 1999). Die Prävalenz der IGT bei PCOS

wird auf bis zu 35%, die von DM Typ 2 auf bis zu 8% geschätzt (Diamanti-Kandarakis and Dunaif, 2012). In einer prospektiven, kontrollierten Studie an 254 PCOS-Patientinnen zeigten Legro et al. ein signifikant erhöhtes Auftreten von IGT und DM Typ 2 im Vergleich zu Frauen ohne PCOS. Dies geschah unabhängig vom Gewicht und auch bereits in jungem Alter (Legro et al., 1999). In einer weiterführenden Studie zeigten die Forscher darüber hinaus, dass von PCOS betroffene Frauen mit einer normalen Glukosetoleranz in 16% im Laufe eines Jahres zu einer IGT wechselten, PCOS-Frauen mit bereits gestörter Glukosetoleranz wechselten zu 2% in einen DM Typ 2 (Legro et al., 2005). Eine Insulinresistenz lässt sich mit verschiedenen Verfahren untersuchen, dazu gehören der Glucose-Toleranztest im Nüchternblut oder der euglykämische Clamp-Test.

Insulinresistenz und damit verbundene erhöhte Blutglukosespiegel bei Frauen mit PCOS regen die meist gesunden β -Zellen des Pankreas an, noch mehr Insulin zu produzieren. So entsteht eine sekundäre Hyperinsulinämie. Insulin fördert eine vermehrte Androgenproduktion in den ovariellen Thekazellen (Franks, 1995) und eine verminderte Produktion von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) in der Leber (Plymate et al., 1988). Dies wiederum führt zu einer höheren Menge an freiem, und damit wirksamem, Testosteron (Sharp et al., 1991). Die dadurch hervorgerufene Hyperandrogenämie kann, wie bereits erwähnt, Anovulation und Infertilität befördern. Auch die bereits erwähnte Gonadotropindysregulation kann durch die Hyperinsulinämie mitbedingt sein. Insulin verursacht in Tierexperimenten eine verstärkte LH-Produktion und Ausschüttung (Weiss et al., 2003). Wie beschrieben, kann das vermehrt vorhandene Testosteron auch vermehrt in Dihydrotestosteron umgewandelt werden und seine Wirksamkeit an Haarfollikeln und seborrhischen Drüsen entfalten.

Adipositas, Dyslipidämie, Metabolisches Syndrom

Übergewicht (per Definition ein BMI >25) und Adipositas (BMI >30) kommen beim PCOS häufig vor. Aktuell geht man davon aus, dass Frauen mit PCOS in 40 – 85% übergewichtig oder adipös sind, was sich in einem erhöhtem Body-Mass-Index (BMI) und erhöhter waist/hip-Ratio (w/h-Ratio) widerspiegelt. (Randeva et al., 2012). Außerdem sind Frauen mit PCOS häufig von einer männlichen Form der Körperfettverteilung betroffen.

In einer Studie an über 716 Frauen mit PCOS waren 60% adipös (Azziz et al., 2004a). In Amerika zeigten Forscher einen mittleren BMI ihrer PCOS-Patientinnen von 35 – 38 (kg/m²) (Azziz et al., 2001a). Europäische Daten zeigen im Durchschnitt niedrigere BMI-Werte: England 25 (kg/m²), Finnland 28

(kg/m²), Deutschland 31 (kg/m²) und Italien 29 (kg/m²) (Balen et al., 1995, Taponen et al., 2004, Hahn et al., 2005, Carmina et al., 2005). Der höhere BMI der Amerikanerinnen mit PCOS im Vergleich zu Europäerinnen mit PCOS könnte auch auf einen generell höheren BMI in Amerika als in Europa zurück zu führen sein. Ein Anstieg des BMI bei von PCOS betroffenen Frauen kann auf einen generellen Anstieg des BMI in der Bevölkerung zurück zu führen sein (Yildiz et al., 2008).

Adipositas hat signifikant negative Auswirkungen auf die Insulinresistenz, die ovarielle Dysfunktion und Fertilität sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren (Ehrmann et al., 2006, Legro et al., 1999). Mögliche Faktoren, die diese Wirkung erklären könnten, sind Adipokine, die im Fettgewebe produziert werden, zum Beispiel die Zytokine Adiponektin und Leptin. Leptin hat Auswirkungen auf Hypothalamus, Hypophyse und Ovarien. Im Hypothalamus wirkt Leptin über das Galanin-like-peptide (GALP) auf die GnRH-Sekretion ein und verändert in der Hypophyse die Ausschüttung der Gonadotropine. Im Ovar selbst verändert es die Steroidogenese (Ludwig, 2009). Die genaue Rolle des Leptins im Rahmen der PCOS-Genese ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung (Randeva et al., 2012).

Sowohl bei normalgewichtigen als auch bei übergewichtigen oder adipösen Frauen mit PCOS finden sich signifikant erhöhte Fettstoffwechselwerte im Vergleich zu Frauen ohne PCOS, darunter Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride (Legro et al., 2001). Ein erhöhtes HDL-Cholesterin kann positive Effekte haben, wird aber bei Frauen mit PCOS eher erniedrigt gemessen (Hoffman and Ehrmann, 2008). Insgesamt sind Dyslipidämien bei PCOS häufig, Studien berichten eine Rate von bis zu 70% (Hoffman and Ehrmann, 2008).

Einige Komponenten des metabolischen Syndroms wurden bereits angesprochen. Nach der WHO-Definition/ICD-10-Klassifikation besteht ein metabolisches Syndrom aus verschiedenen Risikofaktoren. Zum einen liegt entweder eine Insulinresistenz, eine gestörte Glukosetoleranz oder ein Diabetes mellitus vor. Zum anderen kommen die Faktoren arterielle Hypertonie (Blutdruck >140/90 mmHg), Dyslipidämie (Triglyceride >1,695 mmol/l und HDL ≤0,9 mmol/l bei Männern bzw. bei Frauen: ≤1,0 mmol/l) und abdominale Adipositas (Taillen- zu Hüftumfang >0,9 bei Männern bzw. >0,85 bei Frauen plus BMI >30) hinzu. Auch hier besteht ein Unterschied zwischen amerikanischen und europäischen Ergebnissen. Apridonidze et al. zeigten eine Prävalenz des metabolischen Syndroms in Frauen mit PCOS von 42%. Dies würde eine Verdopplung zu der Inzidenz bei nicht-PCOS-Frauen bedeuten (Apridonidze et al., 2005). Eine deutsche Studie ergab eine Prävalenz von 31,5% für das metabolische Syndrom unter den Frauen mit PCOS (Hahn et al., 2005). Ebenfalls ist eine erhöhte Inzidenz des metabolischen Syndroms bei schwarzen

Frauen mit PCOS im Vergleich zu weißen Frauen mit PCOS beobachtet worden (Hillman et al., 2014). Dieser Unterschied bestand bei Frauen ohne PCOS nicht.

1.1.2 Definitionskriterien und Prävalenz

Seit Stein und Leventhal 1935 das Polyzystische Ovar Syndrom erstmals beschrieben (Stein and Leventhal, 1935), haben sich die verfügbaren Untersuchungsmethoden und damit Diagnosemöglichkeiten vervielfacht. Beispielsweise wurden die labortechnische Hormonanalyse entwickelt und die Ultraschalldiagnostik möglich und technisch verfeinert (Raj et al., 1978). Die Diagnosekriterien unterliegen daher einer kontinuierlichen kritischen Betrachtung und Bearbeitung (Azziz et al., 2009, Barth et al., 2007).

Stein und Leventhal publizierten eine Serie von sieben Frauen mit den Symptomen Amenorrhoe, Hirsutismus, Adipositas und Ovarien mit beidseitig multiplen, kleinen Zysten und verdickter Ovar kapsel. Bei der damaligen Definition eines PCOS handelte es sich also um eine Kombination aus Zyklusstörung, klinischer Androgenisierungserscheinung und polyzystischer Ovarien.

Seitdem sind mehrfach neue Kriterien zur Diagnostik des PCOS entwickelt worden und bis heute gibt es keinen internationalen Standard, mit dem alle Wissenschaftler arbeiten. Die drei gängigsten Modelle sind die NIH/NICHD Kriterien von 1990, die ESHRE/ASRM-Kriterien von 2003 („Rotterdam-Kriterien“) und die AES-Kriterien von 2006 (Zawadski and Dunaif, 1992, Rotterdam, 2004, Azziz et al., 2006). Einen Überblick über die verschiedenen Diagnosekriterien gibt Tabelle 1.

Es gibt weitere Ursachen für Hyperandrogenämie oder Zyklusstörungen, die bei betroffenen Frauen ausgeschlossen werden sollten. Dies ist Bestandteil aller existierenden Diagnosekriterien des PCOS. In Frage kommen Schilddrüsenerkrankungen, Hyperprolaktinämie, das late-onset Adrenogenitale Syndrom (AGS), Morbus Cushing oder Androgen-sezernierende Tumoren (Azziz et al., 2004a, Diamanti-Kandarakis and Panidis, 2007).

Tabelle 1: Diagnosekriterien des PCOS im Laufe der Zeit

NIH/NICHD 1990	ESHRE/ASRM 2003 (Rotterdam-Kriterien)	AES 2006
Ausschluss anderer Ursachen eines Androgenexzesses oder verwandter Krankheiten		
2 Kriterien müssen erfüllt sein: Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus + Oligo- oder Anovulation	2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein: Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus +/- Oligo- oder Anovulation +/- Sonographisch polyzystische Ovarien	2 Kriterien müssen erfüllt sein: Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus + Ovarielle Dysfunktion: Oligo- oder Anovulation +/- Sonographisch polyzystische Ovarien

Je nach Verwendung der Kriterien kann die Diagnose PCOS unterschiedlich häufig gestellt werden. Die Rotterdam-Kriterien sind weiter gefasst als die NIH- oder AES-Kriterien. Studien, die diese Kriterien anlegen, zeigen dementsprechend auch höhere Prävalenzen (Broekmans et al., 2006). Auch wenn die allgemeine Prävalenz des PCOS durch die unterschiedlichen Erscheinungsbilder und Diagnosekriterien schwer anzugeben ist, gibt es verschiedene Studien und Schätzungen, die sich dem Thema widmen. (Azziz et al., 2004b, Knochenhauer et al., 1998, Diamanti-Kandarakis et al., 1999, Asuncion et al., 2000). Man geht davon aus, dass je nach Population 6 – 20% aller Frauen betroffen sind.

1.2 Langzeitverlauf und Lebensstilintervention bei PCOS

Bislang gibt es wenig systematische Studien zum Langzeitverlauf und zu Lebensstilinterventionen beim PCOS. Einige Studien beschäftigen sich zwar mit dem Einfluss des Alters auf die verschiedenen Symptomausprägungen des Syndroms. Die meisten sind jedoch Querschnittsuntersuchungen, die in jeweils einer Studienpopulation unterschiedliche Altersgruppen hinsichtlich der Merkmalsverteilung zwischen den Gruppen vergleichen (Elting et al., 2000, Bili et al., 2001, Davison et al., 2005, Panidis et al., 2012). Prospektive Langzeitstudien sind sehr selten, Lebensstiländerungen oder der Einfluss von Schwangerschaft und Elternschaft wurden bei diesen Studien bisher nicht untersucht (Carmina et al., 2012, Schmidt et al., 2011, Brown et al., 2011).

Eine Cochrane Meta-Analyse zu Lebensstilveränderungen bei PCOS beinhaltete 6 kontrollierte, randomisierte Studien mit insgesamt 164 Teilnehmerinnen (Moran et al., 2011). Auch das Update dieser Meta-Analyse von Haqq et al. 2014 analysierte lediglich Daten von 7 Studien mit insgesamt 206 Teilnehmerinnen. Die Dauer dieser Studien lag zwischen 3 und 11 Monaten, betrachtet wurden Lebensstilinterventionen wie Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität oder Ernährungsumstellung. Es wurden detailliert Veränderungen in Hormonwerten oder metabolischen Parametern analysiert, aber keine Angaben zu Fertilität oder dem Einfluss von Schwangerschaft gemacht.

Demnach ergibt sich ein Mangel an Studien, die Aussagen sowohl über den allgemeinen Langzeitverlauf des PCO-Syndroms als auch über spezifische Lebensstilinterventionen machen. Insbesondere Schwangerschaft und Elternschaft werden in der bisherigen Studienlage nur als Ergebnis betrachtet. Als eigenständige Intervention, die einen Einfluss auf den Verlauf des Syndroms haben kann, wurden diese Parameter bisher nicht untersucht.

1.3 Ziele der Studie

Die LIPCOS-Studie untersucht somit erstmals den Langzeitverlauf des PCO-Syndroms unter Berücksichtigung der Lebensstilintervention, die Schwangerschaft und Elternschaft darstellen. Im Hinblick auf die hormonellen und psychologischen Veränderungen, die eine Schwangerschaft mit sich bringt, erscheint es sinnvoll zu untersuchen, wie sich diese auf den Verlauf auswirken. Zudem zeigt die langjährige klinische Erfahrung in der Arbeit mit PCOS-Patientinnen, dass diese nach erfolgreicher Schwangerschaft die Sprechstunden der endokrinologischen Ambulanzen seltener besuchen, was eine Veränderung der Symptomatik des Syndroms denkbar erscheinen lässt (Stassek et al., 2015).

In der Studie werden folgende Fragestellungen näher betrachtet:

- 1) Wie verhalten sich PCOS-assoziierte Merkmale im Laufe der Zeit?
- 2) Welche Lebensstilfaktoren spielen im Verlauf des PCO-Syndroms eine Rolle?
- 3) Welchen Einfluss haben Änderungen im Lebensstil, hervorgerufen durch Schwangerschaft und Elternschaft, im Langzeitverlauf?

Untersucht wurden Serumhormonwerte, Zykluslängen, klinische Zeichen der Hyperandrogenämie, Gewicht und Ovarmorphologie im Verlauf. Lebensstil- und Stressfaktoren sowie mit Mutterschaft assoziierte Veränderungen wurden detailliert abgefragt.

2. Studienteilnehmerinnen und Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der **LIPCOS-Studie** handelt es sich um eine prospektiv angelegte Longitudinalstudie, in der eine Lebensstil-Intervention bei Patientinnen mit **Polyzystischem Ovar Syndrom (PCOS)** untersucht wird. Als Intervention werden Schwangerschaft und Elternschaft betrachtet.

In zwei Messdatenreihen, bestehend aus Baseline und Follow-Up Untersuchung, wurden die Teilnehmerinnen hinsichtlich verschiedener, PCOS-assoziiierter, klinischer und biochemischer Parameter analysiert und verglichen. Das Vorgehen bei und der Inhalt der Baseline und Follow-Up Untersuchung nach 4 Jahren waren identisch. Ein Teil der Daten der Baseline wurde bereits ausgewertet (siehe Promotionsarbeit Basisdaten der LIPCOS-Studie von Herrn Jan Stassek (Stassek et al., 2013)). Die vorliegende Arbeit umfasst die Auswertung der bisher vorliegenden Follow-Up Untersuchungen.

Die Rekrutierung für die Studie erfolgte auf unterschiedlichen Wegen. Zunächst wurden Patientinnen aus der LIPCOS Pilot Study eingeschlossen. Des Weiteren nahmen Patientinnen von Frauenärzten aus dem Münchner Raum und aus einer PCOS Selbsthilfegruppe teil. Die Teilnehmerinnen wurden außerdem in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar München (Direktorin Prof. Dr. Marion Kiechle) rekrutiert. Von Dezember 2008 bis September 2014 wurden Teilnehmerinnen eingeschlossen und in der Ambulanz der Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar München wiederholt untersucht. Hierbei wurden anamnestische, sonographische und laborchemische Methoden angewendet.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Technischen Universität München vorgelegt und von dieser positiv bewertet.

2.2 Auswahl der Patientinnen

Das Studienkollektiv bestand aus Frauen über 18 Jahren, die eigene Kinder hatten oder kinderlos waren. Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Diagnose des PCO-Syndroms nach den Rotterdam Kriterien (siehe auch Punkt 1.2).

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Frauen, die nach den Rotterdam Kriterien mit PCOS diagnostiziert worden waren. Diese Kriterien beinhalten drei verschiedene Merkmalsausprägungen, von denen für die Diagnose eines PCOS mindestens zwei vorhanden sein müssen.

Ein mögliches Kriterium sind Zyklusstörungen im Sinne von Oligo- oder Amenorrhoe. Oligomenorrhoe wurde definiert als ein Zyklus > 35 Tage, Amenorrhoe als ein Ausbleiben der Periode > 90 Tage. Ein weiteres Kriterium sind klinische oder biochemische Zeichen von Hyperandrogenämie. In der vorliegenden Studie wurden laborchemisch verschiedene Androgenwerte bestimmt und klassische Symptome wie Akne, Alopezie und Hirsutismus untersucht. Weiterhin gilt das sonographische Bild der polyzystischen Ovarien als Diagnosekriterium. Sowohl eine erhöhte Anzahl an Follikeln als auch ein vergrößertes Ovar sowie das Verhältnis zwischen Follikeln und Stroma, können hinweisend sein.

Alle Teilnehmerinnen wurden vor Einschluss anamnestisch, laborchemisch und sonographisch auf diese Kriterien hin überprüft.

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterium galt die Einnahme von Hormonen oder Medikamenten, die in die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse eingreifen, in den 6 Monaten vor oder bei Studienuntersuchung. Dazu zählen beispielsweise hormonelle Kontrazeptiva, Östrogene oder Gestagene zur Hormontherapie oder GnRH-Analoga zur Schwangerschaftsstimulierung. Schwangerschaft und Stillzeit galten als unvereinbar mit einer Studienteilnahme. Patientinnen mit anderen endokrinologischen Ursachen einer ovariellen Dysfunktion, wie primäre Ovarialinsuffizienz und primäre hypothalamische Amenorrhoe sowie Prolaktinom, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.3 Studienablauf

Vor Studienbeginn fanden die Evaluierung der Einschlusskriterien und eine ausführliche Aufklärung der Patientinnen statt. Nach schriftlicher Einwilligung wurde die Basisuntersuchung/Baseline durchgeführt. Diese bestand aus einem strukturierten Interview, einer körperlichen Untersuchung, einer vaginalen Ultraschalluntersuchung sowie einer Blutentnahme. Jede Teilnehmerin erhielt hinterher einen schriftlichen Befundbericht mit detailliertem Hormonprofil und einer systematischen Einordnung der Ergebnisse. Eine Folgeuntersuchung/Follow-Up im Abstand von durchschnittlich 4 Jahren wiederholte jeden Untersuchungsschritt identisch. Ein Befundbericht wurde auch nach dieser Untersuchung verschickt.

2.3.1 Strukturiertes Interview

Mit jeder Teilnehmerin wurde ein strukturiertes Interview geführt. Der/Die Interviewer/in füllte dabei einen standardisierten Fragebogen aus. Dieser Fragebogen war klar gegliedert und umfasste folgende Bereiche:

- Persönliche Angaben
- PCOS-spezifische Anamnese und allgemeine Gesundheit
- Langzeitverlauf der PCOS Symptome
- Schwangerschaft und Geburt
- Gesundheit und Entwicklung der Kinder
- Leben mit Kindern
- Menopause

Der Fragebogen war in der Baseline und Follow-Up Untersuchung identisch. Im ersten Teil des Interviews wurde eine kurze Sozialanamnese erhoben, das heißt die aktuelle Lebenssituation bezüglich Familienstand, eigene Kinder, Kinderwunsch, Beruf und Wohnort wurde erfragt.

Im zweiten Abschnitt „Gesundheit“ ging es zunächst um eine Erhebung der bisherigen PCO Anamnese, das heißt um das Diagnosedatum und den bisherigen Verlauf inklusive Therapieversuche. Weitere Punkte waren die Familienanamnese bezüglich PCOS und die Frage nach den ersten PCOS assoziierten Symptomen und deren Beginn.

Weiterhin wurde die somatische Vorgeschichte abgefragt, besonders in Bezug auf kardiovaskuläre und gynäkologische Auffälligkeiten oder Vorerkrankungen. Auch nach Medikamenteneinnahme und Schilddrüsenerkrankungen wurde explizit gefragt.

Der dritte Teil begann mit zwei offenen Fragen zu den Themen „Veränderungen im Lebensstil“ und „mögliche Belastungsfaktoren“. Hier sollten die Teilnehmerinnen ihre Lebenssituation hinsichtlich Familie, Arbeit, Gesundheit, Ernährung und Sport beschreiben und Stressfaktoren benennen. Auch gravierende psychische Belastungen, Unfälle oder Operationen wurden erfragt. Änderungen im Lebensstil, die nichts mit Schwangerschaft und Elternschaft zu tun haben sowie belastende Faktoren, die einen Einfluss auf das Befinden haben, wurden hier erfasst. Für die Auswertung wurden später Kategorien gebildet, um die Daten vergleichbar zu machen.

Auch der Langzeitverlauf verschiedener Parameter sollte erfragt bzw. gemessen werden. Die untersuchten Zeitpunkte waren folgende:

- t_{-10} /Daten 10 Jahre vor Follow-Up/rein anamnestisch
- t_{-4} /Daten bei Baseline/4 Jahre vor Follow-Up
- t_0 /Daten bei Follow-Up

Anamnestische Angaben wurden zu folgenden Werten erfasst:

- Durchschnittliche Zykluslänge in Tagen
- Anwendung von Hormonen in der Vergangenheit, beispielsweise hormonelle Kontrazeptiva
- Erhöht gemessene Glukosewerte im Blut
- Erhöht gemessene Cholesterinwerte im Blut
- Gewicht in kg (anamnestische Angabe für den Zeitpunkt t_{-10})

Die Zykluslänge war definiert als erster Tag der letzten Periode bis erster Tag der nächsten Periode. In der Auswertung wurden die Teilnehmerinnen zusätzlich einer der Kategorien „Eumenorrhoe“, „Oligomenorrhoe“ oder „Amenorrhoe“ zugeordnet. Eumenorrhoe war definiert als eine durchschnittliche Zykluslänge zwischen 28 und 35 Tagen, Oligomenorrhoe als ein Zyklus >35 Tage und Amenorrhoe >90 Tage. Zudem wurden die Zyklen auf eine mögliche Änderung hin analysiert. Eine Zyklusverkürzung oder –verlängerung wurde erst ab einem Unterschied ≥ 5 Tagen als eine Zyklusänderung gewertet.

Das Gewicht wurde nur für den Zeitpunkt t_{10} anamnestisch bestimmt, bei Baseline und Follow-Up Untersuchung wurde eine genaue Messung durchgeführt (s. Punkt 2.3.2). Die Mütter wurden außerdem zu wesentlichen Gewichtsveränderungen seit der Schwangerschaft befragt.

Der letzte Punkt des Teils „Langzeitverlauf“ umfasste einen Vergleich in vier Kategorien: geregeltes Leben/Alltagsrhythmus, bewusste Ernährung, Rauchen, Bewegung/Sport. Die Teilnehmerinnen bewerteten, ob diese Merkmale auf sie zutrafen oder nicht, und zwar im Vergleich aktuell/vor 10 Jahren oder im Vergleich aktuell/vor der ersten Geburt, falls es sich um eine Mutter handelte. Die Kategorie geregeltes Leben/Alltagsrhythmus wurde genauer charakterisiert durch Fragen nach regelmäßigen Mahlzeiten, Schlafrhythmen und Tätigkeiten.

Der vierte Teil des Fragebogens zum Thema „Schwangerschaft und Geburt“ beinhaltete Fragen zur Art der Konzeption, zum Schwangerschaftsverlauf mit eventuellen Komplikationen und zum Stillverhalten. Mögliche Arten der Konzeption waren: Geschlechtsverkehr (GV) ohne Hormonstimulation (HS), GV mit HS, Insemination, In vitro Fertilisation (IVF), Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Mögliche Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf waren Gestationsdiabetes, HELLP Syndrom, vorzeitige Wehen oder Infektionen.

Im fünften Teil „Gesundheit und Entwicklung der Kinder“ wurden unter anderem Geburtsgewicht, Auffälligkeiten bei Geburt oder in der weiteren Entwicklung, beispielsweise Behinderungen, erfragt.

Teil 6 beschäftigte sich mit dem Leben der Teilnehmerinnen, die Kinder hatten. Hier wurde vor allem evaluiert, ob sich PCOS-assoziierte Symptome durch das Leben mit Kindern, also seit Geburt, verändert hatten. Die Merkmale Zyklus, Gewicht, Akne, Alopezie, Hirsutismus konnten mit besser/schlechter/gleich bewertet werden, bezogen auf die Zeiträume 2 Jahre nach Geburt und langfristig.

Der letzte Teil betraf nur die Frauen, die bereits in der Menopause waren. Hier wurde nach dem Zeitpunkt der letzten Periode, Medikamenten und Veränderungen der PCO Symptome gefragt.

2.3.2 Körperliche Untersuchung

Eine körperliche Untersuchung wurde sowohl bei Baseline als auch bei Follow-Up durchgeführt. Folgende Parameter wurden dabei erfasst:

- Größe in cm
- Gewicht in kg
- Taillen- und Hüftumfang in cm
- Blutdruck
- Androgenisierungserscheinungen (das Auftreten von Akne, Alopezie oder Hirsutismus)

Aus den Daten zu Größe und Gewicht wurden die BMI-Werte (kg/m^2) errechnet. Die Messung des Taillenumfangs wurde auf Nabelhöhe, die des Hüftumfangs auf Höhe der Cresta iliaca vorgenommen. Aus diesen Werten wurde die waist/hip-Ratio berechnet. Der Blutdruck wurde mit Hilfe eines elektronischen Blutdruckmessgerätes ermittelt.

Bei positiven Androgenisierungserscheinungen wurden vorangegangene therapeutische Maßnahmen erfragt und die genaue Lokalisation und Ausdehnung erfasst. Zur Bestimmung des Schweregrades des Hirsutismus sollten die Teilnehmerinnen beschreiben, was sie gegen die Behaarung unternehmen (zum Beispiel Zupfen, Rasieren, Epilieren, Laserbehandlung), um festzustellen, wie störend der Hirsutismus empfunden wurde.

Bei erhöhten Glukose- oder Cholesterinwerten wurde nach Diät oder Therapie gefragt.

2.3.3 Transvaginale Sonographie

Auch das Vorgehen im Rahmen der transvaginalen Sonographie war bei Baseline und Follow-Up Untersuchung identisch. Die Ultraschalluntersuchung beurteilte Uterus und Ovarien. Die Größe der Gebärmutter wurde durch Messung in drei Ebenen ermittelt und die Dicke des Endometriums wurde bestimmt. Die Eierstöcke wurden ebenfalls in drei Ebenen vermessen. Zusätzlich wurde der Durchmesser des größten Follikels gemessen und die Anordnung der Follikel beurteilt. Freie Flüssigkeit im Douglas Raum und andere Auffälligkeiten wurden ausgeschlossen oder dokumentiert.

Aus den erhobenen Daten wurde der Ovar Score nach Geithövel berechnet (Geithövel, 2007). In den Score gehen der maximale gemessene Durchmesser des Ovars in mm, die Anzahl der Follikel zwischen 4 und 10 mm und die Relation zwischen Follikeln und Stroma, auch als zentrale Echodensität beschrieben, ein (s. Tabelle 2). Der Ovar Score kann Werte zwischen -2 und +2 annehmen, wobei Werte von 1,5 oder 2 als für ein PCOS typisch angesehen werden.

Tabelle 2: Berechnung des Ovar Score nach Geithövel

Maximaler Durchmesser	Score	Anzahl Follikel $\geq 4 \leq 10$ mm	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 - ≥ 25 mm	0	≥ 5 - < 8	0	< 1/3 des Gesamtorgans	0	0	0
< 25 - ≥ 20 mm	-0,5	≥ 3 - < 5	-0,5	< 1/3 des Gesamtorgans	0	-1	-1
< 20 mm	-1	< 3	-1	< 1/3 des Gesamtorgans	0	-2	-2

2.3.4 Laborchemische Untersuchungen

Nach venöser Blutentnahme erfolgte eine laborchemische Analyse im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar (Institutsleiter Prof. Dr. Jürgen Ruland). Die gleichen Parameter wie in der Baseline wurden auch beim Follow-Up bestimmt:

- Kleines Blutbild mit morphologischer Differenzierung
- C-reaktives Protein (CRP)
- Thyroidea-Stimulierendes Hormon (TSH)
- Prolaktin
- Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel-Stimulierendes Hormon (FSH)
- 17 β -Estradiol
- Testosteron
- Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)
- Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG)

Die Messungen wurden mit in der Klinikroutine üblichen Assays durchgeführt.

2.4 Statistik

Die Ergebnisse wurden zunächst schriftlich auf Papier festgehalten. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Computerprogramme Microsoft Office Excel für Windows 2010 und SPSS in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE, Institutsleiter Prof. Dr. Klaus A. Kuhn).

Kategoriale Größen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben, quantitative Größen mit Mittelwert und Standardabweichung. Es wurden drei unterschiedliche statistische Testverfahren auf Signifikanz verwendet. Für den Vergleich qualitativer oder kategorialer Variablen wurde der Exakte Test nach Fisher angewendet. Beim Vergleich quantitativer, also stetiger Merkmale zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt (nicht parametrisches Testverfahren). Um quantitative Variablen in einer zusammenhängenden Stichprobe zu vergleichen, erwies sich der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als geeignet (ebenfalls ein nicht parametrisches Testverfahren). Die nicht parametrischen Testverfahren waren auf Grund der kleinen Gruppengrößen indiziert.

3. Ergebnisse

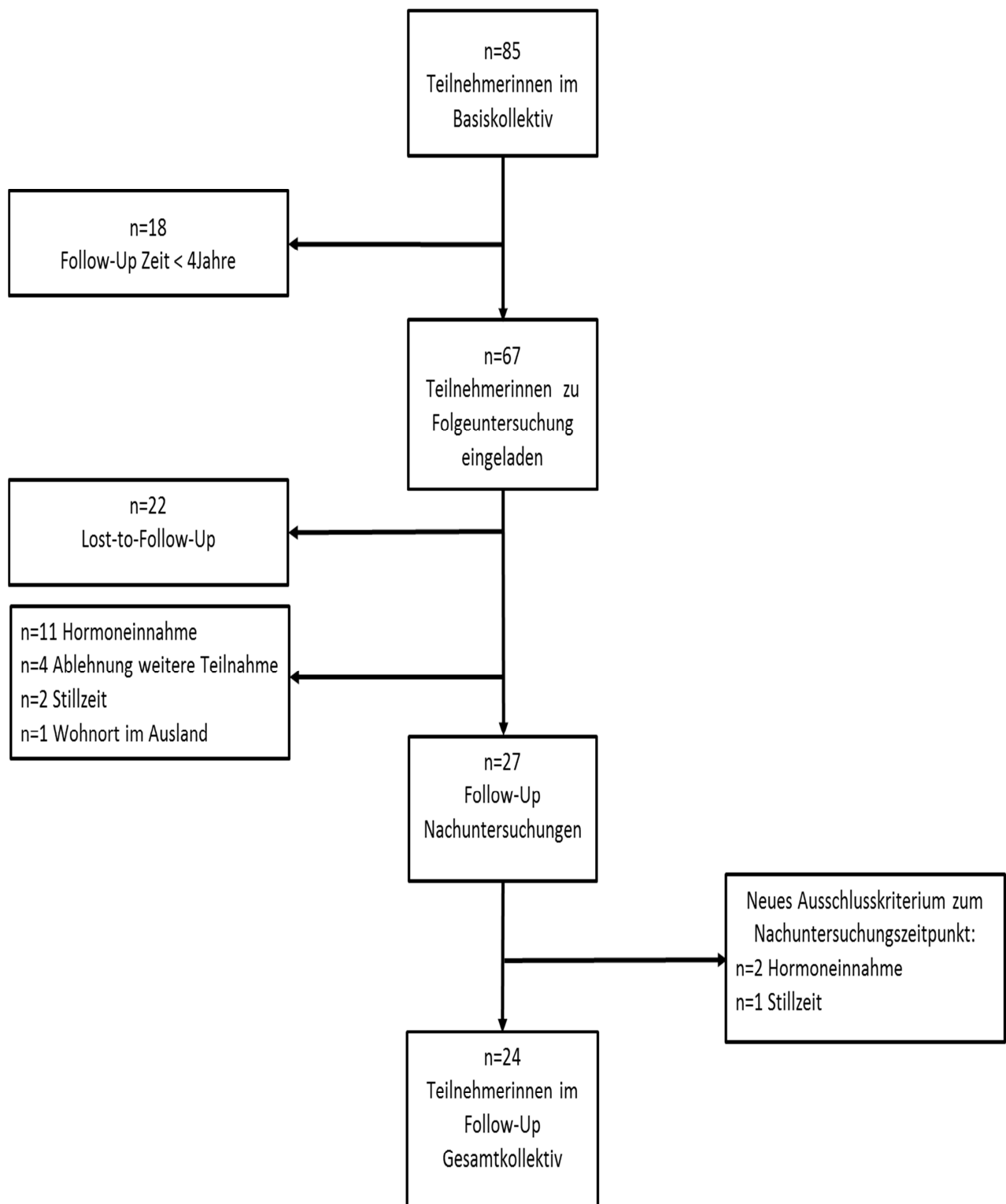
3.1 Studienkollektiv

Das LIPCOS-Basiskollektiv bestand aus 85 Teilnehmerinnen. Die Studie rekrutierte im Zeitraum vom 15.12.2008 bis zum 18.09.2014 insgesamt 93 Frauen in der Ambulanz der Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in München, von denen acht (8,6%) aus der Studie ausgeschlossen wurden.

67 Frauen (78,8% des Basiskollektivs) wurden zu der Zweituntersuchung eingeladen. Die restlichen 18 (22,2%) Teilnehmerinnen hatten bis zum Zeitpunkt vorliegender Auswertung noch keine ausreichende Nachuntersuchungszeit erreicht und sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

27 (40,3%) von den 67 eingeladenen Teilnehmerinnen konnten zwischen dem 03.12.2012 und dem 27.11.2014 nachuntersucht werden. Die übrigen 40 Teilnehmerinnen (59,7%) konnten aus unterschiedlichen Gründen nicht im vorgesehenen Zeitraum analysiert werden: 22 Teilnehmerinnen waren trotz intensiver Bemühungen zur Kontaktaufnahme weder postalisch noch telefonisch erreichbar, da sich entweder die Adressen geändert hatten oder keine Reaktion auf die Einladung zur Follow-Up Untersuchung stattfand. Vier Teilnehmerinnen lehnten die weitere Studienteilnahme nach erfolgreicher Kontaktaufnahme ab, zwei befanden sich in Stillzeit. Drei nahmen aktuell Hormone gegen Androgenisierungserscheinungen oder menopausale Beschwerden, acht Frauen verhüteten mit einem oralen Kontrazeptivum (OC). Eine Teilnehmerin lebte mittlerweile im Ausland. Die Basischarakteristika dieser Teilnehmerinnen werden in Punkt 3.1.1 dargestellt.

Von den 27 nachuntersuchten Teilnehmerinnen konnten drei in der Auswertung nicht berücksichtigt werden, da bei zweien eine Hormoneinnahme vorlag, und eine in Stillzeit war. Diese Ausschlusskriterien wurden erst bei der Follow-Up Untersuchung festgestellt. Somit liegen von 24 Teilnehmerinnen (Follow-Up Gesamtkollektiv) die Baseline und Follow-Up Daten vor und werden in dieser Arbeit behandelt. Ein Konsort-Diagramm ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Konsort-Diagramm**

3.1.1 Basischarakteristika der Teilnehmerinnen, die nicht für eine Follow-Up Analyse zur Verfügung standen

Insgesamt 85 Patientinnen wurden nach der ersten Untersuchung in das Basiskollektiv der LIPCOS-Studie eingeschlossen. 40 davon standen aber wie beschrieben aus unterschiedlichen Gründen für eine Nachuntersuchung nicht zur Verfügung, darunter 12 Mütter und 28 kinderlose Teilnehmerinnen. Die Basischarakteristika dieser Teilnehmerinnen sind in Tabelle 3 dargestellt. Der Vergleich mit den Basischarakteristika des Follow-Up Gesamtkollektivs ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3: Basischarakteristika der Teilnehmerinnen, die nicht für eine Follow-Up Analyse zur Verfügung standen, n=40, und Normwerte der laborchemischen Analysen

Basischarakteristika und Standardabweichungen der nicht verfügbaren Teilnehmerinnen n=40		Normwerte der laborchemischen Analysen	
Alter in Jahren	32,5 (Range 18 – 52)		
Zykluslänge in Tagen	36,6 [±11]		
BMI in kg/m ²	24,4 [±5]		
w/h-Ratio	0,8 [±0,1]		
Ovar Score links	1,3 [±0,9]		
Ovar Score rechts	1,2 [±1,2]		
Leukozyten in G/l	6,46 [±1,8]		4,0 – 9,0
CRP in mg/dl	0,26 [±0,4]		< 5
TSH in %*	44,7 [±24]		alt: 0,4 – 3,8 µIU/ml neu: 0,51 – 4,3 µIU/ml
Prolaktin in ng/ml	11,7 [±5,7]	< 23	
17β-Estradiol pg/ml	110,8 [±97,9]	Follikelphase: 30 – 120 Lutealphase: 100 – 210	
LH/FSH-Ratio	2,1 [±1,1]	< 1,1	
Testosteron in %*	71,3 [±47]	alt: 0,2 – 0,8 ng/ml neu: 0,03 – 0,45 ng/ml	
DHEAS µg/ml	2,6 [±1,5]	0,67 – 4,12	
SHBG in nmol/l	54,3 [±31,3]	20 – 110	

*Angabe in % der oberen Norm, da im Studienverlauf zwei verschiedene Assays zur Bestimmung verwendet wurden

3.1.2 Follow-Up Gesamtkollektiv und Gruppeneinteilung

Das Follow-Up Gesamtkollektiv bestand aus 24 Teilnehmerinnen. Für die Auswertung und den Vergleich der Mütter mit den Kinderlosen wurde das Kollektiv nachträglich in zwei Gruppen unterteilt: in die der Frauen mit Kindern (n=17) und in die der Frauen ohne Kinder (n=7). 13 der 17 Mütter hatten bereits bei Baseline ein Kind, vier waren kinderlos und wurden von Baseline zu Follow-Up Mutter. Eine davon erlangte durch Adoption die Mutterschaft, sie wurde bei der Auswertung der Gruppe der Mütter zugeordnet.

Auf Grund der Tatsache, dass sich drei Teilnehmerinnen bei Follow-Up in der perimenopausalen Phase befanden (zwei Mütter und eine Kinderlose), wurden deren laborchemische Untersuchung und durchschnittlichen Zykluslängen nicht in die Auswertung einbezogen. Diese Kasuistiken werden gesondert im Unterkapitel 3.5 dargestellt. Bei zwei Teilnehmerinnen konnte keine Laboruntersuchung, sondern nur eine telefonische Befragung durchgeführt werden. Dadurch unterscheidet sich die Anzahl der Anamnesen (n=24), der auswertbaren durchschnittlichen Zykluslängen (n=21) und der laborchemischen Ergebnisse (n=19).

3.2 Langzeitverlauf des Follow-Up Gesamtkollektivs und der beiden Untergruppen Mütter und Kinderlose im Vergleich

3.2.1 Alter

Das Follow-Up Gesamtkollektiv (n=24) war bei Baseline im Durchschnitt 35,4 [$\pm 8,6$] Jahre alt, bei Follow-Up waren es 39,6 [$\pm 8,6$] Jahre. Die mittlere Nachuntersuchungszeit betrug 4,2 [$\pm 0,5$] Jahre.

Die 17 Mütter waren mit einem Durchschnittsalter von 36,0 [$\pm 8,1$] Jahren bei Baseline älter als die 7 kinderlosen Teilnehmerinnen (33,8 [$\pm 10,1$] Jahre). Die Nachuntersuchungszeit der Mütter war etwas länger, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nicht signifikant (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Altersverteilung im Verlauf und im Vergleich Mütter und kinderlose Teilnehmerinnen

Alter (in Jahren)	Mütter n=17			Kinderlose n=7			p
	MW	\pm SD	Range	MW	\pm SD	Range	
Baseline	36,0	8,1	23,2 - 47,9	33,8	10,1	25,1 – 49,4	0,494
Follow-Up	40,3	8,0	27,4 - 52,0	37,8	10,2	29,7 – 53,6	0,455
Zeit bis Follow-Up	4,3	0,6	3,5 – 5,4	4,0	0,4	3,5 – 4,6	0,318

3.2.2 Entwicklung PCOS-assoziierter Merkmale

Zur Analyse des Langzeitverlaufs der PCOS-assozierten Merkmale liegen Daten zu den folgenden drei verschiedenen Zeitpunkten vor:

- t_0 /Daten zum Zeitpunkt Follow-Up
- t_{-4} /Daten bei Baseline/4 Jahre vor Follow-Up
- t_{-10} /Daten zum Zeitpunkt 10 Jahre vor Follow-Up

Die Angaben zu dem Zeitpunkt t_{-10} sind rein anamnestisch.

3.2.2.1 Zykluslänge und Zyklusveränderung

Die durchschnittliche Zykluslänge im Gesamtkollektiv (n=24) änderte sich mit 39,9 [±20] Tagen bei Baseline (t₄) und 38,6 [±16,6] Tagen bei Follow-Up (t₀) im Studienverlauf nicht. Auch die Spanne von minimaler zu maximaler Zykluslänge blieb vergleichbar groß (20 – 89 Tage bei t₄ und 21 – 89 Tage bei t₀).

Die meisten Teilnehmerinnen gaben im Langzeitvergleich (t₋₁₀ zu t₀) eine Zyklusverkürzung (n=11, 45,8%) oder eine konstante Eumenorrhoe (n=3, 12,5%) an. Nur bei einer Teilnehmerin (4,2%) wurde der Zyklus länger. In 25% der Fälle (n=6) blieb eine Oligomenorrhoe (s. Tabelle 5). Eine Zyklusverkürzung oder -verlängerung wurde erst ab einem Unterschied ≥5 Tagen als eine Zyklusänderung gewertet. Zum Zeitpunkt t₀ waren drei Teilnehmerinnen bereits perimenopausal (zwei Mütter, eine Kinderlose), deshalb wurden deren Zyklusangaben in der Auswertung der durchschnittlichen Zykluslängen für den Zeitpunkt t₀ nicht einbezogen. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt war ein gewisser Prozentsatz der Teilnehmerinnen amenorrhöisch (s. Tabelle 6), wodurch sich bei diesen Frauen ebenfalls keine durchschnittliche Zykluslänge bestimmen ließ.

Tabelle 5: Zykluslängen im Follow-Up Gesamtkollektiv zu den Zeitpunkten t₋₁₀ (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up), t₄ (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t₀ (Follow-Up) und Veränderungen der Zykluslänge seit t₋₁₀ bzw. t₄. Perimenopausale oder zu den jeweiligen Zeitpunkten amenorrhöische Teilnehmerinnen wurden nicht in die Auswertung der Zykluslängen einbezogen.

	t ₋₁₀ n=18			t ₄ n=18			t ₀ n=20			p	
	MW	±SD	Range	MW	±SD	Range	MW	±SD	Range	t ₋₁₀ vs. t ₀	t ₄ vs. t ₀
<u>Zykluslänge</u> (in Tagen)	40,0	16,3	28 - 89	39,9	20,0	20 - 89	38,6	16,6	21 - 89	0,866	0,582
<u>Veränderung Zykluslänge</u> t ₋₁₀ zu t ₀ n=24						<u>Veränderung Zykluslänge</u> t ₄ zu t ₀ n=24					
Kürzer	n=11	(45,8%)					Kürzer	n=10	(41,7%)		
Länger	n=1	(4,2%)					Länger	n=1	(4,2%)		
Gleich/Eumenorrhoe	n=3	(12,5%)					Gleich/Eumenorrhoe	n=6	(25%)		
Gleich/Oligomenorrhoe	n=6	(25%)					Gleich/Oligomenorrhoe	n=4	(16,7%)		
Eintritt in Menopause	n=3	(12,5%)					Eintritt in Menopause	n=3	(12,5%)		

Insgesamt gaben 75% (n=15) der Teilnehmerinnen an, jemals eine Amenorrhoe >3 Monate außerhalb einer Schwangerschaft gehabt zu haben. Die durchschnittliche Länge der längsten, erlebten Amenorrhoe betrug 19,2 Monate (Range 3,1 – 120 Monate).

Zum Zeitpunkt t_{-10} betrug die gemeinsame Prävalenz der Oligo- oder Amenorrhoe 54,2%, zum Zeitpunkt t_{-4} war sie ebenfalls 54,2%, bei t_0 29,2%. Im Langzeitverlauf t_{-10} zu t_0 wechselten sechs Teilnehmerinnen von Amenorrhoe zu Oligo- oder Eumenorrhoe, eine Frau gab einen Übergang von Eumenorrhoe zu Amenorrhoe an. Bei drei Teilnehmerinnen trat zwischen t_{-4} und t_0 die Perimenopause ein. Die jeweiligen Anteile an Frauen mit Eu-, Oligo- oder Amenorrhoe des gesamten Follow-Up-Kollektivs zu den unterschiedlichen Zeitpunkten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Anteil der Teilnehmerinnen mit Eumenorrhoe, Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe im Follow-Up Gesamtkollektiv zu den Zeitpunkten t_{-10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up), t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up)

n=24	t_{-10}	t_{-4}	t_0
Eumenorrhoe	n=11 (45,8%)	n=11 (45,8%)	n=14 (58,3%)
Oligomenorrhoe	n=7 (29,2%)	n=7 (29,2)	n=6 (25%)
Amenorrhoe	n=6 (25%)	n=6 (25%)	n=1 (4,2%)
Perimenopause	n=0	n=0	n=3 (12,5%)

Bei Baseline (t_{-4}) hatten Mütter kürzere Zyklen als Kinderlose (36,3 [$\pm 18,1$] vs. 47,3 [$\pm 20,2$] Tage, n.s.), bei Follow-Up (t_0) waren die mittleren Zykluslängen ähnlich (38,4 [$\pm 17,8$] vs. 39,0 [$\pm 16,4$] Tage). Sowohl Mütter (41,2%, n=7) als auch kinderlose Teilnehmerinnen (42,9%, n=3) erlebten im Vergleich t_{-4} zu t_0 in über 40% eine Verkürzung des Zyklus. Ähnliche Entwicklungen zwischen den beiden Gruppen zeigten sich auch in den anderen Kategorien und im Langzeitvergleich t_{-10} zu t_0 . Die Ergebnisse des Vergleichs der Mütter mit den kinderlosen Teilnehmerinnen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Zykluslängen zu den Zeitpunkten t_{-10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up), t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up) und Veränderungen der Zykluslänge seit t_{-4} im Vergleich Mütter und Kinderlose. Perimenopausale oder zu den jeweiligen Zeitpunkten amenorrhöische Teilnehmerinnen wurden in die Auswertung nicht einbezogen.

<u>Zykluslänge</u> (in Tagen)		Mütter			Kinderlose			
		MW	\pm SD	Range	MW	\pm SD	Range	p
	t_0	38,4 n=14	17,3	28 - 89	39,0 n=6	16,4	21 – 70	p=0,494
	t_{-4}	36,3 n=12	18,1	20 - 89	47,3 n=6	20,2	25 – 80	p=0,151
	t_{-10}	41,0 n=12	18,0	28 - 89	38,0 n=6	13,5	28 - 60	p=0,682
<u>Veränderung Zykluslänge</u>		Mütter n=17			Kinderlose n=7			
t_{-4} zu t_0	Kürzer	41,2% (n=7)			42,9% (n=3)			
	Länger	5,9% (n=1)			0,0% (n=0)			
	Gleich/ Eumenorrhoe	23,5% (n=4)			28,6% (n=2)			
	Gleich/ Oligomenorrhoe	17,6% (n=3)			14,3% (n=1)			
	Eintritt in Menopause	11,8% (n=2)			14,3% (n=1)			

69% (n=9) der Mütter gaben an, jemals eine Amenorrhoe >3 Monate außerhalb einer Schwangerschaft erlebt zu haben, die durchschnittliche Länge der Amenorrhoe betrug 14,4 Monate (Range 3,1 – 84 Monate). Bei den Kinderlosen berichteten 71% (n=5) jemals eine Amenorrhoe > 3 Monate gehabt zu haben, die durchschnittliche Länge der längsten erlebten Amenorrhoe war 27,9 Monate (Range 3,1 – 120 Monate). Der Prozentsatz der Mütter mit Oligo- oder Amenorrhoe verringerte sich im Studienverlauf. Zum Zeitpunkt t_{-10} betrug er 59% (n=10), bei t_{-4} 41% (n=7) und bei t_0 23,5% (n=4). Auch bei den kinderlosen Teilnehmerinnen zeigte sich eine Reduktion der Prävalenz von Oligo- oder Amenorrhoe im Langzeitverlauf. Bei t_{-10} betrug sie 43% (n=3), ebenfalls 43% (n=3) hatten zu diesem Zeitpunkt einen regelmäßigen Zyklus unter Einnahme oraler hormoneller Kontrazeptiva. Bei t_{-4} waren 71% (n=5) oligo- oder amenorrhöisch, bei t_0 28,5% (n=2).

3.2.2.2 Hyperandrogenämie und weitere laborchemische Parameter

Die Entzündungswerte CRP in mg/l und Leukozytenzahl in G/l waren im Follow-Up Gesamtkollektiv (n=24) weder bei Baseline (t_{-4}) noch bei Follow-Up (t_0) erhöht (CRP t_{-4} 0,3 [\pm 0,2] mg/l; t_0 0,3 [\pm 0,6] mg/l; Leukozyten t_{-4} 6,85 [\pm 1,91] G/l, t_0 6,31 [\pm 1,81] G/l) und zeigten in ihrem Verlauf auch keine signifikanten Änderungen.

Die LH/FSH-Ratio verringerte sich im Gesamtkollektiv von im Durchschnitt 2,2 (Range 0,4 – 6,3) zum Zeitpunkt t_{-4} auf 1,8 (Range 0,5 – 4,1) bei t_0 (p=0,376). 17 β -Estradiol (in pg/ml) sank von durchschnittlich 112,7 [\pm 93,9] auf 89,7 [\pm 66,3], es ergab sich jedoch ebenfalls kein signifikanter Änderungswert (p=0,227). Prolaktin (in ng/ml) wies keine größeren Unterschiede in den Werten der zwei Untersuchungszeitpunkte auf.

Testosteron wurde in ng/ml gemessen, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) in μ U/ml. Da zwei verschiedene Assays zur Bestimmung des Testosterons und des TSH im Laufe der Studie verwendet wurden, änderte sich der Referenzbereich. Diese beiden Marker wurden deshalb in Prozent der oberen Norm angegeben, um die Werte der Baseline und Follow-Up Untersuchung vergleichbar zu machen. TSH änderte sich nicht im Verlauf, es gab zu beiden Untersuchungszeitpunkten Werte, die oberhalb des oberen Normalbereichs lagen. Testosteron stieg im Follow-Up Gesamtkollektiv von 72% [\pm 47, Range 25 – 160%] auf 77% [\pm 48, Range 22 – 220%], p=0,352. DHEAS (in μ g/ml) und SHBG (in nmol/l) zeigten Veränderungen im Verlauf, die die Signifikanz knapp verfehlten: DHEAS sank von durchschnittlich 2,3 [\pm 1,7] bei t_{-4} , auf 1,9 [\pm 0,8] bei t_0 und SHBG erhöhte sich von im Durchschnitt 47,2 [\pm 19,1] bei t_{-4} auf 54,0 [\pm 19,1] bei t_0 (p= 0,097 und 0,072). Näheres siehe Tabelle 8. Die biochemischen Marker der

perimenopausalen Teilnehmerinnen werden gesondert in Punkt 3.5 dargestellt. Bei zwei Teilnehmerinnen lagen keine Laborergebnisse vor. Für die laborchemische Auswertung gilt demnach $n=19$, beziehungsweise n Mütter=13 und n Kinderlose=6. Die Werte wurden zu den Zeitpunkten t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up) erhoben.

Tabelle 8: Laborwerte im Follow-Up Gesamtkollektiv zu den Zeitpunkten t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up)

<u>Biochemische Marker</u> n=19	t_{-4}			t_0			p
	MW	\pm SD	Range	MW	\pm SD	Range	
CRP in mg/l	0,3	0,2	0,1 – 0,8	0,3	0,6	0,1 – 2,8	0,458
Leukozytenzahl in G/l	6,85	1,91	3,44 – 10,0	6,31	1,81	3,45 – 10,33	0,154
LH/FSH-Ratio	2,2	1,3	0,4 – 6,3	1,8	0,9	0,5 – 4,1	0,376
17 β -Estradiol in pg/ml	112,7	93,9	34,7 – 401,8	89,7	66,3	24,9 – 283,1	0,211
Prolaktin in ng/ml	10,0	3,5	5,2 – 18,2	9,8	4,1	3,8 – 20,3	0,879
TSH in %*	55	38	12 - 160	42	28	7 - 112	0,879
Testosteron in %*	72	47	25 - 160	77	48	22 – 220	0,352
DHEAS in μ g/ml	2,3	1,7	0,4 – 8,5	1,9	0,8	0,3 – 3,1	0,097
SHBG in nmol/l	47,2	19,1	17,2 – 82,2	54,0	19,1	16,6 – 132,6	0,072

*Angabe in % der oberen Norm, da im Studienverlauf zwei verschiedene Assays zur Bestimmung verwendet wurden

Beim Vergleich zwischen Müttern und Kinderlosen wurden zum einen die einzelnen Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten betrachtet, zum anderen der Verlauf innerhalb der Gruppen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 9.

Der CRP-Wert sank bei den Kinderlosen von im Mittel $0,3 [\pm 0,2]$ mg/l zum Zeitpunkt t_{-4} auf $0,2 [\pm 0,2]$ mg/l zum Zeitpunkt t_0 , bei den Müttern stieg der durchschnittliche Wert von $0,3 [\pm 0,2]$ mg/l auf $0,4 [\pm 0,7]$ mg/l. Weder im Vergleich der Gruppen oder im Verlauf innerhalb der Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede (CRP der Mütter t_{-4} zu t_0 , $p=1,0$); (CRP der Kinderlosen t_{-4} zu t_0 , $p=0,157$). Ähnliches gilt für die Leukozytenzahl (Leukozyten der Mütter t_{-4} zu t_0 , $p=0,117$); (Leukozyten der Kinderlosen t_{-4} zu t_0 , $p=0,917$).

Die LH/FSH-Ratio (s. Abbildung 2) war zum Zeitpunkt t_{-4} mit durchschnittlich $1,8 [\pm 0,7]$ bei den Müttern zu $3,1 [\pm 1,9]$ bei den Kinderlosen niedriger, verfehlte allerdings knapp die Signifikanz ($p=0,058$). Bei t_0 war der tendenzielle Unterschied weiterhin vorhanden (Mütter $1,7 [\pm 1,0]$, Kinderlose $2,1 [\pm 0,8]$, $p=0,368$). Im Verlauf blieb die LH/FSH-Ratio bei den Müttern fast gleich (t_{-4} zu t_0 , $p=0,861$), der Verlauf innerhalb der Gruppe der Kinderlosen war ebenfalls nicht signifikant (t_{-4} zu t_0 , $p=0,345$).

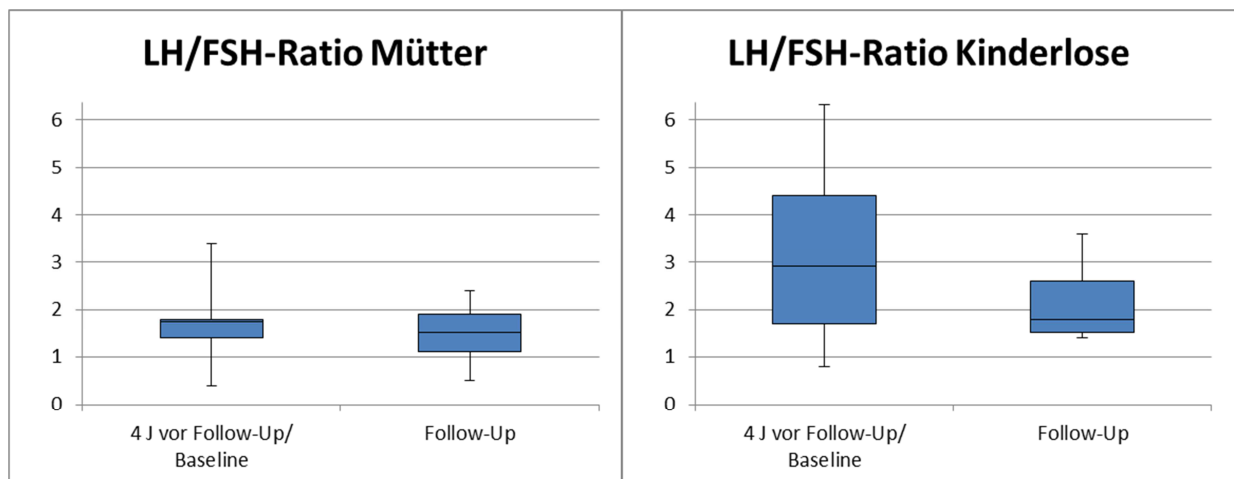


Abbildung 2: Vergleich der LH/FSH-Ratio bei Müttern und Kinderlosen zu den Zeitpunkten Baseline (=4 Jahre vor Follow-Up) und Follow-Up

Die Werte für 17 β -Estradiol (in pg/ml), Prolaktin (in ng/ml) und TSH (in % der oberen Norm) ergaben keine größeren Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen und auch nicht innerhalb der Gruppen im Verlauf (Mütter: 17 β -Estradiol t_{-4} zu t_0 , $p=0,249$; Prolaktin t_{-4} zu t_0 , $p=0,884$; TSH t_{-4} zu t_0 , $p=0,973$), (Kinderlose: 17 β -Estradiol t_{-4} zu t_0 , $p=0,6$; Prolaktin t_{-4} zu t_0 , $p=0,917$; TSH t_{-4} zu t_0 , $p=0,753$).

Der Testosteronwert, angegeben in % der oberen Norm, stieg bei den Müttern von 77,0% [$\pm 54,2$] auf 82,3% [$\pm 54,8$], $p=0,182$. Bei den Kinderlosen blieb er etwa gleich: 60,0% [$\pm 23,7$] bei t_{-4} zu 62,2% [$\pm 18,9$] bei t_0 , $p=0,715$. Zum Zeitpunkt t_{-4} hatten fünf Mütter, jedoch keine kinderlose Teilnehmerin Testosteronwerte außerhalb der oberen Norm, bei t_0 waren es drei Mütter und keine Kinderlose. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Testosteronwerte war nicht signifikant.

Bei Müttern verringerte sich das mittlere DHEAS (in $\mu\text{g/ml}$) von 2,5 [$\pm 0,8$] auf 2,0 [$\pm 2,0$], $p=0,182$, das mittlere SHBG (in nmol/l) stieg von 48,00 [$\pm 19,1$] auf 55,1 [$\pm 30,7$], $p=0,505$. Bei den Kinderlosen war DHEAS etwa gleich bei 1,9 ($\pm 0,9$) zu 1,8 ($\pm 0,9$), $p=0,582$, das SHBG stieg von 45,7 ($\pm 19,3$) auf 51,6 ($\pm 19,2$), $p=0,116$. Damit hatten Mütter höhere Werte für DHEAS und SHBG als die kinderlosen Teilnehmerinnen, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 9: Laborwerte im Vergleich Mütter und Kinderlose zu den Zeitpunkten t₄ (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t₀ (Follow-Up)

Biochemische Marker	Mütter n=13			Kinderlose n=6			p	
	MW	±SD	Range	MW	±SD	Range		
CRP in mg/l	t ₀	0,4	0,7	0,1 - 2,8	0,2	0,2	0,1 - 0,5	0,368
	t ₄	0,3	0,2	0,1 - 0,8	0,3	0,3	0,1 - ,8	0,639
Leukozytenzahl in G/l	t ₀	6,08	1,79	3,45 - 8,54	7,21	2,12	3,91 - 10,33	0,291
	t ₄	6,92	1,71	3,57 - ,22	7,07	2,72	3,44 - 0,00	0,750
LH/FSH-Ratio	t ₀	1,7	1,0	0,5 - 4,1	2,1	0,8	1,4 - 3,6	0,368
	t ₄	1,8	0,7	0,4 - ,4	3,1	1,9	0,8 - ,3	0,058
17β-Estradiol in pg/ml	t ₀	99,1	72,7	32,2 - 283,1	69,4	49,2	24,9 - 152,1	0,416
	t ₄	105,8	69,6	34,7 - 99,5	127,9	140,6	43,8 - 01,8	0,831
Prolaktin in ng/ml	t ₀	9,5	4,9	3,8 - 20,3	10,4	1,7	8,2 - 12,7	0,282
	t ₄	9,8	3,9	5,2 - 8,2	10,5	2,8	7,9 - 5,2	0,682
TSH in %*	t ₀	41,8	26	9 - 112	44,2	35	7 - 98	1,0
	t ₄	46,3	24	9 - 84	65,9	54	28 - 160	0,494
Testosteron in %*	t ₀	82,3	54,8	22,0 - 220,0	62,2	18,9	44,0 - 89,0	0,566
	t ₄	77,0	54,2	25,0 - 60,0	60,0	23,7	25,0 - 8,0	1,0
DHEAS in µg/ml	t ₀	2,0	0,8	0,6 - 3,1	1,8	0,9	0,3 - 3,1	0,579
	t ₄	2,5	2,0	0,7 - ,5	1,9	0,9	0,4 - ,9	0,521
SHBG in nmol/l	t ₀	55,1	30,7	16,6 - 132,6	51,6	19,2	28,8 - 80,9	0,660
	t ₄	48,0	19,9	17,2 - 2,2	45,7	19,3	22,5 - 8,3	1,0

*Angabe in % der oberen Norm, da im Studienverlauf zwei verschiedene Assays zur Bestimmung verwendet wurden

3.2.2.3 Klinische Androgenisierung

Für den Zeitpunkt t_{-10} hatten 12 von 24 Frauen von Hirsutismus berichtet (50%) und jeweils 5 von Akne oder Alopezie (20,8%), Mehrfachnennungen waren möglich. Bei Baseline (t_{-4}) hatten mehr Teilnehmerinnen Androgenisierungserscheinungen (Akne 29,2%, $n=7$, Alopezie 16,7%, $n=4$, Hirsutismus 70,8%, $n=17$). Zum Zeitpunkt des Follow-Up (t_0) berichteten 7 Teilnehmerinnen von Akne (29,2%), 6 von Alopezie (25%) und 15 von Hirsutismus (62,5%), siehe auch Tabelle 10.

Tabelle 10: Klinische Androgenisierung, wie Akne, Alopezie und Hirsutismus, im Follow-Up Gesamtkollektiv zu den Zeitpunkten t_{-10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up), t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up)

n=24	t_{-10}		t_{-4}		t_0	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Akne	5 (20,8%)	19 (79,2%)	7 (29,2%)	17 (70,8%)	7 (29,2%)	17 (70,8%)
Alopezie	5 (20,8%)	19 (79,2%)	4 (16,7%)	20 (83,3%)	6 (25%)	18 (75%)
Hirsutismus	12 (50%)	12 (50%)	17 (70,8%)	7 (29,2%)	15 (62,5%)	9 (37,5%)

Im Langzeitvergleich t_{-10} zu t_0 berichteten insgesamt 75% ($n=16$) über gleichbleibend keine oder weniger Akne, knapp 80% ($n=19$) über gleichbleibend keine oder weniger Alopezie und 40% ($n=10$) über gleichbleibend keinen oder weniger Hirsutismus. In 16,7% ($n=4$) wurde der Hirsutismus mehr oder trat neu auf, in 41,7% ($n=10$) blieb er gleich stark ausgeprägt.

Im Vergleich t_{-4} zu t_0 berichteten 12,5% ($n=3$) über weniger und 62,5% ($n=15$) über gleichbleibend keine Akne, bei 20,8% ($n=5$) blieb die Ausprägung der Akne gleich stark vorhanden. In 8,3% ($n=2$) wurde Alopezie weniger oder war gleichbleibend nicht vorhanden (66,7%, $n=16$), in 16,7% ($n=4$) nahm sie zu oder trat neu auf. Unter Hirsutismus litten gleichbleibend 62,5% ($n=15$), dieser wurde in einem Fall weniger und in keinem Fall mehr. 33,3% ($n=8$) hatten gleichbleibend keinen Hirsutismus (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Veränderungen der Androgenisierungserscheinungen, wie Akne, Alopezie und Hirsutismus, im Follow-Up Gesamtkollektiv seit t₋₁₀ (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up) bzw. t₄ (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up)

<u>Veränderung Akne</u> n=24 t ₋₁₀ zu t ₀				<u>Veränderung Akne</u> n=24 t ₄ zu t ₀			
Gleichbleibend nicht vorhanden	Gleichbleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ neu aufgetreten	Gleichbleibend nicht vorhanden	Gleichbleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ Neu aufgetreten
n=16 66,7%	n=3 12,5%	n=2 8,3%	n=3 12,5%	n=15 62,5%	n=5 20,8%	n=3 12,5%	n=1 4,2%
<u>Veränderung Alopezie</u> n=24 t ₋₁₀ zu t ₀				<u>Veränderung Alopezie</u> n=24 t ₄ zu t ₀			
Gleichbleibend nicht vorhanden	Gleichbleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ neu aufgetreten	Gleichbleibend nicht vorhanden	Gleichbleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ neu aufgetreten
n=17 70,8%	n=3 12,5%	n=2 8,3%	n=2 8,3%	n=16 66,7%	n=2 8,3%	n=2 8,3%	n=4 16,7%
<u>Veränderung Hirsutismus</u> n=24 t ₋₁₀ zu t ₀				<u>Veränderung Hirsutismus</u> n=24 t ₄ zu t ₀			
Gleichbleibend nicht vorhanden	Gleichbleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ neu aufgetreten	Gleichbleibend nicht vorhanden	Gleichbleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ neu aufgetreten
n=8 33,5%	n=10 41,7%	n=2 8,3%	n=4 16,7%	n=8 33,3%	n=15 62,5%	n=1 4,2%	n=0 0%

Da die Veränderungen der Androgenisierungserscheinungen im Follow-Up Gesamtkollektiv kategoriale Variablen in einer zusammenhängenden Stichprobe darstellen, wurde als deskriptive Präsentationsform die Angabe in Prozent gewählt. Auf Grund der kleinen Gruppengrößen war die Berechnung von p-Werten nicht indiziert.

Beim Vergleich der Mütter mit den kinderlosen Teilnehmerinnen zeigte sich, dass Mütter zu allen Zeitpunkten seltener Akne hatten als Kinderlose. Beide Gruppen berichteten von wenigen Veränderungen der Akne-Symptomatik im Langzeitverlauf.

Alopezie war in den beiden Gruppen ähnlich verteilt und insgesamt selten. Die Verteilung war zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. Bei 23,5% (n=4) der Mütter nahm die Alopezie oder trat neu auf, dies war bei keiner kinderlosen Teilnehmerin der Fall.

Mütter zeigten häufiger Symptome des Hirsutismus als kinderlose Teilnehmerinnen (s. Abbildung 3).

In 76,5% (n=12) der Mütter blieb der Hirsutismus von t_{-4} zu t_0 gleich stark vorhanden, dies war nur bei 28,6% (n=2) der Kinderlosen zu beobachten. Bei einer Mutter wurde der Hirsutismus weniger. Im Langzeitvergleich t_{-10} zu t_0 zeigten sich leicht unterschiedliche Zahlen. Mütter gaben nur in 52,9% (n=9) einen gleichbleibend starken Hirsutismus an, in 11,8% (n=2) wurde er weniger. 17,6% (n=3) berichteten über mehr bzw. neu aufgetretenen Hirsutismus.

Die Ergebnisse zu den Vergleichen der Mütter mit den kinderlosen Teilnehmerinnen bezüglich der Androgenisierungserscheinungen sind in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellt.

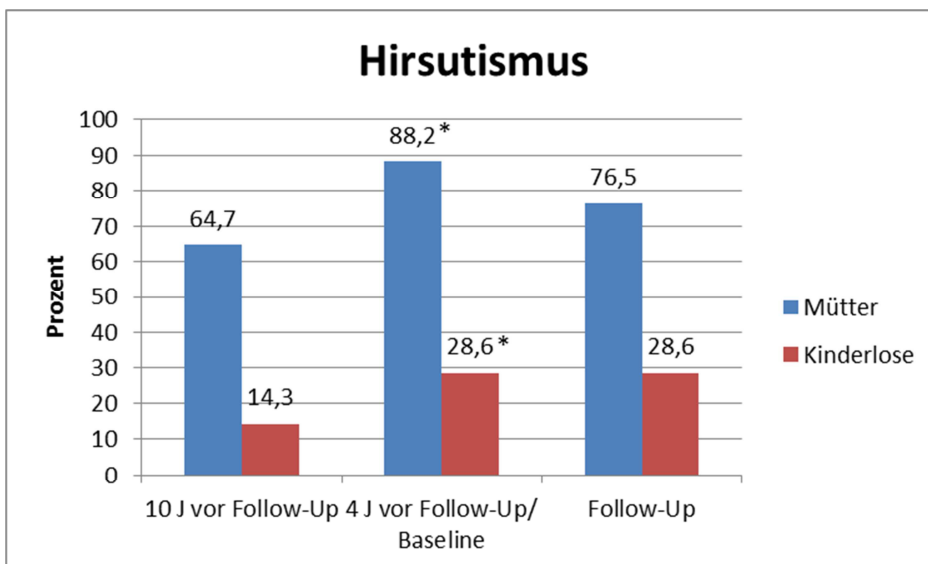


Abbildung 3: Hirsutismus unter Müttern (n=17) und Kinderlosen (n=7) zu den Zeitpunkten 10 Jahre vor Follow-Up, 4 Jahre vor Follow-Up/Baseline und Follow-Up. * $p=0,009$

Tabelle 12: Klinische Androgenisierung, wie Akne, Alopezie und Hirsutismus, im Vergleich Mütter und Kinderlose zu den Zeitpunkten t₋₁₀ (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up), t₋₄ (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t₀ (Follow-Up)

<u>Androgenisierung</u>		Mütter n=17		Kinderlose n=7		p	
		n	%	n	%		
<u>Akne</u>	t ₀	Ja	3	17,6%	4	57,1%	0,134
		Nein	14	82,4%	3	42,9%	
	t ₋₄	Ja	3	17,6%	4	57,1%	0,134
		Nein	14	82,4%	3	42,9%	
	t ₋₁₀	Ja	2	11,8%	3	42,9%	0,126
		Nein	15	88,2%	4	57,1%	
<u>Alopezie</u>	t ₀	Ja	5	29,4%	1	14,3%	0,629
		Nein	12	70,6%	6	85,7%	
	t ₋₄	Ja	2	11,8%	2	28,6%	0,552
		Nein	15	88,2%	5	71,4%	
	t ₋₁₀	Ja	4	23,5%	1	14,3%	1,0
		Nein	13	76,5%	6	85,7%	
<u>Hirsutismus</u>	t ₀	Ja	13	76,5%	2	28,6%	0,061
		Nein	4	23,5%	5	71,4%	
	t ₋₄	Ja	15	88,2%*	2	28,6%*	0,009*
		Nein	2	11,8%*	5	71,4%*	
	t ₋₁₀	Ja	11	64,7%	1	14,3%	0,069
		Nein	6	35,3%	6	85,7%	

*signifikanter Unterschied

Tabelle 13: Veränderungen bei Androgenisierungserscheinungen, wie Akne, Alopezie und Hirsutismus, im Vergleich Mütter (n=17) und Kinderlose (n=7) seit t₋₁₀ (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up) bzw. t₋₄ (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up)

	<u>Veränderung Akne</u>				<u>Veränderung Akne</u>			
	n=24 t ₋₁₀ zu t ₀				n=24 t ₋₄ zu t ₀			
	Gleich- bleibend nicht vorhanden	Gleich- bleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ Neu aufgetreten	Gleich- bleibend nicht vorhanden	Gleich- bleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ Neu aufgetreten
Mütter	n=13 76,5%	n=1 5,9%	n=1 5,9%	n=2 11,8%	n=12 70,6%	n=1 5,9%	n=3 17,6	n=1 5,9%
Kinder- lose	n=3 42,9%	n=2 28,6%	n=1 14,3%	n=1 14,3%	n=3 42,9%	n=4 57,1%	n=0	n=0
	<u>Veränderung Alopezie</u>				<u>Veränderung Alopezie</u>			
	n=24 t ₋₁₀ zu t ₀				n=24 t ₋₄ zu t ₀			
	Gleich- bleibend nicht vorhanden	Gleich- bleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ Neu aufgetreten	Gleich- bleibend nicht vorhanden	Gleich- bleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ Neu aufgetreten
Mütter	n=11 64,7%	n=2 11,8%	n=2 11,8%	n=2 11,8%	n=11 64,7%	n=1 5,9%	n=1 5,9%	n=4 23,5%
Kinder- lose	n=6 85,7%	n=1 14,3%	n=0	n=0	n=5 71,4%	n=1 14,3%	n=1 14,3%	n=0
	<u>Veränderung Hirsutismus</u>				<u>Veränderung Hirsutismus</u>			
	n=24 t ₋₁₀ zu t ₀				n=24 t ₋₄ zu t ₀			
	Gleich- bleibend nicht vorhanden	Gleich- bleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ Neu aufgetreten	Gleich- bleibend nicht vorhanden	Gleich- bleibend vorhanden	Geringer	Mehr/ Neu aufgetreten
Mütter	n=3 17,6%	n=9 52,9%	n=2 11,8%	n=3 17,6%	n=3 17,6%	n=13 76,5%	n=1 5,9%	n=0
Kinder- lose	n=5 71,4%	n=1 14,3%	n=0	n=1 14,3%	n=5 71,4%	n=2 28,6%	n=0	n=0

3.2.2.4 Ovar Score

Bei allen Teilnehmerinnen wurde eine sonographische Evaluation der Ovarien durchgeführt. Dabei wurde der Ovar Score bestimmt. Die Methodik zur Bestimmung des Ovar Score nach Geisthövel, der Werte zwischen -2 und +2 annehmen kann, findet sich in Punkt 2.3.3. Bei zwei Teilnehmerinnen konnte der Ovar Score nur auf einer Seite bestimmt werden, da das andere Ovar entfernt worden war. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) bzw. t_0 (Follow-Up) verhinderten größere Zysten die Bestimmung des Score bei vereinzelt Teilnehmerinnen. Deshalb variieren die angegebenen n-Werte.

Im Vergleich hatten die Kinderlosen einen höheren rechten und einen niedrigeren linken Ovar Score als die Mütter. Der Score des rechten Ovars war bei beiden Gruppen tendenziell höher als der linke. Dieser Unterschied war nur zum Zeitpunkt t_0 im Gesamtkollektiv signifikant.

Zum Zeitpunkt t_{-4} lagen im Gesamtkollektiv ($n=19$) der linke mittlere Ovar Score bei $0,9 [\pm 1,0]$ und der rechte bei $1,2 ([0,9]$, es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen links und rechts ($p=0,743$). Bei t_0 ergab der linke Ovar Score ($n=20$) im Schnitt $0,8 [\pm 1,3]$ und der rechte ($n=21$) $1,2 [\pm 0,9]$, wobei der linke Ovar Score signifikant kleiner als der rechte war ($p=0,039$). Der Test auf signifikante Veränderungen innerhalb des linken oder rechten Ovars war negativ (links $p=0,463$, rechts $p=0,799$).

Bei den Müttern ergaben sich bei t_{-4} Werte für den linken Ovar Score ($n=13$) von $1,0 [\pm 0,8]$, bei t_0 von $0,9 [\pm 1,3]$. Der rechte Ovar Score ($n=14$) entwickelte sich von $1,0 [\pm 1,0]$ zu $1,2 [\pm 1,0]$. Der p-Wert zum Vergleich links und rechts bei t_0 war $0,107$.

Bei den Kinderlosen entwickelte sich der linke Score von $0,8 [\pm 1,4]$, $n=6$ zu $0,6 [\pm 1,5]$, $n=7$, der rechte sank von durchschnittlich $1,5 [\pm 0,5]$, $n=5$ auf $1,3 [\pm 0,7]$, $n=7$. Der p-Wert zum Vergleich links und rechts bei t_0 war $0,197$.

3.2.2.5 Gewicht und kardiovaskuläre Anamnese

Im gesamten Follow-Up-Kollektiv zeigten sich signifikante Gewichtsveränderungen im Langzeitverlauf, die BMI-Veränderungen verfehlten knapp die Signifikanz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Gewicht, BMI und waist/hip-Ratio im Follow-Up Gesamtkollektiv zu den Zeitpunkten t_{-10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up), t_4 (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up) und Veränderungen des Gewichts seit t_{-10} bzw. t_4

n=24	t_{-10}			t_4			t_0			p	
	MW	\pm SD	Range	MW	\pm SD	Range	MW	\pm SD	Range		
<u>Gewicht</u> (in kg)	70,1*	18,1	50 - 127	76,2	23,7	51 - 147	77,4*	22,9	52 - 145	t_{-10} zu t_0 0,045	
										t_4 zu t_0 0,075	
<u>BMI</u> (in kg/m ²)	24,9	6,8	19 - 47	27,0	8,7	18 - 54	27,4	8,1	19 - 51	t_{-10} zu t_0 0,054	
										t_4 zu t_0 0,218	
<u>w/h-Ratio</u>				0,8	0,1	0,7 - 1,0	0,8	0,1	0,7 - 1,0	0,981	
<u>Veränderung Gewicht</u> t_{-10} zu t_0						<u>Veränderung Gewicht</u> t_4 zu t_0					
Zugenommen						Zugenommen					
45,8% (n=11)						33,3% (n=8)					
Abgenommen						Abgenommen					
12,5% (n=3)						8,3% (n=2)					
Gleich normal						Gleich normal					
33,5% (n=8)						45,8% (n=11)					
Gleich übergewichtig						Gleich übergewichtig					
8,3% (n=2)						12,5% (n=3)					
<u>Veränderung BMI</u> t_{-10} zu t_0						<u>Veränderung BMI</u> t_4 zu t_0					
Höher						Höher					
45,8% (n=11)						25% (n=6)					
Niedriger						Niedriger					
12,5% (n=3)						20,8% (n=5)					
Gleich normal						Gleich normal					
33,3% (n=8)						37,5% (n=9)					
Gleich zu hoch						Gleich zu hoch					
8,3% (n=2)						16,7% (n=4)					

*signifikanter Unterschied

Das Gewicht stieg von t_{-10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up) im Mittel $70,1 [\pm 18,1]$ kg auf $76,2 [\pm 23,7]$ kg bei t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up,) und $77,4 [\pm 22,9]$ kg bei t_0 (Follow-Up); (t_{-10} zu t_0 , $p=0,045$). Der BMI (in kg/m^2) lag bei t_{-10} durchschnittlich bei $24,9 [\pm 6,8]$, bei t_{-4} bei $27,0 [\pm 8,7]$ und bei t_0 bei $27,4 [\pm 8,1]$. Die w/h Ratio (waist-to-hip-Ratio, ermittelt durch Taillenumfang geteilt durch Hüftumfang) blieb zwischen t_{-4} und t_0 gleich. Der Anteil an Frauen mit Übergewicht (BMI >25) betrug bei t_{-10} 17%, bei t_{-4} waren es 25%, bei t_0 17%. Adipositas (BMI >30) machte bei t_{-10} 12,5% aus, bei t_{-4} waren es 21% und bei t_0 29%.

Im Vergleich der beiden Gruppen waren die Mütter zu jedem Zeitpunkt schwerer als die Kinderlosen, jedoch nie signifikant. Die Mütter nahmen im Laufe der Zeit an Gewicht zu (s. Abbildung 4 und Tabelle 15). Die Veränderungen innerhalb der Müttergruppe im Verlauf verfehlten knapp die statistische Signifikanz (Gewicht t_{-10} zu t_0 , $p=0,078$; t_{-4} zu t_0 , $p=0,060$), (BMI t_{-10} zu t_0 , $p=0,094$; t_{-4} zu t_0 , $p=0,173$).

Im Vergleich t_{-4} zu t_0 nahmen Mütter in 41,2% ($n=7$) zu, dies war nur bei einer kinderlosen Teilnehmerin (14,3%) der Fall. Der BMI stieg bei Müttern im Vergleich zu Kinderlosen in 29,4% ($n=5$) vs. 14,3% ($n=1$). 53% ($n=9$) der Mütter gaben eine wesentliche Gewichtsveränderung seit der Geburt an, die Gewichtszunahme lag zwischen 10 und 60 kg. Zwei Mütter gaben auch eine Gewichtsabnahme an (5 bzw. 10 kg). Innerhalb der Kinderlosen gab es keine größeren oder signifikanten Gewichtsveränderungen.

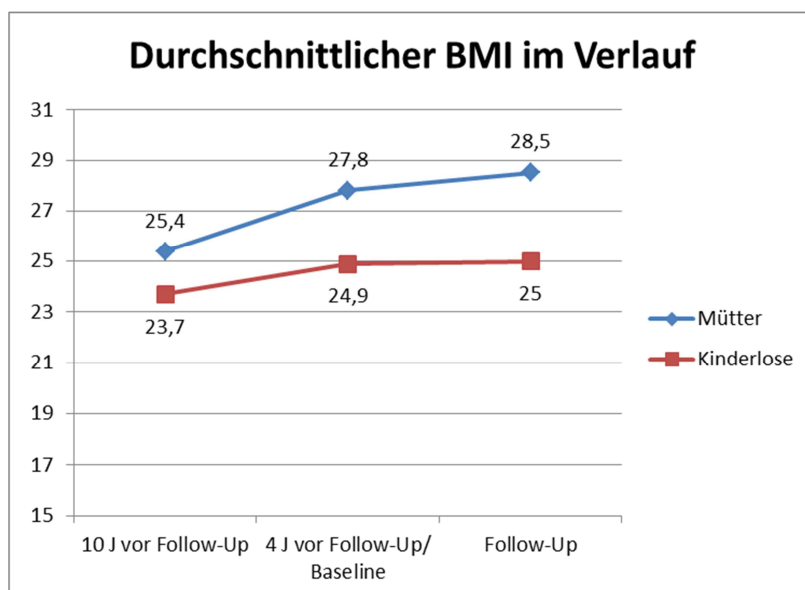


Abbildung 4: Durchschnittliche BMI Werte von Müttern ($n=17$) und Kinderlosen ($n=7$) zu den Zeitpunkten 10 Jahre vor Follow-Up, 4 Jahre vor Follow-Up/Baseline und Follow-Up

Tabelle 15: Gewicht, BMI und waist-to-hip-Ratio im Vergleich Mütter und Kinderlose zu den Zeitpunkten t_{-10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up), t_4 (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up) und Veränderungen des Gewichts seit t_{-10} bzw. t_4

		Mütter n=17			Kinderlose n=7			
		MW	±SD	Range	MW	±SD	Range	Signifikanz
<u>Gewicht</u> (in kg)	t_0	80,2	25,8	52 - 145	70,6	12,5	54 - 94	p=0,543
	t_4	78,5	26,7	51 - 147	70,4	14,1	55 - 98	p=0,757
	t_{-10}	71,4	18,5	50 - 127	67,1	18,1	50 - 105	p=0,576
<u>BMI</u> (in kg/m ²)	t_0	28,5	8,7	19 - 51	25,0	6,3	19 - 38	p=0,418
	t_4	27,8	9,5	18 - 54	24,9	6,6	19 - 39	p=0,455
	t_{-10}	25,4	6,4	20 - 47	23,7	8,2	19 - 42	p=0,075
<u>w/h Ratio</u>	t_0	0,8	0,1	0,7 - 1,0	0,8	0,08	0,7 - 0,9	p=0,418
	t_4	0,8	0,1	0,7 - 1,0	0,8	0,07	0,7 - 0,9	p=0,308
<u>Veränderung</u> <u>Gewicht</u> t_{-10} zu t_0	Zugenommen	47,1% (n=8)			42,9% (n=3)			
	Abgenommen	11,8% (n=2)			14,3% (n=1)			
	Gleich normal	29,4% (n=5)			42,9% (n=3)			
	Gleich Übergewicht	11,8% (n=2)			0,0% (n=0)			
<u>Veränderung</u> <u>Gewicht</u> t_4 zu t_0	Zugenommen	41,2% (n=7)			14,3% (n=1)			
	Abgenommen	5,9% (n=1)			14,3% (n=1)			
	Gleich normal	41,2% (n=7)			57,1% (n=4)			
	Gleich Übergewicht	11,8% (n=2)			14,3% (n=1)			
<u>Veränderung</u> <u>BMI</u> t_{-10} zu t_0	Höher	47,1% (n=8)			42,9% (n=3)			
	Niedriger	11,8% (n=2)			14,3% (n=1)			
	Gleich normal	29,4% (n=5)			42,9% (n=3)			
	Gleich zu hoch	11,8% (n=2)			0,0% (n=0)			
<u>Veränderung</u> <u>BMI</u> t_4 zu t_0	Höher	29,4% (n=5)			14,3% (n=1)			
	Niedriger	23,5% (n=4)			14,3% (n=1)			
	Gleich normal	29,4% (n=5)			57,1% (n=3)			
	Gleich zu hoch	17,6% (n=4)			14,3% (n=1)			

Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Störungen im Glukose- oder Lipidprofil, traten eher selten innerhalb des Kollektivs auf (s. Tabelle 16). Zum Zeitpunkt des Follow-Up waren jeweils 16,7% (n=4) von erhöht gemessenen Blutzuckerwerten oder von einem erhöhten Cholesterin betroffen. Zwei der vier Teilnehmerinnen mit erhöhtem Cholesterin gaben an, dies sei in ihrer Familie häufig. Des Weiteren berichteten zwei Teilnehmerinnen unter Bluthochdruck zu leiden, eine Teilnehmerin hatte eine künstliche Herzklappe.

Tabelle 16: Häufigkeit der Störungen im Glukose- und Lipidprofil des Follow-Up Gesamtkollektivs zu den Zeitpunkten t_{-10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up), t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up)

n=24											
Störung im Glukoseprofil						Störung im Lipidprofil					
t_{-10}		t_{-4}		t_0		t_{-10}		t_{-4}		t_0	
Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
n=2 8,3%	n=22 91,7%	n=2 8,3%	n=22 91,7%	n=4 16,7%	n=20 83,3%	n=2 8,3%	n=22 91,7%	n=2 8,3%	n=22 91,7%	n=4 16,7%	n=20 83,3%

Die vier von erhöhten Blutzuckerwerten betroffenen Teilnehmerinnen waren alle Mütter. Der statistische Vergleich der Mütter mit den Kinderlosen ergab einen p-Wert von 0,283. Die erhöhten Cholesterinwerte betrafen zum Zeitpunkt des Follow-Up drei Mütter und eine Kinderlose, auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,672$). Fünf und zehn Jahre vor Follow-Up waren je eine Mutter und eine Kinderlose betroffen. Mütter hatten demnach tendenziell mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren als Kinderlose.

3.2.3 Soziale, gynäkologische und PCOS-spezifische Anamnese

Zum Zeitpunkt t_0 (Follow-Up) waren 14 Teilnehmerinnen verheiratet (58,3%), sechs alleinstehend (25%) und vier in einer festen Partnerschaft (16,7%), davon eine mit einer Frau. Von den 14 verheirateten Frauen hatten 12 Kinder. Insgesamt hatten 16 Frauen eigene Kinder und bei einer Frau war die Elternschaft durch Adoption zu Stande gekommen (=Mütter-Kohorte). Die durchschnittliche Anzahl der Kinder pro Mutter betrug 1,9 (Range 1-4), insgesamt hatten die Teilnehmerinnen 33 Kinder.

Eine Mutter gab einen weiteren Kinderwunsch an, bei drei kinderlosen Teilnehmerinnen war Kinderwunsch vorhanden (43%). 75% (n=18) der Teilnehmerinnen waren berufstätig, die sechs nicht-berufstätigen Frauen waren alle Mütter.

Gynäkologische Vorerkrankungen bestanden in Form von größeren Ovarialzysten (21%, n=5), Endometriose (8%, n=2), Myomen (4%, n=1), einem Fibroadenom der Mamma (4%, n=1) und einer Harntraktstenose (4%, n=1). An weiteren Vorerkrankungen imponierten vor allem Schilddrüsenstörungen. Acht Frauen (33%), die Hälfte Mütter, gaben eine Hypothyreose mit Bedarf an Schilddrüsenhormonen (L-Thyrox) an, eine Frau hatte eine Hyperthyreose (4%), eine weitere einen Verdacht auf eine Hashimoto-Thyreoiditis ohne bisherige Schilddrüsenhormonsubstitution (4%). Eine Teilnehmerin hatte allergisches Asthma (4%). Vier weitere (17%) litten unter Depressionen, davon waren drei Mütter (75%).

Die Diagnose des PCO-Syndroms war bei den Teilnehmerinnen durchschnittlich 11 Jahre vor Follow-Up erfolgt. Vier der Frauen (17%) gaben an, dass das PCOS bei ihnen in der Familie bekannt sei, drei weitere (12,5%) vermuteten eine familiäre Belastung ohne ärztliche Diagnosestellung. Das durchschnittliche Alter bei Beginn der ersten PCOS-assoziierten Beschwerden lag bei 22,0 Jahren (Range 10 – 34 Jahre).

Die ersten Symptome bzw. Beschwerden, die die Teilnehmerinnen veranlassten einen Arzt aufzusuchen, verteilten sich auf die folgenden vier Bereiche (Mehrfachnennungen möglich, s. Abbildung 5):

- Oligo- oder Amenorrhoe (58%, n=14)
- unerfüllter Kinderwunsch (33%, n=8)
- klinische Androgenisierungserscheinungen (25%, n=6)
- Sonstiges (Zufallsbefund oder Gewichtszunahme) (17%, n=4)

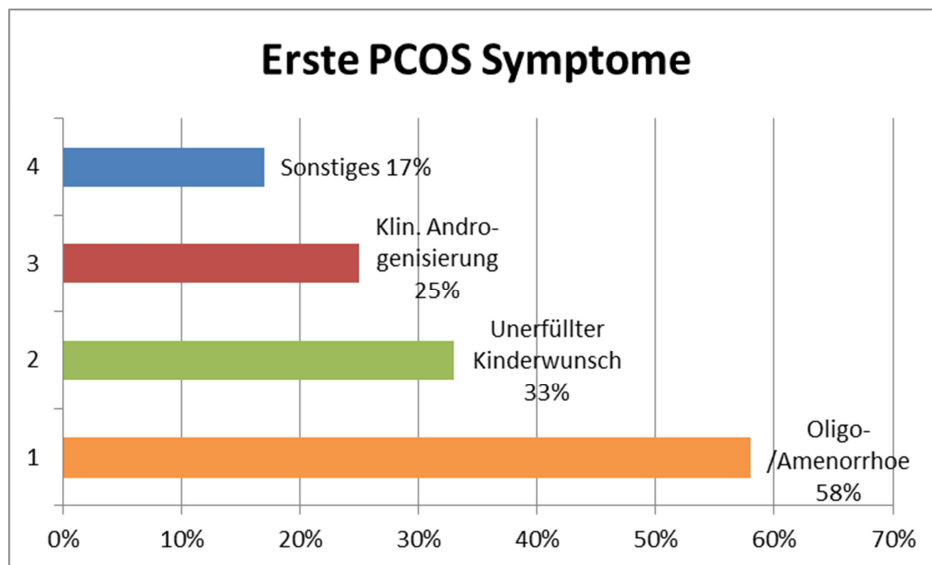


Abbildung 5: Erste Symptome des PCOS, die zum Aufsuchen eines Arztes geführt haben, n=24, Mehrfachnennungen möglich

87,5% (n=21) der Teilnehmerinnen hatten gegen ihre Beschwerden mindestens einen Therapieversuch unternommen, in 46% bewerteten sie diesen, zumindest teilweise, als erfolgreich.

15 Frauen hatten ein orales Kontrazeptivum gegen Symptome der klinischen Androgenisierung oder unregelmäßige Zyklen eingenommen. Unter Pille waren die Zyklen regelmäßig. Die Androgenisierungserscheinungen wurden in der Hälfte der Fälle besser (n=3 aus 6).

Von den acht Frauen (33%), die wegen unerfüllten Kinderwunsches den Arzt aufgesucht hatten, nahmen alle reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Anspruch: fünf Frauen hatten mindestens eine IVF oder ICSI-Behandlung (In vitro Fertilisation oder Intracytoplasmatische Spermieninjektion), zwei Frauen hatten mindestens eine hormonelle Stimulation und eine Frau hatte eine Insemination. 87,5% (n=7 aus 8) wurden Mütter und bekamen insgesamt 18 Kinder, davon 5 (27,7%) nach spontaner Konzeption, nachdem ein erstes Kind mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Maßnahmen geboren worden war. Mehr dazu unter Punkt 3.4.

3.2.4 Lebensstil und Belastungsfaktoren

Da die LIPCOS-Studie den Einfluss von Lebensstilfaktoren und deren Änderung auf das PCO-Syndrom untersucht, wurden neben Schwangerschaft und Elternschaft auch weitere Merkmale des Lebensstils abgefragt. Dazu gehörten die Aspekte Alltagsrhythmus, Ernährung, Rauchen und Sport. Die Frauen sollten bei Baseline und Follow-Up (t_{-4} bzw. t_0) angeben, ob diese Merkmale aktuell auf sie zutreffen und ob sie vor 10 Jahren oder, im Fall der Mütter, vor Geburt des ersten Kindes zutreffend waren. Die Ergebnisse zu den einzelnen Kategorien sind in Tabelle 17 dargestellt.

Ihren Alltagsrhythmus 10 Jahre vor Follow-Up (t_{-10}) bzw. vor Geburt des ersten Kindes beschrieben 54% ($n=13$) des Follow-Up Gesamtkollektivs als geregelt, bei t_{-4} waren es 79% ($n=19$) und bei t_0 87,5% ($n=21$). Die übrigen Teilnehmerinnen gaben einen unregelmäßigen Alltagsrhythmus an. Im Langzeitverlauf t_{-10} bzw. seit der ersten Geburt zu t_0 wurde der Alltag bei 41,7% ($n=10$) regelmäßiger und blieb in 45,8% ($n=11$) gleich geregelt. Im Vergleich t_{-4} zu t_0 wurde er bei 21,8% ($n=5$) regelmäßiger oder blieb in 66,7% ($n=16$) gleich regelmäßig. Geregelter Alltagsrhythmus war hier definiert durch regelmäßige Mahlzeiten zu gleichen Uhrzeiten, regelmäßige Schlaf- und Aufstehgewohnheiten und ähnliche Tätigkeiten während des Tages, beispielsweise eine regelmäßige Arbeit.

Bewusste Ernährung gaben bei t_{-10} bzw. vor der ersten Geburt 50% ($n=12$) der Teilnehmerinnen an, bei t_{-4} waren es 83% ($n=20$) und bei t_0 87,5% ($n=21$). Im Langzeitvergleich t_{-10} bzw. seit der ersten Geburt zu t_0 wurde die Ernährung bei 37,5% ($n=9$) bewusster. Im Vergleich t_{-4} zu t_0 wurde die Ernährung bei 12,5% ($n=3$) bewusster und blieb in 75% ($n=18$) gleich bewusst.

Regelmäßige Bewegung oder Sport gaben bei t_{-10} bzw. vor der ersten Geburt 50% ($n=12$) an, bei t_{-4} waren es 45,8% ($n=11$) und bei t_0 trieben 54,2% ($n=13$) regelmäßig Sport. Der Anteil an Sport treibenden Teilnehmerinnen blieb also über die Zeit in etwa gleich, im Langzeitvergleich betätigten sich insgesamt knapp 55% regelmäßiger oder gleich regelmäßig sportlich, 45% unregelmäßiger oder gleich unregelmäßig. Der Anteil der Raucherinnen schwankte zwischen 20 und gut 30%, im Laufe der Zeit fing eine Teilnehmerin neu an zu rauchen, vier andere hörten auf.

Tabelle 17: Lebensstilfaktoren des Follow-Up Gesamtkollektivs zu den Zeitpunkten t_{-10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up) bzw. vor Geburt des ersten Kindes, t_4 (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up) und Veränderungen der Lebensstilfaktoren seit t_{-10} bzw. t_4

t_{-10} bzw. vor erster Geburt		t_4		t_0	
<u>Alltagsrhythmus, n=24</u>					
Geregelt	Ungeregelt	Geregelt	Ungeregelt	Geregelt	Ungeregelt
n=13 (54%)	n=11 (46%)	n=19 (79%)	n=5 (21%)	n=21 (87,5%)	n=3 (12,5%)
<u>Veränderung Alltagsrhythmus</u> t_{-10} zu t_0			<u>Veränderung Alltagsrhythmus</u> t_4 zu t_0		
Geregelter	n=10 (41,7%)	Geregelter	n=5 (21,8%)		
Ungeregelter	n=1 (4,2)	Ungeregelter	n=2 (8,3%)		
Gleich geregelt	n=11 (45,8%)	Gleich geregelt	n=16 (66,7%)		
Gleich ungeregelt	n=2 (8,3%)	Gleich ungeregelt	n=1 (4,2%)		
<u>Ernährung, n=24</u>					
Bewusst	Unbewusst	Bewusst	Unbewusst	Bewusst	Unbewusst
n=12 (50%)	n=12 (50%)	n=20 (83%)	n=4 (17%)	n=21 (87,5%)	n=3 (12,5%)
<u>Veränderung Ernährung</u> t_{-10} zu t_0			<u>Veränderung Ernährung</u> t_4 zu t_0		
Bewusster	n=9 (37,5%)	Bewusster	n=3 (12,5%)		
Unbewusster	n=0 (0%)	Unbewusster	n=2 (8,3%)		
Gleich bewusst	n=12 (50%)	Gleich bewusst	n=18 (75%)		
Gleich unbewusst	n=3 (12,5%)	Gleich unbewusst	n=1 (4,2%)		
<u>Bewegung/Sport, n=24</u>					
Regelmäßig	Unregelmäßig	Regelmäßig	Unregelmäßig	Regelmäßig	Unregelmäßig
n=12 (50%)	n=12 (50%)	n=11 (45,8%)	n=13 (54,2%)	n=13 (54,2%)	n=11 (45,8%)
<u>Veränderung Sport</u> t_{-10} zu t_0			<u>Veränderung Sport</u> t_4 zu t_0		
Regelmäßiger	n=5 (20,8%)	Regelmäßiger	n=5 (20,8%)		
Unregelmäßiger	n=4 (16,7%)	Unregelmäßiger	n=2 (8,3%)		
Gleich regelmäßig	n=8 (33,3%)	Gleich regelmäßig	n=8 (33,3%)		
Gleich unregelmäßig	n=7 (29,2%)	Gleich unregelmäßig	n=9 (37,5%)		
<u>Rauchen, n=24</u>					
Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
5 (20,8%)	19 (79,2%)	8 (33,3%)	16 (76,7%)	7 (29,2%)	17 (70,8%)
Neue Raucherinnen n=1					
Rauchen aufgehört n=4					

Beim Vergleich der Mütter mit den kinderlosen Teilnehmerinnen fiel auf, dass die Mütter zum Zeitpunkt des Follow-Up signifikant öfter über einen regelmäßigen Alltagsrhythmus berichteten als die Kinderlosen (s. Abbildung 6).

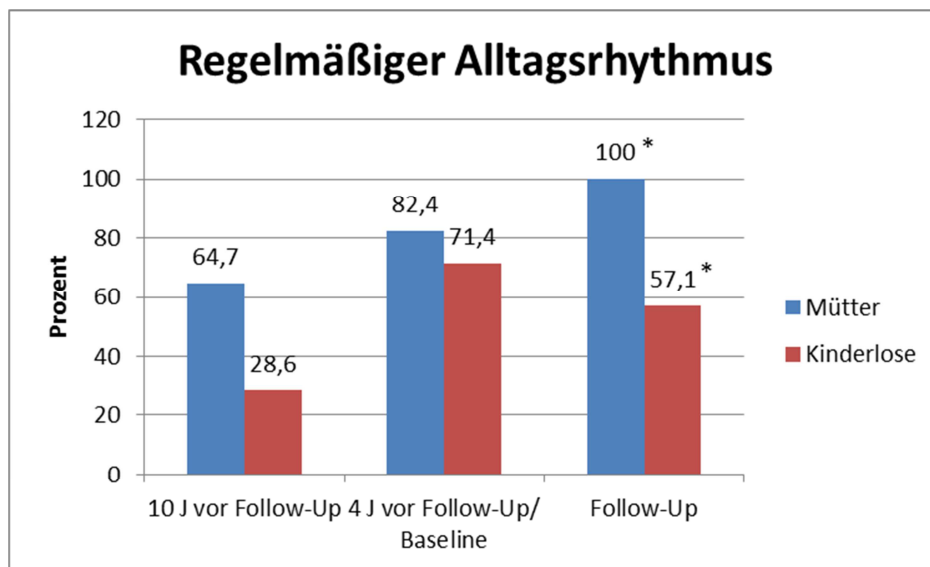


Abbildung 6: Häufigkeit der Angabe "Regelmäßiger Alltagsrhythmus" unter Müttern und Kinderlosen zu den Zeitpunkten 10 Jahre vor Follow-Up, 4 Jahre vor Follow-Up/Baseline und Follow-Up. * $p=0,017$

Gleich viele Mütter und kinderlose Teilnehmerinnen ernährten sich bei t_0 bewusst (88,2 zu 85,7%), die Langzeitdaten wiesen hier Schwankungen auf, insgesamt wurde die Ernährung aber in beiden Gruppen bewusster.

Bei t_{-10} bzw. vor der ersten Geburt trieben mehr jetzige Mütter regelmäßig Sport (Mütter 52,9%, Kinderlose 42,9%), dieses Verhältnis drehte sich aber mit Geburt und Mutterschaft um. Bei t_4 trieben 41,2% ($n=7$) der Mütter Sport, bei den Kinderlosen waren es 50,1% ($n=4$). Zum Zeitpunkt t_0 waren es 47,1% ($n=8$) der Mütter und 71,4% ($n=5$) der Kinderlosen (s. auch Tabelle 18).

45,8% ($n=11$) der Teilnehmerinnen gaben an, in der Zeit zwischen Baseline und Follow-Up gravierende Erlebnisse gehabt zu haben (beispielsweise Todesfälle in der Familie, schwere Krankheiten, Trennungen, Fehlgeburten). 16,6% ($n=4$) der Teilnehmerinnen berichteten über eine familiäre Belastung (zum Beispiel durch Pflegefälle), und 12,5% ($n=3$) über Stress im Job. 29,2% ($n=7$) gaben zudem eine anderweitige Lebensstilintervention an, darunter Hausbau, berufliche Weiterentwicklung, Eingehen einer festen

Partnerschaft, Eintritt in Menopause oder extreme Diäten. Dies trat in beiden Gruppen ähnlich häufig auf.

Tabelle 18: Lebensstilfaktoren im Vergleich Mütter und Kinderlose zu den Zeitpunkten t_{10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up) bzw. vor Geburt des ersten Kindes, t_4 (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up)

<u>Lebensstilfaktoren</u>		Mütter n=17		Kinderlose n=7		p
		n	%	n	%	
<u>Alltagsrhythmus</u>	Geregelt	17	100,0%*	4	57,1%*	0,017*
	Ungeregelt	0	0,0%*	3	42,9%*	
t_0	Geregelt	14	82,4%	5	71,4%	0,608
	Ungeregelt	3	17,6%	2	28,6%	
t_4	Geregelt	11	64,7%	2	28,6%	0,182
	Ungeregelt	6	35,3%	5	71,4%	
t_{10} bzw. vor erster Geburt	Geregelt	15	88,2%	6	85,7%	1,0
	Ungeregelt	2	11,8%	1	14,3%	
<u>Ernährung</u>	Bewusst	13	76,5%	7	100,0%	0,283
	Unbewusst	4	23,5%	0	0,0%	
t_0	Bewusst	9	52,9%	3	42,9%	1,0
	Unbewusst	8	47,1%	4	57,1%	
t_4	Bewusst	8	47,1%	5	71,4%	0,386
	Unbewusst	9	52,9%	2	28,6%	
t_{10} bzw. vor erster Geburt	Regelmäßig	7	41,2%	4	57,1%	0,659
	Unregelmäßig	10	58,8%	3	42,9%	
t_0	Regelmäßig	9	52,9%	3	42,9%	1,0
	Unregelmäßig	8	47,1%	4	57,1%	
t_4	Regelmäßig	4	23,5%	1	14,3%	1,0
	Nein	13	76,5%	6	85,7%	
t_{10} bzw. vor erster Geburt	Ja	5	29,4%	3	42,9%	0,647
	Nein	12	70,6%	4	57,1%	
t_0	Ja	5	29,4%	2	28,6%	1,0
	Nein	12	70,6%	5	71,4%	

*signifikanter Unterschied

3.3 Vergleich Langzeit-Mütter, Kurzzeit-Mütter und Kinderlose

Die Kohorte der Mütter lässt sich in zwei Gruppen unterteilen. Ein Teil der Frauen war bereits bei Baseline (t_{-4}) Mutter, hatte somit bei Follow-Up vier Jahre später (t_0) eine längere Zeitspanne als Mutter verbracht und konnte als „Langzeit-Mutter“ klassifiziert werden ($n=13$). Von der Gruppe der Frauen, die zum Zeitpunkt t_{-4} kinderlos waren, wurde ein Teil schwanger und war bei t_0 Mutter, ein anderer Teil blieb ohne eigene Kinder. Die neuen Mütter hatten bei t_0 erst eine verhältnismäßig kurze Zeit mit Mutter- und Elternschaft verbracht und wurden als „Kurzzeit-Mütter“ eingeordnet ($n=4$). Die restlichen Frauen bildeten die Gruppe der Kinderlosen ($n=7$).

Der Vergleich aller Mütter mit den Kinderlosen wurde im letzten Punkt ausführlich behandelt. Bei der weiteren Unterscheidung in Langzeit- und Kurzzeit-Mütter und dem Vergleich der Langzeit-Mütter mit den Kinderlosen zeigten sich andere Ergebnisse, die im Folgenden kurz dargestellt werden (s. Tabelle 19 und Tabelle 20).

Die Kurzzeit-Mütter waren bei t_{-4} im Durchschnitt 27,2 Jahre alt und hatten einen BMI von 27,8 (t_0 : 32,0 Jahre und BMI 26,9). Die Langzeit-Mütter waren bei t_{-4} bereits 38,7 Jahre alt und hatten einen BMI von 27,9 (t_0 : 42,8 Jahre und BMI 29,0). Damit waren die Langzeit-Mütter deutlich älter als die Kurzzeit-Mütter und bei Baseline vergleichbar schwer. Die Langzeit-Mütter nahmen sowohl im Verlauf von t_{-4} zu t_0 als auch im 10-Jahresverlauf (t_{-10} zu t_0) signifikant zu. Auch der BMI stieg signifikant. Dies war bei den Kurzzeit-Müttern und den kinderlosen Teilnehmerinnen nicht der Fall.

Tabelle 19: Gewicht und BMI der Langzeit-Mütter zu den Zeitpunkten t_{-10} (anamnestisch, 10 Jahre vor Follow-Up), t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up)

n=13	t_{-10}		t_{-4}		t_0	
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD
<u>Gewicht</u> in kg	67,9*	12,4	78,3*	28,8	81,3*	28,9
<u>BMI</u> in kg/m ²	24,3°	3,3	27,9°	10,1	29,0°	9,6

* t_{-10} zu t_0 , $p=0,028$

t_{-4} zu t_0 , $p=0,013$

° t_{-10} zu t_0 , $p=0,037$

t_{-4} zu t_0 , $p=0,05$

Das Testosteron der Langzeit-Mütter stieg von t_{-4} zu t_0 signifikant an. Bei den Kinderlosen war dies, wie bereits dargestellt, nicht der Fall. Bei den Kurzzeit-Müttern sank das Testosteron von t_{-4} zu t_0 von durchschnittlich 82,4% [$\pm 53,7\%$] auf 66,8% [$\pm 15,9\%$], n.s. Zum Zeitpunkt t_{-4} hatten die Langzeit-Mütter eine signifikant niedrigere LH/FSH-Ratio als die Kinderlosen. Auch die Kurzzeit-Mütter hatten niedrigere Werte bezüglich der LH/FSH-Ratio (bei t_{-4} $2,0 \pm 0,8$; bei t_0 $1,7 \pm 0,5$) als Kinderlose, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Kinderlose hatten zum Zeitpunkt t_0 signifikant häufiger Akne als Langzeit-Mütter. Auch die Kurzzeit-Mütter hatten mit 50% (n=2 aus 4) häufiger Akne als Langzeit-Mütter, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Wie im Vergleich aller Mütter mit kinderlosen Frauen hatten Langzeit-Mütter bei t_{-4} signifikant häufiger Hirsutismus als Kinderlose. Auch alle Kurzzeit-Mütter hatten zu diesem Zeitpunkt Hirsutismus. Der Vergleich der mittleren Zykluslängen und des Ovar Score brachte ähnliche Ergebnisse wie der Vergleich aller Mütter mit den Kinderlosen.

Tabelle 20: Biochemische und klinische Parameter der Androgenisierung im Vergleich der Langzeit-Mütter mit den Kinderlosen zu den Zeitpunkten t_{-4} (Baseline=4 Jahre vor Follow-Up) und t_0 (Follow-Up)

		Langzeit-Mütter n=13				Kinderlose n=7			
		t_{-4}		t_0		t_{-4}		t_0	
		MW	\pm SD	MW	\pm SD	MW	\pm SD	MW	\pm SD
<u>Testosteron</u> in %**		74,6*	54,2	89,2*	64,8	60,0	21,7	62,2	16,9
<u>LH/FSH-Ratio</u>		1,7°	0,6	1,7	1,1	3,1°	1,9	2,1	0,8
<u>Akne</u>	Ja	15,4%		7,7%^x		57,1%		57,1%^x	
	Nein	84,6%		92,3%		42,9%		42,9%	
<u>Hirsutismus</u>	Ja	84,6%[']		76,9%		28,6%[']		28,6%	
	Nein	15,4%		23,1%		71,4%		71,4%	

* $p=0,035$ ° $p=0,049$ ^x $p=0,031$ ['] $p=0,022$

**Angabe in % der oberen Norm, da im Studienverlauf zwei verschiedene Assays zur Bestimmung verwendet wurden

3.4 Schwangerschaft und das Leben mit Kindern

Im Durchschnitt hatten die Teilnehmerinnen (n=24) 2,0 Schwangerschaften. Eine kinderlose Teilnehmerin war drei Mal schwanger, erlitt jedoch drei Frühaborte. Die restlichen kinderlosen Teilnehmerinnen (n=6) waren nie schwanger. Die Mütter (n=17) hatten im Durchschnitt 2,8 Schwangerschaften und 1,9 Kinder (Range 1 – 4), insgesamt wurden 31 Kinder geboren und zwei adoptiert. Das durchschnittliche Alter bei Schwangerschaftsbeginn lag bei 29,1 Jahre (Range 19 – 40 Jahre).

Es wurde explizit nach der Art der Konzeption gefragt. 18 Kinder wurden nach Geschlechtsverkehr ohne vorheriger Stimulation empfangen, zwei nach Geschlechtsverkehr mit vorheriger hormoneller Stimulation, vier weitere nach Geschlechtsverkehr mit anderer vorheriger Therapie (zum Beispiel Ovarian Drilling). Ein Kind kam nach Therapie durch Insemination zur Welt, sechs Kinder nach einer IVF/ICSI Behandlung. Das heißt, 39% der Kinder (n=13 aus 33) kamen zur Welt, nachdem ihre Mütter (n=8) reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Anspruch genommen hatten und zwei wurden adoptiert. Damit liegt die spontane Konzeptionsrate bei 55%.

Keine der Mütter gab ein OHSS (Ovariellles Hyperstimulations Syndrom) an, zwei berichteten über Gestationsdiabetes. Acht Frauen hatten mindestens einen Frühabort (vor der 12. Schwangerschaftswoche), bei einer Teilnehmerin waren es fünf Frühaborte und eine Extrauterin gravidität. Zwei Frauen berichteten von einem Spätabort (nach der 24. Schwangerschaftswoche).

Die Teilnehmerinnen wurden gesondert nach Veränderungen ihrer PCOS-typischen Symptome nach Schwangerschaft und Geburt und hinsichtlich des Lebens mit eigenen Kindern befragt. 17 Frauen konnten Angaben zu den ersten zwei Jahren nach der Geburt machen, 13 Frauen konnten einen Langzeitverlauf beurteilen. 59% (n=10) gaben eine Verbesserung, also kürzere und damit regelmäßige Zyklen, in den ersten zwei Jahren nach Geburt an. Im Langzeitvergleich waren es 62% (n=8). Eine Teilnehmerin hatte verlängerte Zyklen im Vergleich zu vor der Geburt.

41% (n=7) hatten in den ersten zwei Jahren nach Geburt negative Auswirkungen auf ihr Gewicht bemerkt, im Langzeitverlauf waren es 69% (n=9). Die Gewichtszunahme lag zwischen 10 und 60 kg. Zwei Teilnehmerinnen berichteten von Gewichtsabnahme.

Auf die Symptome der klinischen Hyperandrogenisierung hatten die Geburt und die Kinder wenig bis eher negativen Einfluss. In den ersten zwei Jahren nach der Geburt blieb das Vorkommen von Akne etwa

gleich, Alopezie und Hirsutismus besserten sich bei jeweils einer Frau, bei jeweils dreien trat eine Verschlechterung ein. Im Langzeitvergleich vor und nach Geburt wurde die Akne bei einer Frau besser und bei einer schlechter, die anderen hatten gleichbleibend keine Akne. Die Alopezie wurde bei einer Teilnehmerin besser, bei vier Frauen wurde sie eher schlechter, wobei eine der Frauen von einer Besserung der Symptome seit Eintritt in die Menopause berichtete. Der Hirsutismus wurde bei zwei Teilnehmerinnen besser und bei sechs Frauen schlechter.

3.5 Charakteristika der perimenopausalen Teilnehmerinnen

Die allgemeinen und biochemischen Charakteristika der drei Teilnehmerinnen, die zum Zeitpunkt des Follow-Up perimenopausal waren, werden in Tabelle 21 dargestellt. Eine der drei Teilnehmerinnen hatte Alopezie, eine weitere Hirsutismus. Keine war von Akne oder gestörten Glukose- bzw. Cholesterinwerten betroffen. Jeweils zwei von dreien bezeichneten ihr Leben als geregelt und ihre Ernährung als bewusst. Eine war Raucherin, alle trieben regelmäßig Sport. Zwei waren Mütter, eine war kinderlos.

Tabelle 21: Charakteristika der zum Zeitpunkt t_0 (Follow-Up) perimenopausalen Teilnehmerinnen, $n=3$, zu den Zeitpunkten t_{-4} und t_0 und Normwerte der laborchemischen Analysen

Mittelwerte und Range der Charakteristika der perimenopausalen Teilnehmerinnen $n=3$			Normwerte der laborchemischen Analysen
	t_{-4}	t_0	
Alter in Jahren	48,4 (47 – 49)	52,5 (51 – 53)	
Zykluslänge in Tagen	37 (28 – 49)	°	
BMI in kg/m^2	20,3 (19 – 21)	21,1 (19 – 23)	
w/h-Ratio	0,7 (0,7 – 0,8)	0,8 (0,8)	
Ovar Score links	0,5 (-2 - 1)	°	
Ovar Score rechts	0,7 (0 - 1,5)	°	
Leukozyten in G/l	5,5 (5,4 – 5,6)	6,1 (5,4 – 7,1)	4,0 – 9,0
CRP in mg/dl	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	< 5
TSH in %*	42 (29 – 51)	41 (32 – 49)	alt: 0,4 – 3,8 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ neu: 0,51 – 4,3 $\mu\text{IU}/\text{ml}$
Prolaktin in ng/ml	10,5 (7 – 15)	12,4 (7 – 20)	< 23
17 β -Estradiol in pg/ml	93,5 (40 – 200)	24,1 (5 – 59)	Follikelphase: 30 – 120 Lutealphase: 100 – 210
LH/FSH-Ratio	1,0 (0,5 – 1,3)	0,5 (0,4 – 0,7)	< 1,1
Testosteron in %*	55 (13 – 125)	156 (22 – 290)	0,2 – 0,8 ng/ml 0,03 – 0,45 ng/ml
DHEAS in $\mu\text{g}/\text{ml}$	1,5 (1 – 2,3)	1,7 (0,8 – 2,8)	0,67 – 4,12
SHBG in nmol/l	56,5 (43 – 71)	67,1 (48 – 90)	20 – 110

*Angabe in % der oberen Norm, da im Studienverlauf zwei verschiedene Assays zur Bestimmung verwendet wurden

°nicht bestimmt wegen Perimenopause

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Die vorliegende Studie hat Frauen, die nach den Rotterdam-Kriterien mit PCOS diagnostiziert wurden, eingeschlossen und untersucht. Die Rotterdam-Kriterien aus dem Jahr 2003 stellen neben den NIH- und AES-Kriterien eine von drei möglichen Arten der Diagnosestellung dar und haben sowohl Vor- als auch Nachteile gegenüber den Anderen. Wie einleitend bereits in Punkt 1.1.2 angesprochen ist die Prävalenz des PCOS unter Verwendung der Rotterdam-Kriterien am höchsten. Broekmans et al. untersuchten 827 Frauen mit Oligoovulation und diagnostizierten bei 456 (55%, NIH-Kriterien) oder 764 (91%, Rotterdam-Kriterien) Frauen ein PCOS (Broekmans et al., 2006). In einer anderen Studie (n=728) wurden drei Diagnosekriterien verglichen (March et al., 2010). Hier ergaben sich Prävalenzen von 8,7%/NIH-Kriterien, 17,8%/Rotterdam-Kriterien und 12,0%/AES-Kriterien. Die Prävalenz ist von weiteren Faktoren abhängig, die in engem Zusammenhang mit einem PCOS stehen. Beispielsweise zeigte eine spanische Studie eine Prävalenz unter übergewichtigen Frauen (BMI >25) von 28,3% (32 aus 113 Testpersonen, NIH-Kriterien), wobei der Grad des Übergewichts keine Rolle spielte (Alvarez-Blasco et al., 2006). Das bedeutet, dass in der LIPCOS-Studie eventuell auch Frauen eingeschlossen wurden, die nach den anderen Kriterien kein PCOS hätten. Ebenso erscheint es denkbar, dass manche Teilnehmerinnen dieser Studie nur leichte Ausprägungen eines PCOS aufweisen, da beispielsweise eine Hyperandrogenämie kein zwingender Bestandteil der Diagnose war. Denn nach den Rotterdam-Kriterien gelten sowohl Frauen mit sonographisch polyzystischen Ovarien und Oligomenorrhoe als auch Frauen mit Hirsutismus und Amenorrhoe als von PCOS betroffen. Allerdings erlauben die Rotterdam-Kriterien das PCOS in seiner Heterogenität zu diagnostizieren, was die Realität des PCOS in der klinischen Praxis abbildet. Daher ist die Wahl der Rotterdam-Kriterien in dieser Studie sinnvoll. Die Ergebnisse zu den Vergleichen zwischen den Teilnehmerinnen und Gruppen müssen im Hinblick darauf betrachtet werden, dass nicht immer alle Frauen von einer Symptomausprägung betroffen sein müssen. Dadurch, dass die Frauen in dieser Studie im Langzeitverlauf, also an mehreren Zeitpunkten, untersucht wurden, lassen sich individuelle Verläufe abbilden und analysieren.

Ausschlusskriterien bei dieser Studie waren Hormon- oder Medikamenteneinnahme, die in die hypothalamisch-hypophysär-ovarielle Achse eingreifen, Schwangerschaft oder Stillzeit sowie anderweitige Ursachen einer ovariellen Dysfunktion, wie zum Beispiel eine primäre Ovarialinsuffizienz. Zum Zeitpunkt der Baseline war es relativ unproblematisch diese Faktoren auszuschließen,

beziehungsweise wenn eines der Ausschlusskriterien vorlag, wurde die Frau nicht in das Basiskollektiv aufgenommen. Für das Follow-Up standen potentiell insgesamt 67 Frauen mit Basischarakteristika zur Verfügung. 27 davon konnten nachuntersucht werden, bei den Übrigen lagen unterschiedliche Gründe vor, die eine Evaluierung verhinderten. Darunter waren Hormoneinnahme, Stillzeit und Ablehnung der weiteren Studienteilnahme. Insgesamt 22 Teilnehmerinnen waren Lost-to-Follow-Up, das heißt sie reagierten nicht auf die Einladung zur Nachuntersuchung oder waren zum Beispiel wegen Umzugs oder Namensänderung nicht erreichbar. Die Hormoneinnahme der Frauen, die nicht für das Follow-Up verfügbar waren, bestand aus Präparaten zur hormonellen Verhütung (OC) oder Präparaten gegen kutane Androgenisierungserscheinungen. Da an der Follow-Up Untersuchung nur die Frauen weiterhin teilnahmen, die keine Präparate einnahmen, ist ein Selektionsbias (Stichprobenverzerrung) vorstellbar. So könnte es sein, dass einige der Frauen gut auf Antiandrogen-wirksame Substanzen ansprechen und andere nicht. Dies könnte mit dem Schweregrad der PCOS-assoziierten Symptome, aber auch mit einer genetischen Prädisposition in Verbindung stehen. Damit hätten an der Follow-Up Untersuchung nur die Frauen weiterhin teilgenommen, die nicht gut auf diese Substanzen ansprechen oder eine leichte Ausprägung der Symptome haben, sodass sie keine Präparate brauchen. Weiterhin könnte es sein, dass Frauen in jüngerem Alter, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, vermehrt eine orale Kontrazeption einnehmen, gegenüber Frauen in höherem Alter mit abgeschlossener Familienplanung, die öfter auf nicht-hormonelle Verhütung zurück greifen (Bitzer et al., 2013). Die relativ hohe Lost-to-Follow-Up Rate lässt Fragen nach dem Befinden und den Gründen des Nicht-Reagierens der Teilnehmerinnen offen. Dies scheint allerdings auch in anderen Studien zum Thema Lebensstilintervention bei PCOS aufzutreten, deren durchschnittliche Follow-Up Zeiten mit 3 Monaten bis einem Jahr zudem deutlich kürzer sind, als die der 4-jährigen LIPCOS-Studie (Domecq et al., 2013, Hoeger et al., 2004).

Blutentnahmen, laborchemische Analysen und die Ultraschalluntersuchung fanden nicht in definierten Phasen des Zyklus oder zu einer bestimmten Tageszeit statt. Manche Studien machen Angaben dazu, ob sie zyklus-orientierte Hormonanalysen vorgenommen haben (Davison et al., 2005, Balen et al., 1995). Beispielsweise wurde bei Balen et al. die folliculäre Phase für die Blutentnahme bevorzugt. Davison et al. führten ihre Messungen nach dem 8. Zyklustag durch. In den meisten Studien wird dieser Punkt jedoch nicht thematisiert (Knochenhauer et al., 1998, Legro et al., 2006), vermutlich da beim PCOS häufig eine tonische LH-Erhöhung über den gesamten Zyklus vorliegt, vor allem in den gehäuft vorkommenden anovulatorischen Zyklen. Für die individuelle Interpretation der LH- und FSH-Werte und des 17 β -Estradiols wurden in der LIPCOS-Studie Blutwerte und Zyklustagangabe der Teilnehmerinnen korreliert

und Zyklusphasen-adaptierte Normwerte verwendet. Zur besseren Vergleichbarkeit im Kollektiv wurden die LH- und FSH-Werte in Form der LH/FSH-Ratio angegeben. Für die Aussagekraft der Androgenwerte scheint die Zyklusphase keine oder nur eine geringe Rolle zu spielen (Azziz et al., 2009). DHEAS gilt als stabil über Zyklusphasen und Tageszeiten hinweg, bei der Testosteronmessung scheint viel mehr die Art und Weise der Bestimmung sowie die Messgröße, also ob freies oder gesamtes Testosteron gemessen wird, wichtig zu sein. In der vorliegenden Studie wurde das Gesamttestosteron gemessen. Allerdings wurde im Laufe der Studie das Assay zur Bestimmung des Testosterons umgestellt, wodurch sich die Normwerte veränderten. Die neue Methode soll genauere Ergebnisse liefern. Um unsere Messwerte vergleichbar zu machen, war es deshalb notwendig, die Testosteronwerte in Prozent der jeweiligen Norm anzugeben. Da einige Studien gezeigt haben, dass eine Messung des freien Testosteron unzuverlässig sein kann (Azziz et al., 2009), geben manche Studien inzwischen den FAI (Free Androgen Index) an (Haqq et al., 2014, Hoeger et al., 2008). Der FAI berechnet sich wie folgt: Gesamttestosteron / Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) x 100 (Barth et al., 2007). Diese Angabe war in der LIPCOS-Studie auf Grund der Umstellung der Testosteronmessmethode leider nicht möglich.

Auch die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung wurden mit den Angaben der Teilnehmerin zum Zyklustag korreliert und interpretiert. Für die Auswertung und Vergleichbarkeit wurde der Ovar Score nach Geithövel berechnet (Geithövel, 2007). In den Score gehen der maximale Ovardurchmesser sowie die Follikelzahl und das Follikel/Stroma-Verhältnis ein. Es gibt bisher keine Untersuchungen dazu, ob die Zyklusphase einen Einfluss auf den Score hat. Sie wurde deshalb in dieser Studie nicht berücksichtigt. In etwa 75 – 85% geben PCOS-Patientinnen Zyklusstörungen in Form von Oligo- oder Amenorrhoe an, sodass eine Zuordnung zu einem bestimmten Zyklustag oder einer bestimmten Zyklusphase oft nicht möglich ist. Da die Teilnehmerinnen der LIPCOS-Studie nicht in dauerhafter Behandlung am Studienort waren, mussten die Untersuchungszeitpunkte nach der Verfügbarkeit der Teilnehmerinnen individuell vereinbart werden und eine Abstimmung auf den jeweiligen Zyklus war auch logistisch nicht möglich.

Klinische Androgenisierung wurde in den Kategorien „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ erfasst. Der Schweregrad des Hirsutismus wurde genauer durch Aufzählung der Lokalisationen und der ergriffenen therapeutischen Maßnahmen beschrieben. Für Akne und Alopezie existieren keine einheitlichen Scoring-Systeme. Für die Beurteilung des Hirsutismus wird oftmals der Ferriman-Gallwey-Score (FG-Score) verwendet. Doch dieser steht auch in der Kritik (Barth et al., 2007). Einflussfaktoren wie die Anwendung von Rasieren, Zupfen, Enthaarungscremes sowie Diskrepanzen zwischen subjektiver (Patientin) und objektiver (Arzt) Beurteilung beeinträchtigen die Aussagekraft des FG-Score. Viele Frauen empfinden vermehrtes Haarwachstum im Gesicht und auf der Brust schlimmer als an anderen Körperteilen. Die so

betroffenen Frauen stellen sich eher mit Hirsutismus vor als andere (Shah, 1957). Des Weiteren ist es schwierig den FG-Score zu standardisieren und es kommt zu größeren Unterschieden in Mittelwerten und Standardabweichungen zwischen einzelnen Studien (Barth, 1996). Selbst innerhalb einer Forschergruppe variiert der vergebene FG-Score je nach Untersucher um 12 Punkte (Wild et al., 2005). Dies ist viel, verglichen mit einem Höchstwert von 36. Auf Grund der Subjektivität bezüglich der Schweregradausprägung und der unklaren Vergleichbarkeit, wurde in der LIPCOS-Studie kein FG-Score verwendet.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die LIPCOS-Studie erfasst systematisch den Langzeitverlauf des PCO-Syndroms und untersucht den Einfluss der Lebensstilintervention durch Schwangerschaft und Elternschaft. Der Verlauf der PCOS-assoziierten Symptome über einen Zeitraum von 10 Jahren sowie Unterschiede zwischen Müttern und Kinderlosen auf Grund potenzieller Lebensstilveränderungen werden im Folgenden genauer analysiert.

4.2.1 Lebensstil

In unserem Studienkollektiv zeigte sich insgesamt eine Zunahme der Alltagsregelmäßigkeit und der bewussten Ernährung bei den Studienteilnehmerinnen. Ob sich die Teilnehmerinnen regelmäßig bewegten oder Sport trieben, schwankte im Langzeitverlauf. Die Mehrheit der Teilnehmerinnen waren Nicht-Raucherinnen.

Eine Hypothese dieser Studie war, dass sich durch die Geburt eines Kindes und der damit verbundenen folgenden Elternschaft auch der Lebensstil der betroffenen Frauen verändert. Beim Vergleich der Mütter mit den Kinderlosen zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Bereich des Alltagsrhythmus zwischen den beiden Gruppen. Mütter hatten zum Zeitpunkt des Follow-Up signifikant häufiger regelmäßige Alltagsabläufe als Kinderlose (100% vs. 57,1%, $p=0,017$). Im Bereich bewusste Ernährung ähnelten sich die Gruppen, beide waren sehr ernährungsbewusst (88,2% der Mütter und 85,7% der Kinderlosen). Zur sportlichen Betätigung gab es zwar keine signifikanten Unterschiede, jedoch einen Trend dahingehend, dass durch eine Schwangerschaft und Elternschaft die sportliche Betätigung abnimmt. Vor der ersten Geburt waren die späteren Mütter im Vergleich zu den kinderlosen Teilnehmerinnen sportlicher (52,9% vs. 42,9%), zum Zeitpunkt des Follow-Up trieben mehr Kinderlose als Mütter Sport (71,4% vs. 47,1%). Der

Anteil an Raucherinnen blieb relativ gleich verteilt, zu allen Untersuchungszeitpunkten rauchten 20 – 30% der Teilnehmerinnen.

Die Lebensstilintervention durch Schwangerschaft und Elternschaft bei Frauen mit PCOS ist bisher noch in keiner Studie untersucht worden. Mehrere Studien zum Thema Lebensstilintervention bei PCOS beschäftigten sich mit den Themen Gewichtsreduktion, Ernährungsberatung, sportliche Trainingsprogramme, psychologische Beratung oder medikamentöse Therapien (Haqq et al., 2014, Moran et al., 2011). Eine Schwangerschaft wird manchmal als primärer Endpunkt gemessen, aber nicht als Intervention (Legro et al., 2014).

Der Aspekt des geregelten Lebens in der LIPCOS-Studie ist relativ abstrakt und schwer zu objektivieren. In unserem Studienkollektiv wurde er durch regelmäßige Mahlzeiten und Schlafgewohnheiten sowie eine geregelte Tätigkeit während des Tages charakterisiert. In anderen Studien zum Verlauf eines PCOS wurde bisher nicht nach einem geregelten Leben der Teilnehmerinnen gefragt bzw. dahingehend analysiert. Es lassen sich daher keine Vergleiche zu anderen Studienpopulationen ziehen. Eine bewusste Ernährung kann ebenfalls auf verschiedene Weise ausgelegt werden und wird auch in anderen Studien zu Lebensstilintervention bei PCOS thematisiert. Eine Ernährungsberatung oder –umstellung in Form einer speziellen Diät sind mögliche Interventionen, die meistens auf eine Gewichtsreduktion zielen. Die Teilnehmerinnen bekommen beispielsweise spezielle Essenspläne, die auf ein tägliches individuelles Kaloriendefizit von 500 – 1000 Kalorien pro Tag zielen (Hoeger et al., 2004) oder auf eine bestimmte Kalorienaufnahme, wie etwa 1200 kcal/Tag ausgerichtet sind (Crosignani et al., 2003). Sportliche Betätigung ist ein weiterer Teil der aktuellen Studien zu Lebensstilintervention bei PCOS. Die Teilnehmerinnen nehmen meist an standardisierten Trainingsprogrammen teil, deren Effekt auf kardiopulmonale Funktion, Gewicht, endokrines oder Lipidprofil untersucht wird oder erhalten eine allgemeine Beratung (Brown et al., 2011, Hoeger et al., 2008, Stener-Victorin et al., 2009, Guzik et al., 1994). Beispielsweise ließen Vigorito et al. Patientinnen über drei Monate drei Mal pro Woche auf dem Fahrradergometer unter EKG-Kontrolle für 40 Minuten trainieren und maßen den maximalen Sauerstoffverbrauch und die maximale Trainingsleistung. Das Programm erzielte signifikante Verbesserungen in den Bereichen der kardiopulmonalen Belastbarkeit und der Gewichtsreduktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Training (Vigorito et al., 2007). Eine weitere Studie verglich ein Trainingsprogramm mit einer Diät und konnte zeigen, dass beide Interventionen positive Effekte auf Gewicht und Fertilität der Frauen hatten (Palomba et al., 2008).

In der LIPCOS-Studie war eine quantitative Auswertung oder ein Vergleich der Ernährung basierend auf genauer Kalorienaufnahme oder -verbrauch nicht möglich. Jedoch zeigten sich Tendenzen dahingehend, dass veränderte Verhaltensweisen Einfluss auf Hormonwerte, Zykluslängen und Gewicht haben können. Dies wird in den folgenden Unterkapiteln weiter ausgeführt.

4.2.2 Zykluslänge und Zyklusveränderung

Im Gesamtkollektiv zeigten sich über einen Verlauf von 10 Jahren eine leichte Verkürzung der durchschnittlichen Zykluslängen (40,0 vs. 38,6 Tage, $p=0,866$), eine Mehrheit der Teilnehmerinnen gab gleichbleibend eumenorrhoeische oder kürzer werdende Zyklen an. Die Anzahl der amenorrhoeischen Teilnehmerinnen verringerte sich. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch beim Vergleich der Mütter mit den Kinderlosen. Es gab zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedliche Ergebnisse, weder im Vergleich der Gruppen noch im Verlauf innerhalb der Gruppen. Da es sich bei der Angabe der Zykluslänge um Durchschnittswerte handelt, scheint es möglich, dass sich der individuell verkürzende Zyklus nicht im Gesamtkollektiv widerspiegelt. 62% der Mütter gaben eine Zyklusverkürzung und damit höhere Regelmäßigkeit seit der Geburt an. Dies spricht zwar für einen Einfluss der Geburt auf die Zykluslänge und -regelmäßigkeit, erreichte aber wegen der kleinen Gruppengröße keine statistische Signifikanz.

Eine mögliche Erklärung dafür, dass beide Gruppen eine Verbesserung des Zyklusgeschehens erlebten, ist das steigende Alter. Einige Studien haben gezeigt, dass sich die ovarielle Funktion, die sich meist in der Dauer der menstruellen Zyklen widerspiegelt, bei Frauen mit PCOS mit dem Alter verbessert (Welt and Carmina, 2013). Da die Mütter in der vorliegenden Studie im Durchschnitt etwas älter waren als die Kinderlosen, ist es möglich, dass diese Tendenz bei den Müttern stärker war als bei den Kinderlosen. Elting et al. zeigten bei 205 Frauen mit PCOS signifikante Zyklusverkürzungen mit zunehmendem Alter (Elting et al., 2000). Dabei befragten sie die Frauen nach ihren aktuellen Zykluslängen und unterteilten sie in unterschiedliche Altersgruppen. Ein regelmäßiger Zyklus war definiert als ein Zyklus < 6 Wochen. Bei der Altersgruppe 30 – 35 Jahre zeigte sich ein Anteil von gut 40% mit regelmäßigen Zyklen, in der Altersgruppe 42 – 45 Jahre waren es doppelt so viele, um die 90%. Auf Nachfrage gaben 95% an, dass sie ihre Zyklen als kürzer oder regelmäßiger empfinden als früher. Zu beachten ist hier, dass PCOS als Vorliegen von Oligo- oder Amenorrhoe in Kombination mit erhöhten LH-Werten definiert wurde. Gewichtsveränderungen und frühere Schwangerschaften hatten, nach entsprechender Adjustierung, keinen Einfluss. Eine andere Studie an Frauen mit Oligo- oder Amenorrhoe zeigte deutlich längere durchschnittliche Zyklen als die LIPCOS-Studie und keinen Unterschied zwischen verschiedenen

Altersgruppen. Allerdings war eine negative Korrelation von Alter und Zykluslänge zu sehen (Bili et al., 2001). Eine Erklärung für die Beobachtung von Elting et al. könnten die steigenden FSH-Werte bei Frauen im Alter über 40 Jahren sein. In der Studie von Bili et al. waren die Frauen 17 bis maximal 42 Jahre alt, weshalb der Effekt dort möglicherweise nicht zum Tragen kam.

In Studien zu Lebensstilintervention beim PCOS sind Ovulation und Zykluslänge nur selten ein primär gemessener Endpunkt (Moran et al., 2011). Bei drei von sechs Studien, die in der Metaanalyse von 2011 zu dem Thema Lebensstilintervention untersucht wurden, gab es Angaben zu entweder Ovulationshäufigkeit oder Menstruationshäufigkeit während der Studienphase. Die Studiendauer betrug zwischen 12 und 48 Wochen. Eingeschlossen waren Frauen mit Anovulation, Hyperandrogenämie und Übergewicht. Verglichen wurden Lebensstilinterventionen, die zu einer Gewichtsabnahme führen sollten, mit medikamentöser oder Placebo-Therapie oder gar keiner Intervention. Die Unterschiede in Ovulations- oder Menstruationshäufigkeit zwischen den einzelnen Gruppenarmen waren nicht signifikant. Allerdings zeigten Hoeger et al., dass, unabhängig von der Behandlungsart, Frauen, die es schafften ihr Gewicht zu reduzieren, neun Mal so häufig ovulierten, wie Frauen ohne Gewichtsreduktion. Dieser Effekt wurde durch Metformineinnahme weiter verstärkt (Hoeger et al., 2004).

Eine Schwangerschaft mit nachfolgender Elternschaft hatte in unserer kleinen Studie keinen Einfluss auf die durchschnittliche Zykluslänge der Teilnehmerinnen. Da Alter, Gewicht und Androgenwerte bei der Zyklusregulation eine Rolle zu spielen scheinen, stellen diese Faktoren mögliche Confounder dar. Die anamnestischen Angaben der Mütter, die in 62% eine Zyklusverkürzung beobachteten, sprechen für einen möglichen positiven Einfluss der Schwangerschaft und Elternschaft auf das Zyklusgeschehen.

4.2.3 Biochemische Merkmale

Testosteron, DHEAS, SHBG, LH/FSH-Ratio

Die LIPCOS-Teilnehmerinnen erhielten zu zwei Zeitpunkten im Abstand von etwa 4 Jahren ein Hormonprofil. Gesamttestosteron und SHBG erhöhten sich tendenziell, DHEAS und die LH/FSH-Ratio sanken. Die Ergebnisse zu dem Verlauf der Androgenwerte im Gesamtkollektiv waren nicht signifikant. Im Vergleich von Müttern mit Kinderlosen ergab sich eine signifikant niedrigere LH/FSH-Ratio bei Langzeit-Müttern zum Zeitpunkt der Baseline. Bei Follow-Up und im Vergleich aller Mütter mit den Kinderlosen war der Unterschied nicht signifikant. SHBG stieg in beiden Gruppen leicht an, DHEAS

verringerte sich nur bei den Müttern. Das Testosteron der Mütter war höher als das der Kinderlosen, bei den Langzeit-Müttern stieg Testosteron im Verlauf zudem signifikant an (74,6% auf 89,2% der oberen Norm; $p=0,035$).

Die Cochrane Metaanalyse zu Lebensstilintervention bei PCOS zeigt eine signifikante Reduktion des Gesamttestosterons bei Frauen mit einer Lebensstilintervention im Vergleich zu Frauen ohne oder mit einer Minimaltherapie, zum Beispiel Placebogabe (Moran et al., 2011). Das SHBG der Frauen mit Lebensstilintervention zeigte Tendenzen höher zu sein als das der Vergleichsgruppe, dies war aber nicht signifikant. In diese Analyse gingen fünf Studien mit insgesamt 144 Teilnehmerinnen ein. Ein Update dieser Metaanalyse beinhaltet zwar ähnliche Studien, umfasste aber insgesamt sieben Studien mit 206 Teilnehmerinnen und maß zusätzliche Parameter, wie LH, FSH, Estradiol und Androstendion (Haqq et al., 2014). Die Lebensstilintervention bestand entweder aus sportlichem Training allein oder sportliches Training in Kombination mit Ernährungsumstellung. Auch in dieser Analyse bestätigten sich das niedrigere Gesamttestosteron und das höhere SHBG bei Frauen mit einer Lebensstilintervention. Zusätzlich wurden in der Interventionsgruppe Androstendion signifikant niedriger und FSH signifikant höher gemessen. Die Unterschiede in den Estradiolwerten und der LH/FSH-Ratio waren nicht signifikant. Diese Ergebnisse fanden sich in beiden Interventionsarten, das heißt auch die Intervention sportliche Betätigung allein war ausreichend.

Sportliche Betätigung an sich ist demnach ein wichtiger Faktor, um die Androgenwerte im Blut zu beeinflussen. In der LIPCOS-Studie gaben insgesamt nur etwa 50% eine regelmäßige sportliche Betätigung an, beim Vergleich der Mütter mit den Kinderlosen nahm im Laufe der Zeit die Bewegung bei den Müttern ab und bei den Kinderlosen zu. Dies könnte ein möglicher Grund für den Anstieg des Testosterons bei den Müttern sein.

Eine große Vergleichsstudie zum Einfluss des Alters auf die Androgenwerte in der allgemeinen weiblichen Bevölkerung zeigte eine Abnahme des Gesamttestosterons und des DHEAS im Laufe der Zeit. Die Abnahme war in den früheren Lebensdekaden (20 – 35 Jahre) stärker als in den späteren (35 – 50 Jahre) (Davison et al., 2005). Dies scheint auch in 20 – 30% der Frauen mit PCOS der Fall zu sein (Welt and Carmina, 2013). Hier sinkt ebenfalls der Androgenspiegel mit dem Alter, allerdings sind die einzelnen Werte trotzdem höher als in der Vergleichsbevölkerung ohne PCOS (Carmina et al., 2012, Schmidt et al., 2011). Bei oligo- oder amenorrhöischen Frauen, mit unklarer PCOS Diagnose, zeigten sich ebenfalls signifikant höhere Werte bei Gesamttestosteron, Androstendion, DHEAS und LH in der Gruppe der 17 – 29 Jährigen als in der Gruppe der 30 – 42 Jährigen (Bili et al., 2001). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen

auch Panidis et al. Sie zeigten außerdem signifikant höhere FSH-Werte mit steigendem Alter bei Frauen mit PCOS (Panidis et al., 2012).

Eine veränderte LH/FSH-Ratio könnte also darin begründet sein, dass das LH auf Grund des steigenden Alters der Teilnehmerinnen sinkt oder das FSH aus gleichem Grund steigt. Die erhöhte LH/FSH-Ratio ist häufiger bei Frauen mit PCOS zu finden als bei Frauen ohne PCOS (Fauser et al., 1991), ist jedoch nicht Teil der Diagnosekriterien. Das liegt zum einen an der zweifelhaften Aussagekraft einer alleinigen, erhöhten LH-Messung. Nach der Studie von Fauser et al. lag die Prävalenz eines erhöhten LH bei Frauen mit PCOS bei 51%. Andersherum hatten 43% der Frauen mit erhöhten LH-Werten am Ende eine PCOS Diagnose (Fauser et al., 1992). Die Autoren zeigten eine Variabilität der Ergebnisse je nach verwendeter Messmethode und befürworteten ein *in vitro* Bioassay (BIO) im Gegensatz zu einem Immun-Radiometrischem Assay (IRMA). Basierend auf diesen Prävalenzen berechneten Barth et al. einen prädiktiven Wert von 18%, ein PCOS nach einer einmalig erhöhten LH-Messung zu diagnostizieren (Barth et al., 2007). Ein hohes LH, und damit eine eventuell erhöhte LH/FSH-Ratio ist kein Alleinstellungsmerkmal des PCOS. Zum anderen wird das LH eher bei schlanken Frauen erhöht gemessen, bei Übergewichtigen sinkt es tendenziell, sodass keine Erhöhung nachweisbar ist (Azziz et al., 2009, Arroyo et al., 1997). Das heißt, bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen könnte das LH falsch niedrig gemessen werden und die Diagnostik beeinflussen. Ein niedriger gemessenes LH führt zu einer niedrigeren LH/FSH-Ratio, vorausgesetzt das FSH verhält sich unabhängig und ist normal hoch. In unserem Studienkollektiv wurde nun die LH/FSH-Ratio bei Langzeit-Müttern signifikant niedriger gemessen als bei Kinderlosen, das Gewicht jedoch höher (n.s.). Hier könnte ein Zusammenhang bestehen. Die Häufigkeit und Folgen eines Übergewichts in unserem Studienkollektiv werden separat diskutiert.

SHBG ist ebenfalls kein Teil der Diagnosekriterien eines PCOS. Eine SHBG Messung ist allerdings zum einen in Kombination mit der Messung des Gesamttestosterons sinnvoll, um den FAI (Free Androgen Index) zu berechnen. Dieser wiederum gibt Auskunft über die Hyperandrogenämie, die ein wichtiger Teil der Diagnosekriterien ist. Zum anderen könnte auch das SHBG an sich eine gute Aussagekraft für ein PCOS haben (Escobar-Morreale et al., 2001). Escobar-Morreale et al. diagnostizierten an 114 Frauen, die sich für Blutspenden vorstellten, ein PCOS (NIH-Kriterien) und korrelierten die Diagnose mit verschiedenen Parametern. SHBG-Werte unter einem Schwellenwert von 37 nmol/l hatten eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 86,8% für die Diagnose des PCOS. Das LIPCOS-Follow-Up-Kollektiv hatte zum Zeitpunkt der Baseline ein durchschnittliches SHBG von 47,2 nmol/l, bei Follow-Up waren es 54,0 nmol/l. Die Serumkonzentration von SHBG wird allerdings durch verschiedene Faktoren

beeinflusst, die dessen prognostische Funktion für das PCOS vermindern. Schilddrüsenerkrankungen, welche bei PCOS gehäuft auftreten, können Auswirkungen auf die Menge an SHBG im Blut haben, wobei eine Hyperthyreose eher mit erhöhten und eine Hypothyreose mit erniedrigten SHBG-Konzentrationen assoziiert ist. Hyperinsulinämie und eine hohe Zufuhr von kohlenhydratreicher Nahrung kann die Synthese von SHBG in der Leber hemmen und dadurch zu erniedrigten SHBG-Serumspiegeln führen (Thaler et al., 2015).

17 β -Estradiol, Prolaktin, TSH

17 β -Estradiol ist das am stärksten wirksame Östrogen der Frau und wird im geschlechtsreifen Alter fast ausschließlich in den Granulosazellen des reifen Follikels gebildet (Gruber et al., 2002). In den Diagnosekriterien des PCOS spielt es auf Grund seiner starken Schwankungen keine Rolle. Michelmore et al. gaben eine Estradiolmessung in den ersten 5 Tagen des menstruellen Zyklus oder im OC-freien Intervall ihrer PCOS-Teilnehmerinnen an. Die gemessenen Werte waren nicht anders als die Werte von Frauen ohne PCOS (Michelmore et al., 1999). In den meisten Studien werden die Hormonwerte nicht zyklusphasengerecht bestimmt (Asuncion et al., 2000, Schmidt et al., 2011, Bili et al., 2001). Bili et al. fanden keine altersabhängigen Unterschiede in den Estradiolwerten von infertilen Frauen mit und ohne PCOS. Die Studien zu Lebensstilintervention zeigten keine Änderungen der Estradiolwerte durch eine Intervention (Haqq et al., 2014).

Prolaktin und TSH werden meist zum Ausschluss anderer Erkrankungen und Ursachen für eine Hyperandrogenämie bestimmt. In der LIPCOS-Studie waren die durchschnittlichen Werte im jeweiligen Normbereich. Eine Frau mit Hyperprolaktinämie auf Grund von Stillzeit wurde aus der Analyse ausgeschlossen. Acht Frauen nahmen Schilddrüsenhormone wegen einer Hypothyreose ein und hatten darunter normale TSH-Werte. Wie bereits erwähnt, kann eine hypothyreote Stoffwechsellage Folgen auf andere Messwerte haben, wie beispielsweise eine erniedrigte SHBG-Serumkonzentration (Thaler et al., 2015). Die Prävalenz der Hypothyreose unter LIPCOS-Patientinnen wird im Folgenden noch diskutiert.

Entzündungsparameter

CRP und Leukozytenzahl waren im Verlauf der Studie zu keinem Zeitpunkt erhöht. Auch zwischen Müttern und Kinderlosen gab es keine signifikanten Unterschiede. Im Laufe der Studie stieg das CRP leicht bei den Müttern, bei den Kinderlosen verringerte es sich etwas. Die Leukozytenzahl war bei den Kinderlosen tendenziell höher. Die Rolle von Entzündungsmediatoren im Rahmen eines PCOS ist umstritten (Duleba and Dokras, 2012). Eine Studie, die Frauen mit PCOS (NIH-Kriterien) und eine gesunde Vergleichsgruppe hinsichtlich der Entzündungsmarker untersuchte, zeigte signifikant höhere CRP-Werte in der Gruppe der Frauen mit PCOS (n=17) als in der ohne PCOS (n=15). Dieser Befund blieb auch nach Adjustierung der Gruppen hinsichtlich Alter und Gewicht vorhanden (Kelly et al., 2001). Eine ähnliche Studie zeigte nicht nur signifikant höheren CRP-Werte, sondern auch eine signifikant erhöhte Leukozytenzahl bei von PCOS Betroffenen (Ruan and Dai, 2009). Diese Studie verwendete die Rotterdam-Kriterien zum Einschluss ihrer 74 PCOS-Patientinnen (n Vergleichsgruppe=51). Eine Metaanalyse (31 Studien, verschiedene Diagnosekriterien) bestätigte diese Ergebnisse. Sie ergab eine durchschnittliche Erhöhung des zirkulierenden CRP um 96% in PCOS-Patientinnen im Vergleich zu Alter- und BMI-angepassten Frauen (Escobar-Morreale et al., 2011). Eine weitere Studie korrelierte zudem CRP-Werte bei PCOS-Frauen mit dem BMI, der w/h-Ratio, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden. Alle Korrelationen waren positiv, die Korrelation zwischen CRP und HDL-Cholesterin war negativ. Das heißt, das erhöhte CRP könnte bei Frauen mit PCOS mit Übergewicht und einer abdominalbetonten Fettverteilung zusammen hängen und kardiovaskuläre Risikomarker negativ beeinflussen. Die gleiche Metaanalyse konnte allerdings keine signifikanten Unterschiede bezüglich anderer Entzündungsmediatoren, wie Interleukin-6 oder TNF α , nachweisen. Der genaue Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern, Übergewicht und PCOS sowie die Frage, ob es sich beim PCOS wirklich um eine dauerhafte, niedrighschwellige Entzündung handelt, bleibt also weiterhin Gegenstand der Forschung. In unserem Studienkollektiv wurde keine Erhöhung der CRP-Werte oberhalb der Norm festgestellt, es wurden aber auch keine Vergleiche zu einer Kontrollgruppe gezogen. Schwangerschaft oder Elternschaft schienen die Entzündungswerte wenig zu beeinflussen.

4.2.4 Klinische Androgenisierung

Die Zahlen zur Prävalenz von Akne, Alopezie und Hirsutismus bei Frauen mit PCOS schwanken. Von Hirsutismus sind etwa 65 – 75% und von Akne etwa 15 – 30% betroffen. Die Prävalenzangaben der Alopezie liegen zwischen 5 – und 50% (Azziz et al., 2009).

Die Teilnehmerinnen der LIPCOS-Studie zeigten mit diesen Zahlen weitestgehend vereinbare Häufigkeiten. Hirsutismus trat am häufigsten auf, in 50 – 70%, gefolgt von Akne (20 – 30%) und Alopezie (20 – 25%). Es gab keine größeren Unterschiede im zeitlichen Verlauf. In den meisten Fällen blieb das jeweilige Merkmal gleich, also entweder nicht vorhanden oder gleich stark vorhanden. Hirsutismus wurde etwas häufiger. Langzeit-Mütter hatten zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung signifikant seltener Akne als Kinderlose und zum Zeitpunkt der Baseline signifikant häufiger Hirsutismus. Diese Tendenzen gab es zu allen Untersuchungszeitpunkten und auch im Vergleich aller Mütter mit den Kinderlosen, sie waren jedoch wegen der kleinen Gruppengrößen nicht signifikant.

Die Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group kam zu dem Schluss, dass Hirsutismus ein guter, und im Vergleich mit Akne und Alopezie der beste Marker für Hyperandrogenämie ist (Fauser et al., 2012). Eine Analyse von 25 postmenopausalen Frauen mit PCOS nach den Rotterdam-Kriterien zeigte signifikante Unterschiede in der Prävalenz des Hirsutismus gegenüber einer Vergleichsgruppe (n=68). Beide Gruppen wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten analysiert, 1987 und 2008. Hirsutismus wurde durch die subjektive Angabe der Frauen, unter exzessivem Haarwachstum zu leiden und mindestens zwei Mal die Woche zu Enthaarungsmaßnahmen greifen zu müssen, definiert. Im Jahr 1987 lag die Prävalenz des Hirsutismus in der PCOS-Gruppe bei 44%, in der Vergleichsgruppe bei 6%. 21 Jahre später waren es 64 vs. 9 %. Das heißt, in beiden Gruppen schien die Prävalenz mit dem Alter eher zu steigen, in der PCOS-Gruppe war dieser Effekt stärker ausgeprägt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen blieb immer signifikant vorhanden und vergrößerte sich (Schmidt et al., 2011). Diese Ergebnisse ähneln den Häufigkeiten und Änderungen der LIPCOS-Studie. Allerdings waren die Frauen in der Studie von Schmidt et al. bereits bei Studienbeginn deutlich älter (40 – 61 Jahre) als die LIPCOS-Teilnehmerinnen.

In den Metaanalysen zu Lebensstilintervention bei PCOS wurde nur der Hirsutismus in Form des Ferriman-Gallwey-Score (FG-Score) als ein primärer Endpunkt beschrieben (Moran et al., 2011, Haqq et al., 2014). Das Cochrane Review von Moran et al. umfasst vier Studien, die einen FG-Score berichten, mit insgesamt 132 Teilnehmerinnen und einem Untersuchungszeitraum bis zu 48 Wochen. Die einzelnen Studien konnten, bis auf eine, keine signifikante Reduktion des FG-Score nachweisen, in der Metaanalyse

wurde die Reduktion durch Lebensstilintervention im Vergleich zu keiner oder Placebothherapie jedoch signifikant. Auch Haqq et al. zeigten in ihrem Update der Cochrane Analyse einen signifikant niedrigeren FG-Score durch Lebensstilintervention, sowohl durch Bewegungstherapie mit Ernährungsumstellung als auch durch alleinige Bewegungstherapie.

Die LIPCOS-Studie zeigte Unterschiede bei den Androgenisierungserscheinungen, v.a. im Vergleich von Langzeit-Müttern mit kinderlosen Frauen. Dies könnte darauf hindeuten, dass Schwangerschaft und besonders Elternschaft einen Einfluss auf diese Faktoren haben. Wie genau der Zusammenhang aussieht müsste in größer angelegten Studien weiter überprüft werden.

4.2.5 Ovarmorphologie

Panidis et al. konnten zeigen, dass Frauen mit PCOS ein signifikant größeres ovarielles Volumen und einen signifikant höheren durchschnittlichen Follikel Count als Frauen ohne PCOS aufweisen (Panidis et al., 2012). Dies war in allen untersuchten Altersgruppen (<20, 21 – 30, 31 – 39 Jahre) der Fall. Deshalb erscheint es sinnvoll, diese Parameter auf ihren Langzeitverlauf und ihr Vorkommen in Zusammenhang mit anderen Faktoren zu untersuchen. Dazu wurde der Ovar Score nach Geithövel bestimmt (Geithövel, 2007).

In vorliegendem Studienkollektiv zeigte sich eine Tendenz zu sinkendem Ovar Score (OS) und ein signifikanter Unterschied zwischen linkem und rechtem OS. Der linke OS war zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung kleiner als der rechte. Die Kinderlosen hatten tendenziell höhere OS als die Mütter, der Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Die Tendenzen zu einem niedrigeren Ovar Score im Studienverlauf könnten durch das steigende Alter der Teilnehmerinnen erklärt werden. In anderen Studien zum Einfluss des Alters auf die Eierstöcke wurde gezeigt, dass sich der Follikel Count und das Ovarvolumen im Laufe der Zeit verringern, dass also das Alter an sich einen reduzierenden Einfluss auf die Menge der Follikel im Ovar hat, und damit auch eine geringere Größe des Eierstocks verbunden sein könnte (Elting et al., 2003, Alsamarai et al., 2009, Bili et al., 2001). Dies scheint bei Frauen mit und ohne PCOS der Fall zu sein, jedoch tritt der Effekt bei Frauen mit PCOS etwas schwächer ausgeprägt auf. Bei den von PCOS betroffenen Frauen war der geringere Follikel Count auch mit regelmäßigeren Zyklen assoziiert. Das erscheint zunächst bemerkenswert, da bei Frauen ohne PCOS die abnehmende Follikelanzahl zu unregelmäßigeren Zyklen und schlussendlich zur Menopause führt (Broekmans et al., 2009). Eine gute Erklärung dafür bietet die

endogene Stimulation durch erhöhte FSH-Konzentrationen. In der Studie von Elting et al. galt PCOS als das Vorliegen von Zyklusunregelmäßigkeiten und erhöhten LH-Konzentrationen. In der Studie von Alsamarai et al. galten die NIH-Kriterien. Ein Vergleich mit Frauen, die nach den Rotterdam-Kriterien diagnostiziert sind, ist dadurch eventuell beeinträchtigt.

Eine Studie an 193 Frauen mit PCOS nach Rotterdam-Kriterien demonstrierte ein 20 Jahre umspannendes Follow-Up (Carmina et al., 2012). Hier zeigte sich eine signifikante Erniedrigung des Ovarvolumens nach 20 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt waren die Frauen 40 – 45 Jahre alt. Eine andere Studie mit gleichen Diagnosekriterien, aber deutlich kürzerer Follow-Up Zeit (2,6 – 5,4 Jahre) zeigte keine signifikanten Änderungen in Follikel Count und Ovarvolumen (Brown et al., 2011). Dies kann auf die kurze Nachuntersuchungszeit zurück zu führen sein.

In Studien zu Lebensstilintervention bei PCOS wurde bisher die Ovarmorphologie nicht untersucht oder nicht darüber berichtet (Moran et al., 2011, Haqq et al., 2014).

In der LIPCOS-Studie waren die Mütter etwas älter als die Kinderlosen, was sich in tendenziell niedrigeren OS widerspiegeln könnte. Ein Unterschied zwischen dem linken und dem rechten Ovar Score könnte durch intraindividuell unterschiedliche Veranlagung bedingt sein oder durch die Tatsache, dass ein Ovar aktiver ist als das andere.

4.2.6 Gewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Übergewicht und Adipositas spielen beim PCOS in mehrerer Hinsicht eine wichtige Rolle. Zum einen kommen sie häufig im Zusammenhang mit einem PCOS vor, etwa 40 – 70% aller von PCOS Betroffenen haben gleichzeitig auch Übergewicht (Randeva et al., 2012, Ehrmann, 2005, de Groot et al., 2011). Es stellt sich also die Frage, ob Übergewicht ein prädisponierender Faktor für ein PCOS ist oder ob Frauen mit PCOS anfälliger für Gewichtszunahmen sind (Hoeger and Oberfield, 2012). Zum anderen ist Übergewicht ein kardiovaskulärer Risikofaktor und hat negative Auswirkungen auf andere Aspekte eines PCOS. Deshalb erscheint es wichtig, diese Parameter im Verlauf zu betrachten.

Die Teilnehmerinnen der LIPCOS-Studie nahmen innerhalb von 10 Jahren signifikant an Gewicht zu, auch der BMI erhöhte sich (n.s.). Im Alter von durchschnittlich 29,6 (SD \pm 8,6) Jahren hatte das LIPCOS-Kollektiv ein Gewicht von etwa 70 kg und einen BMI von durchschnittlich 25. Der Anteil an übergewichtigen Teilnehmerinnen (BMI >25) lag bei 17%, der Anteil an adipösen Teilnehmerinnen (BMI >30) war 12,5%. 10 Jahre später (Altersdurchschnitt 39 Jahre) lag das Gewicht bei 77 kg und der BMI bei

27,4. 12,5% waren übergewichtig, 29% waren adipös. Beim Vergleich der Mütter mit den Kinderlosen erhöhten sich nur bei den Langzeit-Müttern signifikant das Gewicht und der BMI, die Kinderlosen und Kurzzeit-Mütter zeigten keine größeren Gewichtsveränderungen. Mütter waren tendenziell häufiger von Übergewicht und Adipositas betroffen als Kinderlose. Die w/h-Ratio änderte sich in beiden Gruppen kaum. Damit liegt die Häufigkeit von Übergewicht in der LIPCOS-Studie bei 30 – 40%.

Trotz der hohen Prävalenzen von Adipositas bei PCOS ist ein Übergewicht nicht zwangsläufig mit einem PCOS assoziiert. Es gibt zudem Hinweise darauf, dass zwar die Prävalenz der Adipositas bei PCOS steigt, dieser Anstieg allerdings vergleichbar mit dem in der normalen Bevölkerung ist (Yildiz et al., 2008). Dies gründet in der Annahme, dass heute insgesamt mehr Frauen adipös oder übergewichtig sind als beispielsweise vor 20 Jahren und damit auch der Anteil an übergewichtigen Frauen mit PCOS erklärbar wäre. Das würde bedeuten, dass Übergewicht kein charakteristisches Merkmal des PCOS ist. Auch eine Studie zum Langzeitverlauf des PCOS bei postmenopausalen Frauen zeigte keinen Unterschied in Gewicht und BMI zwischen Frauen mit PCOS und der Kontrollgruppe (Schmidt et al., 2011). Im Kontrast dazu ergab eine andere Langzeitstudie von Carmina et al. einen höheren BMI bei Frauen mit PCOS als bei Frauen ohne PCOS (Carmina et al., 2012). Auch bei Brown et al. war der BMI bei den Frauen mit PCOS höher, aber nicht signifikant. Sowohl die Studie von Schmidt et al. als auch die Studie von Brown et al. zeigten einen Anstieg des BMI und der w/h-Ratio über eine mehr als 10 Jahre umfassende Zeitspanne, sowohl bei Frauen mit und ohne PCOS.

Der Anstieg des Gewichts und des BMI in unserer Studienpopulation kann also auf eine Entwicklung zurück zu führen sein, die auch bei Frauen ohne PCOS stattfinden würde. Allerdings ist zu beachten, dass besonders die Langzeit-Mütter deutlich zunahmen und nicht die Kinderlosen. Dies legt die Vermutung nahe, dass Schwangerschaft und Elternschaft langfristige, negative Auswirkungen auf das Gewicht haben.

Wenn vorhanden, scheint Übergewicht eine Rolle hinsichtlich der Schwere der Ausprägung des PCOS zu spielen (Moran et al., 2006). Beispielsweise sind Übergewicht und abdominale Adipositas in Adoleszenz und im Erwachsenenalter sowie Gewichtszunahme im Laufe des Lebens prädiktiv für PCOS-assoziierte Symptome, wie Hirsutismus oder Zyklusstörungen (Laitinen et al., 2003). Außerdem scheint ein höherer BMI mit einer höheren Prävalenz an gestörter Glukosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem Syndrom einherzugehen (Legro et al., 1999, Ehrmann, 2005). Domecq et al. zeigten in einer Metaanalyse eine positive Korrelation zwischen Gewichtsreduktion und Blutglukosewerten (Domecq et al., 2013), was für geringere oder mildere Formen von Insulinresistenz sprechen könnte.

Viele therapeutische Maßnahmen zielen deshalb auf eine Gewichtsreduktion, die Folgen für die anderen metabolischen, hormonellen oder ovariellen Komponenten des PCOS hat (Moran et al., 2011, Haqq et al., 2014). Die Studien zu Lebensstilintervention sind bereits in anderen Punkten der Diskussion angesprochen worden. An dieser Stelle erscheinen sie aber noch einmal besonders relevant, da Übergewicht (BMI >25) bei vier von sechs Studien der Cochrane Review sogar ein Einschlusskriterium war und eine Gewichtsreduktion angestrebt wurde. In der Analyse dieser Studien (n=132) wurde eine Senkung des BMI durch Lebensstilintervention beobachtet, die knapp die Signifikanz verfehlte. Zwei Studien berichteten auch das Gewicht als Endpunkt, welches nach Lebensstilveränderung signifikant niedriger gemessen wurde als ohne. Eine Studie präsentierte die Gewichtsveränderung in % und konnte eine durchschnittliche, signifikante Änderung von 7% im Vergleich vor und nach einer Intervention zeigen. Ebenfalls wurde eine Reduktion der waist/hip-Ratio erreicht. Die Intervention bestand aus einer Kombination aus individuellen Diät- und Trainingsplänen sowie regelmäßigen Beratungstreffen zu den Themen Ernährung und Bewegung. Das Update der Cochrane Review von Haqq et al. analysierte die Gewichtsveränderungen nicht als Endpunkt, sondern als möglichen Effektor einer Lebensstilintervention. Hier sollen nun zwei Studien beispielhaft vorgestellt werden.

In einer Studie an 33 übergewichtigen, anovulatorischen Frauen mit polyzystischen Ovarien konnte gezeigt werden, dass eine Gewichtsreduktion durch eine Diät zu mehreren Veränderungen führte. Die Frauen, die mindestens 5% ihres ursprünglichen Gewichts verloren, hatten bei Studienende ein signifikant niedrigeres ovarielles Volumen und weniger Follikel in den Ovarien. Außerdem zeigte ein großer Teil spontan einsetzende Ovulationen und regelmäßigeren Zyklen (Crosignani et al., 2003). Hoeger et al. untersuchten an 79 übergewichtigen, adoleszenten Frauen mit PCOS nach NIH-Kriterien unterschiedliche Interventionen. Die Teilnehmerinnen bekamen entweder ein Lebensstilmodifikationsprogramm, Metformin, Orale Kontrazeptiva oder Placebo. Lebensstilmodifikation bestand aus Ernährungsberatung und Bewegungstherapie. Sowohl Lebensstilmodifikation als auch OC-Therapie erhöhten das SHBG und erniedrigten die Androgenwerte, wie Gesamttestosteron oder den FAI (Free Androgen Index). Die Teilnehmerinnen mit Gewichtsreduktion hatten signifikant höhere SHBG-Werte nach 24 Wochen Intervention als die Teilnehmerinnen ohne Gewichtsreduktion (Hoeger et al., 2008).

In unserem Studienkollektiv nahmen die Mütter signifikant an Gewicht zu. Dies könnte im Kontrast zu den positiven Folgen einer Gewichtsreduktion stehen und die anderen Aspekte des PCOS, die bei den Müttern vorhanden waren, beeinflussen. Beispielsweise könnte das steigende Testosteron der Mütter mit dem steigenden Gewicht zusammenhängen.

Hinsichtlich der Langzeitfolgen von PCOS in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Manche Studien zeigen kein erhöhtes Risiko für Frauen mit PCOS Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu bekommen oder sogenannte zerebrovaskuläre Ereignisse (zum Beispiel Schlaganfälle) zu erleiden. Jedoch wird eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität bei postmenopausalen Frauen mit PCOS im Zusammenhang mit Übergewicht vermutet (Rizzo et al., 2009). In einer Metaanalyse, die fünf Studien mit Herzinfarkt und Schlaganfall als primärem Endpunkt verglich, wurde ein erhöhtes Risiko bei den PCOS-Patientinnen gefunden (de Groot et al., 2011). Im Vergleich zu Frauen ohne PCOS hatten diese Frauen ein doppelt so hohes relatives Risiko einen Schlaganfall oder Herzinfarkt zu erleiden. Da das Risiko unabhängig vom Gewicht erhöht war, könnte man ein generell erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Frauen mit PCOS annehmen. Die Studien dieser Metaanalyse verwendeten allerdings unterschiedliche Diagnosekriterien für ein PCOS und unterschiedliche Studiendesigns. Die Vergleichbarkeit und Aussagekraft ist deshalb nicht eindeutig und weitere Studien zu diesem Thema wären empfehlenswert.

Die genauen Wirkmechanismen des Zusammenspiels von Übergewicht oder Gewichtszunahme und dem Polyzystischen Ovar Syndrom scheinen komplex zu sein und sind Gegenstand aktueller Studien. Der eindeutige Unterschied zwischen den Müttern und Kinderlosen der LIPCOS-Studie in Bezug auf diese Faktoren gibt Anlass zu weiterer Forschung auf dem Gebiet.

4.2.7 Nebendiagnosen und PCOS-spezifische Anamnese

Vorerkrankungen/Begleiterkrankungen

An Vorerkrankungen gaben die LIPCOS-Teilnehmerinnen vor allem Schilddrüsenstörungen an. Etwa ein Drittel litt unter einer Hypothyreose, die eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen notwendig machte. Außerdem gaben einige Teilnehmerinnen eine depressive Verstimmung oder eine Medikamenten-bedürftige Depression an. Mütter und Kinderlose waren ähnlich häufig betroffen.

Die Zahlen zur Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen mit PCOS sind sehr unterschiedlich. Studien an unselektierten Populationen ergaben eine Prävalenz von 0,3 und 0,7% für Hypothyreose unter den nach NIH-Kriterien mit PCOS Diagnostizierten (Azziz et al., 2004b, Carmina et al., 2006). Diese Angaben liegen wiederum etwas unter der Prävalenz, die für die normale, weibliche Bevölkerung angegeben wird. Dort liegt sie zwischen 0,5 und 7,7% (Azziz et al., 2009). Schmidt et al. fanden eine Prävalenz der Hypothyreose von 8% bei Frauen mit PCOS nach den Rotterdam-Kriterien (Schmidt et al.,

2011). Es gibt weitere Studien, die höhere Prävalenzen von insbesondere autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen bei von PCOS Betroffenen angeben. Legro et al. zeigten eine Prävalenz von 7,2% (46 aus 626 Teilnehmerinnen) bei PCOS-Patientinnen (Rotterdam-Kriterien), die eine Schwangerschaft anstreben (Legro et al., 2006). Janssen et al. verglichen 175 Frauen mit PCOS (NIH-Kriterien) und 168 vergleichbare Kontrollpersonen. Die von PCOS betroffenen Frauen hatten drei Mal so häufig eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse wie die gesunden Kontrollen (26,9 vs. 8,3%). Außerdem war TSH im Mittel bei den Frauen mit PCOS signifikant höher und öfter über der Norm erhöht (Janssen et al., 2004). Unsere Prävalenzangaben sind mit den Ergebnissen der Studie von Janssen et al. vereinbar.

Es ist bekannt, dass Frauen mit PCOS eine höhere Wahrscheinlichkeit haben eine Depression zu entwickeln als gesunde, altersgleiche Frauen (Dokras et al., 2011). Dies zeigte eine Metaanalyse von insgesamt 17 Studien, wobei die höhere Anfälligkeit für eine Depression unabhängig von Gewicht und Art der Testung in unterschiedlichen Ländern auftrat. Zum Beispiel fanden Hollinrake et al. eine signifikant höhere Prävalenz einer depressiven Erkrankung von 35% bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu 10,7% bei Frauen ohne PCOS (Hollinrake et al., 2007). Bei Legro et al. hatten 17,6% der Frauen mit PCOS, die eine Schwangerschaft anstreben, aktuell oder in der Vorgeschichte eine psychische Erkrankung (Legro et al., 2006). Die LIPCOS-Studie hat nach dem Auftreten von depressiven Erkrankungen gefragt, aber keinen standardisierten Fragebogen oder ähnliche diagnostische Methoden verwendet. Die Prävalenz der Depression oder ähnlicher Erkrankungen in unserer Studienpopulation ist eher niedriger als in anderen Studien zu PCOS angegeben. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass bei Hollinrake und Legro Patientinnen mit höherem Leidensdruck, beispielsweise durch bereits länger unerfüllten Kinderwunsch, in die Sprechstunde kamen.

Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Frauen der LIPCOS-Studie waren bei Beginn ihrer Symptome im Durchschnitt 22,0 Jahre alt (Range 10 – 34 Jahre). Teilweise vergingen mehrere Jahre zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und endgültiger Diagnosestellung. Die Diagnosestellung in Pubertät und Adoleszenz erfordert vermutlich andere Kriterien, als die Diagnosestellung bei erwachsenen Frauen (Fauser et al., 2012). Dies hat mehrere Ursachen. Zum einen sind die klinischen Androgenisierungserscheinungen weniger spezifisch und aussagekräftig in diesem Alter. Akne kommt beispielsweise sehr häufig auch unabhängig von polyzystischen Ovarien oder Zyklusstörungen vor. Hirsutismus wiederum entwickelt sich manchmal auch

erst in späteren Jahren. Deshalb scheint der Nachweis einer Hyperandrogenämie durch biochemische Verfahren in der Adoleszenz am sinnvollsten (Blank et al., 2008). Auch Zyklusstörungen sind in den ersten Jahren nach der Menarche noch häufig und müssen nicht mit einem PCOS vergesellschaftet sein. Eine Studie zeigte im ersten Jahr nach der Menarche bei bis zu 85% der adoleszenten Frauen anovulatorische Zyklen (Apter, 1998). Ebenso sind nur bei 40% der jungen Frauen mit Zyklusstörungen polyzystische Ovarien im Ultraschall zu sehen (Venturoli et al., 1995). Deshalb kommen Carmina et al. zu dem Schluss, dass für die Diagnosestellung bei adoleszenten Frauen alle drei Kriterien der Rotterdam-Klassifikation gegeben sein sollten, um eine Überdiagnostik zu vermeiden (Carmina et al., 2010). Ob dies bei den LIPCOS-Teilnehmerinnen der Fall war, ist im Nachhinein nicht feststellbar und eher unwahrscheinlich, da die Diagnosestellung durchschnittlich 11 Jahre zurücklag und zu diesem Zeitpunkt wohl noch keine derartigen Empfehlungen vorlagen. Vor Studieneinschluss wurden allerdings alle Teilnehmerinnen auf die Rotterdam-Kriterien hin überprüft.

Familiäre Häufung

Auf die Frage nach weiteren betroffenen Familienmitgliedern gaben etwa ein Viertel der Teilnehmerinnen Verwandte mit erwiesenem oder vermutetem PCOS an. Dies stimmt mit Zahlen aus anderen Studien weitestgehend überein. Die Studie von Kahsar-Miller et al. zeigte eine Häufigkeit des PCOS bei 24% der Mütter und 32% der Schwestern von Betroffenen (Kahsar-Miller et al., 2001). PCOS wurde durch das Vorliegen von Oligo- oder Amenorrhoe sowie klinischer oder biochemischer Hyperandrogenämie definiert. Bei Verwendung der Rotterdam-Kriterien wäre, ausgehend von höheren Prävalenzen von PCOS allgemein, auch eine noch höhere Prävalenz unter Verwandten zu vermuten.

Therapieversuche

Die häufigste Therapie wurde in unserem Studienkollektiv mit Hilfe von oralen Kontrazeptiva (OC) durchgeführt. OC bestehen meist aus einer Ethinylestradiol- und einer Gestagen-Komponente. Mögliche Gründe für die Einnahme sind der Wunsch nach Kontrazeption, regelmäßigen Zyklen und antiandrogener Wirkung. Die antiandrogene Wirkung kann auf verschiedenen Wegen zu Stande kommen. OC führen dazu, dass weniger LH aus der Hypophyse freigesetzt wird und damit auch weniger Androgene im Ovar produziert werden. Außerdem bewirken Östrogene eine Induktion der hepatischen SHBG-Produktion,

was durch stärkere Bindung von Androgenen ebenfalls zu niedrigeren freien Androgenkonzentrationen im Blut führt. Das Gestagen kann kompetitiv zu dem Enzym 5 α -Reduktase wirken, sodass weniger aktives Dihydrotestosteron gebildet wird. Außerdem wird in manchen Studien diskutiert, dass OC die Androgenproduktion in der Nebenniere vermindern, der genaue Mechanismus ist dabei noch nicht geklärt. Eine Therapie des Hirsutismus mit antiandrogen wirksamen Medikamenten ist in ca. 50% erfolgreich und sollte für mindestens sechs Monate durchgeführt werden, bis eine Änderung sichtbar ist (Fauser et al., 2012).

Eine große retrospektive Vergleichsstudie an 1297 Patientinnen (PCOS-Diagnose nach Rotterdam-Kriterien) untersuchte den Einfluss von OC auf anthropometrische, endokrine und metabolische Parameter (Mes-Krowinkel et al., 2014). Dafür wurden drei Gruppen unterschieden: Frauen mit aktueller OC-Einnahme (aktuelle Anwenderinnen), Frauen mit OC-Einnahme in der Vergangenheit („ever-user“) und Frauen ohne jegliche OC-Einnahme („never-user“). Das Durchschnittsalter betrug 28 Jahre. Dabei zeigten sich signifikant niedrigere Androgenwerte bei den aktuell Therapierten als bei den „never-usern“, sowohl von Gesamttestosteron und Androstendion wie auch DHEAS und höherem SHBG. Auch das ovarielle Volumen war in dieser Gruppe signifikant kleiner. Nur das SHBG war auch im Vergleich der „ever-user“ mit den „never-usern“ signifikant höher, die waist/hip-Ratio war signifikant kleiner. Dagegen waren die Lipidprofile (unter anderem Cholesterin, Triglyceride) und die Ergebnisse eines Tests auf Insulinresistenz (HOMA-IR) in allen Gruppen ähnlich. Das heißt, OC-Einnahme könnte zu einem mildereren Phänotyp von PCOS führen, hat aber wenig Auswirkungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren.

In der LIPCOS-Studie war der antiandrogene Effekt bei der Hälfte der Teilnehmerinnen zufriedenstellend vorhanden gewesen. Trotz positiver Effekte muss es Gründe geben, warum die LIPCOS-Teilnehmerinnen die Einnahme von OC beendeten, da diese ein Ausschlusskriterium der Studie waren und zu den Untersuchungspunkten und bis zu 6 Monate davor keine Einnahme vorlag. Es könnte sein, dass die OC nur auf Grund von kontrazeptivem Bedarf eingenommen wurden und dieser Bedarf nicht mehr bestand. Ein anderer Grund wäre ein unterschiedlich gutes Ansprechen auf Grund eines unterschiedlichen Schweregrades oder genetischer Prädisposition. Der mögliche Selektionsbias wurde bereits in der Diskussion der Methodik angesprochen, da zahlreiche Teilnehmerinnen nach der Baseline Untersuchung nicht bereit waren, ihre oralen Kontrazeptiva für die Follow-Up Untersuchung zu pausieren.

Eine weitere Therapiemöglichkeit bei PCOS stellt die Einnahme von Metformin dar, da es einer Insulinresistenz entgegen wirkt und bei der Gewichtsregulation helfen kann. Bei Frauen mit Diabetes mellitus (DM) Typ 2 ist Metformin absolut indiziert (Fauser et al., 2012). Im LIPCOS-Kollektiv nahmen nur

wenige Frauen Metformin ein (n=2), was daran liegen könnte, dass auch nur gut 15% des Gesamtkollektivs (n=4) bei Follow-Up von erhöht gemessenen Blutglukosewerten betroffen waren, keine Teilnehmerin hatte die Diagnose eines DM Typ 2. Die primäre Therapie bei Übergewicht und beginnenden metabolischen Komplikationen ist eine Änderung des Lebensstils (Moran et al., 2009). Ein Cochrane Review (n=104), das die therapeutische Einnahme von Metformin und oralen Kontrazeptiva verglich, zeigte, dass Metformin weniger positive Effekte auf Zykluslängen und Testosteronspiegel hatte als OC und gleich gut gegen Akne und Hirsutismus wirkte (Costello et al., 2007). Die Teilnehmerinnen der LIPCOS-Studie schienen eine Therapie mit oralen Kontrazeptiva zu bevorzugen.

Andere Therapien bezogen sich meist auf den Kinderwunsch der Teilnehmerinnen. Diese Thematik wird unter dem Punkt Schwangerschaftsanamnesen diskutiert.

Andere Lebensstilveränderungen

In der LIPCOS-Studie wurden Stress- und Belastungsfaktoren der Teilnehmerinnen erfasst, um potenzielle Störgrößen zu identifizieren, die neben Schwangerschaft und Elternschaft Einfluss auf die erfassten Parameter haben könnten. Dabei gaben fast die Hälfte aller Frauen an, in den letzten Jahren ein gravierendes Erlebnis gehabt zu haben, beispielsweise eine schwere Krankheit, eine Trennung oder einen Todesfall in der Familie. Ein Fünftel der Teilnehmerinnen litt unter einer familiären Belastung, wie Pflegefällen in der Familie, und ein Zehntel empfand ihren Beruf als stressig. In 40% waren zudem andere Lebensstil verändernde Ereignisse vorhanden, beispielsweise Hausbau, extreme Diät, Eintritt in Menopause, Berufswechsel. Diese Faktoren könnten den Lebensstil, und damit unsere Ergebnisse, unabhängig von Schwangerschaft und Elternschaft beeinflussen.

4.2.8 Schwangerschaftsanamnesen

Ein Großteil der Frauen, die zum Zeitpunkt des Follow-Up Mütter waren, hatte bereits zum Zeitpunkt der Baseline mindestens ein Kind. Das heißt, dass der beobachtete Verlauf bei diesen Frauen nur die Zeit der Mutterschaft abbildet (Langzeit-Mütter). Die Angaben zu den Veränderungen im Vergleich zu vor der Geburt sind anamnestisch. Frauen, die zwischen Baseline und Follow-Up Mutter wurden, davon eine durch Adoption, konnten bei der Folgeuntersuchung die ersten Jahre ihrer Elternschaft beurteilen (Kurzzeit-Mütter). Bei den Langzeit-Müttern zeigte sich in über 60% eine Verbesserung des Zyklus, das

heißt der Zyklus wurde regelmäßiger oder kürzer. Knapp 70% der Teilnehmerinnen berichteten negative Folgen auf ihr Gewicht. Die durchschnittliche Gewichtszunahme nach der ersten Geburt lag zwischen 10 und 60 Kilo. Auf die Androgenisierungserscheinungen hatte Mutterschaft wenige Auswirkungen. Die LIPCOS-Studie ist nach unserem Wissenstand die erste Studie, die Schwangerschaft und Elternschaft als Ursachen für eine Lebensstiländerung bei PCOS untersucht, daher gibt es zu diesen Angaben keine Vergleichsdaten in der Literatur.

In unserem Studienkollektiv traten insgesamt 47 Schwangerschaften auf, wovon 31 erfolgreich ausgetragen wurden. In 13 Fällen endete die Schwangerschaft durch einen Frühabort (<12. Schwangerschaftswoche), zweimal durch einen Spätabort (>24. Schwangerschaftswoche). Eine Frau hatte eine Eileiterschwangerschaft, nur eine Patientin blieb ungewollt kinderlos. Alle ausgetragenen Kinder waren Einlinge. Zwei Kinder wurden adoptiert. Die durchschnittliche Anzahl der Kinder pro Mutter war 1,9. Das Alter bei Schwangerschaftsbeginn lag im Mittel bei 29,1 Jahren.

Es gibt Anzeichen dafür, dass Frauen mit PCOS subfertil sein könnten (Fauser et al., 2012). Die ovulatorische Funktion, die Eizellenqualität und die endometriale Empfängnisbereitschaft könnten durch endokrine, inflammatorische oder metabolische Faktoren beeinflusst sein. Ungefähr 70% der anovulatorischen Infertilität gehen auf ein PCOS zurück (Brassard et al., 2008). In dem LIPCOS-Studienkollektiv gaben 33% der Teilnehmerinnen an, wegen eines unerfüllten Kinderwunsches einen Arzt aufgesucht zu haben und dadurch zu ihrer PCOS Diagnose gekommen zu sein. Dieser Anteil könnte für eine erhöhte Infertilität oder Subfertilität, zumindest in diesem Patientengut, sprechen. Zwar liegen die LIPCOS-Mütter mit durchschnittlich 1,9 Kindern pro Mutter sogar über dem bundesweiten Durchschnitt in Deutschland, dies wurde jedoch zu 45% mit reproduktionsmedizinischen Maßnahmen oder Adoption erreicht. Die allgemeine Geburtenziffer betrug im Jahr 2010 etwa 1,3 Kinder pro Frau (DESTATIS, 2012). Das bundesweite durchschnittliche Alter bei Geburt war im gleichen Jahr 29,2 Jahre. Damit stimmen unsere LIPCOS-Frauen also weitgehend überein. Diese Zahlen widersprechen einer erhöhten Infertilität, unsere Stichprobe ist allerdings zu klein, um dies abschließend beurteilen zu können. Hudecova et al. fanden eine fast gleich große Geburtenrate bei Frauen mit und ohne PCOS, was für keine erhöhte Infertilität bei den PCOS-Frauen sprechen würde (Hudecova et al., 2009). Dabei wurden 91 Frauen mit PCOS nach den Rotterdam-Kriterien und 87 gesunde Vergleichspersonen retrospektiv analysiert. Von denen, die eine Schwangerschaft angestrebt hatten, waren unter den PCOS-Frauen 86,7% und unter den gesunden Frauen 91,6% erfolgreich. Es kann also sein, dass Frauen mit PCOS insgesamt nur erhöhte Infertilität haben, weil diese über den Zeitraum von einem Jahr definiert wird und die Dauer bis zum Eintritt einer Gravidität bei PCO-Patientinnen länger ist.

Unsere Studienteilnehmerinnen bekamen 18 Kinder nach Geschlechtsverkehr ohne vorherige Stimulation oder Zyklusüberwachung, zwei nach Geschlechtsverkehr mit vorheriger hormoneller Stimulation, vier weitere nach Geschlechtsverkehr mit anderer vorheriger Therapie (zum Beispiel Ovarian Drilling). Ein Kind kam nach Therapie durch Insemination zur Welt, sechs Kinder nach einer IVF/ICSI Behandlung. Das heißt, die spontane Empfängnisrate lag bei etwa 45%, die restlichen 55% der Kinder kamen nach Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen zur Welt (n=13) oder wurden adoptiert (n=2). In der Studie von Hudecova et al. lag die Spontanempfangnisrate bei gut 70% (Hudecova et al., 2009). Allerdings hatten von allen Frauen mit PCOS (n=91), die eine Schwangerschaft angestrebt hatten (n=83), 76% einen Arzt wegen unerfüllten Kinderwunsches aufgesucht und 68% hatten zu irgendeinem Zeitpunkt eine Behandlung wegen Infertilität. Das heißt, es ist gut möglich, dass Frauen mit PCOS länger brauchen als normale Frauen, um schwanger zu werden, eine Spontankonzeption aber dennoch möglich ist. Dies wurde bereits von Brassard et al. vermutet (Brassard et al., 2008).

Ein häufiger Grund für Anovulation und unerfüllten Kinderwunsch ist Übergewicht. Deshalb ist eine erste Maßnahme zur Ermöglichung einer Schwangerschaft bei übergewichtigen Frauen mit PCOS die Gewichtsreduktion (Thessaloniki, 2008). Palomba et al. untersuchten unterschiedliche Methoden zur Gewichtsreduktion hinsichtlich des reproduktiven Outcomes (Palomba et al., 2008). Sowohl eine hypokalorische Diät als auch ein strukturiertes Trainingsprogramm über 24 Wochen führten bei den insgesamt 40 übergewichtigen Teilnehmerinnen mit anovulatorischer Infertilität zu einer Gewichtsreduktion und einer Erhöhung der Fertilität. Die Frauen, die an dem Sportprogramm teilnahmen, hatten signifikant mehr Ovulationen als die Frauen aus der Diät-Gruppe, die höheren Schwangerschaftsraten waren aber nicht signifikant (35 vs. 10%).

Insgesamt endete jede dritte Schwangerschaft der LIPCOS-Teilnehmerinnen durch einen Abort. Knapp die Hälfte der Frauen hatte jedoch nie ein Abortgeschehen. Ein aktueller ESHRE/ASRM-Konsens besagt, dass die Abortrate bei Frauen mit PCOS nach natürlicher Konzeption nicht höher ist, als die bei Frauen ohne PCOS, die mit etwa 15% angegeben werden kann (Fauser et al., 2012). Damit wären die LIPCOS-Teilnehmerinnen fast doppelt so häufig von Fehlgeburten betroffen als Frauen ohne PCOS. Allerdings waren die LIPCOS-Schwangerschaften in 45% mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Maßnahmen zu Stande gekommen. Nach assistierter Reproduktion wird das Abortrisiko als erhöht eingeschätzt, nach einer IVF-Behandlung liegt es beispielsweise zwischen 11 und 34% (Bundesausschuss, 2008). Bekannt ist, dass die Rate von Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen mit PCOS erhöht ist. So treten häufiger Gestationsdiabetes, Schwangerschafts-induzierte Hypertonie, Präeklampsie oder Frühgeburtlichkeit auf

(Boomsma et al., 2006, Fauser et al., 2012). Im LIPCOS-Folgekollektiv gab es zwei Fälle von Gestationsdiabetes und keine der anderen Komplikationen. Diese Zahlen sind niedriger als durch die anderen Studienergebnisse vermutet. Die Schwangerschaftskomplikationen sind zudem häufig mit Übergewicht assoziiert (Chu et al., 2008). Es ist denkbar, dass die LIPCOS-Teilnehmerinnen vor ihren Schwangerschaften weniger von Übergewicht betroffen waren, als andere Studienpopulationen. Die Probleme mit starkem Übergewicht traten in unserer Studienpopulation erst nach den Schwangerschaften auf.

4.2.9 Perimenopause

Drei Frauen des LIPCOS-Studienkollektivs waren zum Zeitpunkt des Follow-Up in der perimenopausalen Phase. Dies stellte kein Ausschlusskriterium der Studie dar, jedoch müssen die biochemischen Charakteristika und die Zyklusanamnesen dieser Frauen gesondert betrachtet werden, da sich diese Parameter in der Perimenopause typischerweise verändern.

Bei Follow-Up lag der mittlere LH-Wert bei 32,7 IU/l, der mittlere FSH-Wert bei 72,9 IU/l. Damit ergab sich eine durchschnittliche LH/FSH-Ratio von 0,5. Zum Zeitpunkt der Baseline war LH im Mittel 13,1 IU/l und FSH 15,4 IU/l gewesen, die LH/FSH-Ratio war 1,0. Frauen mit PCOS haben häufig eine erhöhte LH/FSH-Ratio (siehe Punkt 3.5). Es könnte also sein, dass die FSH-Werte zum Zeitpunkt der Baseline bereits auf Grund der bevorstehenden Menopause leicht erhöht waren und zu einer niedrigen LH/FSH-Ratio geführt haben. Testosteron wurde sowohl sehr niedrig als auch sehr hoch gemessen. DHEAS stieg leicht an, ebenso das SHBG. Die 17 β -Estradiol-Werte sanken deutlich ab. Eine Studie zu Androgenwerten bei Frauen in unterschiedlichen Altersgruppen zeigte einen Abfall der Androgenwerte mit steigendem Alter. Die Menopause hatte dabei auf die Höhe der Androgenwerte keinen Einfluss (Davison et al., 2005). Im Gegensatz dazu sinken die Estradiolwerte nach der Menopause.

Insgesamt gibt es nur wenige Daten zur Menopause bei Frauen mit PCOS. Der typische Phänotyp des PCOS scheint sich mit dem Alter abzuschwächen. Wenn eine Frau die Menopause erreicht hat, ist es nicht mehr möglich, sonographisch oder biochemisch ein PCOS zu diagnostizieren, da die typischen Charakteristika verändert oder nicht mehr vorhanden sind (Welt and Carmina, 2013). Die menstruelle Zyklusblutung sistiert und die Androgenwerte, darunter vor allem Testosteron, werden tendenziell niedriger mit dem Alter. Sie sind nicht mehr höher als bei Frauen in Vergleichsgruppen. Allerdings gibt es Hinweise, dass der freie Androgen-Index FAI im Vergleich zu Kontrollen gleichbleibend höher gemessen wird (Fauser et al., 2012, Welt and Carmina, 2013). Die typische PCO-Morphologie im Ultraschall wird

zwar auch in der Postmenopause noch beobachtet (Birdsall and Farquhar, 1996), es erscheint allerdings wahrscheinlich, dass die hypoechogenen Strukturen in postmenopausalen Ultraschallbildern von Frauen mit PCOS auch auf Inklusionszysten oder Gefäßstrukturen zurückzuführen sind (Alsamarai et al., 2009). Pathologische Studien konnten keine Sekundärfollikel in postmenopausalen Ovarien nachweisen (Richardson and Nelson, 1990).

Es gibt Anzeichen dafür, dass Frauen mit PCOS eine längere reproduktive Phase haben könnten, als Frauen ohne PCOS (Tehrani et al., 2010, Fauser et al., 2012). Die Studie von Tehrani et al. zeigte, dass PCOS-Frauen im Durchschnitt zwei Jahre später in die Menopause kommen als vergleichbare Altersgenossinnen ohne PCOS. Ebenso fanden mehrere Studien bei älteren Frauen größere Kohorten an Primärfollikeln, antralen Follikeln und höhere Serumkonzentrationen des AMH (Anti-Müller-Hormon) als bei Vergleichsgruppen, was zusammengenommen für eine längere reproduktive Phase oder eine größere ovarielle Reserve spricht.

5. Zusammenfassung

Die LIPCOS-Studie erfasst systematisch den Langzeitverlauf des PCO-Syndroms und betrachtet erstmals Schwangerschaft und Elternschaft als Lebensstilintervention. Dafür wurden Frauen im gebärfähigen Alter mit PCOS nach den Rotterdam-Kriterien in einer longitudinalen Studie zu zwei Zeitpunkten im Abstand von 4 Jahren untersucht. Gegenstand der Analyse waren Hormonwerte, vaginal-sonographische Parameter, anamnestische Parameter an Hand eines standardisierten Fragebogens und eine körperliche Untersuchung mit Erfassung anthropometrischer Daten. Im Basiskollektiv befanden sich insgesamt 85 Frauen, eine teilweise Auswertung der Basisdaten wurde bereits von Stassek et al. vorgenommen (Stassek et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit werden die Basisdaten ergänzt und die Ergebnisse des Follow-Ups präsentiert. Das Follow-Up Gesamtkollektiv bestand aus 24 Frauen, darunter 17 Mütter und 7 kinderlose Teilnehmerinnen.

Das auswertbare Follow-Up Gesamtkollektiv war zum Zeitpunkt der Baseline im Durchschnitt 35,4 [$\pm 8,6$] Jahre alt und bei Follow-Up 39,6 [$\pm 8,6$] Jahre. Die mittlere Nachuntersuchungszeit betrug 4,2 [$\pm 0,5$] Jahre. Mütter waren älter als Kinderlose (Baseline: 36,0 vs. 33,8 Jahre, Follow-Up: 40,3 vs. 37,8 Jahre, n.s.) und hatten eine etwas längere Nachuntersuchungszeit (4,3 vs. 4,0 Jahre, n.s.). Im Gesamtkollektiv stieg das Gewicht von durchschnittlich 70 kg 10 Jahre vor Follow-Up auf 77 kg bei Follow-Up signifikant an ($p=0,045$).

Testosteron, DHEAS, SHBG, LH/FSH-Ratio und Entzündungswerte waren bei Müttern und kinderlosen Teilnehmerinnen sowohl bei Baseline als auch bei Follow-Up nicht signifikant unterschiedlich. Die biochemischen Parameter zeigten auch keine signifikanten Änderungen im Verlauf von Baseline zu Follow-Up.

Die durchschnittlichen Zykluslängen beider Gruppen blieben über einen 10-Jahresverlauf in etwa gleich, Mütter wechselten häufig von Amenorrhoe in einen eumenorrhoeischen Zyklus. Bezüglich der Androgenisierungserscheinungen zeigten Mütter zu allen Untersuchungszeitpunkten seltener Akne und häufiger Hirsutismus als Kinderlose. Bei Follow-Up berichteten 18% der Mütter und 57% der kinderlosen Teilnehmerinnen von Akne (n.s.). Bei Baseline hatten 88% der Mütter und 29% der Kinderlosen Hirsutismus ($p=0,009$). Alopezie war in beiden Gruppen ähnlich häufig vorhanden und insgesamt selten. Das Gewicht der Mütter stieg im Studienverlauf um durchschnittlich 9 kg an, bei den Kinderlosen waren es im Durchschnitt 3kg. Mütter gaben signifikant häufiger einen regelmäßigen Alltagsrhythmus an als Kinderlose (100% vs. 57%, $p=0,017$), eine bewusste Ernährung war in beiden Gruppen in großem Maße

vorhanden. Die sportliche Betätigung der Mütter nahm im Laufe der Zeit eher ab, die der Kinderlosen stieg. Insgesamt bewegte sich nur etwa die Hälfte der Teilnehmerinnen regelmäßig. Mütter hatten tendenziell öfter kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie erhöhte Glukose- oder Cholesterinwerte, als Kinderlose.

Die Mütter-Kohorte wurde weiter unterteilt, je nachdem ob die Teilnehmerinnen bereits bei Baseline Mütter gewesen waren (Langzeit-Mütter, n=13) oder erst zwischen Baseline und Follow-Up Mütter geworden waren (Kurzzeit-Mütter, n=4). Die Kurzzeit-Mütter waren deutlich jünger als die Langzeit-Mütter (bei Baseline 27,2 vs. 38,7 Jahre, bei Follow-Up 32,0 vs. 42,8 Jahre). Beim Vergleich der Langzeit-Mütter mit den Kinderlosen zeigten sich bei den Kinderlosen eine signifikant höhere LH/FSH-Ratio ($p=0,045$) sowie signifikant häufiger Akne ($p=0,031$) und signifikant seltener Hirsutismus ($p=0,022$). Die Langzeit-Mütter nahmen im Laufe der Studie signifikant an Gewicht und BMI zu ($p=0,013$), auch das Testosteron stieg signifikant an ($p=0,035$).

Die LIPCOS-Mütter hatten durchschnittlich 1,9 Kinder und nur eine Teilnehmerin blieb ungewollt kinderlos. Das durchschnittliche Alter bei Schwangerschaftsbeginn war 29,1 Jahre. Die Hälfte der Kinder wurde nach spontanem Geschlechtsverkehr ohne Stimulation empfangen, 20% nach einer IVF- oder ICSI-Behandlung. Jede dritte Frau erlitt einen Frühabort, Spätaborte waren selten.

60% der Mütter berichteten langfristige, positive Folgen der Mutterschaft auf ihren Zyklus, er wurde kürzer und damit regelmäßiger. Bei 70% stieg das Gewicht nach der Geburt an, die Gewichtszunahme lag zwischen 10 und 60 kg. Der Effekt auf die klinische Androgenisierung war unterschiedlich. Manche Frauen sahen positive Veränderungen nach ihrer ersten Geburt, die meisten bemerkten keine Veränderungen.

Diese Hypothesen-generierende Studie zeigt an einem 4-Jahres-Langzeitverlauf von 24 Frauen erstmals, dass Schwangerschaft und die darauf folgende Elternschaft möglicherweise Einfluss auf die Charakteristika des PCOS hat. Die Ergebnisse sollten in größeren Studienpopulationen untersucht werden, da bedingt durch die kleine Gruppengröße in der vorliegenden Arbeit (n=24) manche beobachteten Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten. Die bisher größte Metaanalyse zu Lebensstilintervention bei PCOS (6 Studien; Beobachtungsdauer 3 – 11 Monate) umfasste insgesamt 164 Teilnehmerinnen, Schwangerschaft und Elternschaft wurden als mögliche Lebensstilintervention nicht berücksichtigt (Moran et al., 2011). Die vorliegende Arbeit legt nahe, dass Schwangerschaft und Elternschaft in zukünftigen Studien zum Thema Lebensstilintervention bei PCOS eine Rolle spielen sollten.

Literaturverzeichnis

- ADAMS, J., POLSON, D. W. & FRANKS, S. 1986. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293, 355-9.
- ALBORZI, S., KHODAEI, R. & PARSANEJAD, M. E. 2001. Ovarian size and response to laparoscopic ovarian electro-cauterization in polycystic ovarian disease. *Int J Gynaecol Obstet*, 74, 269-74.
- ALSAMARAI, S., ADAMS, J. M., MURPHY, M. K., POST, M. D., HAYDEN, D. L., HALL, J. E. & WELT, C. K. 2009. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 4961-70.
- ALVAREZ-BLASCO, F., BOTELLA-CARRETERO, J. I., SAN MILLAN, J. L. & ESCOBAR-MORREALE, H. F. 2006. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*, 166, 2081-6.
- APRIDONIDZE, T., ESSAH, P. A., IUORNO, M. J. & NESTLER, J. E. 2005. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 1929-35.
- APTER, D. 1998. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. *Trends Endocrinol Metab*, 9, 58-61.
- ARROYO, A., LAUGHLIN, G. A., MORALES, A. J. & YEN, S. S. 1997. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 3728-33.
- ASUNCION, M., CALVO RM, SAN MILLAN JL, SANCHO J, AVILA S & HF, E.-M. 2000. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.*, 85, 2434-2438.
- AZZIZ, R., BLACK, V., HINES, G. A., FOX, L. M. & BOOTS, L. R. 1998. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 2317-23.
- AZZIZ, R., CARMINA, E., DEWAILLY, D., DIAMANTI-KANDARAKIS, E., ESCOBAR-MORREALE, H. F., FUTTERWEIT, W., JANSSEN, O. E., LEGRO, R. S., NORMAN, R. J., TAYLOR, A. E., WITCHEL, S. F. 2006. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4237-45.
- AZZIZ, R., CARMINA, E., DEWAILLY, D., DIAMANTI-KANDARAKIS, E., ESCOBAR-MORREALE, H. F., FUTTERWEIT, W., JANSSEN, O. E., LEGRO, R. S., NORMAN, R. J., TAYLOR, A. E., WITCHEL, S. F., TASK FORCE ON THE PHENOTYPE OF THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME OF THE ANDROGEN EXCESS SOCIETY. 2009. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 91, 456-88.
- AZZIZ, R., CARMINA, E. & SAWAYA, M. E. 2000. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev*, 21, 347-62.

- AZZIZ, R., EHRMANN, D., LEGRO, R. S., WHITCOMB, R. W., HANLEY, R., FERESHETIAN, A. G., O'KEEFE, M., GHAZZI, M. N. 2001a. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 1626-32.
- AZZIZ, R., FOX, L. M., ZACUR, H. A., PARKER, C. R., JR. & BOOTS, L. R. 2001b. Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: highly variable response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2513-7.
- AZZIZ, R., SANCHEZ, L. A., KNOCHENHAUER, E. S., MORAN, C., LAZENBY, J., STEPHENS, K. C., TAYLOR, K. & BOOTS, L. R. 2004a. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 453-62.
- AZZIZ, R., WOODS, K. S., REYNA, R., KEY, T. J., KNOCHENHAUER, E. S. & YILDIZ, B. O. 2004b. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2745-9.
- BALEN, A., CONWAY, G., HOMBURG, R. & LEGRO, R. 2005. *Polycystic Ovary Syndrome. A Guide to Clinical Management*, London, Taylor and Francis.
- BALEN, A., GERRY S. CONWAY, GREGORY KALTSAS, K., TECHATRAISAK, PATRICK J. MANNING, CHRISTINE WEST & JACOBS, H. S. 1995. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum. Reprod. (1995)* 10, 2107-2111.
- BARTH, J. H. 1996. How robust is the methodology for trials of therapy in hirsute women? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 45, 379-80.
- BARTH, J. H., YASMIN, E. & BALEN, A. H. 2007. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67, 811-5.
- BILI, H., LAVEN, J., IMANI, B., EIJKEMANS, M. J. & FAUSER, B. C. 2001. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol*, 145, 749-55.
- BIRDSALL, M. A. & FARQUHAR, C. M. 1996. Polycystic ovaries in pre and post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 44, 269-76.
- BITZER, J., CUPANIK, V., FAIT, T., GEMZELL-DANIELSSON, K., GROB, P., ODDENS, B. J., PAWELCZYK, L. & UNZEITIG, V. 2013. Factors influencing women's selection of combined hormonal contraceptive methods after counselling in 11 countries: results from a subanalysis of the CHOICE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 18, 372-80.
- BLANK, S. K., HELM, K. D., MCCARTNEY, C. R. & MARSHALL, J. C. 2008. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci*, 1135, 76-84.
- BOOMSMA, C. M., EIJKEMANS, M. J., HUGHES, E. G., VISSER, G. H., FAUSER, B. C. & MACKLON, N. S. 2006. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 12, 673-83.

- BRASSARD, M., AINMELK, Y. & BAILLARGEON, J. P. 2008. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am*, 92, 1163-92, xi.
- BROEKMANS, F. J., KNAUFF, E. A., VALKENBURG, O., LAVEN, J. S., EIJKEMANS, M. J. & FAUSER, B. C. 2006. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*, 113, 1210-7.
- BROEKMANS, F. J., SOULES, M. R. & FAUSER, B. C. 2009. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*, 30, 465-93.
- BROWN, Z. A., LOUWERS, Y. V., FONG, S. L., VALKENBURG, O., BIRNIE, E., DE JONG, F. H., FAUSER, B. C. & LAVEN, J. S. 2011. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril*, 96, 1259-65.
- CARMINA, E. 1998. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol*, 139, 421-3.
- CARMINA, E., CAMPAGNA, A. M. & LOBO, R. A. 2012. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 119, 263-9.
- CARMINA, E., CHU, M. C., LONGO, R. A., RINI, G. B. & LOBO, R. A. 2005. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2545-9.
- CARMINA, E. & LOBO, R. A. 2004. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 82, 661-5.
- CARMINA, E., OBERFIELD, S. E. & LOBO, R. A. 2010. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*, 203, 201 e1-5.
- CARMINA, E., ROSATO, F. & JANNI, A. 1986. Increased DHEAs levels in PCO syndrome: evidence for the existence of two subgroups of patients. *J Endocrinol Invest*, 9, 5-9.
- CARMINA, E., ROSATO, F., JANNI, A., RIZZO, M. & LONGO, R. A. 2006. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 2-6.
- CELA, E., ROBERTSON, C., RUSH, K., KOUSTA, E., WHITE, D. M., WILSON, H., LYONS, G., KINGSLEY, P., MCCARTHY, M. I. & FRANKS, S. 2003. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol*, 149, 439-42.
- CHANG, W. Y., KNOCHENHAUER, E. S., BARTOLUCCI, A. A. & AZZIZ, R. 2005. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril*, 83, 1717-23.
- CHU, S. Y., BACHMAN, D. J., CALLAGHAN, W. M., WHITLOCK, E. P., DIETZ, P. M., BERG, C. J., O'KEEFFE-ROSETTI, M., BRUCE, F. C. & HORN BROOK, M. C. 2008. Association between obesity during pregnancy and increased use of health care. *N Engl J Med*, 358, 1444-53.

- CONWAY, G. S., HONOUR, J. W. & JACOBS, H. S. 1989. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 30, 459-70.
- COSTELLO, M. F., SHRESTHA, B., EDEN, J., JOHNSON, N. P. & SJOBLUM, P. 2007. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod*, 22, 1200-9.
- CROSIGNANI, P. G., COLOMBO, M., VEGETTI, W., SOMIGLIANA, E., GESSATI, A. & RAGNI, G. 2003. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod*, 18, 1928-32.
- CUNLIFFE, W. J. & GOULD, D. J. 1979. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J*, 1, 1109-10.
- DAVISON, S. L., BELL, R., DONATH, S., MONTALTO, J. G. & DAVIS, S. R. 2005. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 3847-53.
- DE GROOT, P. C., DEKKERS, O. M., ROMIJN, J. A., DIEBEN, S. W. & HELMERHORST, F. M. 2011. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 17, 495-500.
- DE UGARTE, C. M., WOODS, K. S., BARTOLUCCI, A. A. & AZZIZ, R. 2006. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 1345-50.
- DESTATIS/Bundesamt für Statistik der Bundesrepublik Deutschland. 2012. Geburten in Deutschland. (https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/BroschuereGeburtenDeutschland0120007129004.pdf?__blob=publicationFile). Stand: 13.09.2016
- DIAMANTI-KANDARAKIS, E. & DUNAIF, A. 2012. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*, 33, 981-1030.
- DIAMANTI-KANDARAKIS, E., KOULI, C. R., BERGIELE, A. T., FILANDRA, F. A., TSIANATELI, T. C., SPINA, G. G., ZAPANTI, E. D. & BARTZIS, M. I. 1999. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 4006-11.
- DIAMANTI-KANDARAKIS, E. & PANIDIS, D. 2007. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67, 735-42.
- DOKRAS, A., CLIFTON, S., FUTTERWEIT, W. & WILD, R. 2011. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 117, 145-52.

- DOMECQ, J. P., PRUTSKY, G., MULLAN, R. J., HAZEM, A., SUNDARESH, V., ELAMIN, M. B., PHUNG, O. J., WANG, A., HOEGER, K., PASQUALI, R., ERWIN, P., BODDE, A., MONTORI, V. M. & MURAD, M. H. 2013. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 4655-63.
- DULEBA, A. J. & DOKRAS, A. 2012. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*, 97, 7-12.
- DUNAIF, A. 1997. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*, 18, 774-800.
- DUNAIF, A., SEGAL, K. R., FUTTERWEIT, W. & DOBRJANSKY, A. 1989. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 38, 1165-74.
- EHRMANN, D. A. 2005. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 352, 1223-36.
- EHRMANN, D. A., BARNES, R. B., ROSENFELD, R. L., CAVAGHAN, M. K. & IMPERIAL, J. 1999. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 22, 141-6.
- EHRMANN, D. A., LILJENQUIST, D. R., KASZA, K., AZZIZ, R., LEGRO, R. S., GHAZZI, M. N. 2006. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 48-53.
- ELTING, KORSEN, T. J., REKERS-MOMBARG, L. T. & SCHOEMAKER, J. 2000. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod*, 15, 24-8.
- ELTING, M. W., KWEE, J., KORSEN, T. J., REKERS-MOMBARG, L. T. & SCHOEMAKER, J. 2003. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil Steril*, 79, 1154-60.
- ESCOBAR-MORREALE, H. F., ASUNCION, M., CALVO, R. M., SANCHO, J. & SAN MILLAN, J. L. 2001. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *Eur J Endocrinol*, 145, 619-24.
- ESCOBAR-MORREALE, H. F., LUQUE-RAMIREZ, M. & GONZALEZ, F. 2011. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*, 95, 1048-58 e1-2.
- FAUSER, B. C., PACHE, T. D., HOP, W. C., DE JONG, F. H. & DAHL, K. D. 1992. The significance of a single serum LH measurement in women with cycle disturbances: discrepancies between immunoreactive and bioactive hormone estimates. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 37, 445-52.
- FAUSER, B. C., PACHE, T. D., LAMBERTS, S. W., HOP, W. C., DE JONG, F. H. & DAHL, K. D. 1991. Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 73, 811-7.

- FAUSER, B. C., TARLATZIS, B. C., REBAR, R. W., LEGRO, R. S., BALEN, A. H., LOBO, R., CARMINA, E., CHANG, J., YILDIZ, B. O., LAVEN, J. S., BOIVIN, J., PETRAGLIA, F., WIJEYERATNE, C. N., NORMAN, R. J., DUNAIF, A., FRANKS, S., WILD, R. A., DUMESIC, D. & BARNHART, K. 2012. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*, 97, 28-38 e25.
- FERRIMAN, J. D. G. 1961. Clinical Assessment of Body Hairgrowth in Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 21, pp. 1440–1447.
- FERRIMAN, D. & PURDIE, A. W. 1983. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. *Postgrad Med J*, 59, 17-20.
- FRANKS, S. 1995. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 333, 853-61.
- FRANKS, S., STARK, J. & HARDY, K. 2008. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 14, 367-78.
- GEISTHÖVEL, F. 2007. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS)--an extended critical analysis. *Reprod Biomed Online*, 14, 522-35.
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS, 2008. Fehlbildungsrisiko der mit der Methode ICSI gezeugten Kinder im Vergleich zu IVF- bzw. natürlich konzipierten Kindern. (<https://www.g-ba.de/downloads/40-268-624/2008-02-20-Abschluss-ICSI.pdf>). Stand: 13.09.2016
- GOULDEN, V., STABLES, G. I. & CUNLIFFE, W. J. 1999. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*, 41, 577-80.
- GRUBER, C. J., TSCHUGGUEL, W., SCHNEEBERGER, C. & HUBER, J. C. 2002. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med*, 346, 340-52.
- GUZICK, D. S., WING, R., SMITH, D., BERGA, S. L. & WINTERS, S. J. 1994. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril*, 61, 598-604.
- HAHN, S., TAN, S., ELSENBROUCH, S., QUADBECK, B., HERRMANN, B. L., MANN, K. & JANSSEN, O. E. 2005. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res*, 37, 438-44.
- HAMILTON-FAIRLEY, D. & TAYLOR, A. 2003. Anovulation. *BMJ*, 327, 546-9.
- HAQQ, L., MCFARLANE, J., DIEBERG, G. & SMART, N. 2014. Effect of lifestyle intervention on the reproductive endocrine profile in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*, 3, 36-46.
- HATCH, R., ROSENFELD, R. L., KIM, M. H. & TREDWAY, D. 1981. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 140, 815-30.

- HILLMAN, J. K., JOHNSON, L. N., LIMAYE, M., FELDMAN, R. A., SAMMEL, M. & DOKRAS, A. 2014. Black women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have increased risk for metabolic syndrome and cardiovascular disease compared with white women with PCOS [corrected]. *Fertil Steril*, 101, 530-5.
- HOEGER, K., DAVIDSON, K., KOCHMAN, L., CHERRY, T., KOPIN, L. & GUZICK, D. S. 2008. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 4299-306.
- HOEGER, K. M., KOCHMAN, L., WIXOM, N., CRAIG, K., MILLER, R. K. & GUZICK, D. S. 2004. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril*, 82, 421-9.
- HOEGER, K. M. & OBERFIELD, S. E. 2012. Do women with PCOS have a unique predisposition to obesity? *Fertil Steril*, 97, 13-7.
- HOFFMAN, L. K. & EHRMANN, D. A. 2008. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4, 215-22.
- HOLLINRAKE, E., ABREU, A., MAIFELD, M., VAN VOORHIS, B. J. & DOKRAS, A. 2007. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 87, 1369-76.
- HUDECOVA, M., HOLTE, J., OLOVSSON, M. & SUNDSTROM POROMAA, I. 2009. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod*, 24, 1176-83.
- HULL, M. G., GLAZENER, C. M., KELLY, N. J., CONWAY, D. I., FOSTER, P. A., HINTON, R. A., COULSON, C., LAMBERT, P. A., WATT, E. M. & DESAI, K. M. 1985. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 291, 1693-7.
- JAKUBOWICZ, D. J., IUORNO, M. J., JAKUBOWICZ, S., ROBERTS, K. A. & NESTLER, J. E. 2002. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 524-9.
- JANSSEN, O. E., MEHLMAUER, N., HAHN, S., OFFNER, A. H. & GARTNER, R. 2004. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 150, 363-9.
- KAHSAR-MILLER, M. D., NIXON, C., BOOTS, L. R., GO, R. C. & AZZIZ, R. 2001. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*, 75, 53-8.
- KELLY, C. C., LYALL, H., PETRIE, J. R., GOULD, G. W., CONNELL, J. M. & SATTAR, N. 2001. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2453-5.
- KHOURY, M. Y., BARACAT, E. C., PARDINI, D. P., HAIDAR, M. A., DA MOTTA, E. L. & DE LIMA, G. R. 1996. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Sao Paulo Med J*, 114, 1222-5.

- KNOCHENHAUER, E. S., KEY, T. J., KAH SAR-MILLER, M., WAGGONER, W., BOOTS, L. R. & AZZIZ, R. 1998. 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, 3078-82.
- LAITINEN, J., TAPONEN, S., MARTIKAINEN, H., POUTA, A., MILLWOOD, I., HARTIKAINEN, A. L., RUOKONEN, A., SOVIO, U., MCCARTHY, M. I., FRANKS, S. & JARVELIN, M. R. 2003. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 710-5.
- LEGRO, R., GNATUK, C., KUNSELMAN, A. & DUNAIF, A. 2005. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 3236-42.
- LEGRO, R. S., BRZYSKI, R. G., DIAMOND, M. P., COUTIFARIS, C., SCHLAFF, W. D., ALVERO, R., CASSON, P., CHRISTMAN, G. M., HUANG, H., YAN, Q., HAISENLEDER, D. J., BARNHART, K. T., BATES, G. W., USADI, R., LUCIDI, R., BAKER, V., TRUSSELL, J. C., KRAWETZ, S. A., SNYDER, P., OHL, D., SANTORO, N., EISENBERG, E., ZHANG, H. 2014. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*, 101, 258-269 e8.
- LEGRO, R. S., KUNSELMAN, A. R., DODSON, W. C. & DUNAIF, A. 1999. 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, 165-9.
- LEGRO, R. S., KUNSELMAN, A. R. & DUNAIF, A. 2001. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*, 111, 607-13.
- LEGRO, R. S., MYERS, E. R., BARNHART, H. X., CARSON, S. A., DIAMOND, M. P., CARR, B. R., SCHLAFF, W. D., COUTIFARIS, C., MCGOVERN, P. G., CATALDO, N. A., STEINKAMPF, M. P., NESTLER, J. E., GOSMAN, G., GUIDICE, L. C., LEPPERT, P. C. 2006. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril*, 86, 914-33.
- LOBO, R. A., PAUL, W. L. & GOEBELSMANN, U. 1981. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol*, 57, 69-73.
- LOWENSTEIN, E. J. 2006. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther*, 19, 210-23.
- LUDWIG, M. 2009. Regulation der Ovarfunktion. In: LEIDENBERGER, STROWITZKI & ORTMANN (eds.) *Endokrinologie für Frauenärzte*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- MARCH, W. A., MOORE, V. M., WILLSON, K. J., PHILLIPS, D. I., NORMAN, R. J. & DAVIES, M. J. 2010. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 25, 544-51.
- MES-KROWINKEL, M. G., LOUWERS, Y. V., MULDER, A. G., DE JONG, F. H., FAUSER, B. C. & LAVEN, J. S. 2014. Influence of oral contraceptives on anthropometric, endocrine, and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients. *Fertil Steril*, 101, 1757-65 e1.

- MICHELMORE, K. F., BALEN, A. H., DUNGER, D. B. & VESSEY, M. P. 1999. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51, 779-86.
- MÖHRENSCHLAGER, M. & KÖHN, F.-M. 2011. Dermatologische Aspekte bei PCOS. In: Keck, C. *Das Syndrom der polyzystischen Ovarien*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- MORAN, L. J., BRINKWORTH, G., NOAKES, M. & NORMAN, R. J. 2006. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*, 12, 569-78.
- MORAN, L. J., HUTCHISON, S. K., NORMAN, R. J. & TEEDE, H. J. 2011. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007506.
- MORAN, L. J., PASQUALI, R., TEEDE, H. J., HOEGER, K. M. & NORMAN, R. J. 2009. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril*, 92, 1966-82.
- ORIO, F., JR., MATARESE, G., DI BIASE, S., PALOMBA, S., LABELLA, D., SANNA, V., SAVASTANO, S., ZULLO, F., COLAO, A. & LOMBARDI, G. 2003. Exon 6 and 2 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 5887-92.
- PALOMBA, S., GIALLAURIA, F., FALBO, A., RUSSO, T., OPPEDISANO, R., TOLINO, A., COLAO, A., VIGORITO, C., ZULLO, F. & ORIO, F. 2008. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod*, 23, 642-50.
- PANIDIS, D., TZIOMALOS, K., MACUT, D., DELKOS, D., BETSAS, G., MISICHRONIS, G. & KATSIKIS, I. 2012. Cross-sectional analysis of the effects of age on the hormonal, metabolic, and ultrasonographic features and the prevalence of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 97, 494-500.
- PLYMATE, S. R., MATEJ, L. A., JONES, R. E. & FRIEDL, K. E. 1988. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*, 67, 460-4.
- RAJ, S. G., THOMPSON, I. E., BERGER, M. J., TALERT, L. M. & TAYMOR, M. L. 1978. Diagnostic value of androgen measurements in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 52, 169-71.
- RANDEVA, H. S., TAN, B. K., WEICKERT, M. O., LOIS, K., NESTLER, J. E., SATTAR, N. & LEHNERT, H. 2012. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*, 33, 812-41.
- REGAN, L., OWEN, E. J. & JACOBS, H. S. 1990. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet*, 336, 1141-4.
- RICHARDSON, S. J. & NELSON, J. F. 1990. Follicular depletion during the menopausal transition. *Ann N Y Acad Sci*, 592, 13-20; discussion 44-51.
- RIZZO, M., BERNEIS, K., SPINAS, G., RINI, G. B. & CARMINA, E. 2009. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome on cardiovascular risk. *Fertil Steril*, 91, 1563-7.

- ROTTERDAM CRITERIA CONSENSUS GROUP. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 19, 41-7.
- RUAN, X. & DAI, Y. 2009. Study on chronic low-grade inflammation and influential factors of polycystic ovary syndrome. *Med Princ Pract*, 18, 118-22.
- SCHACHTER, M., RAZIEL, A., FRIEDLER, S., STRASSBURGER, D., BERN, O. & RON-EL, R. 2003. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod*, 18, 721-7.
- SCHMIDT, J., BRANNSTROM, M., LANDIN-WILHELMSSEN, K. & DAHLGREN, E. 2011. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 2178-85.
- SHAH, P. N. 1957. Human body hair: a quantitative study. *Am J Obstet Gynecol*, 73, 1255-65.
- SHARP, P. S., KIDDY, D. S., REED, M. J., ANYAOKU, V., JOHNSTON, D. G. & FRANKS, S. 1991. Correlation of plasma insulin and insulin-like growth factor-I with indices of androgen transport and metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 35, 253-7.
- STASSEK, J., OHNOLZ, F., HANUSCH, Y., SCHMIDMAYR, M., BERG, D., KIECHLE, M. & SEIFERT-KLAUSS, V. R. 2015. Do Pregnancy and Parenthood Affect the Course of PCO Syndrome? Initial Results from the LIPCOS Study (Lifestyle Intervention for Patients with Polycystic Ovary Syndrome [PCOS]). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 75, 1153-1160.
- STASSEK, J., 2013. Haben Schwangerschaft und Elternschaft Einfluss auf den Verlauf des PCO-Syndroms? Basis-Daten der prospektiven LIPCOS-Studie. *Promotionsprojekt an der Technische Universität München*. (<https://mediatum.ub.tum.de/doc/1136798/1136798.pdf>). Stand: 13.09.2016
- STEIN, I. & LEVENTHAL, M. 1935. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 29, 181-191.
- STENER-VICTORIN, E., JEDEL, E., JANSON, P. O. & SVERRISDOTTIR, Y. B. 2009. Low-frequency electroacupuncture and physical exercise decrease high muscle sympathetic nerve activity in polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297, R387-95.
- TAPONEN, S., MARTIKAINEN, H., JARVELIN, M. R., SOVIO, U., LAITINEN, J., POUTA, A., HARTIKAINEN, A. L., MCCARTHY, M. I., FRANKS, S., PALDANIUS, M., RUOKONEN, A. 2004. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2114-8.
- TEEDE, H., DEEKS, A. & MORAN, L. 2010. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*, 8, 41.
- TEHRANI, F. R., SOLAYMANI-DODARAN, M., HEDAYATI, M. & AZIZI, F. 2010. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Hum Reprod*, 25, 1775-81.

- THALER, M. A., SEIFERT-KLAUSS, V. & LUPPA, P. B. 2015. The biomarker sex hormone-binding globulin - from established applications to emerging trends in clinical medicine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 29, 749-60.
- THESSALONIKI, E. A.-S. P. C. W. G. 2008. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 23, 462-77.
- TIMPATANAPONG, P. & ROJANASAKUL, A. 1997. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol*, 24, 223-9.
- VENTUROLI, S., PORCU, E., FABBRI, R., PLUCHINOTTA, V., RUGGERI, S., MACRELLI, S., PARADISI, R. & FLAMIGNI, C. 1995. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res*, 38, 974-80.
- VIGORITO, C., GIALLAURIA, F., PALOMBA, S., CASCELLA, T., MANGUSO, F., LUCCI, R., DE LORENZO, A., TAFURI, D., LOMBARDI, G., COLAO, A. & ORIO, F. 2007. Beneficial effects of a three-month structured exercise training program on cardiopulmonary functional capacity in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 1379-84.
- WEISS, J. M., POLACK, S., DIEDRICH, K. & ORTMANN, O. 2003. Effects of insulin on luteinizing hormone and prolactin secretion and calcium signaling in female rat pituitary cells. *Arch Gynecol Obstet*, 269, 45-50.
- WELT, C. K. & CARMINA, E. 2013. Clinical review: Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 4629-38.
- WIJEYARATNE, C. N., BALEN, A. H., BARTH, J. H. & BELCHETZ, P. E. 2002. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 57, 343-50.
- WILD, R. A., UMSTOT, E. S., ANDERSEN, R. N., RANNEY, G. B. & GIVENS, J. R. 1983. Androgen parameters and their correlation with body weight in one hundred thirty-eight women thought to have hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol*, 146, 602-6.
- WILD, R. A., VESELY, S., BEEBE, L., WHITSETT, T. & OWEN, W. 2005. Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 4112-4.
- YILDIZ, B. O., KNOCHENHAUER, E. S. & AZZIZ, R. 2008. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 162-8.
- ZAWADSKI, J. & DUNAIF, A. 1992. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach, Cambridge, MA, Blackwell Scientific.

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DIAGNOSEKRITERIEN DES PCOS IM LAUFE DER ZEIT	10
TABELLE 2: BERECHNUNG DES OVAR SCORE NACH GEISTHÖVEL	18
TABELLE 3: BASISCHARAKTERISTIKA DER TEILNEHMERINNEN, DIE NICHT FÜR EINE FOLLOW-UP ANALYSE ZUR VERFÜGUNG STANDEN, N=40, UND NORMWERTE DER LABORCHEMISCHEN ANALYSEN	22
TABELLE 4: ALTERSVERTEILUNG IM VERLAUF UND IM VERGLEICH MÜTTER UND KINDERLOSE TEILNEHMERINNEN	24
TABELLE 5: ZYKLUSLÄNGEN IM FOLLOW-UP GESAMTKOLLEKTIV ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP), T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP) UND VERÄNDERUNGEN DER ZYKLUSLÄNGE SEIT T ₋₁₀ BZW. T ₋₄ . PERIMENOPAUSALE ODER ZU DEN JEWEILIGEN ZEITPUNKTEN AMENORRHOISCHE TEILNEHMERINNEN WURDEN NICHT IN DIE AUSWERTUNG DER ZYKLUSLÄNGEN EINBEZOGEN.	25
TABELLE 6: ANTEIL DER TEILNEHMERINNEN MIT EUMENORRHOE, OLIGOMENORRHOE ODER AMENORRHOE IM FOLLOW-UP GESAMTKOLLEKTIV ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP), T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP)	26
TABELLE 7: ZYKLUSLÄNGEN ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP), T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP) UND VERÄNDERUNGEN DER ZYKLUSLÄNGE SEIT T ₋₄ IM VERGLEICH MÜTTER UND KINDERLOSE. PERIMENOPAUSALE ODER ZU DEN JEWEILIGEN ZEITPUNKTEN AMENORRHOISCHE TEILNEHMERINNEN WURDEN IN DIE AUSWERTUNG NICHT EINBEZOGEN.	27
TABELLE 8: LABORWERTE IM FOLLOW-UP GESAMTKOLLEKTIV ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP)	29
TABELLE 9: LABORWERTE IM VERGLEICH MÜTTER UND KINDERLOSE ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP)	32
TABELLE 10: KLINISCHE ANDROGENISIERUNG, WIE AKNE, ALOPEZIE UND HIRSUTISMUS, IM FOLLOW-UP GESAMTKOLLEKTIV ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP), T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP)	33
TABELLE 11: VERÄNDERUNGEN DER ANDROGENISIERUNGSERSCHEINUNGEN, WIE AKNE, ALOPEZIE UND HIRSUTISMUS, IM FOLLOW-UP GESAMTKOLLEKTIV SEIT T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP) BZW. T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP)	34

TABELLE 12: KLINISCHE ANDROGENISIERUNG, WIE AKNE, ALOPEZIE UND HIRSUTISMUS, IM VERGLEICH MÜTTER UND KINDERLOSE ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP), T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP)	36
TABELLE 13: VERÄNDERUNGEN BEI ANDROGENISIERUNGSERSCHEINUNGEN, WIE AKNE, ALOPEZIE UND HIRSUTISMUS, IM VERGLEICH MÜTTER (N=17) UND KINDERLOSE (N=7) SEIT T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP) BZW. T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP)	37
TABELLE 14: GEWICHT, BMI UND WAIST/HIP-RATIO IM FOLLOW-UP GESAMTKOLLEKTIV ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP), T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP) UND VERÄNDERUNGEN DES GEWICHTS SEIT T ₋₁₀ BZW. T ₋₄	39
TABELLE 15: GEWICHT, BMI UND WAIST-TO-HIP-RATIO IM VERGLEICH MÜTTER UND KINDERLOSE ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP), T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP) UND VERÄNDERUNGEN DES GEWICHTS SEIT T ₋₁₀ BZW. T ₋₄	41
TABELLE 16: HÄUFIGKEIT DER STÖRUNGEN IM GLUKOSE- UND LIPIDPROFIL DES FOLLOW-UP GESAMTKOLLEKTIVS ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP), T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP)	42
TABELLE 17: LEBENSSTILFAKTOREN DES FOLLOW-UP GESAMTKOLLEKTIVS ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP) BZW. VOR GEBURT DES ERSTEN KINDES, T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP) UND VERÄNDERUNGEN DER LEBENSSTILFAKTOREN SEIT T ₋₁₀ BZW. T ₋₄	46
TABELLE 18: LEBENSSTILFAKTOREN IM VERGLEICH MÜTTER UND KINDERLOSE ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP) BZW. VOR GEBURT DES ERSTEN KINDES, T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP)	48
TABELLE 19: GEWICHT UND BMI DER LANGZEIT-MÜTTER ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₁₀ (ANAMNESTISCH, 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP), T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP)	49
TABELLE 20: BIOCHEMISCHE UND KLINISCHE PARAMETER DER ANDROGENISIERUNG IM VERGLEICH DER LANGZEIT-MÜTTER MIT DEN KINDERLOSEN ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₄ (BASELINE=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND T ₀ (FOLLOW-UP).....	50
TABELLE 21: CHARAKTERISTIKA DER ZUM ZEITPUNKT T ₀ (FOLLOW-UP) PERIMENOPAUSALEN TEILNEHMERINNEN, N=3, ZU DEN ZEITPUNKTEN T ₋₄ UND T ₀ UND NORMWERTE DER LABORCHEMISCHEN ANALYSEN.....	53
TABELLE 22: REFERENZBEREICHE DER UNTERSUCHTEN PARAMETER. DIE ASSAYS ZUR MESSUNG DES TESTOSTERONS UND DES TSH WURDEN IM VERLAUF DER STUDIE UMGESTELLT, SODASS SICH DIE REFERENZBEREICHE VERÄNDERTEN (ALT/NEU).....	96

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: KONSORT-DIAGRAMM	21
ABBILDUNG 2: VERGLEICH DER LH/FSH-RATIO BEI MÜTTERN UND KINDERLOSEN ZU DEN ZEITPUNKTEN BASELINE (=4 JAHRE VOR FOLLOW-UP) UND FOLLOW-UP.....	30
ABBILDUNG 3:HIRSUTISMUS UNTER MÜTTERN (N=17) UND KINDERLOSEN (N=7) ZU DEN ZEITPUNKTEN 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP, 4 JAHRE VOR FOLLOW-UP/BASELINE UND FOLLOW-UP. *P=0,009.....	35
ABBILDUNG 4: DURCHSCHNITTLICHE BMI WERTE VON MÜTTERN (N=17) UND KINDERLOSEN (N=7) ZU DEN ZEITPUNKTEN 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP, 4 JAHRE VOR FOLLOW-UP/BASELINE UND FOLLOW-UP	40
ABBILDUNG 5: ERSTE SYMPTOME DES PCOS, DIE ZUM AUFSUCHEN EINES ARZTES GEFÜHRT HABEN, N=24, MEHRFACHNENNUNGEN MÖGLICH.....	44
ABBILDUNG 6: HÄUFIGKEIT DER ANGABE "REGELMÄßIGER ALLTAGSRHYTHMUS" UNTER MÜTTERN UND KINDERLOSEN ZU DEN ZEITPUNKTEN 10 JAHRE VOR FOLLOW-UP, 4 JAHRE VOR FOLLOW-UP/BASELINE UND FOLLOW-UP. *P=0,017	47

Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar München unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Marion Kiechle für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Vanadin Seifert-Klauss, sowohl für die Überlassung des Themas als auch die langjährige gute Betreuung und Unterstützung. Durch ihre Präsenz, ihr umfangreiches Fachwissen und ihre konstruktive Kritik hat sie diese Arbeit möglich gemacht und durch alle Phasen hindurch begleitet. Ich habe bei ihr gelernt, was klinische Forschung ausmacht und wie diese, trotz voller Terminkalender, durch gute Teamarbeit zu Stande kommen kann.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Jan Stassek, der die bestmögliche Grundlage für meine Arbeit gelegt hat. Es hat mir sehr geholfen, dass ich mich immer an ihn wenden konnte und ich hätte mir keinen besseren LIPCOS-Mitstreiter wünschen können.

Danken möchte ich an dieser Stelle auch Frau Dr. Sabine Fillenberg, die mir durch ihre professionellen Kontakte und Ratschläge sehr geholfen hat. Ich bin froh, sie als Mentorin und Freundin gewonnen zu haben.

Explizit erwähnen möchte ich auch die tolle Arbeit des gesamten Teams der Ambulanz der Frauenklinik, deren Geduld ich mit den logistischen Anforderungen dieser Arbeit strapaziert habe und die immer hilfsbereit waren. Besonders danke ich den Kolleginnen, die mich mit ihren Kompetenzen im Bereich des vaginalen Ultraschalls unterstützt haben.

Ich danke meinen Eltern für ihre Unterstützung und ihren unerschütterlichen Glauben an meine Fähigkeiten. Mein Dank und meine besten Wünsche gehen weiterhin an Anna Schwarz und Noemi Schworm. Gemeinsam sind wir durch die Höhen und Tiefen des Medizinstudiums und der Promotionsarbeit gegangen. Ich danke zudem Anna Mauz für ihren psychologisch-wertvollen Beitrag zu diversen Fragen der Formatierung und Ausdrucksweise. Mein Dank geht auch an Martin Eller, für seine mathematisch-genaue Perspektive und seine liebevolle Unterstützung zu jeder Zeit.

Ich danke an dieser Stelle allen Teilnehmerinnen der LIPCOS-Studie für ihre Bereitschaft, sich ein weiteres Mal den Studienanforderungen zu stellen. Ohne sie wäre diese Arbeit und klinische Forschung an sich nicht möglich.

Anhang

Tabelle 22: Referenzbereiche der untersuchten Parameter. Die Assays zur Messung des Testosterons und des TSH wurden im Verlauf der Studie umgestellt, sodass sich die Referenzbereiche veränderten (alt/neu).

	Einheit	Referenzbereich
CRP	mg/dl	< 5
Leukozyten	G/	4,0 – 9,0
TSH (alt)	μ U/ml	0,4 – 3,8
TSH (neu)	μ U/ml	0,51 – 4,3
LH/FSH-Quotient		< 1,1
17 β -Estradiol (Follikelphase)	pg/ml	30 – 120
17 β -Estradiol (Lutealphase)	pg/ml	100 – 210
Testosteron alt	ng/ml	0,2 – 0,8
Testosteron neu	ng/ml	0,03 – 0,45
Prolaktin	ng/ml	< 23
SHBG	nmol/l	20 – 110
DHEAS	μ g/ml	0,67 – 4,12