

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Differenzierung der Phänotypen des polyzystischen Ovarsyndroms anhand verschiedener  
klinischer Parameter

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Agata Puzirauske  
aus Vilnius (Litauen)

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christine Elisabeth Skala

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Seufert

Tag der Promotion: 23. Juli 2024

*An meine Familie*

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite      |
|--|------------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>I</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>II</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>III</b> |
| <b>1 Einleitung/Ziel der Dissertation .....</b>  | <b>1</b>   |
| 1.1 Einführung.....  | 1          |
| 1.2 Geschichtliche Entwicklung und Definition.....   | 1          |
| <b>2 Literaturdiskussion .....</b>   | <b>5</b>   |
| 2.1 Ätiologie und Pathogenese des polyzystischen Ovarsyndroms .....                        | 5          |
| 2.1.1 Theorie der gestörten Insulinresistenz.....  | 6          |
| 2.1.2 Die zentrale Theorie – Theorie der gestörten Hypothalamus-<br>Hypophysen-Achse ..... | 6          |
| 2.1.3 Theorie der gestörten ovariellen Steroidsynthese.....                                | 7          |
| 2.2 Diagnostik .....   | 8          |
| 2.2.1 Klinische Merkmale .....   | 8          |
| 2.2.2 Biochemische Merkmale .....  | 9          |
| 2.3 Therapie .....   | 17         |
| 2.3.1 Therapie, wenn kein akuter Kinderwunsch besteht .....                                | 18         |
| 2.3.2 Therapie bei Patientinnen mit Kinderwunsch.....                                      | 19         |
| <b>3 Material und Methoden.....</b>  | <b>24</b>  |
| 3.1 Studiendesign.....   | 24         |
| 3.2 Patientenauswahl und Gruppeneinteilung .....   | 24         |
| 3.3 Datenerhebung.....   | 25         |
| 3.4 Statistische Auswertung .....  | 26         |
| <b>4 Ergebnisse .....</b>  | <b>27</b>  |
| 4.1 Deskriptive Statistik .....  | 27         |
| 4.1.1 Einführung.....  | 27         |
| 4.1.2 Altersverteilung .....   | 28         |
| 4.1.3 Gewicht und Body-Mass-Index.....   | 29         |
| 4.1.4 Anti-Müller-Hormon .....   | 31         |
| 4.1.5 LH/FSH-Verhältnis .....  | 32         |
| 4.1.6 Insulinresistenz .....   | 33         |
| 4.2 Korrelationen .....  | 36         |
| 4.3 Schwangerschaft.....   | 39         |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>5</b> | <b>Diskussion</b> .....                          | <b>40</b> |
| 5.1      | Gruppenvergleich .....                           | 40        |
| 5.2      | Prozentuale Verteilung der Phänotypgruppen ..... | 40        |
| 5.3      | Alter.....                                       | 41        |
| 5.4      | BMI.....   | 42        |
| 5.5      | HOMA-IR und Insulin.....                         | 42        |
| 5.6      | AMH .....  | 43        |
| 5.7      | AMH und BMI .....                                | 44        |
| 5.8      | LH/FSH-Verhältnis.....                           | 45        |
| 5.9      | Schwangerschaften .....                          | 45        |
| 5.10     | Limitationen .....                               | 46        |
| 5.11     | Bedeutung für die Klinik und Ausblick.....       | 47        |
| <b>6</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....                     | <b>50</b> |
|          | <b>Literaturverzeichnis</b> .....                | <b>52</b> |
| <b>7</b> | <b>Danksagung</b> .....                          | <b>70</b> |
| <b>8</b> | <b>Tabellarischer Lebenslauf</b> .....           | <b>70</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                 |   |
|-----------------|---|
| 17-OH           | 17-Hydroxyprogesteron   |
| 17 $\beta$ -HSD | 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase  |
| 3-HSD           | 3beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase  |
| ACTH            | Adrenocorticotropes Hormon  |
| ACTH-Test       | Adrenocorticotropin-Hormon-Test   |
| AES             | Androgen Excess Society   |
| AMH             | Anti-Müller-Hormon  |
| CYP17           | Cytochrom P450c17alpha  |
| DHEAS           | Dehydroepiandrosteron-Sulfat  |
| ESHRE           | European Society of Human Reproduction and Embryology                           |
| FSH             | Follikelstimulierendes Hormon   |
| FSIVGTT         | Minimal model analysis of Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test |
| GDM             | Gestationsdiabetes mellitus   |
| GnRH            | Gonadotropin-Releasing-Hormon   |
| GTIR-Test       | Tolerance/Insulin Response Test   |
| HA              | Hyperandrogenismus  |
| hCG             | Humanes Choriongonadotropin   |
| HOMA            | Homeostasis Model Assessment  |
| HOMA-IR         | Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance                             |
| IE              | Internationale Einheiten  |
| IVF             | In-vitro-Fertilisation  |
| KOK             | Kombinierte orale Kontrazeptiva   |
| LH              | Luteinisierendes Hormon   |
| MAP-K           | Mitogen-aktivierte Proteinkinase  |
| MPCO            | Morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien                                 |
| NIH             | National Institute of Health  |
| OA              | Oligo-/Anovulationen  |
| OGTT            | Oral Glucose Tolerance Test   |
| PCOS            | Polyzystisches Ovarsyndrom  |
| PI3-K           | Phosphoinositid-3-Kinase  |
| Quicki          | Quantitative insulin sensitivity check index                                    |
| SHBG            | Sexualhormon-bindendes Globulin   |
| SIH             | Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie   |
| TSH             | Thyreoidea-stimulierendes Hormon  |
| WHO             | World Health Organization   |
| $\beta$ -Zellen | Beta-Zellen   |

# Abbildungsverzeichnis

|  | Seite |
|--|-------|
| <b>Abbildung 1:</b> Teede, H., et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 91:479-89..... | 19    |
| <b>Abbildung 2:</b> Verteilung der PCOS-Patientinnen innerhalb der Phänotypgruppen.....  | 27    |
| <b>Abbildung 3:</b> Altersverteilung der Patientinnen in Jahren abhängig vom Phänotyp .....  | 29    |
| <b>Abbildung 4:</b> Verteilung des BMI in PCOS-Phänotypen. ....  | 30    |
| <b>Abbildung 5:</b> Der Median des AMH in allen vier Phänotypgruppen.....  | 32    |
| <b>Abbildung 6:</b> Verteilung der LH/FSH-Verhältnisse.....  | 33    |
| <b>Abbildung 7:</b> Verteilung des Insulins (mIU/l) nach 60 Minuten innerhalb der PCOS-Phänotypen. ....  | 35    |
| <b>Abbildung 8:</b> Verteilung des Insulins (mIU/l) nach 120 Minuten innerhalb der PCOS-Phänotypen. ....   | 35    |

## Tabellenverzeichnis

|   | Seite |
|---|-------|
| <b>Tabelle 1:</b> Tabellarische Darstellung von verschiedenen PCOS-Phänotypen .....   | 3     |
| <b>Tabelle 2:</b> Tabellarische Darstellung und Vergleich der Diagnosekriterien von PCOS. ....  | 3     |
| <b>Tabelle 3:</b> Diagnose von Glukosestoffwechselstörungen im 75-g-OGGT.<br>Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft ..... | 15    |
| <b>Tabelle 4:</b> Verteilung der Patientinnen abhängig vom PCOS-Phänotyp.....   | 28    |
| <b>Tabelle 5:</b> Deskriptive Statistik des Alters in Jahren im Gesamtkollektiv.....  | 28    |
| <b>Tabelle 6:</b> Deskriptive Statistik des Gewichts und des BMI abhängig vom Phänotyp.....   | 30    |
| <b>Tabelle 7:</b> Deskriptive Statistik des AMH abhängig vom Phänotyp. ....   | 31    |
| <b>Tabelle 8:</b> Deskriptive Statistik des LH/FSH Verhältnisses abhängig vom Phänotyp .....  | 32    |
| <b>Tabelle 9:</b> Deskriptive Statistik des HOMA-IR im Gesamtkollektiv. ....  | 33    |
| <b>Tabelle 10:</b> Statistik der Insulindynamik während des OGGT mit 75 g Glukoselösung<br>abhängig vom PCOS-Phänotyp .....             | 34    |
| <b>Tabelle 11:</b> Gruppenvergleich zwischen den PCOS-Phänotypen. ....  | 36    |
| <b>Tabelle 12:</b> Korrelationen der untersuchten Variablen. ....   | 38    |
| <b>Tabelle 13:</b> Absolute und relative Häufigkeiten des Eintritts einer Schwangerschaft in<br>Abhängigkeit vom PCOS-Phänotyp .....    | 39    |

# 1 Einleitung/Ziel der Dissertation

## 1.1 Einführung

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist eine häufige im gebärfähigen Alter auftretende endokrine Pathologie. Abhängig von der untersuchten Population und Definition (Azziz et al., 2016) sind 8 bis 13 % der Frauen betroffen, bis 70 % der Fälle bleiben unentdeckt (March et al., 2010). Typisch für das PCOS ist die gestörte ovarielle Funktion mit unregelmäßigen Ovulationen oder Anovulationen (Adams et al., 1986), morphologische Veränderungen am Ovar im Sinne polyzystischer Ovarien, sowie hormonelle Veränderungen im Sinne einer Hyperandrogenämie (Laven et al., 2002). Das PCOS wird in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 (Glintborg, 2004), kardiovaskulären Risiken (Dahlgren et al., 1992) und einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms gebracht (Dahlgren et al., 1991). Schwangere mit PCOS haben ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Schwangerschaftsdiabetes, einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, einer Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit sowie ein erhöhtes Risiko für neonatale Komplikationen (Boomsma et al., 2006).

## 1.2 Geschichtliche Entwicklung und Definition

Der italienische Arzt Antonio Vallisneri (1661-1730) beschrieb im Jahr 1721 erstmalig das PCOS bei einer verheirateten, infertilen Frau mit vergrößerten Ovarien (Insler und Lunenfeld, 1990). Im Jahr 1935 berichteten Irving F. Stein (1922-2004) und Michael L. Leventhal (1908-1986) von einer Gruppe von sieben Frauen mit gleichen Beschwerden, darunter Zyklusstörungen und Hirsutismus bei vergrößerten Ovarien mit vielen kleinen Follikeln (Stein und Leventhal, 1935). 1948 beschrieben Stein und Leventhal dann die erfolgreiche Therapie dieser Symptomkombination durch eine Keilresektion des Ovars, die bei bilateraler Durchführung bei 90 % der Frauen zur Wiederregulation des Zyklus und bei 65 % zu einer Schwangerschaft führte (Stein, 1948). Demzufolge wurde diese Symptomtrias lange Zeit als Stein-Leventhal-Syndroms bezeichnet.

In den letzten drei Jahrzehnten wurde die PCOS-Definition einige Male überarbeitet (Lizneva, 2016).

Im Jahr 1990 legte das National Institute of Health (NIH) bei der ersten internationalen Konferenz über das PCOS fest, dass ein PCOS beim simultanen Auftreten von zwei Symptomen nämlich einer klinischen und/oder einer laborchemischen Hyperandrogenämie sowie einer chronischen Oligo/Anovulation besteht. Andere androgenisierende Pathologien müssen ausgeschlossen werden (Zawadski und Dunaif, 1992).

Im Jahr 2003 wurde die Definition des PCOS während der Konsensuskonferenz der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), die in Rotterdam stattgefunden hat, überarbeitet (Lizneva et al., 2016). Zu den zwei bekannten Kriterien vom Jahr 1990 wurde ein neues Kriterium hinzugefügt: das sonographische Bild der polyzystischen Ovarien. Für die Diagnostik werden nun zwei der drei Kriterien benötigt, nachdem andere androgenisierende Pathologien ausgeschlossen sind (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

Somit haben die neuen PCOS-Kriterien nicht nur die NIH-Kriterien von 1990 ersetzt, sondern sind noch um zwei neue Phänotypen ergänzt worden (Azziz, 2006):

1. Androgenismus und sonographisches Bild der polyzystischen Ovarien
2. chronische ovulatorische Dysfunktion mit dem sonographischen Bild der polyzystischen Ovarien

Mit der Einführung der Rotterdam-Kriterien stieg die Anzahl der PCOS-Patientinnen erheblich an (Broekmans et al., 2006). Dafür wurden die Rotterdam-Kriterien kritisiert, vor allem für den Einschluss des neuen Phänotyps mit Zyklusstörungen sowie dem sonographischen Bild der polyzystischen Ovarien (Szydlarska, 2017).

Im Jahr 2006 traf sich die Androgen Excess Society (AES) und die PCOS-Society, um die beiden Definitionen zu überdenken, und kam zu dem Schluss, dass beim PCOS die führende Problematik im Hyperandrogenismus liegt. Sie empfahl daher zwei Kriterien für die Diagnose eines PCOS: den klinischen oder biochemischen Hyperandrogenismus und die ovarielle Dysfunktion (Oligo-/Anovulation oder Bild der polyzystischen Ovarien) (Azziz et al., 2009). Damit wurde der PCOS-Phänotyp mit Zyklusstörungen und morphologischem Bild der polyzystischen Ovarien in seiner Bedeutung zurückgesetzt (Lizneva, 2016).

Im Jahr 2012 organisierte das NIH einen „Evidence-based Methodology Workshop“ und kritisierte die Verwendung von verschiedenen Klassifikationssystemen, was zu Irritationen in der Praxis führe sowie die Erkenntnisse zur Pathogenese der Entstehung eines PCOS erschwere. Als Fazit empfahl der Arbeitskreis für die Diagnosestellung eines PCOS die Verwendung der Rotterdam-Kriterien von 2003 und gleichzeitig das Ermitteln eines der vier folgenden PCOS-Phänotypen (National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, 2012):

**Phänotyp A:** Hyperandrogenismus (HA) + Oligo/Anovulationen (OA)+ morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien (MPCO)

**Phänotyp B:** Hyperandrogenismus (HA) + Oligo/Anovulationen (OA)

**Phänotyp C:** Hyperandrogenismus (HA) + morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien (MPCO)

**Phänotyp D:** Oligo/Anovulationen (OA)+ morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien (MPCO).

**Tabelle 1:** Tabellarische Darstellung von verschiedenen PCOS-Phänotypen (Mod. nach Lizneva et al. 2016)

| Parameter                | Phänotyp A | Phänotyp B | Phänotyp C | Phänotyp D |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Hyperandrogenämie        | +          | +          | +          | -          |
| Zyklusstörungen          | +          | +          | -          | +          |
| PCOS-Morphologie         | +          | -          | +          | +          |
| NIH-Kriterien 1990       | x          | x          |            |            |
| Rotterdam-Kriterien 2003 | x          | x          | x          | x          |
| AES-PCOS-Kriterien 2006  | x          | x          | x          |            |

In Tabelle 2 sind die PCOS-Kriterien von 1990, 2003, 2006 und 2012 dargestellt.

**Tabelle 2:** Tabellarische Darstellung und Vergleich der Diagnosekriterien von PCOS.

| NIH 1990<br>(beide Kriterien nötig) | Rotterdam 2003<br>(zwei von drei Kriterien nötig) | AE-PCOS Society 2006<br>(beide Kriterien nötig)   | NIH 2012, Erweiterung von Rotterdam 2003<br>(zwei von drei Kriterien nötig und Zuordnung zu einem der vier Phänotypen) |
|-------------------------------------|---|---|--|
| HA<br>OA                            | HA<br>OA<br>MPCO                                  | HA<br>Ovarielle Dysfunktion<br>(als OA oder MPCO) | HA<br>OA<br>MPCO<br>Phänotypen:<br>A: HA + OA +MPCO<br>B: HA + OA<br>C: HA + MPCO<br>D: OA + MPCO                      |

Abkürzungen: HA=Hyperandrogenismus; OA=Oligo/Anovulationen; MPCO=Morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien

Die aktuelle internationale und evidenzbasierte Leitlinie der European Society of Human Reproduction and Embryology und der American Society of Reproductive Medicine zum PCOS, die 2023 erschienen ist, befürwortet weiterhin die Rotterdam-Diagnosen Kriterien für PCOS bei Erwachsenen (Teede et al., 2023)

Allein die Definition des PCOS und die Geschichte der Definition machen deutlich, dass diese Symptomtrias kein einheitliches klinisches Krankheitsbild ergibt, und dass Patientinnen, die ein PCOS haben, sich im klinischen Bild durchaus unterscheiden können. Denn nicht alle Patientinnen, die laut den Rotterdam-Kriterien an einem PCOS erkrankt sind, sind gleichermaßen von einer Risikoerhöhung für metabolische Störungen und Adipositas betroffen. In der folgenden Studie soll daher evaluiert werden, ob die einzelnen Phänotypen durch andere Faktoren voneinander unterschieden werden können.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Ätiologie und Pathogenese des polyzystischen Ovarsyndroms

PCOS ist eine multifaktorielle Erkrankung. Bei der Ätiologie der Erkrankung spielen mehrere mögliche Faktoren eine wichtige Rolle. Vererbte Merkmale wie Hyperandrogenämie, metabolisches Syndrom, MPCO und mütterliches PCOS sind hierbei Risikofaktoren, die zur Entwicklung eines PCOS führen können. Außerdem wird immer deutlicher, dass die Umweltbelastung während der Neonatalperiode die Epigenetik und dadurch die Genexpression verändern kann, was möglicherweise zur Entwicklung des PCOS im Erwachsenenalter führt. Des Weiteren können auch postnatale Faktoren wie eine Insulinresistenz, die erhöhte Pulsatilität des luteinisierenden Hormons (LH) und eine Hyperandrogenämie zur Entwicklung eines PCOS führen (Rosenfield und Ehrmann, 2016).

Bei den meisten Patientinnen zeigt sich eine familiäre Häufung. Außerdem berichten sie oft, dass ihrer Mütter zusätzlich an Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes und gestörten Zyklen leiden. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass 35 % der Mütter und 40 % der Schwestern von PCOS-Patientinnen im Verlauf auch ein PCOS entwickelten (Kahsar-Miller et al., 2001).

Mittlerweile sind einige Gen-Loci bekannt, die mit der Erkrankung in Verbindung gebracht werden (Griesinger und Neumann, 2020).

Es ist ebenso bekannt, dass manche Gensequenzen, die sich in PCOS-Suszeptibilitätsloci befinden, für die ovarielle Reaktion auf die Gonadotropine, Glukosen und Lipidstoffwechsel verantwortlich sind. So sind folgende Gene, die in die PCOS Suszeptibilitätsloci fallen, an der Modulation des PCOS-Phänotyps und seines Schweregrades beteiligt: FSHR, LHCGR, DENND1A, THADA, C9orf3, YAP1, HMGA2, RAB5B/SUOX, INSR, TOX3 and SUMO1P1 (Casarini und Brigante, 2014).

Charakteristisch für das PCOS ist die beeinträchtigte neuroendokrine Funktion der -Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit erhöhter Pulsatilität des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) und darauffolgender höherer LH-Pulsatilität mit einem relativen Mangel des follikelstimulierenden Hormons (FSH). Dies führt zu einer Hyperandrogenämie und Zyklusstörungen (McCartney und Marshall, 2016).

PCOS-Subtypen unterscheiden sich in der klinischen Symptomatik, was das Verstehen der Entstehung eines PCOS noch erschwert (Day et al., 2015).

Dennoch existieren andererseits aufgrund dieser Heterogenität der verschiedenen PCOS-Phänotypen folgende Theorien, um die Ursache und Entstehung des Syndroms besser verstehen zu können (Katsikis et al., 2011):

- Theorie der gestörten Insulinresistenz
- Theorie der gestörten Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- Theorie der gestörten ovariellen Steroidsynthese.

### **2.1.1 Theorie der gestörten Insulinresistenz**

Etwa 50 bis 90 % der Patientinnen mit PCOS leiden an einer Insulinresistenz, welche wiederum eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des Syndroms spielt (Venkatesan et al., 2001). In Studien wurde in vitro nachgewiesen, dass Insulin die Androgensynthese im Ovargewebe fördern kann (Barbieri et al., 1986). Dieser Mechanismus ist heutzutage jedoch immer noch nicht vollständig aufgeklärt, obwohl mehrere Hypothesen zu der Beziehung zwischen Hyperinsulinämie und Hyperandrogenismus aufgestellt wurden (Adashi et al., 2022). Poretsky et al. (2001) konnten in vitro nachweisen, dass die Signalwege für die Steroidhormonsynthese und andere ovarielle Effekte des Insulins von den klassischen Glukosesignalwegen über Phosphoinositid-3-Kinase (PI3-K) abweichen. Die sekundäre Hyperinsulinämie entsteht durch selektive Störung der Insulinsignaltransduktion der PI3-Kinase. Hyperinsulinämie kann wiederum durch den intakten postrezeptorischen Insulinweg der Mitogen-aktivierten Protein-Kinase (MAP-K) seine steroidogene, atherogene und mitogene Wirkung entfalten und so zu einer Atherosklerose und Krebserkrankungen führen. Die Schwere der Dysfunktion des PI3-K-postrezeptorischen Insulinwegs korreliert mit dem Grad der Adipositas (Barber, 2022; Muntoni, 2011).

Die chronische Hyperinsulinämie führt durch die Aktivierung der Androgenproduktion in den Thekazellen sowie durch die Inhibierung der Produktion des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) in der Leber zu einer Hyperandrogenämie. Diese wiederum führt zu einer Follikelreifungsstörung und Zyklusstörungen (Amrani und Seufert, 2023).

Frauen mit einer Insulinresistenz haben ein erhöhtes Risiko, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken und zusätzlich in der Schwangerschaft ein höheres Risiko einen Gestationsdiabetes zu entwickeln (Griesinger und Neumann, 2020).

So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass 50 % der schlanken PCOS-Patientinnen und 95 % der adipösen PCOS-Patientinnen eine Insulinresistenz entwickeln (Stepito et al., 2013).

### **2.1.2 Die zentrale Theorie – Theorie der gestörten Hypothalamus-Hypophysen-Achse**

Die Theorie der gestörten Hypothalamus-Hypophysen-Achse besagt, dass das zentrale neuroendokrine System eine wichtige Rolle bei der Entstehung des PCOS spielt. Die Frequenz der GnRH-Pulsatilität ist entscheidend für das LH/FSH-Verhältnis. Eine steigende Frequenz der GnRH-Pulsatilität beeinflusst dieses Verhältnis zugunsten von LH, während eine abnehmende Frequenz der GnRH-Pulsatilität zugunsten von FSH beeinflusst (Haisenleder et al., 1991). Bei Frauen mit PCOS steigt sowohl die Amplitude als auch die Frequenz der LH-

Sekretion (Waldstreicher et al., 1988). Es wird angenommen, dass die erhöhte LH-Ausschüttung eine Rolle in der Pathogenese des PCOS zu spielt, in dem die Erhöhung des LH-Spiegels die Androgensynthese in den Thekazellen des Ovars stimuliert (Rosenfield und Ehrmann, 2016).

Was jedoch genau die Erhöhung der GnRH-Pulsatilität auslöst, ist bis jetzt unbekannt (Amrani und Seufert, 2023).

So deuten manche Studien darauf hin, dass die verminderte Empfindlichkeit des Hypothalamus gegenüber dem Feedback- Mechanismus durch Estradiol und Progesteron zur Steigerung der LH-Sekretion führt. Dies tritt bei einer Hyperandrogenämie auf (Pastor et al., 1998; Eagleson et al., 2000).

Eine neue Hypothese zur erhöhten GnRH-Freisetzung bei PCOS wurde in einer Studie von Cimino et al. (2016) aufgestellt. In dieser experimentellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine dauerhaft erhöhte AMH-Konzentration die erhöhte GnRH-Freisetzung auslösen kann. Der erhöhte AMH-Spiegel, der bei PCOS charakteristisch ist, aktiviert direkt über die AMH-Rezeptoren des Hypothalamus die GnRH-Neuronen und führt dadurch zu einer Veränderung der GnRH-Pulsatilität. Laut den Autoren der Studie spielt somit das Anti Müller Hormon eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse. Eine Störung dieser Regulation könnte zu PCOS führen. Die Autoren sind der Meinung, dass es allerdings weiterer prospektiver epidemiologischer Studien bedarf, um diese Hypothese zu bestätigen.

### **2.1.3 Theorie der gestörten ovariellen Steroidsynthese**

Die periphere Hypothese besagt, dass die Ovarien für eine Hyperandrogenämie verantwortlich sind. Gilling-Smith et al. konnten im Jahr 1997 in vivo nachweisen, dass eine intrinsische Störung der Steroidogenese der Thekazellen bei PCOS vorliegt. Nach einer Suppression des LH-Spiegels durch GnRH-Analoga war die Androgenproduktion im Ovar nach der Verabreichung von 10.000 Internationalen Einheiten (IE) des humanes Choriongonadotropins (hCG bei PCOS-Patientinnen) signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gilling-Smith et al., 1997).

In den Thekazellen werden die Androgene mittels des Enzym Cytochrom P450c17alpha (CYP17) aus Progesteron gebildet (Amrani und Seufert, 2023). LH stimuliert hierbei die Aktivität des CYP17 in den Thekazellen (Erickson et al., 1985).

Bei der Entstehung des PCOS spielt die übermäßige Aktivität des CYP17 eine entscheidende Rolle, welche aufgrund einer Desensibilisierung oder erhöhten LH-Sekretion entstehen kann (Rosenfield et al., 1990).

Nelson et al. (1999) konnten in vitro nachweisen, dass die isolierten Thekazellen von PCOS-Patientinnen eine übermäßige Aktivität von CYP17, der 3beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase

(3-HSD), und der 17 $\beta$ -Hydroxysteroid- Dehydrogenase (17 $\beta$ -HSD) zeigten, was zu einer erhöhten Produktion von Androgenen führte. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass eine intrinsische Störung in der steroidogenen Aktivität der Thekazellen beim PCOS vorliegt.

## 2.2 Diagnostik

### 2.2.1 Klinische Merkmale

Die klinischen Symptome des PCOS sind heterogen, was auf die unterschiedliche Ätiologie und Pathogenese des Syndroms zurückzuführen ist. Patientinnen mit PCOS können unter Infertilität, Hyperandrogenismus, unregelmäßigen Zyklen und dem metabolischen Syndrom leiden (Amrani und Seufert, 2023). Infertilität liegt bei PCOS-Patientinnen mit einer durchschnittlichen Inzidenz von etwa 74 % häufig vor und ist oft das Leitsymptom, das sie einen Arzt aufsuchen lässt (Goldzieher und Axelrod, 1963). Irreguläre Menstruationszyklen zeigen sich häufig als Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe (Yau et al., 2017).

Hyperandrogenämie kann verschiedene kosmetische Probleme verursachen, darunter Hirsutismus, androgenetische Alopezie, Akne, Seborrhoe und Acanthosis nigricans. In schweren Fällen können auch Veränderungen der Stimme und der Körperform sowie eine Vergrößerung der Klitoris auftreten (Barbieri und Ryan, 1983).

Hyperandrogenämie kann, abgesehen von den oben genannten klinischen Beschwerden, zur typischen Morphologie der Ovarien führen, auch MPCO genannt, wovon > 80 % mit PCOS betroffen sind (Azziz et al., 2009). Dafür sind zwei Mechanismen verantwortlich. Wie Dewailly und Jonard in ihrem Review beschreiben, erhöht eine hohe Androgenkonzentration im Ovar die Rekrutierung von primordialen Follikeln zu präantralen und antralen Follikeln. Dies führt zur Bildung eines Pools von kleinen Follikeln mit einer Größe von 2 bis 5 mm. Die fehlende Selektion eines dominanten Follikels resultiert aus der Wirkung vom AMH und wird bei einer Insulinresistenz noch verschlimmert (Jonard und Dewailly, 2004). Zur Diagnose des MPCO empfiehlt die ESHRE-Leitlinie einen vaginalen Ultraschall. MPCO wird gemäß dieser Leitlinie definiert als eine Follikelanzahl pro Eierstock von  $\geq 20$  in mindestens einem Eierstock bei Erwachsenen. Falls ältere Technologien verwendet werden, wird empfohlen, entweder das Ovarialvolumen zu messen ( $\geq 10$  ml) oder die Follikelanzahl pro Querschnitt ( $\geq 10$  Follikel pro Querschnitt) zu ermitteln (Teede et al., 2023).

PCOS und Adipositas sind eng miteinander verbunden, und bei Frauen mit genetischer Prädisposition kann Übergewicht die klinische Manifestation des PCOS auslösen. Zwischen 38 und 88 % der Frauen mit PCOS sind adipös oder übergewichtig (Barber et al., 2019). Adipositas kann wiederum die Fertilität auf verschiedene Weise negativ beeinflussen (Marinelli et al.,

2022), wodurch Frauen mit Adipositas häufiger Fehlgeburten erleiden können (Broughton und Moley, 2017). Zusätzlich zu den genannten Merkmalen weisen viele Frauen mit PCOS kardi-ovaskuläre oder metabolische Risikofaktoren auf. Aus diesem Grund empfiehlt die ESHRE-Leitlinie regelmäßige Lipidprofile, Blutdruckkontrollen und die Überprüfung des Glukosestoffwechsels bei PCOS-Patientinnen (Teede et al., 2023).

Die Diagnose von PCOS kann auch negative Auswirkungen auf die psychoemotionale Ebene haben. Studien haben gezeigt, dass Frauen mit PCOS eine höhere Rate an psychischen Problemen wie Depressionen, Angststörungen, Essstörungen, sexuelle Dysfunktion und eine niedrigere Lebensqualität aufweisen als Frauen ohne PCOS (Yin et al., 2021). Der Anstieg inflammatorischer Marker bei PCOS könnte die Entwicklung von Depressionen beeinflussen, und auch ein Vitamin-D-Mangel scheint eine Rolle zu spielen (Kolhe et al., 2022). Schwangere Frauen mit PCOS leiden häufiger an Komplikationen wie Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie oder Frühgeburten (Aktun et al., 2016; Boomsma et al., 2006; Liu et al., 2020).

### **2.2.2 Biochemische Merkmale**

#### **2.2.2.1 Hyperandrogenämie**

Der Begriff der Hyperandrogenämie beschreibt den Zustand des supraphysiologischen Serumspiegels der zirkulierenden Androgene. Mithilfe der laborchemischen Diagnostik kann man die Quelle der Hyperandrogenämie klären und so differenzialdiagnostisch ein PCOS, ein late-onset Adrenogenitales Syndrom, ein Cushing- Syndrom, eine exogene Steroidzufuhr oder einen androgenproduzierenden Tumor ausschließen (Azziz et al. 2009; Ludwig, 2019).

Die Produktion von Androgenen und seinen Vorläufern erfolgt bei Frauen physiologisch in der fertilen Lebensphase in den Ovarien sowie in der Nebennierenrinde, jeweils in den gleichen Mengen (Piltonen et al., 2002) und als Antwort auf LH sowie Stimulation des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) (Rosenfield und Ehrmann, 2016). Der Androgenhaushalt und eine Hyperandrogenämie werden bei Frauen nicht über einen negativen Feedbackmechanismus reguliert (Rosenfield et al., 1972). Die für das PCOS typische erhöhte LH-Pulsatilität stimuliert die Thekazellen in den Ovarien, was zu einer vermehrten Synthese der Androgene führt. Zudem steigt die Konzentration des freien Testosterons, bedingt durch eine Hyperinsulinämie und durch die Reduktion des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG).

Etwa 50 % der Patientinnen mit PCOS haben erhöhte Spiegel des Dehydroepiandrosteron-Sulfates (DHEAS) und etwa 70 % haben erhöhte Spiegel des freien Testosterons (Azziz et al., 2009).

Die Blutentnahme für eine Androgendiagnostik sollte daher am Anfang des Zyklus oder im Fall einer Oligo- oder Amenorrhoe bei nachgewiesener ovarieller Funktionsruhe erfolgen (Ludwig, 2020).

Die ESHRE-Leitlinie empfiehlt zur Bewertung des biochemischen Hyperandrogenismus die Bestimmung des Gesamttestosterons sowie des freien Testosterons nach der Berechnung des freien Androgenindex. Wenn die Testosteronwerte unauffällig sind, könnte man die Bestimmung von Androstendion sowie des DHEAS empfehlen. Mit dem Alter verliert allerdings die Bestimmung des DHEAS seine Spezifität (Teede et al., 2023).

### **2.2.2.2 Insulinresistenz**

Die Insulinresistenz ist ein wichtiger Bestandteil der PCOS-Pathogenese (Diamanti-Kandarakis und Papavassiliou, 2006).

Hyperinsulinämie entsteht im Körper durch verminderten Insulinabbau in der Leber (Insulin-Clearance) oder durch eine Insulinhypersekretion im Pankreas. Der Prozess des Insulinabbaus erfolgt über die Rezeptoren. Bei der mangelhaften Funktion oder Anzahl dieser Rezeptoren entsteht eine Insulinresistenz, was ein typisches Merkmal des PCOS ist. Mit einer gesteigerten Insulinproduktion versucht das Pankreas mit den Beta-Zellen ( $\beta$ -Zellen) die periphere Insulinresistenz auszugleichen. Somit sind zu hohe Insulinwerte beim PCOS als Ausdruck einer gestörten Insulin-Clearance sowie vermehrter Insulinsekretion zu sehen (Diamanti-Kandarakis und Dunaif, 2012).

Typisch für die Insulinresistenz ist eine abnorme Fettverteilung mit einer Dominanz im Oberkörper sowohl subkutan als auch intraperitoneal. Obwohl 50 bis 70 % der PCOS-Patientinnen von einer Insulinresistenz betroffen sind, zählt diese nicht zu den Diagnosekriterien des PCOS (Garruti et al., 2009; Anagnostis et al., 2018).

Der hyperinsulinämische-euglykämische Clamp-Test gilt als „Goldstandard“ zur direkten Messung der Insulinsensitivität (Denzer C. und Heinze E., 2022). Der Test wird im nüchternen Zustand durchgeführt. Über einen Katheter erfolgt die kontinuierliche Insulininfusion, während über einen weiteren Katheter die Glukose- und Insulinkonzentrationen gemessen werden. Ziel ist es, einen akuten Anstieg der Insulinkonzentration im Plasma zu erreichen, etwa um 100  $\mu$ E/ml über dem Ausgangswert. Gleichzeitig wird die Glukosekonzentration im Plasma durch eine variable Glukoseinfusion auf dem Nüchternniveau konstant gehalten. Dadurch entsteht eine euglykämische Hyperinsulinämie. Unter dieser Bedingung ist die benötigte Menge an Glukose (M-Wert), um eine Euglykämie zu erreichen, ein Maß für die Insulinwirkung und somit ein direktes Maß für die Insulinsensitivität des Körpers (DeFronzo et al., 1979).

In der Routine wird der hyperinsulinämische-euglykämische Clamp-Test aufgrund des umfangreichen Ressourcenbedarfs nicht durchgeführt und ist nur im Rahmen von Studien üblich.

Aus diesem Grund wurden im Laufe der Jahre einige anthropometrische und biologische Merkmale zur Detektion von Insulinresistenz entwickelt (Amisi, 2022).

### **Anthropomorphische Merkmale**

Es sind mehrere hundert Studien bekannt, die einen engen Zusammenhang zwischen erhöhtem Körperumfang und kardiovaskulären Risikofaktoren zeigen. Viele Autoren berichten von einer positiven Korrelation zwischen bestimmten Körperumfängen und dem HOMA-Index. Anthropometrische Marker der Insulinresistenz können in Fett- und Knochenanthropometrie-marker unterteilt werden (Amisi, 2022).

Eine Metaanalyse aus 21 Studien von Saneei et al. zeigte, dass der Nackenumfang positiv mit den glykämischen Parametern korreliert (Saneei et al., 2019).

In einer weiteren griechischen Studie wurden acht Körperumfänge (Nacken, Taille, Hüfte, Arm, Unterarm, Handgelenk, Oberschenkel und Knöchel) mit dem HOMA-Index verglichen. In der Studie zeigte sich, dass der Halsumfang der beste anthropometrische Prädiktor für Insulinresistenz ist, gefolgt vom Taillenumfang (Polymeris und Papapetrou, 2022).

In einer weiteren Studie von Amisi et al. hat sich einer der knöchernen Marker als Surrogatmarker für Insulinresistenz erwiesen. Dabei zeigte sich, dass der Handumfang der nicht-dominanten Hand eine starke positive Korrelation mit dem HOMA-IR ( $r = 0.346$ ;  $p = 0.003$ ) aufweist und im Vergleich mit den anderen anthropometrischen Merkmalen wie BMI, Taillenumfang, Taille-zu-Hüfte-Verhältnis und Taille-zu-Größe-Verhältnis die stärkste Korrelation zeigt. Die Autoren der Studie geben an, dass dieser Marker der bisher beste bekannte anthropometrische Surrogatmarker für Insulinresistenz ist (Amisi et al., 2020). Aus ist Studien ist bekannt, dass Insulin über die Insulinrezeptoren einen anabolischen Effekt auf den Stoffwechsel des knöchernen Gewebes hat, indem es die Aktivität von Osteoklasten hemmt und die Osteoblasten aktiviert, was zu erhöhter Knochenmasse führt (Thomas et al., 1998).

### **Biologische Merkmale:**

**Glucose/Insulin-Ratio.** Legro et al. führten eine Studie an PCOS-Patientinnen durch, um herauszufinden, ob ein einfacher Test zur Detektion der Insulinresistenz bei PCOS-Patientinnen besteht. Dabei wurde die Korrelation von basalen und oral stimulierten Glukose- und Insulin-spiegeln sowie von nüchternen und stimulierten Glukose/Insulin-Verhältnissen mit den Parametern der Insulinsensitivität, die durch den Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIGT) erhoben wurden, untersucht. Die Analyse ergab, dass dieses nüchterne G:I-Verhältnis das beste Screening-Maß für die Erkennung von Insulinresistenz darstellt, mit einem positiven prädiktiven Wert von 87 % und einem negativen prädiktiven Wert von 94 % (Legro et al., 1998).

**Nüchterninsulin.** Ein hoher Insulinspiegel kann bei einem euglykämischen Zustand eine Insulinresistenz widerspiegeln, was ein prognostischer Faktor für die Entwicklung eines Diabetes ist. Mit zunehmender Glukosestoffwechselstörung sinkt der Insulinspiegel allerdings. Somit entsteht eine Überlappung von Patienten mit einer Insulinresistenz und ohne. In so einem Fall kann die Messung des Plasmainsulinspiegels eine Insulinresistenz nicht widerspiegeln (American Diabetes Association, 1998).

Da die verschiedenen Indizes zur Bewertung der Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS sehr unterschiedliche Ergebnisse liefern, wurde in einer Studie untersucht, welche Tests zur Diagnose von PCOS geeignet sind. Es zeigte sich, dass die Glukose/Insulin-Ratio und das Nüchterninsulin die besten diagnostischen Eigenschaften aufwiesen. Ein festgelegter Cut-off für das Nüchterninsulin von  $<7$  und  $>13$  mIU/l führte bei 70 % der Patientinnen zu einer genauen Diagnose (Lunger et al., 2013).

Minimal Model Analysis of Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT). Dieser Test wurde von Bergman et al. entwickelt und stellt eine Alternative zum Clamp dar. Clamp liefert uns Informationen über Insulinsensitivität und über die Funktion der  $\beta$ -Zellen (Bergman et al., 1979; Amisi, 2022). Außerdem erlaubt FSIVGTT zusätzlich eine Differenzierung zwischen hepatischer und peripherer Insulinresistenz. FSIVGTT ist eine aufwendige, invasive und kostspielige Untersuchung und wird aus diesem Grund in der Routine nicht eingesetzt (Denzer C. und Heinze E., 2022).

Homeostasis Model Assessment (HOMA). Zur Messung einer endogenen Insulinresistenz wurde zum ersten Mal im Jahr 1985 von Matthews eine Formel veröffentlicht. Zur Berechnung des Indexes werden Nüchternglukose sowie Insulinwerte benötigt.

Die Formel des HOMA-Indexes zur Berechnung der Insulinresistenz (Matthews et al., 1985) lautet:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glukose (nüchtern) [mg/dl]} \times \text{Insulin (nüchtern) [mIE/l]} / 405$$

Es gibt keinen offiziellen Cut-off für HOMA-IR. Die Werte können je nach Bevölkerung, Ethnizität und verschiedenen Assays variieren (Gayoso-Diz et al., 2013). Laut World Health Organisation (WHO) wird der Wert des HOMA-Indexes als Insulinresistenz definiert, wenn der Wert größer der 75. Perzentile der nicht diabetischen Population ist (Tang et al., 2015). In der Literatur werden die Werte für den Cut-off des HOMA-Indexes zwischen 1,44 und 3,87 angegeben. In der omanischen Population wurde zum Beispiel der Cut-off für HOMA-IR von 1,62 empfohlen (Abdessalam et al., 2021). Eine an der Universität Mainz durchgeführte Studie zeigt einen Cut-off für Insulinresistenz von 2,35 unter Verwendung der 95. Perzentile (Matli et al., 2021).

Laut Ludwig sollte der Index für HOMA-IR idealerweise unter 2 liegen (Ludwig, 2021).

**Fasting Insulin Resistance Index (FIRI).** Der Index wurde im Jahr 1995 von Duncan et al. im Lancet publiziert. FIRI wird folgendermaßen berechnet:  $\text{FIRI} = \text{Nüchtern-Glukose} \times \text{Nüchtern-Insulin}/25$  (Duncan et al., 1995).

**Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI).** Der QUICKI-Index wurde im Jahr 2000 von Katz et al. veröffentlicht. Der Vorteil dieses Index ist, dass für seine Berechnung nur die Nüchternglukose- und Insulinwerte benötigt werden. Die Formel lautet:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log(\text{Insulin } (\mu\text{U}/\text{mL})) + \log(\text{Glukose } (\text{mg}/\text{dL}))}$$

Der QUICKI-Index korreliert stark mit den Werten des Clamp-Tests ( $r = 0,78$ ). Je niedriger der Wert ist, desto niedriger ist folglich die Insulinsensitivität (Katz et al., 2000).

Es zeigte sich jedoch, dass der QUICKI-Index in einem unauffälligen Patientenkollektiv an Aussagekraft verliert. Deshalb wurde bei gesunden, nicht adipösen Patienten empfohlen, die freien Fettsäuren im nüchternen Plasma in die Formel miteinzubeziehen. Somit steigt die Korrelation des überarbeiteten Indexes (revised QUICK) mit dem Clamp-Vergleich bei gesunden Patienten deutlich an (Perseghin et al., 2001).

Die Metaanalyse, die zum Vergleich verschiedener Surrogatmarker der Insulinsensitivität im Vergleich zum hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp-Test durchgeführt wurde, zeigt, dass der überarbeitete QUICKI-Index genauso gut ist wie die auf dem OGTT basierten Indizes (Stumvoll-MCR, OGIS, Matsuda, Stumvoll-ISI und Gutt-Index), um eine Schätzung der Insulinsensitivität vorzunehmen. Der Index kann laut den Autoren der Metaanalyse daher als der geeignetste Index für den Einsatz in groß angelegten klinischen Studien empfohlen werden (Otten et al., 2014).

**Matsuda-Index (oder „whole body insulin sensitivity index“).** Der Matsuda-Index wurde 1999 von den Autoren Matsuda und DeFronzo veröffentlicht. Der Matsuda-Index wird aus den Nüchternwerten sowie den Mittelwerten von Insulin ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) und Glukose ( $\text{mg}/\text{dL}$ ) berechnet, die während des OGTTs ermittelt werden. Dieser Index hat laut den Autoren dieser Studie eine starke Korrelation mit der Rate der Glukoseverwertung im gesamten Körper während des euglykämischen Insulin-Clamps ( $r = 0.73$ ,  $p > 0.0001$ ).

Der Matsuda-Index wird folgendermaßen berechnet:

$$\frac{10,000}{\sqrt{(G_0 \times I_0) \times (G_{\text{mittel}} \times I_{\text{mittel}})}}$$

$G_0$  und  $I_0$  stehen für die Glukose- und Insulinwerte nüchtern (Matsuda und DeFronzo 1999).

**Stumvoll-Index.** Bei der Berechnung dieses Indexes wurden nicht nur die Insulin- und Glukosewerte aus dem OGTT miteinbezogen, sondern auch demografische Parameter wie Alter, BMI und das Taille-Hüfte-Verhältnis. Stumvoll et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Vorhersage der Insulinsensitivität anhand einfacher demografischer Parameter und der Werte, die während eines OGTT erhalten wurden, möglich ist (Stumvoll et al., 2000).

**Avignon-Index.** Dieser Index basiert auf den während des OGTT ermittelten Glukose- und Insulinwerten. Die Indizes, die auf eine Insulinsensitivität hinweisen, werden aus den nüchternen Insulin- und Glukosewerten (Sib) sowie den Werten nach zwei Stunden (Si2h) berechnet. Ein dritter Index (SiM) entsteht durch Mittelung von Sib und Si2h. Avignon et al. zeigten in der Studie, dass die Insulinsensitivitätsindizes (Sib, Si2h und SiM) signifikant mit den Ergebnissen des Clamp-Verfahrens korrelieren (Avignon et al., 1999).

Ciampelli et al. verglichen in ihrer Studie verschiedene Indizes der Insulinsensitivität mit dem Clamp-Verfahren und stellten fest, dass bei PCOS-Patientinnen der Avignon-Index die stärkste Korrelation aufweist (Ciampelli et al., 2005).

**Gutt-Index.** Gutt et al. entwickelten einen Index (ISI), um die Insulinsensitivität zu berechnen. Dafür werden die Insulin- und Glukosewerte nüchtern sowie nach zwei Stunden aus dem OGTT verwendet. Die Daten zeigten eine gute Korrelation mit dem Insulinsensitivitätsindex, der mittels Clamp-Test gewonnen wurde ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ) (Gutt et al., 2000).

**Insulinogenic Index (IGI).** Dieser Test spiegelt die Funktion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas wider und wird aus den während des OGTT abgeleiteten Werten bestimmt. Er entsteht durch die Berechnung des Verhältnisses der Insulinkonzentration zur Glukosekonzentration in den ersten 30 Minuten eines OGTT (Goedeker et al., 2009):

$$IGI = \Delta\text{Insulin}(0-30\text{min})/\Delta\text{Glucose}(0-30\text{min})$$

**Homa-M120.** Morciano et al. führten eine Studie durch, um eine einfache und valide Methode zur Diagnose der Insulinresistenz bei schlanken PCOS-Patientinnen zu finden. Die Autoren fanden heraus, dass der HOMA-M120 der beste Index im Vergleich zu den aus dem OGTT abgeleiteten Indizes für Insulinresistenz bei schlanken PCOS-Frauen ist (Morciano et al., 2014).

**Orales Glukosetoleranz Test (OGTT) mit Insulinbestimmung nüchtern, nach 60 Minuten und 120 Minuten.** Der 75-g-OGTT dient zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 oder eines Prädiabetes (Ludwig, 2021). Zur Diagnose eines gestörten Glucosestoffwechsels oder manifesten Diabetes mellitus gibt es klare Grenzen, die durch die Leitlinie aufgezeigt werden. In Tabelle 3 werden die Grenzbereiche der Glukose während eines OGTTs dargestellt (Nauck et al., 2020).

**Tabelle 3:** Diagnose von Glukosestoffwechselstörungen im 75-g-OGGT. Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Publiziert in „Diabetologie und Stoffwechsel“, Oktober 2020.

|                                  | nüchtern      | 60 Minuten | 120 Minuten   |
|----------------------------------|---------------|------------|---------------|
| <b>Normbereich</b>               | < 100 mg/dl   |            | < 140 mg/dl   |
| <b>gestörte Nüchtern-glukose</b> | 100-125 mg/dl | —          | —             |
| <b>gestörte Glukose-toleranz</b> | —             | —          | 140-199 mg/dl |
| <b>Diabetes mellitus</b>         | ≥ 126 mg/dl   | —          | > 200 mg/dl   |

Mit gleichzeitiger Bestimmung des Insulinspiegels ist es möglich, bei PCOS-Patientinnen nicht nur eine Glukosestoffwechselstörung auszuschließen, sondern auch einen auffälligen Insulinverlauf zu erkennen und eine Insulinresistenz zu diagnostizieren (Ludwig, 2021).

Es gibt keine offiziellen Grenzbereiche für Insulinspiegel während des OGTT. In einer japanischen Studie wurde der Insulinspiegel während des OGTT bei gesunden Frauen gemessen. Dabei ergaben sich die folgenden mittleren Insulinwerte:  $5,8 \pm 2,5$   $\mu\text{U/mL}$  nüchtern,  $52,4 \pm 37,5$   $\mu\text{U/mL}$  nach 60 Minuten und  $41,6 \pm 30,8$   $\mu\text{U/mL}$  nach 120 Minuten (Takahashi K, et al., 2018). Laut Amrani et al. zeigen folgende Werte eine Insulinresistenz an: basales Insulin > 10 mIU/l, Anstieg des Insulins nach 60 Minuten > 80 mIU/l, sowie fehlende Normalisierung nach 120 Minuten (Amrani und Seufert, 2023).

**Glucose Tolerance/Insulin Response Test (GTIR-Test).** Dieser Test wurde von Kraft et al. beschrieben. Während des Tests werden die Glukose- und Insulinwerte erst nüchtern und dann nach der Einnahme einer Zuckerlösung gleichzeitig gemessen und die Ergebnisse graphisch dargestellt. Anhand der Muster des Insulinverlaufs kann man eine Insulinresistenz oder eine insuffiziente Sekretion des Insulins aus  $\beta$ -Zellen beobachten (Kraft, 1975).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Veränderung des Insulinspiegels, während eines OGTT wichtige Informationen liefern kann. Ein später Peak des Insulins geht mit dem größten Risiko für Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 einher (Hayashi et al., 2013). Hanefeld et al. fanden heraus, dass Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz den Peak des Insulinspiegels nach 60 Minuten erreichen, die mit einer gestörten Glukosetoleranz erst nach 90 Minuten (Hanefeld et al., 2003).

Die Studie von Stovall et al. verglich die Insulinwerte während des OGTTs bei schlanken mit denen von adipösen PCOS-Patientinnen. Die schlanken PCOS-Patientinnen hatten nach 120 Minuten eine mediane Insulinkonzentration von 34,2 mIU/mL, während die adipösen Frauen

eine von 70 mIU/mL aufzeigten. Der Ein-Stunden-Wert wurde in dieser Studie nicht ausgewertet (Stovall et al., 2011).

Es gibt keine offiziellen Grenzwerte für den Normbereich des Insulinspiegels während des OGTTs. In der deutschsprachigen Literatur wird der Cut-off für die Insulinwerte nüchtern <10 IU/l und 60 Minuten <80 IU/l empfohlen. Nach 120 Minuten ist demnach eine ausreichende Normalisierung des Spiegels zu erwarten (Amrani und Seufert, 2023).

### **2.2.2.3 LH/FSH-Verhältnis**

Bei den Patientinnen mit PCOS liegt oft das LH/FSH-Verhältnis zwischen 2 und 3 (Teschner und Hinrichsen, 2007). Laut einer Studie von Nath et al. haben 71 % der PCOS-Patientinnen ein erhöhtes LH/FSH-Verhältnis (Nath et al., 2000).

### **2.2.2.4 Anti-Müller-Hormon (AMH)**

Das AMH wird bei Frauen in den Ovarien und bei Männern in den Hoden freigesetzt. In der Embryonalentwicklung ist AMH durch die Rückbildung der Müller-Gänge für die sexuelle Differenzierung von männlichen Föten verantwortlich (Silva und Giacobini, 2021; Cordes, 2020).

Bei den weiblichen Föten beginnt die AMH-Sekretion bereits in der 36. Schwangerschaftswoche. Mit Beginn der Pubertät steigt der AMH-Spiegel und erreicht ein Plateau in der Mitte des dritten Lebensjahrzehnts, dann fällt der Spiegel ab. Wenige Jahre vor der Menopause ist AMH nicht mehr nachweisbar (Rudnicka et al., 2021). Die höchste Sekretion des AMH wird in den Granulosazellen der primären und sekundären Follikeln mit einem Durchmesser von 2 bis 4 mm beobachtet. Die antralen Follikel und Primordialfollikel setzen AMH ebenfalls frei, aber in geringen Konzentrationen. Die präovulatorischen Follikel sezernieren kaum noch AMH (Andersen et al., 2020).

AMH hemmt während der Follikulogenese die Follikelrekrutierung aus dem Pool der Primordialfollikel sowie die Selektion eines dominanten Follikels durch das Herabsetzen der Empfindlichkeit der Granulosazellen gegenüber FSH. Dadurch wird der Follikelverbrauch reguliert (Pellett et al., 2011).

Die ersten Studien, die vor ca. 20 Jahren über das AMH durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass eine starke Korrelation zwischen dem AMH-Spiegel und der Anzahl der heranreifenden Follikel besteht. Daraufhin wurde AMH als indirekter Marker für die Einschätzbarkeit der ovariellen Reserve bekannt (Moolhuijsen und Visser, 2020).

Typisch für das PCOS ist, dass die betroffenen Patientinnen höhere AMH-Serumwerte aufweisen (Weenen et al., 2004). Frauen mit PCOS haben eine erhöhte Anzahl an Follikeln, was zu einem höheren AMH-Spiegel im Serum führt (Hughesdon, 1982). Außerdem wurde in vitro nachgewiesen, dass die AMH-Sekretion in den Granulosazellen bei PCOS-Patientinnen mit

regelmäßigen Ovulationen vierfach höher und bei PCOS mit Zyklusstörungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne PCOS 75-fach höher ist (Pellatt et al., 2007).

AMH verringert die Expression der FSH-Rezeptoren und inhibiert die Wirkung der Aromatase. Ein sehr hoher AMH-Wert kann demnach zu Problemen bei der Auswahl eines dominanten Follikels führen, wodurch ein folliculärer Arrest, also eine fehlende Reifung des Follikels, und ein Androgenüberschuss entstehen (Dumont et al., 2015; Pellatt et al., 2007; Pellatt, 2011).

Bis heute fehlen standardisierte Assays zur Messung des AMH. Deswegen kann man die Werte nicht adäquat miteinander vergleichen (Cordes, 2020). Aus diesem Grund ist es auch nicht möglich, einen AMH-Schwellenwert für ein PCOS zu definieren (Dewailly et al., 2014). Anand et al. versuchten in ihrer großen Meta-Analyse mit 13.509 Patientinnen einen AMH-Cut-off für die Diagnose des PCOS festzulegen. Allerdings ist es aufgrund der hohen Heterogenität der Studienpopulation und der verwendeten Assays nicht gelungen, obwohl AMH ein sehr guter diagnostischer Marker für PCOS ist (Anand et al., 2022).

Laut der neuen ESHRE-Leitlinie kann der AMH-Wert alternativ zum Ultraschall für die Diagnose eines PCOS nach Rotterdam-Kriterien verwendet werden (Teede et al., 2023).

### **2.3 Therapie**

Die Therapie des PCOS hängt von der im Vordergrund stehenden Symptomatik der Erkrankung ab. Die Therapie umfasst ein breites Spektrum der Beschwerden, die mit Hyperandrogenismus und Infertilität verbunden sind. Ein wichtiges Ziel der Behandlung ist die Prävention des metabolischen Syndroms, der arteriellen Hypertonie und des Endometriumkarzinoms (Schorsch et al., 2013).

Um die Verbesserung der metabolischen sowie endokrinologischen Faktoren bei PCOS zu erreichen, ist eine Gewichtsreduktion anzustreben. Die Lebensstilmodifikation beinhaltet eine Ernährungsumstellung sowie sportliche Aktivität (Keck und Sonntag, 2019). Die Gewichtsreduktion soll nach dem SMART-Prinzip, also „spezifisch, messbar, erreichbar, realistisch und terminiert“ (specific, measurable, achievable, realistic und timebound), erfolgen. Damit soll die Lebensqualität der Patientin mit realistischen, kleinen und zeitdefinierten Zielen verbessert werden (Bachmann, 2022).

Es gibt keinen offiziellen Cut-off für den BMI während der Kinderwunschbehandlung. Allerdings wurde in einer Studie mit 17.782 Patientinnen nachgewiesen, dass ein BMI  $< 18,5$  sowie  $> 30,4$  kg/m<sup>2</sup> mit schlechteren Geburtenraten während der ersten In-vitro-Fertilisation (IVF) zusammenhängt (Xue et al., 2020).

Zu Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PCOS gibt es einen speziellen Fragebogen in deutscher Sprache, den PCOS-Questionnaire (PCOSQ-G). Dieser

Fragebogen geht auf viele mit PCOS in Zusammenhang stehende Faktoren ein, wie z. B. Emotionen, Gewicht, Hirsutismus, Menstruationsstörungen und Fertilität (Böttcher et al., 2018).

Life-Style-Interventionen werden in der aktuellen ESHRE-Leitlinie als erste Option empfohlen. Eine pharmakologische Therapie, wie z. B. Kombinierte orale Kontrazeptivum (KOK), Metformin, Antiandrogene oder Adipositasmedikamente, können je nach Beschwerden ergänzend verordnet werden (Teede et al., 2023).

Bei der medikamentösen Therapie ist es wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine Patientin mit oder ohne Kinderwunsch handelt.

### **2.3.1 Therapie, wenn kein akuter Kinderwunsch besteht**

Bei der pharmakologischen Therapie des PCOS sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden:

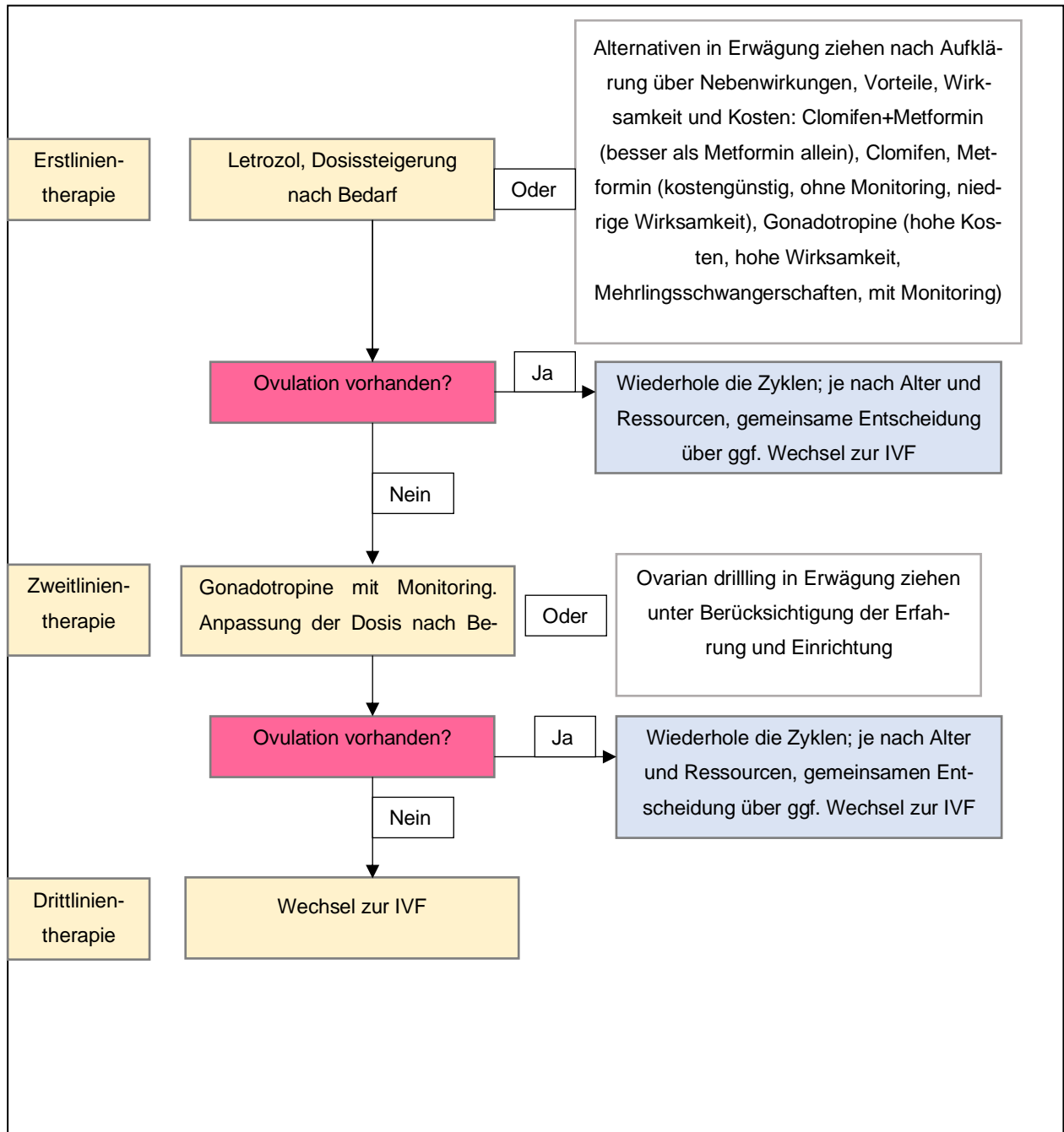
1. Die pharmakologischen Medikamente sind zur Behandlung der PCOS-Symptome nicht offiziell zugelassen
2. die möglichen Nebenwirkungen, Bedenken und Evidenz sollen mit der Patientin ausführlich besprochen werden.

Die Entscheidung für eine Therapie erfolgt nach ausführlichem Abwägen der Vor- und Nachteile gemeinsam mit der Patientin. Dazu muss jede Therapie individuell gestaltet werden (Teede et al., 2023).

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind eine gute Option zur Behandlung der durch Hyperandrogenämie bedingten Symptome und der Zyklusunregelmäßigkeiten (Yau et al., 2017). Eine regelmäßige Transformation des Endometriums ist sichergestellt. Zur Empfehlung einer genauen Kombination der KOK und der Dosierung fehlt die Evidenz. KOK können auch in einer Kombination mit Metformin zur Behandlung eines metabolischen Syndroms verordnet werden. KOK und Metformin sind einer Behandlung mit KOK und Life-Style-Interventionen nicht überlegen. Wenn kosmetische Beschwerden im Vordergrund stehen, kann eine kosmetische Therapie erwogen werden (Teede et al., 2023).

### 2.3.2 Therapie bei Patientinnen mit Kinderwunsch

Für die Behandlung der Infertilität bei PCOS-Patientinnen steht ein Algorithmus der ESHRE-Leitlinie zur Verfügung. Es wird empfohlen, sich an diesem Algorithmus zu orientieren. Dieser Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1:** Teede, H., et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 91:479-89.

### 2.3.2.1 Letrozol

Letrozol ist ein Aromataseinhibitor, der die Synthese der Östrogene aus Androgenen hemmt. Letrozol hat die offizielle Zulassung zur Behandlung eines hormonsensiblen Mammakarzinoms. Bei der Verabreichung von Letrozol in der frühen Follikelphase werden durch den negativen Rückkopplungsmechanismus vermehrt Gonadotropine ausgeschüttet, was zu einer ovariellen Stimulation führt. Letrozol hat zum Vergleich mit Clomifen keinen negativen Effekt auf die Entwicklung des Endometriums in der späten Follikelphase. Außerdem wird die Empfindlichkeit des Follikels auf FSH gesteigert, was zur Bildung eines dominanten Follikels führt (Mitwally und Casper, 2001).

Im Jahr 2014 wurde im *New England Journal of Medicine* eine große Studie von Legro et al. veröffentlicht, in der bei PCOS-Patientinnen eine Behandlung mit Letrozol der mit Clomifen gegenübergestellt wurde. Diese Studie zeigte, dass die kumulative Schwangerschaftsrate nach Stimulation mit Letrozol signifikant höher war als nach Clomifen (27,5 versus 19,1 %). Außerdem zeigte sich, dass die kumulative Ovulationsrate mit Letrozol höher ist als mit Clomifen (61,7 versus 48,3 %). Mehrlingsschwangerschaften waren in der Gruppe mit Letrozol seltener, allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Fehlbildungsraten waren bei den Kindern in beiden Gruppen ähnlich und zeigten keine Unterschiede zum Vergleich mit einer gesunden Frauenpopulation, die ohne reproduktionsmedizinische Maßnahmen eine Schwangerschaft erzielte (Legro et al., 2014).

Seit der Veröffentlichung der internationalen Leitlinie über das PCOS „*International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*“ im Jahr 2018 gilt Letrozol als Erstlinientherapeutikum bei der Kinderwunschbehandlung. Letrozol wird in vielen Ländern im off-label-use eingesetzt (Keck und Sonntag, 2019).

### 2.3.2.2 Clomifen

Clomifen wurde im Jahr 1967 zugelassen und war über Jahrzehnte das am häufigsten verordnete Medikament zur Behandlung der Infertilität bei Anovulationen (Wysowski, 1993). Clomifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator. Die Einnahme von Clomifen führt durch die Bindung an den Rezeptoren im Hypothalamus zur vermehrten Ausschüttung von GnRH und folglich zu einer Stimulation der Hypophyse. Dadurch werden vermehrt FSH und LH freigesetzt, was zur ovariellen Stimulation führt (Griesinger und Neumann, 2020).

Durch die lange Halbwertszeit hat Clomifen einen negativen Effekt auf die Entwicklung des Endometriums sowie des Cervixschleims, was zu einer schlechteren Schwangerschaftsrate führt (Mitwally und Casper, 2001). Die Zwillingsraten nach Clomifenbehandlung liegen bei 5 bis 7 %, die Drillingsraten bei 0,3 % (Kafy und Tulandi, 2007).

### 2.3.2.3 Gonadotropine

Gonadotropinpräparate werden bei PCOS als Zweitlinientherapie eingesetzt, wenn eine Stimulation mit Erstlinienmedikamenten nicht zu einer Ovulation führt. Außerdem können die Gonadotropinpräparate bei einem ungünstigen Effekt der Erstlinienmedikamente, wenn dadurch mit verringerten Schwangerschaftsraten zu rechnen ist, eingesetzt werden. Der FSH-Schwellenwert, um ein monofollikuläres Wachstum zu erzielen, kann bei PCOS schwierig sein. Eine Ovulationsinduktion kann bei maximal zwei Follikeln über 14 mm erfolgen (Teede et al., 2023).

### 2.3.2.4 Metformin

Metformin ist ein Biguanid und wird zur medikamentösen Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Folgende Wirkungsmechanismen werden Metformin zugeordnet:

- Hemmung der Glukoneogenese in der Leber
- Hemmung der Glukoseresorption im Darm
- Verbesserung der Aufnahme und des Verbrauches der Glukose in den Muskel-, Darm- und Fettzellen (Standl, E., 2003).

Bei PCOS kann Metformin als Insulinsensitizer zur Behandlung der Insulinresistenz oder zur ovariellen Stimulation eingesetzt werden (Stepito et al., 2013; Xiao et al., 2012).

Eine Metformin-Therapie kann bei PCOS-Patientinnen einige anthropomorphe sowie metabolische Parameter verbessern (Teede et al., 2023). Eine Studie mit 626 infertilen PCOS-Patientinnen zeigte, dass bei einer Mono-Therapie mit Clomifen die Geburtenraten höher sind als bei einer Therapie mit Metformin (22,5 versus 7,2 %). Die höchste Geburtenrate zeigte sich jedoch in einer Kombinationstherapie mit Clomifen und Metformin und lag bei 26,8 % (Legro et al., 2007).

Um gastrointestinale Nebenwirkungen zu vermeiden, ist es bei der Therapie mit Metformin wichtig, diese einschleichend mit 500 mg/Tag zu beginnen und dann langsam zu steigern bis die Zieldosis von 1.500 bis 2.000 mg/täglich auf zwei Einzeldosen verteilt erreicht werden kann. Die Verbesserung der Ovulationen ist maximal nach sechs Monaten zu erwarten (Ludwig, 2021).

Eine Metformin-Dauertherapie führt zu Vitamin-B12-Mangel und Anämie (Aroda et al., 2016). Aus diesem Grund wird eine Kontrolle des Vitamin-B12-Spiegels während der Metformin-Therapie empfohlen (Teede et al., 2023).

Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zeigt, dass eine Therapie mit Metformin das Outcome der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS nicht verbessern kann. Es wurde keine Verbesserung in Bezug auf Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und Gestationsdiabetes im

Vergleich mit einem Placebo festgestellt. Auch das Geburtsgewicht war in beiden Gruppen gleich. Allerdings zeigten die Frauen, die mit Metformin behandelt worden waren, eine geringere Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, und die Kinder hatten einen größeren Kopfumfang. Nach der Stratifizierung der Frauen in Subgruppen, die gemäß den diagnostischen Kriterien des NIH und der Rotterdam-Kriterien für PCOS diagnostiziert wurden, zeigten Frauen, die die strengeren NIH-Kriterien erfüllten, nach der Behandlung mit Metformin im Vergleich zur Placebogruppe weniger Frühgeburten (Vanky et al., 2010).

Eine Cocranche-Analyse zu den Effekten von Metformin während einer In-vitro-Behandlung kann über den Einfluss auf die Abortraten keine klare Aussage stellen (Tso et al., 2020).

Im *Lancet* wurde eine Follow-up-Studie über die intrauterine Exposition der Metformin-Therapie bei PCOS und deren Auswirkung auf die kardiometabolische Gesundheit der Kinder veröffentlicht. Diese Studie zeigt ein mögliches negatives Potenzial auf die kardiometabolische Gesundheit der Kinder durch den höheren BMI nach der intrauterinen Metformin-Exposition im Vergleich mit der Placebo-Gruppe. Somit kann man einen Einfluss auf die Gesundheit im Erwachsenenalter nicht ausschließen (Hanem et al., 2019).

Es ist bekannt, dass Metformin plazentagängig ist (Vanky et al., 2005). Es zeigt aber keine Teratogenität (Given et al., 2018). Dennoch sollten Frauen über mögliche Langzeiteffekte auf ihre Kinder informiert werden. Gemäß der aktuellen Leitlinie der ESHRE kann Metformin während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, um eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zu verhindern oder das Risiko einer Frühgeburtlichkeit zu reduzieren, wenn ein solches Risiko besteht. Die Leitlinie betont jedoch, dass Metformin nicht zur Vorbeugung von Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Spätaborten, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH), Präeklampsie oder Makrosomie geeignet ist (Teede et al., 2023).

### **2.3.2.5 Myo-Inositol**

Chemisch gesehen ähnelt Inositol einem Glukosemolekül und ist ein Nahrungsergänzungsmittel. Inositol wird mit der Nahrung bei bestimmten Lebensmitteln (Obst und Bohnen) aufgenommen sowie im Körper produziert (insgesamt 2 g täglich). Die zwei Formen des Inositols, nämlich das Myo-Inositol und das D-chiro-Inositol, nehmen am Insulinstoffwechsel teil. Myo-Inositol und D-chiro-Inositol liegen physiologisch im Serum sowie in der Follikelflüssigkeit in einem Verhältnis von 40:1 bis 100:1 vor (Genazzani, 2016). Myo-Inositol verstärkt die Glukoseaufnahme in den Zellen, was sich auf die Insulinresistenz günstig auswirkt. Außerdem spielt Myo-Inositol eine Rolle bei der Polkörperchenausstoßung, bei Meiose II. sowie bei der Befruchtung der Eizelle. Die Supplementation von Myo-Inositol senkt den Androgenspiegel im Blut und wirkt sich positiv auf die Insulinresistenz und den Glukose- sowie Fettstoffwechsel aus. Außerdem konnte ein positiver Effekt auf die Eizell- sowie Spermienqualität in kleineren

Studien nachgewiesen werden. Die übliche Dosierung des Myo-Inositols beträgt 2 g zweimal täglich (Egarter, 2019).

Die Daten sind aktuell noch nicht ausreichend, um die Einnahme des Myo-Inositols als evidenzbasierte Empfehlung zu rechtfertigen (Teede et al., 2023).

### **2.3.2.6 Ovarian Drilling**

Bis zur Markteinführung zur ovariellen Stimulation in den 1960er Jahren, war das Ovarian Drilling die einzige Therapie für PCOS (Macgregor et al., 1935).

Beim Ovarian Drilling handelt sich um eine operative Therapie, die laparoskopisch durchgeführt wird. Das Ziel dieser Therapie ist es, die Anzahl der antralen Follikel zu reduzieren, indem gezielt das Ovargewebe punktiert und zerstört wird (Griesinger und Neumann, 2020). Dieses Verfahren führt zu einer Senkung des LH-Spiegels und der LH-Pulsatilität sowie zu einem mäßigen Anstieg des FSH und SHGB. Außerdem wird ein Abfall des Testosterons und eine Verbesserung des Hirsutismus beobachtet (Api et al., 2005). Durch die Normalisierung des LH/FSH-Verhältnisses kommt es in 80 % der Fälle zur Wiederherstellung des Zyklusgeschehens (Hendriks et al., 2007).

In einer Follow-up Studie konnte nachgewiesen werden, dass die kumulative Rate an spontanen Schwangerschaften 76 % beträgt. Die Zyklusregulierung hielt bei 88 % der Patientinnen an (Lunde et al., 2001).

Ovarian Drilling und Gonadotropine gehören zur Zweitlinientherapie bei den Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen und einer Clomifenresistenz, wenn keine anderen Infertilitätsursachen vorliegen (Teede et al., 2023).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine unizentrische retrospektive Datenanalyse. Es wurden die Daten von 141 Patientinnen analysiert, die sich im Zeitraum von 2017 bis 2021 in der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsmedizin Mainz mit der Diagnose eines PCOS vorgestellt haben und bei denen ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt wurde.

### **3.2 Patientenauswahl und Gruppeneinteilung**

Zu Beginn der Studie wurden aus dem Patientendokumentationssystem alle Patientinnen identifiziert, die sich in einem Zeitraum von 2017 bis 2021 mit der Diagnose PCOS in der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin vorgestellt hatten. Die Diagnose eines PCOS wurde nach den Rotterdam-Kriterien gestellt.

Folgende Leitsymptome wurden unterschieden:

1. ein klinischer Hyperandrogenismus in Form von Akne, Hirsutismus und Alopezie, eine im Blut nachgewiesene Hyperandrogenämie
2. Zyklusstörungen in Form einer Oligo- oder Amenorrhoe, die anhand einer ausführlichen Zyklusanamnese identifiziert werden konnte
3. das typische sonographische Bild mit MPCO.

Bei einigen Patientinnen wurde im Verlauf ein oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose zur Bestimmung der Glukose- und Insulinwerte nüchtern, nach 60 Minuten, sowie nach 120 Minuten nach der Einnahme der Glukoselösung durchgeführt. Diese Patientinnen wurden in die Studie miteingeschlossen: Es handelte sich um 167 Patientinnen mit dem klinischen Bild eines PCOS, bei denen ein OGTT durchgeführt wurde.

Nach der Bereinigung der Daten nach Ausschlusskriterien verblieben 141 Patientinnen, die letztendlich in diese Untersuchung miteingeschlossen werden konnten.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:

- Alter < 18 Jahre
- Es wurden nicht alle drei Rotterdam-Kriterien ermittelt
- Auffällig hohe Plasmaglukose-Werte während des OGTT (nüchtern-Plasma-Glukose  $\geq$  126mg/dl oder einem 2-Stunden-Wert  $\geq$  200 mg/dl), die zu den diagnostischen Kriterien eines Diabetes mellitus laut WHO gehören. Diese Patientinnen wurden an ein diabetologisches Zentrum zur Mitbetreuung überwiesen

- Ein 17-Hydroxyprogesteron (17-OH) Serum Wert von  $\geq 1,1$  ng/ml. Bei diesen Patientinnen erfolgte zur Differenzierung der adrenalen Genese der Hyperandrogenämie ein Adrenocorticotropin-Hormon-Test (ACTH-Test). Bei auffälligen Werten und V.a. kongenitale Störung der Steroidsynthese wurden die Patientinnen zur molekulargenetischen Untersuchung überwiesen und bei Feststellung eines AGS aus der Studie ausgeschlossen
- Eine Hyperprolaktinämie, um eine andere Genese der Zyklusstörungen auszuschließen.

Die verbleibenden 141 Patientinnen mit PCOS wurden im Rahmen der Studie laut den Empfehlungen des Methodenworkshops des NIH sowie ESHRE in vier verschiedene Phänotypen eingeteilt:

- **Phänotyp A:** Hyperandrogenismus (HA) + Oligo-/Anovulationen (OA) + morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien (MPCO)
- **Phänotyp B:** Hyperandrogenismus (HA) + Oligo-/Anovulationen (OA)
- **Phänotyp C:** Hyperandrogenismus (HA) + morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien (MPCO)
- **Phänotyp D:** Oligo-/Anovulationen (OA) + morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien (MPCO).

### 3.3 Datenerhebung

Die Daten stammen aus der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsmedizin Mainz. Die Daten wurden den Patientinnenakten entnommen. Folgende Parameter wurden erhoben:

1. Zyklusstörung im Sinne einer Oligo- oder Amenorrhoe anhand einer Zyklusanamnese
2. Klinischer Hyperandrogenismus in Form von Alopezie, Akne, Hirsutismus, Virilisierungserscheinungen
3. Hyperandrogenämie anhand von DHEAS, SHBG, Androstendion, Testosteron
4. Sonographische Untersuchung der Ovarien
5. Bei  $\geq 20$  Follikel unilateral oder bilateral wurde das sonographische Bild als PCOS-typisch bewertet
6. Body Mass Index (BMI)
7. Hormonstatus am 3. bis 5. Zyklustag: Dabei wurden vor allem LH, FSH, Estradiol, Progesteron, AMH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) und LH/FSH-Verhältnis bestimmt
8. OGTT mit Insulinverlauf
9. HOMA-IR
10. Eintritt einer Schwangerschaft.

In der folgenden Analyse wird zum einen untersucht, ob die Parameter Gewicht und BMI, LH/FSH-Verhältnis, AMH, HOMA-IR sowie Insulinwerte nach oraler Einnahme von 75 g Glukose Unterschiede hinsichtlich des PCOS-Phänotyps zeigen. Zum anderen soll der Eintritt einer Schwangerschaft abhängig vom PCOS-Phänotyp untersucht werden.

### 3.4 Statistische Auswertung

Zur Datenerhebung wurde das Microsoft Office Excel für Windows und für die Datenanalyse das Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, Illinois, Version 28.0.1) verwendet.

Um zu überprüfen, ob die Daten eine Normalverteilung aufweisen, und zu klären, welcher Mittelwertvergleich herangezogen werden muss, wurde ein Kolmogorov-Smirnov mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors und Shapiro-Wilk-Test für die folgenden Variablen durchgeführt:

- Gewicht
- BMI
- LH/FSH-Verhältnis
- AMH
- HOMA-IR
- Insulin 60 Minuten
- Insulin 120 Minuten

Für jede der Testvariablen wurde eine Signifikanz kleiner als 0,05 errechnet. Demzufolge wird die Hypothese, dass den vorliegenden Daten eine Normverteilung zu Grunde liegt, verworfen.

Basierend auf den o. g. Variableneigenschaften wurde gemäß den Kriterien zur Auswahl des korrekten Mittelwertvergleichs die einfaktorielle Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis mit Bonferroni-Post-hoc-Test als nicht parametrischer Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für  $p \leq 0,05$  definiert. Bei einem  $p$ -Wert  $\leq 0,01$  handelt sich um hochsignifikante Ergebnisse, wohingegen ein  $p$ -Wert  $\leq 0,1$  eine Tendenz anzeigt.

Um die zweite Fragestellung dieser Arbeit beantworten zu können, ob der Eintritt einer Schwangerschaft unabhängig vom PCOS-Phänotyp ist bzw. dass zwischen den Gruppen des PCOS-Phänotyps kein Unterschied hinsichtlich des Eintritts einer Schwangerschaft besteht, wurde zur Überprüfung der Nullhypothese ein Chi-Quadrat-Likelihood-Quotient bestimmt.

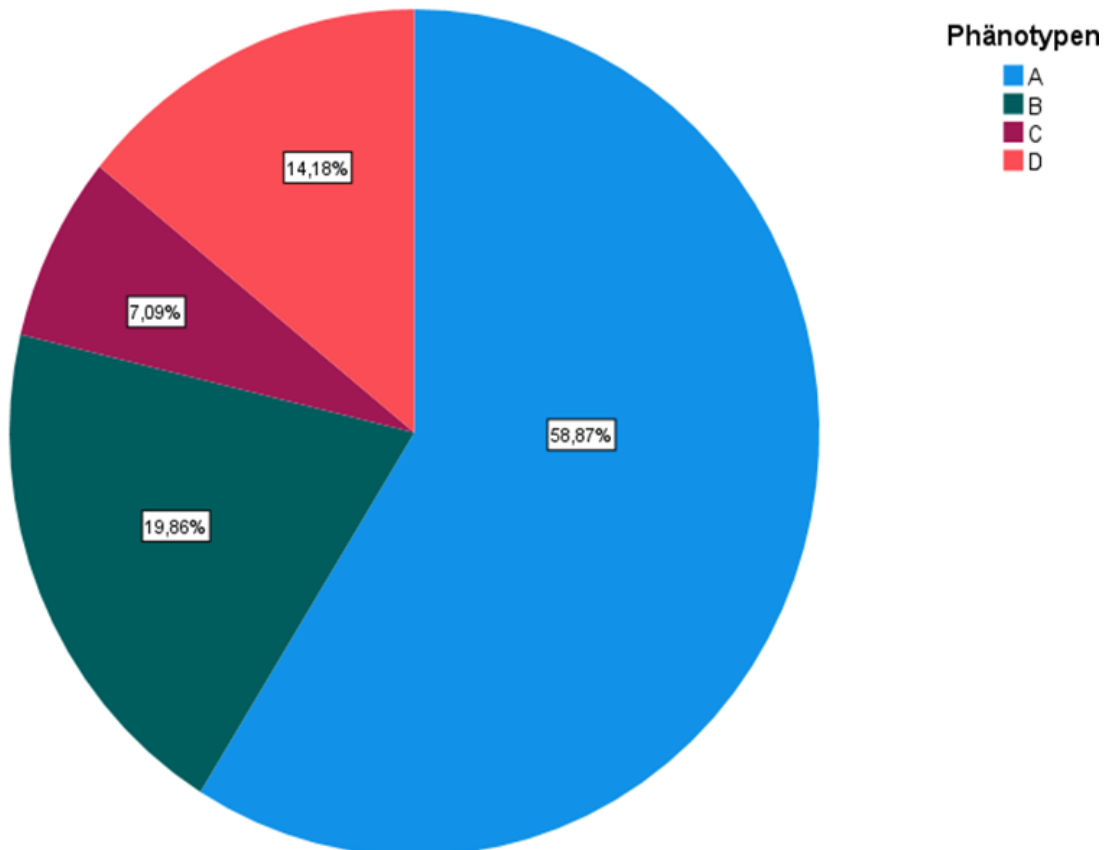
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Einführung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Datenanalyse des Gesamtkollektivs der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen sowie das Verhältnis der einzelnen Parameter innerhalb der vier unterschiedlichen Phänotypen des PCOS dargestellt. Folgende Parameter werden näher betrachtet: Alter, Gewicht, BMI, HOMA-IR, Insulin nach 60 sowie nach 120 Minuten und AMH. Zudem wird die Abhängigkeit des Eintritts einer Schwangerschaft vom PCOS-Phänotyp gezeigt. Insgesamt konnten 141 Patientinnen in diese Evaluation eingeschlossen werden.

Abbildung 2 zeigt schematisch, wie sich alle PCOS-Patientinnen in die Phänotypgruppen einteilen ließen. Die größte Gruppe ist mit  $n = 83$  (58,87 %) die Gruppe A des PCOS-Phänotyps.



**Abbildung 2:** Verteilung der PCOS-Patientinnen innerhalb der Phänotypgruppen

Die Verteilung der Patientinnen wird noch tabellarisch vorgestellt:

**Tabelle 4:** Verteilung der Patientinnen abhängig vom PCOS-Phänotyp

|                | gesamt | Phänotyp A | Phänotyp B | Phänotyp C | Phänotyp D |
|----------------|--------|------------|------------|------------|------------|
| <b>n</b>       | 141    | 83         | 28         | 10         | 20         |
| <b>Prozent</b> | 100 %  | 58,7 %     | 19,86 %    | 7,09 %     | 14,18 %    |

#### 4.1.2 Altersverteilung

Im Folgenden wird die Verteilung der Patientinnen nach Alter vorgestellt:

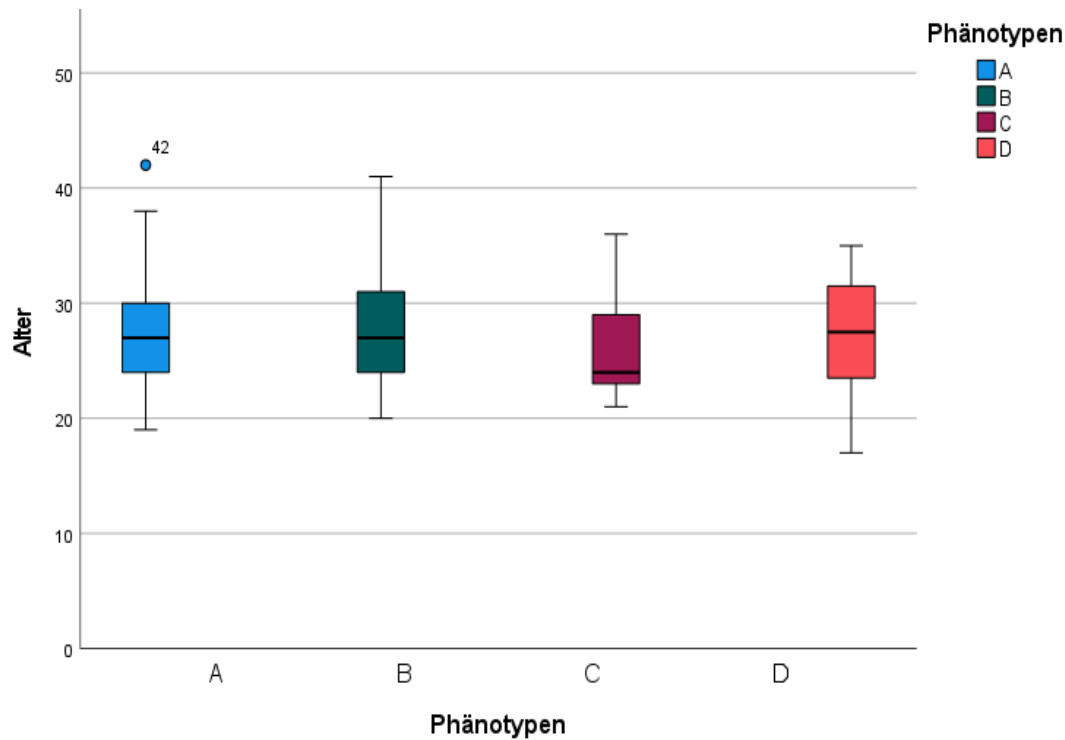
Bei allen Patientinnen ( $n = 141$ ) war das Alter ersichtlich, und der Median lag bei 27 Jahren. Die jüngste Patientin war 17 Jahre alt, die älteste 42 Jahre.

Innerhalb der Phänotypen zeigt sich eine homogene Verteilung des Alters. Der mediane Altersdurchschnitt betrug bei Gruppe A 27 Jahre, bei Gruppe B 27,93 Jahre, Gruppe C 26 Jahre und bei Gruppe D 27,60 Jahre, was auch mit einem Kruskal-Wallis-Test bestätigt werden konnte. Somit zeigt sich, dass zwischen den Gruppen keine signifikante Differenz in Bezug auf das Alter besteht ( $p = 0,701$ ).

**Tabelle 5:** Deskriptive Statistik des Alters in Jahren im Gesamtkollektiv.

|              | gesamt | Phänotyp A | Phänotyp B | Phänotyp C | Phänotyp D |
|--------------|--------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Alter</b> |        |            |            |            |            |
| – Median     | 27     | 27         | 27,93      | 26         | 27,60      |
| – Minimum    | 17     | 19         | 20         | 21         | 17         |
| – Maximum    | 42     | 42         | 41         | 36         | 35         |

Die graphische Darstellung der Altersverteilung in verschiedenen Phänotypen ist als Box-plot-Diagramm in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3:** Altersverteilung der Patientinnen in Jahren abhängig vom Phänotyp

#### 4.1.3 Gewicht und Body-Mass-Index

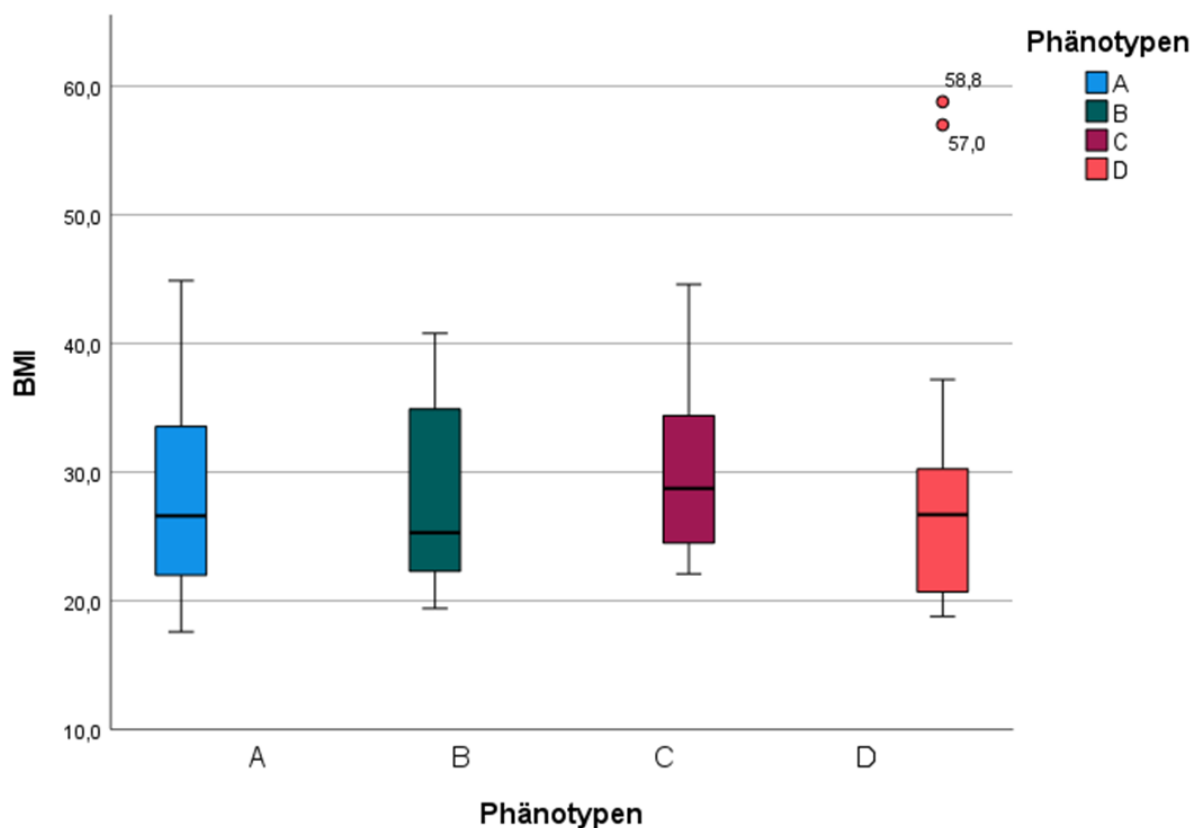
Das Gewicht und der BMI zeigten eine große Varianz. Das Gewicht aller Frauen lag im Median bei 72,35 kg (Minimum 44 kg, Maximum 170 kg). Der Body-Mass-Index lag im Gesamtkollektiv im Median bei 26,4 kg/m<sup>2</sup> (Minimum 17,6 kg/m<sup>2</sup>, Maximum 58,8 kg/m<sup>2</sup>). Bei 56,8 % (n = 61) der Patientinnen des Gesamtkollektivs lag der BMI-Wert über dem Normbereich (>25 kg/m<sup>2</sup>). Nach WHO-Klassifikation übergewichtig waren 15,6 % (n = 22) aller Patientinnen. Adipositas I wiesen 15,6 % (n = 22) der Patientinnen auf. 10,6 % (n = 15) aller Patientinnen hatten Adipositas II und 9,2 % (n = 13) Adipositas III.

Aus Tabelle 6 wird ersichtlich, dass zwischen den Phänotypgruppen keine großen Unterschiede beim Gewicht ( $p = 0,701$ ) und beim BMI ( $p = 0,684$ ) vorliegen.

**Tabelle 6:** Deskriptive Statistik des Gewichts und des BMI abhängig vom Phänotyp.

|                      | gesamt | Phänotyp<br>A | Phänotyp<br>B | Phänotyp<br>C | Phänotyp<br>D |
|----------------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Gewicht (kg)</b>  |        |               |               |               |               |
| – Median             | 72     | 73            | 70            | 80            | 76            |
| – Minimum            | 44     | 44            | 48            | 56            | 48            |
| – Maximum            | 170    | 170           | 120           | 133           | 167           |
| – Standardabweichung | 24,48  | 23,54         | 21,10         | 22,38         | 35,20         |
| <b>BMI</b>           |        |               |               |               |               |
| – Median             | 26,4   | 26,60         | 25,30         | 28,75         | 26,70         |
| – Minimum            | 17,6   | 17,60         | 19,40         | 22,10         | 18,80         |
| – Maximum            | 58,8   | 44,90         | 40,80         | 44,60         | 58,80         |
| – Standardabweichung | 7,87   | 7,29          | 7,31          | 7,24          | 11,19         |

Zur weiteren Visualisierung dient das Box-plot-Diagramm (Abbildung 4), dass die Verteilung des BMI in den vier Phänotypgruppen darstellt.

**Abbildung 4:** Verteilung des BMI in PCOS-Phänotypen.

#### 4.1.4 Anti-Müller-Hormon

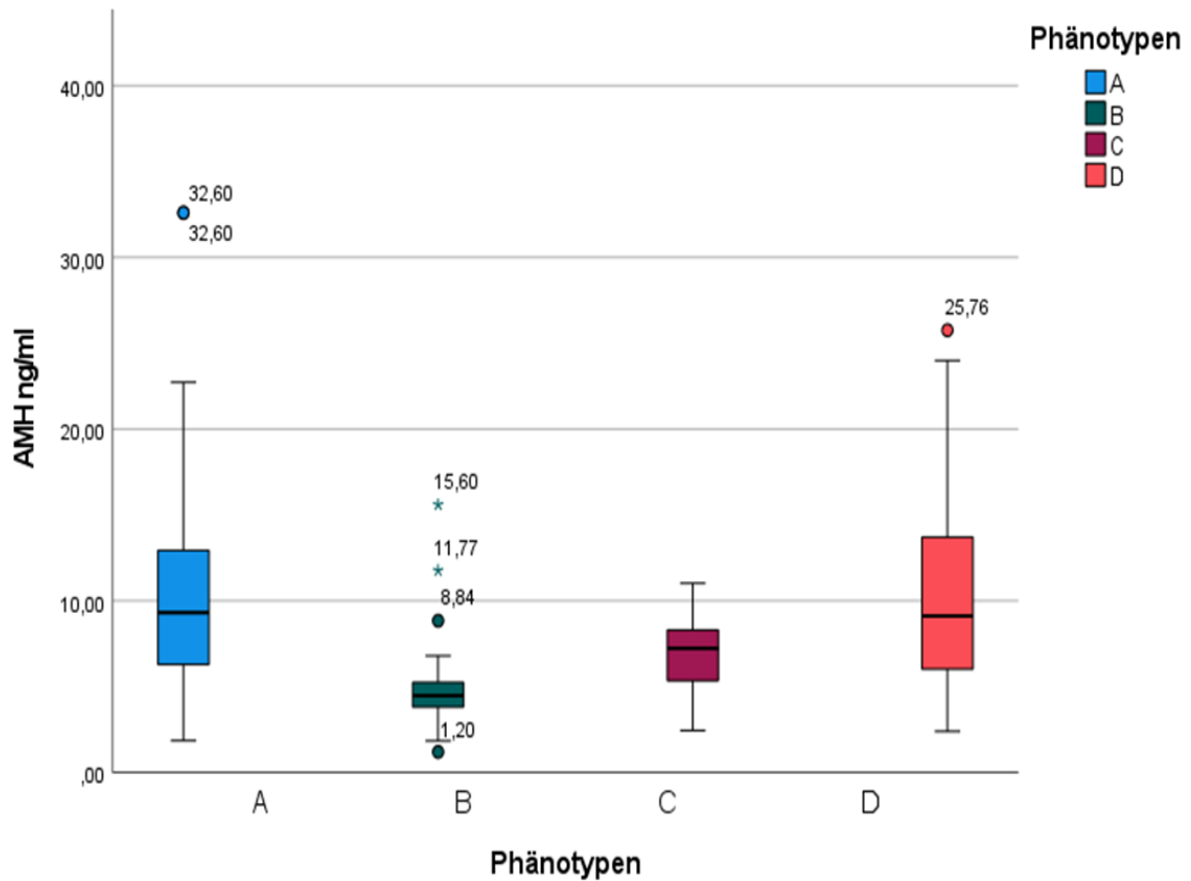
Der Median des Anti-Müller-Hormons lag bei den untersuchten 133 Patientinnen bei 7,87 ng/ml (Minimum-1,2 ng/ml, Maximum-32,6 ng/ml).

Aus Tabelle 7 wird ersichtlich, dass der Median des Phänotyps B im Vergleich zu den anderen Phänotypen deutlich niedriger war. Es ergab sich eine signifikante Differenz zwischen der Gruppe B und D ( $p < 0,001$ ) sowie zwischen der Gruppe B und A ( $p < 0,001$ ). Die Signifikanz zwischen der Gruppe B und C lag bei  $p = 0,156$ .

**Tabelle 7:** Deskriptive Statistik des AMH abhängig vom Phänotyp.

|                      | gesamt | Phänotyp<br>A | Phänotyp<br>B | Phänotyp<br>C | Phänotyp<br>D |
|----------------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>AMH [ng/ml]</b>   |        |               |               |               |               |
| – Median             | 7,87   | 9,31          | 4,48          | 7,23          | 9,12          |
| – Minimum            | 1,2    | 1,86          | 1,20          | 2,45          | 2,40          |
| – Maximum            | 32,6   | 32,60         | 15,60         | 11,02         | 26,76         |
| – Standardabweichung | 5,91   | 6,19          | 2,85          | 2,89          | 6,27          |

In Abbildung 5 wird die Verteilung des AMH unter Berücksichtigung des Medianen in PCOS-Phänotypen mittels Box-Plot-Diagramm dargestellt. An dieser Stelle wird es ebenfalls deutlich, dass die Patientinnen des Phänotyps B die niedrigsten AMH-Werte aufweisen.



**Abbildung 5:** Der Median des AMH in allen vier Phänotypgruppen.

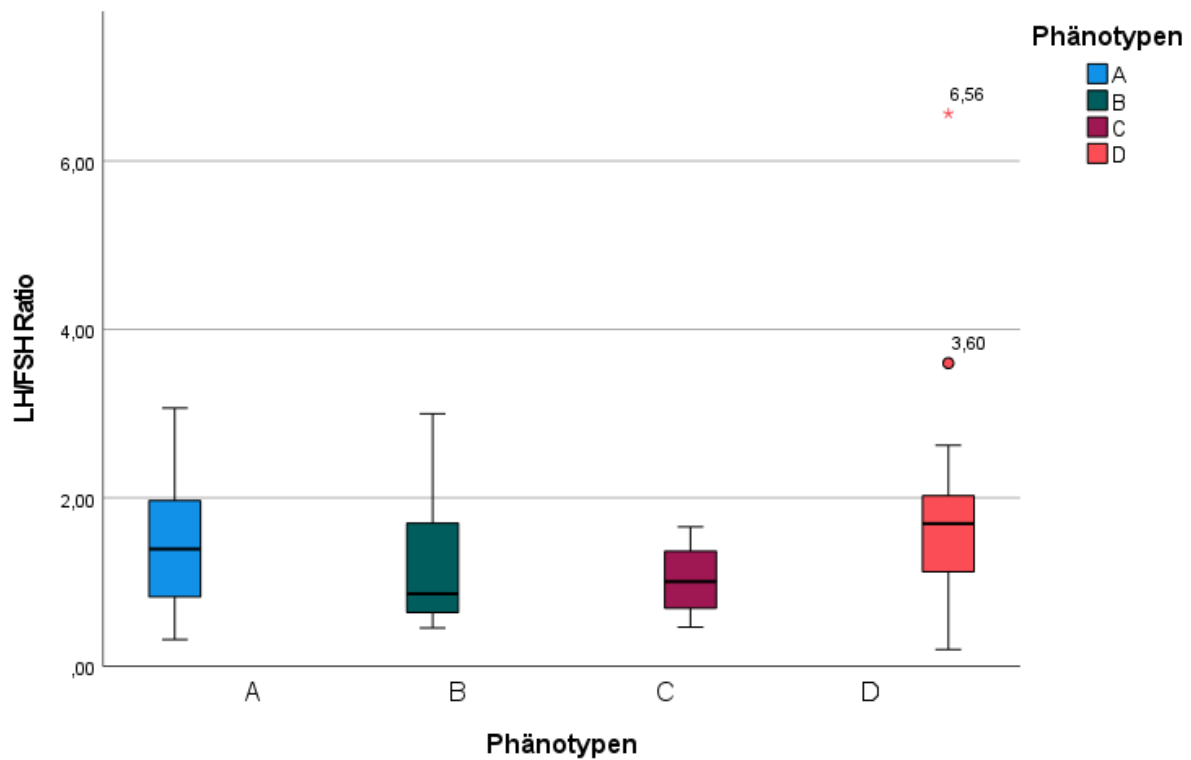
#### 4.1.5 LH/FSH-Verhältnis

Bei der Verteilung des LH/FSH-Verhältnisses betrug der Median 1,33 (Minimum 0,2, Maximum 6,6). Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen LH/FSH-Verhältnis und einem der Phänotypen gefunden ( $p = 0,067$ ).

**Tabelle 8:** Deskriptive Statistik des LH/FSH Verhältnisses abhängig vom Phänotyp

|                          | gesamt | Phänotyp<br>A | Phänotyp<br>B | Phänotyp<br>C | Phänotyp<br>D |
|--------------------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>LH/FSH-Verhältnis</b> |        |               |               |               |               |
| – Median                 | 1,33   | 1,39          | 0,86          | 1,01          | 1,70          |
| – Minimum                | 0,20   | 0,32          | 0,46          | 0,46          | 0,20          |
| – Maximum                | 6,56   | 3,07          | 3,0           | 1,66          | 6,56          |
| – Standardabweichung     | 0,89   | 0,78          | 0,78          | 0,45          | 1,36          |

Zur weiteren Visualisierung ist das LH/FSH-Verhältnis in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6:** Verteilung der LH/FSH-Verhältnisse.

#### 4.1.6 Insulinresistenz

Die Ergebnisse der Insulinresistenz werden mittels HOMA-IR sowie Messungen des Insulins während des OGGT nüchtern, nach 60 sowie nach 120 Minuten angezeigt.

##### 4.1.6.1 HOMA-IR

Der Mittelwert des HOMA-IR lag beim Gesamtkollektiv mit 2,32 im Bereich der herabgesetzten Insulinempfindlichkeit. Die Verteilung von HOMA-IR ist über die Kategorien der Phänotypen identisch und entspricht einem p-Wert von 0,579.

**Tabelle 9:** Deskriptive Statistik des HOMA-IR im Gesamtkollektiv.

|                      | gesamt | Phänotyp<br>A | Phänotyp<br>B | Phänotyp<br>C | Phänotyp<br>D |
|----------------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>HOMA-IR</b>       |        |               |               |               |               |
| – Median             | 1,78   | 1,93          | 1,79          | 2,12          | 1,37          |
| – Minimum            | 0,31   | 0,31          | 0,44          | 0,78          | 0,32          |
| – Maximum            | 10,20  | 10,20         | 9,28          | 3,10          | 7,14          |
| – Standardabweichung | 1,92   | 1,92          | 2,31          | 0,74          | 1,76          |

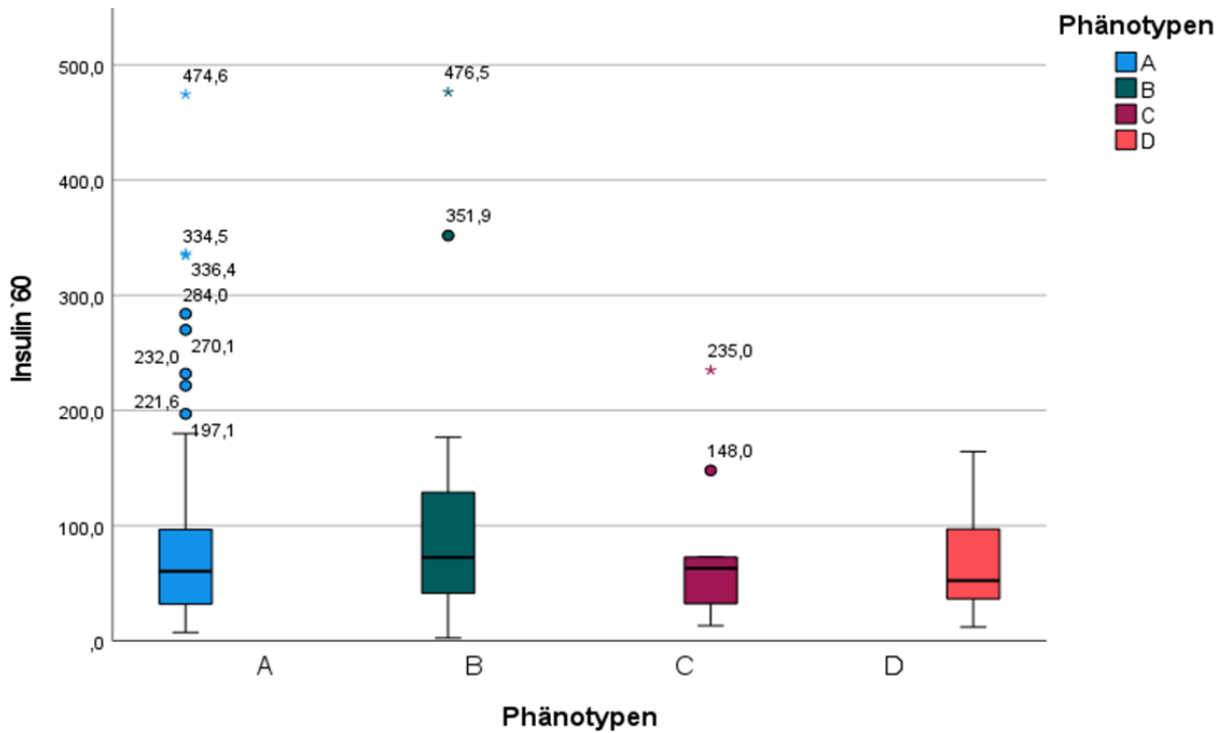
#### 4.1.6.2 Insulin nüchtern, nach 60 und nach 120 Minuten

Der Median der Insulinwerte nüchtern lag bei 7,8 (mIU/l). Nach 60 Minuten betrug der Median des Insulinwertes 62,60 (mIU/l) und nach 120 Minuten 35,70 (mIU/l).

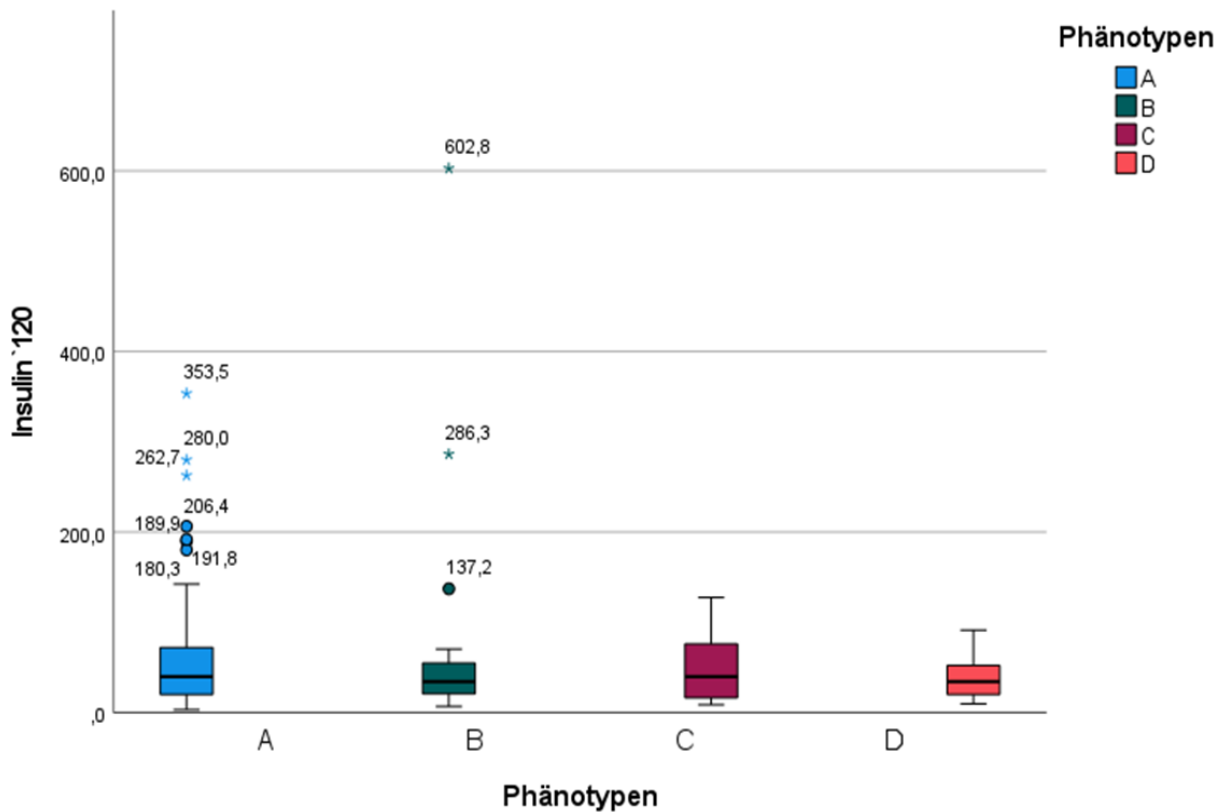
**Tabelle 10:** Statistik der Insulindynamik während des OGGT mit 75 g Glukoselösung abhängig vom PCOS-Phänotyp

|                                 | gesamt | Phänotyp<br>A | Phänotyp<br>B | Phänotyp<br>C | Phänotyp<br>D |
|---------------------------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Insulin nü [mIU/l]</b>       |        |               |               |               |               |
| – Median                        | 7,8    | 8,45          | 7,0           | 10,45         | 5,9           |
| – Minimum                       | 1,8    | 2,5           | 2,3           | 3,4           | 1,8           |
| – Maximum                       | 47,6   | 41,3          | 47,6          | 15,1          | 23,7          |
| – Standardabweichung            | 8,29   | 8,46          | 10,01         | 3,84          | 6,20          |
| <b>Insulin `60 Min [mIU/l]</b>  |        |               |               |               |               |
| – Median                        | 62,60  | 60,55         | 72,35         | 63,15         | 52,40         |
| – Minimum                       | 2,6    | 7,4           | 2,6           | 13,2          | 12,0          |
| – Maximum                       | 476,5  | 474,6         | 476,5         | 235           | 164,4         |
| – Standardabweichung            | 82,76  | 84,42         | 100,97        | 66,03         | 46,25         |
| <b>Insulin `120 Min [mIU/l]</b> |        |               |               |               |               |
| – Median                        | 35,70  | 40,1          | 34,40         | 39,95         | 34,50         |
| – Minimum                       | 3,2    | 3,2           | 7,0           | 8,9           | 9,7           |
| – Maximum                       | 602,8  | 353,5         | 602,8         | 127,6         | 91,4          |
| – Standardabweichung            | 75,15  | 67,03         | 118,02        | 38,43         | 24,83         |

Zwischen allen vier PCOS-Phänotypen besteht kein signifikanter Unterschied in Bezug auf alle erhobenen Insulinwerte ( $\sim$ 60 Minuten  $p = 0,521$ ;  $\sim$ 120 Minuten  $p = 0,938$ ). Die Verteilung des Insulins nach 60 und nach 120 Minuten wird graphisch mittels Box-Plot-Diagramm dargestellt.



**Abbildung 7:** Verteilung des Insulins (mIU/l) nach 60 Minuten innerhalb der PCOS-Phänotypen.



**Abbildung 8:** Verteilung des Insulins (mIU/l) nach 120 Minuten innerhalb der PCOS-Phänotypen.

In der folgenden Tabelle 11 wird der Gruppenvergleich der untersuchten Variablen zwischen den PCOS-Phänotypen zusammengefasst. Alle statistisch hoch signifikanten Korrelationen sind grün markiert.

**Tabelle 11:** Gruppenvergleich zwischen den PCOS-Phänotypen.

| Testvariable           | n      | Phänotyp A |    | Phänotyp B |    | Phänotyp C |    | Phänotyp D |    | p-Wert |
|------------------------|--------|------------|----|------------|----|------------|----|------------|----|--------|
|                        | gesamt | Median     | n  | Median     | n  | Median     | n  | Median     | n  |        |
| BMI                    | 141    | 26,66      | 83 | 25,30      | 28 | 28,75      | 10 | 26,70      | 20 | 0,684  |
| AMH                    | 133    | 9,31**     | 77 | 4,48**/**  | 28 | 7,23       | 8  | 9,12**     | 20 | <0,001 |
| LH/FSH-Verhältnis      | 137    | 1,39       | 81 | 0,96       | 28 | 1,01       | 9  | 1,70       | 19 | 0,067  |
| HOMA-IR                | 140    | 1,93       | 82 | 1,79       | 28 | 2,12       | 10 | 1,37       | 20 | 0,579  |
| Insulin <sub>60</sub>  | 135    | 60,55      | 78 | 72,35      | 28 | 63,15      | 10 | 52,40      | 19 | 0,521  |
| Insulin <sub>120</sub> | 134    | 40,10      | 77 | 34,40      | 28 | 39,95      | 10 | 34,50      | 19 | 0,938  |

## 4.2 Korrelationen

In unserer Analyse zeigten sich folgende statistisch signifikante Korrelationen:

- Signifikant negative Korrelation zwischen dem BMI und dem AMH mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,227$ , ( $p = 0,009$ ). Es handelt sich um eine umgekehrte Beziehung zwischen diesen beiden Variablen. Bei steigenden BMI-Werten wird der AMH-Spiegel fallen (und umgekehrt). Patientinnen mit hohem BMI haben einen niedrigeren AMH.
- Signifikant positive Korrelation zwischen dem AMH und dem Androstendionspiegel mit einem  $r = 0,592$  ( $p < 0,001$ ). Bei steigendem AMH-Spiegel wird der Androstendionspiegel auch steigen (und umgekehrt). Patientinnen mit einem hohem AMH haben häufiger ein erhöhtes Androstendion.
- Signifikant positive Korrelation zwischen dem LH/FSH-Verhältnis und Testosteron mit einem  $r = 0,317$  ( $p < 0,001$ ) sowie mit Androstendion mit einem  $r = 0,400$  ( $p = 0,005$ ). Das LH/FSH-Verhältnis übt demnach eine stimulierende Wirkung auf den Androstendion- und Testosteronspiegel aus. Patientinnen mit einem LH/FSH Verhältnis von über 1 haben häufiger eine Hyperandrogenämie.
- Signifikant positive Korrelation zwischen dem HOMA-IR und dem BMI mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,565$  gefunden ( $p < 0,001$ ). Dies bedeutet, dass bei steigendem BMI eine Verschlechterung des HOMA-IR zu erwarten ist.

- Zum AMH zeigt der HOMA-IR eine statistisch signifikante negative Korrelation mit  $r = -0,190$  ( $p = 0,029$ ). Dies bedeutet, dass bei zunehmender Insulinresistenz der AMH-Spiegel fallen wird. Patientinnen mit hohem AMH-Spiegel haben seltener eine Insulinresistenz.
- Statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem HOMA-IR und dem Insulinwert nach 60 Minuten mit  $r = 0,760$  ( $p < 0,001$ ) sowie nach 120 Minuten mit  $r = 0,713$  ( $p < 0,001$ ). Eine Steigerung des Insulinspiegels nach 60 Minuten sowie nach 120 Minuten geht mit einer entsprechenden Steigerung des HOMA-IR einher.
- Es zeigte sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen BMI und Insulinwerten nach 60 Minuten mit  $r = 0,268$  ( $p = 0,002$ ) und nach 120 Minuten mit  $r = 0,241$  ( $p = 0,005$ ). Wenn der BMI steigt, neigen folglich auch die Insulinwerte dazu, nach 60 Minuten sowie nach 120 Minuten zu steigen (und umgekehrt).

Die oben genannten Korrelationen werden in der Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12:** Korrelationen der untersuchten Variablen.

|                     |                     | <b>Korrelationen</b> |              |            |            |             |              |                   |                     |           |
|---------------------|---------------------|----------------------|--------------|------------|------------|-------------|--------------|-------------------|---------------------|-----------|
|                     |                     | BMI                  | LH/FSH Ratio | Homa Index | Insulin `0 | Insulin `60 | Insulin `120 | Testosteron ng/dl | Androstendion ng/ml | AMH ng/ml |
| BMI                 | Pearson-Korrelation | 1                    | -,078        | ,565 **    | ,519 **    | ,268 **     | ,241 **      | ,029              | -,192               | -,227 **  |
|                     | Sig. (2-seitig)     |                      | ,365         | <,001      | <,001      | ,002        | ,005         | ,738              | ,172                | ,009      |
|                     | N                   | 141                  | 137          | 140        | 140        | 135         | 134          | 138               | 52                  | 133       |
| LH/FSH Ratio        | Pearson-Korrelation | -,078                | 1            | -,125      | -,136      | -,106       | -,040        | ,317 **           | ,400 **             | ,147      |
|                     | Sig. (2-seitig)     | ,365                 |              | ,147       | ,114       | ,229        | ,649         | <,001             | ,005                | ,097      |
|                     | N                   | 137                  | 137          | 136        | 136        | 131         | 130          | 135               | 48                  | 129       |
| Homa Index          | Pearson-Korrelation | ,565 **              | -,125        | 1          | ,982 **    | ,760 **     | ,713 **      | ,049              | -,048               | -,190 *   |
|                     | Sig. (2-seitig)     | <,001                | ,147         |            | <,001      | <,001       | <,001        | ,573              | ,734                | ,029      |
|                     | N                   | 140                  | 136          | 140        | 139        | 134         | 133          | 137               | 52                  | 133       |
| Insulin `0          | Pearson-Korrelation | ,519 **              | -,136        | ,982 **    | 1          | ,807 **     | ,773 **      | ,028              | -,016               | -,167     |
|                     | Sig. (2-seitig)     | <,001                | ,114         | <,001      |            | <,001       | <,001        | ,741              | ,908                | ,055      |
|                     | N                   | 140                  | 136          | 139        | 140        | 134         | 133          | 137               | 52                  | 132       |
| Insulin `60         | Pearson-Korrelation | ,268 **              | -,106        | ,760 **    | ,807 **    | 1           | ,771 **      | ,032              | ,033                | -,123     |
|                     | Sig. (2-seitig)     | ,002                 | ,229         | <,001      | <,001      |             | <,001        | ,716              | ,817                | ,167      |
|                     | N                   | 135                  | 131          | 134        | 134        | 135         | 134          | 132               | 51                  | 127       |
| Insulin `120        | Pearson-Korrelation | ,241 **              | -,040        | ,713 **    | ,773 **    | ,771 **     | 1            | ,010              | ,133                | -,066     |
|                     | Sig. (2-seitig)     | ,005                 | ,649         | <,001      | <,001      | <,001       |              | ,912              | ,351                | ,464      |
|                     | N                   | 134                  | 130          | 133        | 133        | 134         | 134          | 131               | 51                  | 126       |
| Testosteron ng/dl   | Pearson-Korrelation | ,029                 | ,317 **      | ,049       | ,028       | ,032        | ,010         | 1                 | ,661 **             | ,538 **   |
|                     | Sig. (2-seitig)     | ,738                 | <,001        | ,573       | ,741       | ,716        | ,912         |                   | <,001               | <,001     |
|                     | N                   | 138                  | 135          | 137        | 137        | 132         | 131          | 138               | 50                  | 130       |
| Androstendion ng/ml | Pearson-Korrelation | -,192                | ,400 **      | -,048      | -,016      | ,033        | ,133         | ,661 **           | 1                   | ,592 **   |
|                     | Sig. (2-seitig)     | ,172                 | ,005         | ,734       | ,908       | ,817        | ,351         | <,001             |                     | <,001     |
|                     | N                   | 52                   | 48           | 52         | 52         | 51          | 51           | 50                | 52                  | 50        |
| AMH ng/ml           | Pearson-Korrelation | -,227 **             | ,147         | -,190 *    | -,167      | -,123       | -,066        | ,538 **           | ,592 **             | 1         |
|                     | Sig. (2-seitig)     | ,009                 | ,097         | ,029       | ,055       | ,167        | ,464         | <,001             | <,001               |           |
|                     | N                   | 133                  | 129          | 133        | 132        | 127         | 126          | 130               | 50                  | 133       |

\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

### 4.3 Schwangerschaft

Im Folgenden soll untersucht werden, ob das Vorhandensein eines PCOS-Phänotyps einen Zusammenhang mit dem Eintritt einer Schwangerschaft hat. Hierzu wird zu den statistischen Berechnungen nur das Kollektiv der Patientinnen betrachtet, bei denen ein Kinderwunsch besteht. Insgesamt bestand bei 42 Patientinnen ein Kinderwunsch. Aus dem Gesamtkollektiv der Patientinnen mit Kinderwunsch wurden 24 Patientinnen (57,1 %) schwanger, bei 18 Patientinnen (42,9 %) ist bis dato keine Schwangerschaft eingetreten. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich, dass keine Korrelation zwischen dem Phänotyp und dem Eintritt einer Schwangerschaft besteht ( $p = 0,457$  nach Pearson-Chi-Quadrat).

**Tabelle 13:** Absolute und relative Häufigkeiten des Eintritts einer Schwangerschaft in Abhängigkeit vom PCOS-Phänotyp

|                             | gesamt | Phänotyp<br>A | Phänotyp<br>B | Phänotyp<br>C | Phänotyp<br>D |
|-----------------------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Kinderwunsch</b>         | 42     | 19            | 10            | 1             | 12            |
| <b>pos. Schwangerschaft</b> | 32     | 15            | 8             | 1             | 8             |
| <b>Prozent</b>              | 76,29% | 78,9 %        | 80 %          | 100 %         | 66,7 %        |

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie eine Frauenkohorte mit einem nach den Rotterdam-Kriterien diagnostizierten PCOS untersucht. Dabei wurden die Frauen in vier PCOS-Phänotypgruppen aufgeteilt und miteinander verglichen.

Die Studie sollte untersuchen, ob sich die Phänotypgruppen untereinander unterscheiden. Folgende Parameter wurden näher betrachtet und miteinander verglichen: Alter, BMI, HOMA-Index, Insulindynamik während eines OGGT mit 75 g Glukose, AMH sowie Prävalenz der Phänotypgruppen.

Außerdem wurden die Korrelationen in der gesamten Population unserer Patientinnen eingehend untersucht, um die Verbindungen zwischen unterschiedlichen Variablen wie Alter, Gewicht, Hormonparameter und Insulinparameter zu erforschen.

Des Weiteren wurde untersucht, ob die Zugehörigkeit zu einer der vier Phänotypgruppen einen Einfluss auf den Eintritt einer Schwangerschaft haben könnte.

### 5.1 Gruppenvergleich

Zunächst wird auf den Vergleich der vier Phänotypgruppen (Phänotyp A: HA + OD + MPCO; Phänotyp B: HA + OD; Phänotyp C: HA + MPCO; Phänotyp D: OD + MPCO) des nach den Rotterdam-Kriterien diagnostizierten PCOS eingegangen werden.

### 5.2 Prozentuale Verteilung der Phänotypgruppen

In unserer Studie zeigte sich, dass die größte Anzahl der PCOS-Patientinnen alle drei Symptome der Rotterdam-Kriterien aufweisen und somit zum Phänotyp A (59 %) gehören. Gruppe B ist mit 19,86 % die zweitgrößte Gruppe unseres Kollektivs. Die Prävalenz des „klassischen“ PCOS (Phänotyp A und B) liegt in unserem Kollektiv bei 78,56 %. Gruppe C und D des PCOS-Phänotyps stellen die kleinsten Gruppen in unserer Kohorte dar (jeweils 7,09 und 14,18 %).

In der Fachliteratur finden sich heterogene Ergebnisse in Bezug auf die Prävalenzen der Phänotypgruppen des PCOS: Guastella et al. beschreiben den Phänotyp A als den häufigsten und denjenigen mit der schwierigsten klinischen Ausprägung (Guastella et al., 2010). Auch viele andere Studien fanden wie wir heraus, dass Phänotyp A die höchste Prävalenz hat (Carmina und Lobo, 2022; Wiweko et. al., 2018; Eralp et al., 2023). Eine iranische Studie mit 85 Probandinnen zeigt zur Prävalenz des Phänotyps A jedoch kontroverse Ergebnisse. In dieser Studie hat der Phänotyp A mit 12,9 % die niedrigste Prävalenz und der Phänotyp C mit 49,9 % die höchste (Tehrani et al., 2014).

Panidis et al. führten eine Studie an 1.212 Patientinnen mit PCOS durch und stellten folgende Verteilung der Phänotypgruppen fest: Phänotyp A mit einem Anteil von 48,2 %, Phänotyp B mit 30,7 %, Phänotyp C mit 9,7 % und Phänotyp D mit 11,4 % (Panidis et al., 2012). Die Ergebnisse unserer Studie ähneln den Ergebnissen von Panidis et al. sehr. Die Ergebnisse von Panidis et al. und unsere Ergebnisse deuten demnach darauf hin, dass der Phänotyp B die zweitgrößte Phänotypgruppe ist. Im Gegensatz dazu zeigt die Studie von Gupta et al., dass die Phänotypgruppe B die kleinste Gruppe darstellt (Gupta et al., 2019). Die Phänotypgruppe B ist als hyperandrogenämischer Phänotyp bekannt. Gupta et al. vermuten, dass die niedrige Verbreitung der Hyperandrogenämie bei asiatischen Frauen für die niedrige Prävalenz der Gruppe B in der von ihm untersuchten Population verantwortlich ist (Gupta et al., 2019).

Phänotypgruppe C und D sind die „neuen“ Gruppen, die erst 2003 nach der Einführung der neuen Rotterdam-Kriterien entstanden sind. Es heißt, dass diese Patientinnen nach der alten NIH-Klassifikation die Diagnose des PCOS nicht bekommen hätten. Die Patientinnen mit Phänotyp C haben eine normale ovarielle Funktion. Bei einem Drittel unserer Patientinnen ( $n = 42$ , 29,79 %) bestand ein unerfüllter Kinderwunsch, wobei 41 Patientinnen eine ovarielle Dysfunktion aufwiesen. Die zugrundeliegende Problematik bei PCOS-Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch besteht in unregelmäßigen Zyklen, was dazu führt, dass diese Patientinnen ein Kinderwunschzentrum aufsuchen. Somit lässt sich erklären, dass die Phänotypgruppe C, die nicht von unregelmäßigen Zyklen betroffen ist, vergleichsweise kleiner ist.

In einer von Lizneva et al. (2016) veröffentlichten großen Metaanalyse zur Prävalenz der PCOS-Phänotypen in selektionierten sowie unselektionierten Populationen zeigt sich, dass die Prävalenz des Phänotyps A in einer selektionierten Population signifikant höher als in einer unselektionierten ist (50 versus 19 %). Phänotypen B und C zeigen dagegen signifikant höhere Prävalenzen in unselektionierten als in selektionierten Populationen, wobei die Verteilung des Phänotyps D in beiden Populationen keinen großen Unterschied aufweist.

Die Prävalenzen der Phänotypgruppen sind laut Studien ziemlich heterogen. Insgesamt zeigen die Studien mit Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen, dass etwa die Hälfte der PCOS-Patientinnen zum Phänotyp A und zwei Drittel zum „klassischen PCOS“ gehören. Die Verteilung des Phänotyps A, B und C ist damit ziemlich homogen.

### **5.3 Alter**

Das Mittlere Alter der Patientinnen liegt bei 27 Jahren. Es zeigt sich eine homogene Verteilung des Alters innerhalb der verschiedenen Phänotypgruppen ( $p = 0,701$ ). Andere Autoren finden ebenfalls keine Unterschiede in verschiedenen PCOS-Phänotypgruppen in Bezug auf das Alter (Guastella et al., 2010; Wiweko et al., 2018; Carmina und Lobo, 2022; Gupta et al., 2019).

## 5.4 BMI

Der Median des BMI lag in unserem Patientenkollektiv bei 26,4. Innerhalb der Phänotypgruppen zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf den BMI ( $p = 0,684$ ). Gemäß der Klassifikation der WHO (Weltgesundheitsorganisation) ist der mediane BMI unseres Kollektivs als auffällig hoch einzuordnen.

Mehr als die Hälfte unserer Patientinnen war übergewichtig oder adipös (56,8 %). Laut Fachliteratur haben 38 bis 88 % der Frauen mit PCOS Übergewicht oder Adipositas (Barber et al., 2006). Unsere Ergebnisse werden durch die Studie von Lefebvre et al. mit einem ermittelten BMI von 27 in seiner untersuchten PCOS-Population bestätigt (Lefebvre et al., 2017).

Hinsichtlich der Verteilung des BMI innerhalb von vier Gruppen findet man kontroverse Ergebnisse. Manche Autoren finden eine unterschiedliche Verteilung des BMI innerhalb der Phänotypgruppen. In den meisten Studien zeigt sich, dass die Phänotypgruppen A und B höhere BMI-Werte im Vergleich zu den Gruppen C und D aufweisen (Lizneva, 2016; Guastella et al., 2010; Carmina und Lobo, 2022).

Viele Autoren finden dagegen keine Relation zwischen den Phänotypgruppen und dem BMI (Wiweko et al., 2018; Romualdi et al., 2016; Fruzzetti et al., 2009; Panidis et al., 2012; Moran et al., 2015). Romualdi et al. sehen die homogene Verteilung des BMI innerhalb der Phänotypgruppen für die Interpretation der Daten als vorteilhaft, wodurch die Ausprägung eines Phänotyps durch den BMI nicht beeinflusst wird (Romualdi et al., 2016). Eine an der deutschen Population durchgeführte Studie mit 313 PCOS-Probandinnen zeigt ebenso keinen Unterschied unter den verschiedenen Phänotypgruppen. In dieser Studie wurden die Patientinnen in die Subtypen A bis J nach AES-Klassifikation eingeteilt (American Endocrine Society-Klassifikation) (Cupisti et al., 2011).

## 5.5 HOMA-IR und Insulin

In unserer Studie zeigt sich, dass der Mittelwert des HOMA-IR im Gesamtkollektiv erhöht ist und mit 2,32 im Bereich der herabgesetzten Insulinsensitivität liegt (der Median mit 1,78 befindet sich im Normbereich). In unserer Kohorte konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede des HOMA-IR innerhalb der Phänotypgruppen feststellen, obwohl der Medianwert in der Phänotypgruppe D mit 1,37 am niedrigsten war ( $p = 0,579$ ).

Passend zu unseren Ergebnissen konnten Panidis et al. und Wiweko et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede des HOMA-IR innerhalb der Phänotypgruppen feststellen. Die beiden Studien wiesen eine homologe Verteilung des BMI in vier Gruppen auf (Panidis et al., 2012; Wiweko B et al., 2018). Eine japanische Studie zeigt ebenso eine homologe Verteilung des HOMA-IR innerhalb der Phänotypgruppen, was die niedrige Diversität in dieser Population

widerspiegelt (Baba et al., 2023). Gupta et al. fanden in ihrer Population eine homologe Verteilung des HOMA-IR bei einer heterologen Verteilung des BMI in vier Phänotypgruppen (Gupta et al., 2019).

Die Mediane des Insulins nach 60 Minuten sowie nach 120 Minuten liegen im Gesamtkollektiv mit 62,60 und 35,70 im unauffälligen Bereich. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der vier Phänotypgruppen. Durch Ausreißer mit besonders hohen Insulinwerten von 476,5 nach 60 Minuten und 602,8 nach 120 Minuten verlagert sich der Mittelwert entsprechend auf 85,50 und 59,0, was in den auffälligen Bereich fällt. Die Studie von Kulshreshtha et al. vergleicht die Insulindynamik bei PCOS-Frauen mit gesunden schlanken Frauen der indischen Bevölkerung. Die Ergebnisse zeigen, dass die Insulinreaktion bei PCOS-Frauen zum Vergleich mit der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt ist. Erstaunlicherweise hat Adipositas keine Auswirkung auf die Insulinwerte nüchtern sowie die Insulindynamik nach 60 Minuten und nach 120 Minuten, solange ein normaler Glukosestoffwechsel vorliegt (Kulshreshtha et al., 2008).

Stepito et al. zeigten mit dem Clamp-Test, dass PCOS-Frauen insgesamt häufiger an Insulinresistenz leiden, unabhängig vom BMI. Die Studie macht deutlich, dass 75 % der schlanken PCOS-Patientinnen, 95 % der adipösen PCOS-Patientinnen und 62 % der übergewichtigen Patientinnen ohne PCOS eine Insulinresistenz haben. Dies zeigt, dass beim PCOS sowohl intrinsische (bei schlanken Patientinnen) sowie extrinsische BMI-abhängige Faktoren zur Entstehung einer Insulinresistenz eine Rolle spielen (Nigel und Stepito et al., 2013).

Außerdem zeigt sich in unserer Studie eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem BMI und dem HOMA-IR ( $p < 0,001$ ) sowie den Insulinwerten nüchtern ( $p < 0,001$ ), nach 60 Minuten ( $p = 0,002$ ) und nach 120 Minuten ( $p = 0,005$ ). In unserem PCOS-Patientenkollektiv wird deutlich, dass die Insulinresistenz unabhängig von einem Phänotyp ist und sich diese mit zunehmendem BMI verschlechtert.

## 5.6 AMH

In unserem Gesamtkollektiv liegt der Median des AMH bei 7,87 ng/ml. In zahlreichen Studien werden verschiedene Cut-offs für AMH als potenziellen Marker für PCOS ermittelt. Die Populationen sind in den vorliegenden Studien heterogen. Die Messungen werden mit unterschiedlichen Assays durchgeführt. Allerdings werden die AMH-Werte in dem Bereich von 4 bis 6 ng/ml in den meisten Studien mit hoher Spezifität und Sensitivität als typisch für PCOS angesehen (Yetim et al., 2016; Wiweko et al., 2014; Sova et al., 2019; Malhotra et al., 2023). Ein Cut-off-Wert von 8 ng/ml für AMH wurde in den Studien von Yue et al. sowie von Lauritsen et al. festgelegt, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt (Lauritsen et al., 2014; Yue et al., 2018).

In unserem Gesamtkollektiv zeigen die Gruppen A und D den höchsten Median für AMH auf (9,31 ng/ml und 9,12 ng/ml entsprechend). Die Phänotyp-Gruppe B weist mit 4,48 die niedrigsten Werte auf. Somit zeigt sich eine statistische Signifikanz zwischen der Phänotypgruppe A und B sowie D und B ( $p < 0,001$ ). In die Phänotypgruppe B werden keine Patientinnen mit MPCO eingeschlossen. Aus Studien ist bekannt, dass der AMH positiv zur Anzahl der antralen Follikel korreliert (Adel et al., 2010). Somit ist klar, weshalb die Phänotypgruppe B die niedrigsten AMH-Werte aufweist.

Passend zu unseren Ergebnissen beschreiben Gupta et al. in ihrer Studie, dass die höchsten Werte des AMH in der Phänotypgruppe A waren und sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und B zeigte (Gupta et al., 2019).

Malhotra et al. untersuchten die Verteilung des AMH innerhalb der Phänotypgruppen und die Korrelation des AMH mit metabolischen, endokrinologischen und klinischen Markern des PCOS in der indischen Population mit 608 PCOS-Frauen. Sie fanden heraus, dass die Gruppe A die höchste Prävalenz hat und die Mehrheit der Patientinnen mit dem höchsten AMH-Wert ( $> 20\text{ng/ml}$ ) zu Gruppe A gehört (Malhotra et al., 2023).

In der Metaanalyse von Lizneva et al. stellt sich heraus, dass die „klassischen“ Phänotypgruppen (A und B) die höchsten AMH-Werte haben (Lizneva et al., 2016).

Des Weiteren finden wir eine statistisch hochsignifikante positive Korrelation zwischen AMH und den Androstendion- sowie Testosteronwerten ( $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen früherer Studien überein (Adel et al., 2010; Yang et al., 2023; Pigny et al., 2003; Piltonen et al., 2005; Laven et al., 2004; Eldar-Geva et al., 2005).

Außerdem zeigt der AMH im Gesamtkollektiv eine signifikante negative Korrelation zum HOMA-IR ( $p = 0,029$ ). Ein systematischer Review zu AMH und kardiometabolischen Risiken zeigt heterogene Ergebnisse: Die meisten Studien zeigten eine negative Korrelation zwischen AMH und Insulinresistenz, jedoch gibt es auch Studien, die eine positive oder sogar gar keine Korrelation zeigen (Fallahzadeh et al., 2023).

### **5.7 AMH und BMI**

In unserer Studie zeigt sich eine statistisch signifikante negative Korrelation des Gesamtkollektivs zwischen AMH und BMI ( $p = 0,09$ ). In der Fachliteratur findet man kontroverse Ergebnisse bzgl. des BMI und des AMH. Viele Studien zeigen jedoch eine inverse Korrelation zwischen dem BMI und dem AMH (Sova et al., 2019; Zhang et al., 2023; Lefebvre et al., 2017).

Die Studie von Kriseman et al. bezieht sich auf eine Korrelation zwischen dem BMI und dem AMH in einer unselektionierten sowie einer selektionierten Population mit PCOS. Es zeigt sich Folgendes: Bei einer unselektionierten Population mit 489 Frauen gibt es keine Korrelation

zwischen dem AMH und dem BMI. Wenn man aber aus der gleichen Population die Frauen mit PCOS ausselektiert und untersucht ( $n = 104$ ), dann zeigt sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem BMI und dem AMH (Kriseman et al., 2015).

Bei adipösen Frauen verändert sich der Spiegel der Adipokine: Der Leptinspiegel steigt und das Adiponektin sinkt. In Studien zeigt sich eine positive Korrelation zwischen AMH und Adiponektin sowie eine negative zwischen Leptin und AMH. Diese Veränderungen haben vermutlich eine hemmende Wirkung auf die AMH-Produktion in den Granulosazellen (Nelson et al., 2010; Merhi et al., 2013). Manche Autoren finden sowohl bei PCOS als auch ohne PCOS keine Korrelation zwischen BMI und AMH bei den Kollektiven (Halawaty et al., 2010; Nardo et al., 2009; Skalba et al., 2011).

Der AMH wird in der Fachliteratur oft als möglicher diagnostischer Marker für PCOS diskutiert. Die signifikante negative Korrelation zwischen AMH und BMI zeigt, dass der AMH bei adipösen PCOS-Patientinnen durch den veränderten Adipokinspiegel seine Kraft an der möglichen Prädiktion als diagnostischer Marker verliert.

### **5.8 LH/FSH-Verhältnis**

Wir konnten keine Unterschiede beim LH/FSH-Verhältnis in den vier Phänotypgruppen finden. Dieses Ergebnis ist mit der Studie von Gupta et al. vergleichbar (Gupta et al., 2019). Kontrovers zu unseren Ergebnissen fanden die anderen Autoren Unterschiede im LH/FSH-Verhältnis bei den vier Phänotypen. Die meisten Studien zeigen die höchsten LH/FSH-Verhältnisse in den klassischen Phänotypgruppen (A und B) oder in der Gruppe A (Guastella et al., 2010; Carmina und Lobo, 2022; Wiweko et al., 2018; Baba et al., 2023).

Des Weiteren zeigt sich eine positive Korrelation zwischen dem LH/FSH-Ratio sowie den Testosteron- ( $p < 0,01$ ) und Androstendionwerten ( $p = 0,05$ ). Es ist bekannt, dass beim PCOS eine höhere GnRH-Pulsation zu einem höheren LH-Spiegel führt, woraus eine gestiegenen Androgenproduktion resultiert (Marshall et al., 2001).

### **5.9 Schwangerschaften**

Bei 42 Patientinnen unseres Kollektivs bestand ein Kinderwunsch, davon wurden 76,29 % schwanger. Innerhalb der Phänotypgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Eintritt einer Schwangerschaft ( $p = 0,457$ ).

Es erscheint logisch, dass der Eintritt einer Schwangerschaft in unserem Kollektiv nicht von einem Phänotyp abhängig ist. Die Variablen, die den Eintritt einer Schwangerschaft negativ beeinflussen könnten, wie etwa der BMI (Si et al., 2023), das Alter (Crawford und Steiner,

2015) und das LH/FSH-Verhältnis (Wiser et al., 2013), waren in unserem Kollektiv innerhalb der Phänotypgruppen homogen verteilt.

Wang et al. untersuchten in ihrer großen Studie mit 1.186 PCOS-Frauen den Einfluss eines Phänotyps auf das Outcome einer Schwangerschaft während einer IVF-Behandlung und stellten fest, dass es keine Unterschiede auf den Eintritt einer biochemischen, klinischen Schwangerschaft oder Lebendgeburtenrate innerhalb der Phänotypgruppen gibt. Phänotypgruppe A und D haben allerdings ein höheres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. In dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf den BMI und das LH/FSH-Verhältnis innerhalb der Phänotypgruppen (Wang et al., 2022).

Eine weitere Studie mit 1.313 PCOS-Patientinnen findet keinen statistischen Unterschied auf kumulative Schwangerschaftsraten während einer IVF-Behandlung in den verschiedenen PCOS-Phänotypen. Allerdings zeigen sich signifikante Unterschiede, wenn die gleiche Population in zwei Gruppen aufgeteilt wird: mit dem metabolischen Syndrom und ohne das metabolische Syndrom. Dabei zeigt sich, dass die Patientinnen mit dem metabolischen Syndrom statistisch signifikant niedrigere Schwangerschaftsraten aufweisen. Zudem waren die Patientinnen mit einem normalen Gewicht statistisch gesehen häufiger schwanger als die Patientinnen mit einem BMI von  $> 25 \text{ kg/m}^2$  (Si et al., 2023).

Eine iranische Studie fand raus, dass sich beim Phänotyp D die höchsten Schwangerschaftsraten zeigen (53,3 %) allerdings ohne statistische Signifikanz (Phänotyp A 2,5 %, Phänotyp B 26,4 % und Phänotyp C 36,8 %) im Rahmen der In vitro Behandlung (Ramezani et al., 2016).

Unsere Arbeit sowie die o. g. Studien machen deutlich, dass der PCOS-Phänotyp nach Rotterdam-Kriterien kein Prädiktor für den Eintritt einer Schwangerschaft ist. Vielmehr können andere Faktoren wie der BMI oder das Vorhandensein eines metabolischen Syndroms als negative Faktoren angesehen werden.

### **5.10 Limitationen**

Nach der Analyse der Studienergebnisse ergaben sich einige Kritikpunkte. Die vorliegende Studie wurde retrospektiv durchgeführt, daher wurden die Daten aus bereits vorhandenen Patientenakten erhoben. Die Ultraschalluntersuchungen wurden von verschiedenen Ärzten und an verschiedenen Ultraschallgeräten durchgeführt. Dadurch konnten die Daten zum morphologischen Bild der polyzystischen Ovarien beeinflusst werden. Gruppe C war mit zehn Probandinnen die kleinste Gruppe in unserem Kollektiv. In der Studie hatten knapp 30 % der Patientinnen einen unerfüllten Kinderwunsch. Somit lässt sich erklären, dass Gruppe C mit unauffälliger ovarieller Funktion so klein war. Eine Kontrollgruppe mit gesunden Frauen wäre zum Vergleich der Hormonparameter oder diagnostischer Tests der Insulinresistenz sinnvoll gewesen.

## 5.11 Bedeutung für die Klinik und Ausblick

Das polyzystische Ovarsyndrom ist eine der häufigsten Pathologien, die im gebärfähigen Alter auftritt. Das Spektrum der hervorstechenden Beschwerden ist sehr breit, von kosmetischen Beschwerden bis hin zu ovarieller Dysfunktion und Infertilität. Dabei sollte man nicht vergessen, dass die Diagnose eines PCOS auch mögliche kardiovaskuläre und onkologische Risiken mit sich bringt. Für die Diagnose des PCOS werden weltweit die Rotterdam-Kriterien verwendet. Die Heterogenität dieser Erkrankungen erschwert jedoch die Diagnosestellung. Aus diesem Grund wurden die Kriterien der Diagnosestellung bereits dreimal in den letzten drei Jahrzehnten überarbeitet. Seit 2012 empfiehlt das National Institute of Health (NIH) bei der Diagnosestellung zusätzlich das Ermitteln eines der vier PCOS-Phänotypen. Die Aufteilung des PCOS in die oben genannten vier Phänotypen ist sehr hilfreich für den klinischen Alltag. Dadurch kann man die Patientinnen mit dem „klassischen“ PCOS (Phänotyp A und B), die ein hohes Risiko für ein metabolisches Syndrom haben, differenzieren (Ricardo Azziz, 2006). Ebenso ist diese Unterscheidung für die epidemiologischen sowie klinischen Studien wichtig (Lizneva, 2016).

Die epidemiologischen Studien über das PCOS zeigen heterogene Ergebnisse, obwohl die gleichen diagnostischen Kriterien genutzt werden. Die Gründe dafür sind folgende: unterschiedliche Populationen, Limitationen innerhalb der Protokolle oder Stichproben, Mangel an Standards für die Definition der Phänotypen, verschiedene Ethnizitäten sowie die technische Entwicklung der sonographischen Geräte (Bozdogan et al., 2016; Dewailly et al., 2011; Chen et al., 2008; VanHise et al., 2023).

In unserer untersuchten Population zeigte sich, dass die Prävalenz des „klassischen“ PCOS (Phänotyp A und B) in unserem Kollektiv bei 78,56 % liegt. Diese Erkenntnis macht nochmal deutlich, dass ein Drittel unserer Patientinnen dem metabolischen Syndrom und kardiovaskulären Risiken ausgesetzt ist.

Mehr als die Hälfte unserer Patientinnen waren übergewichtig oder adipös. Der Mittelwert des HOMA-IR im Gesamtkollektiv liegt mit 2,32 im Bereich der herabgesetzten Insulinsensitivität. Diese beiden Faktoren sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Daher sollte man die Patientinnen mit PCOS darauf aufmerksam machen. Aus diesem Grund empfiehlt auch die Leitlinie von ESHRE unabhängig vom BMI oder Alter die Untersuchung der kardiovaskulären Risikofaktoren, wie etwa die Durchführung eines Lipidprofils und die Messung des Blutdrucks.

Die signifikante positive Korrelation zwischen BMI und HOMA-IR sowie den Insulinwerten zeigt, dass mit zunehmendem BMI die Insulinresistenz zunimmt. Daher ist es wichtig, übergewichtige Patientinnen zur Gewichtsabnahme zu motivieren.

Das Anti-Müller-Hormon liegt in unserem Kollektiv mit 7,87 ng/ml im auffälligen Bereich. Es zeigte sich außerdem ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Phänotypgruppen. Gruppe A und D wiesen die höchsten AMH-Werte auf, während Gruppe B die niedrigsten hatte. In Gruppe B werden die Patientinnen mit MPCO nicht eingeschlossen. Wie bekannt ist, korreliert der AMH positiv mit der Anzahl der antralen Follikel. Somit erklärt sich die Frage, warum bei Gruppe B die Werte am niedrigsten waren.

In der Fachliteratur wird AMH oft als möglicher diagnostischer Marker für PCOS diskutiert. Diese Studie zeigt, dass bei Patientinnen mit dem Phänotyp B PCOS nicht unbedingt anhand des AMH diagnostiziert werden könnte. Außerdem zeigt unser Kollektiv eine signifikante negative Korrelation zwischen AMH und BMI. Dies deutet darauf hin, dass AMH bei adipösen PCOS-Patientinnen möglicherweise seine diagnostische Aussagekraft verliert. Der BMI ist in unserem Kollektiv innerhalb der Phänotypgruppen homogen verteilt. Da der BMI den AMH-Wert negativ beeinflussen könnte, ist somit der Unterschied in den Phänotypgruppen in unserem Kollektiv noch relevanter.

Der AMH-Wert korreliert mit dem Schweregrad des PCOS. Dies wird durch die signifikante positive Korrelation zwischen dem AMH und der Hyperandrogenämie belegt. Dewailly et al. schlugen sogar vor, den AMH als Surrogatmarker für ovarielle Hyperandrogenämie bei der Diagnose des PCOS zu nutzen, insbesondere bei Patientinnen, die klinisch keinen Hyperandrogenismus aufweisen. Die Autoren argumentieren, dass ein hoher AMH die Anwendung der Rotterdam-Kriterien bei diesen Patientinnen rechtfertigt (Dewailly et al., 2010).

Das LH/FSH-Verhältnis korreliert ebenso wie AMH positiv mit den Androgenen. Je höher folglich das Verhältnis, desto höher ist auch die Hyperandrogenämie und damit auch der Schweregrad des PCOS zu erwarten.

In unserem Kollektiv zeigte sich eine negative Korrelation zwischen AMH und HOMA-IR ( $p = 0,029$ ). Dies legt nahe, dass das Vorhandensein einer Insulinresistenz den AMH-Spiegel senken könnte. Die Studien zu dieser Korrelation sind jedoch sehr heterogen. Daher sind weitere gut konzipierte Studien erforderlich, um die Assoziation zwischen Insulinresistenz und AMH zu bestätigen und die damit verbundenen Pathomechanismen zu verstehen.

Innerhalb der Phänotypgruppen zeigt sich eine homogene Verteilung in Bezug auf BMI, HOMA-IR und die Insulindynamik. Dies bedeutet, dass in unserem Kollektiv die Zugehörigkeit zu einem der Phänotypen nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung gebracht werden kann. Das Risiko hängt eher von anderen Faktoren wie Insulinresistenz oder Adipositas ab. Es ist also wichtig, bei jeder Patientin, unabhängig von ihrem Phänotyp, eine Untersuchung auf mögliche metabolische Risikofaktoren durchzuführen.

Die hoch signifikante positive Korrelation unserer Studie zwischen dem BMI und den Insulinwerten nüchtern, nach 60 Minuten und nach 120 Minuten bestätigt, dass Übergewicht die

Insulinresistenz verstärkt. Dies wirft die Fragen auf, ob eine Testung der Insulinresistenz bei adipösen PCOS-Patientinnen sinnvoll ist, weil bei diesen Patientinnen sowieso von einer Insulinresistenz ausgegangen werden kann. Die ESHRE-Leitlinie empfiehlt keine routinemäßige Testung der Insulinresistenz. Bei einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ist eine Therapie mit Metformin zur Verbesserung des metabolischen Outcomes, einschließlich der Insulinresistenz, angezeigt.

Zusammenfassend zeigt sich in unserem Patientinnenkollektiv, dass PCOS mit Adipositas und Insulinresistenz in Verbindung gebracht werden kann. Die Phänotypgruppen A und D haben die höchsten AMH-Werte. AMH ist als Instrument für die Diagnose des PCOS nicht sicher. Der Wert korreliert mit dem Schweregrad des PCOS und ist ein Indikator für Hyperandrogenämie. Der Phänotyp stellt kein Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, sondern das Gewicht und die Insulinresistenz per se. Die Zugehörigkeit zu einer der Phänotypgruppen hat außerdem keinen Einfluss auf den Eintritt einer Schwangerschaft.

## 6 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Circa 8 bis 13 % der Frauen in ihrer fertilen Phase, also von der Pubertät bis zur Menopause, sind vom polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) betroffen. Das Spektrum der klinischen Symptome ist sehr heterogen und variiert in seinem Ausmaß. Frauen mit PCOS leiden hauptsächlich unter unregelmäßigen Zyklen (Oligo- oder Amenorrhö), Hyperandrogenismus, Fruchtbarkeitsproblemen und den mit dem metabolischen Syndrom verbundenen Beschwerden.

**Fragestellung:** Ziel dieser Studie war es, bestimmte Parameter der verschiedenen PCOS-Phänotypen miteinander zu vergleichen, um festzustellen, ob eine der vier Phänotypgruppen bestimmte Merkmale aufweist, die sie von den anderen Gruppen unterscheidet. Darüber hinaus wollten wir untersuchen, ob sich Unterschiede hinsichtlich des Schwangerschaftseintritts zeigen.

**Methoden:** Bei dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 141 Patientinnen retrospektiv betrachtet, die sich im Zeitraum von 2017 bis 2021 in der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsmedizin Mainz mit der Diagnose eines PCOS vorstellten. Die Diagnose des PCOS erfolgte bei den Patientinnen nach den Rotterdam-Kriterien des Konsensus der European Society of Human Reproduction and Embryology aus dem Jahr 2003. Diese Kriterien umfassen drei Hauptmerkmale: Hyperandrogenismus oder Hyperandrogenämie, ovarielle Dysfunktion in Form von Oligo- oder Amenorrhoe und das morphologische Bild der polyzystischen Ovarien. Die Diagnose des PCOS wird gestellt, wenn mindestens zwei der zuvor genannten Kriterien vorhanden sind. Die Patientinnen wurden weiterhin in vier Phänotypgruppen eingeteilt, wie sie vom National Institute of Health (NIH) im Jahr 2012 während des „Evidence-based Methodology Workshops“ als Klassifikationssystem für PCOS empfohlen wurden: Phänotyp A: Hyperandrogenismus + Oligo-/Anovulationen + morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien; Phänotyp B: Hyperandrogenismus + Oligo-/Anovulationen; Phänotyp C: Hyperandrogenismus + morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien; Phänotyp D: Oligo-/Anovulationen + morphologisches Bild der polyzystischen Ovarien.

**Ergebnisse:** Mit Übereinstimmung der meisten Studien zeigt sich, dass circa die Hälfte der PCOS-Patientinnen dem Phänotyp A angehören und zwei Drittel dem „klassischen PCOS“. Der Median des Body-Mass-Index in unserem Patientenkollektiv beträgt 26,4 kg/m<sup>2</sup>. Der Mittelwert des HOMA-IR im Gesamtkollektiv ist erhöht und liegt mit 2,32 im Bereich der herabgesetzten Insulinsensitivität. Der Medianwert des Anti-Müller-Hormons (AMH) beträgt 7,87 ng/ml. Die Phänotypgruppen A und D weisen die höchsten AMH-Spiegel auf, während die Gruppe B den niedrigsten Spiegel aufweist, mit hoher Signifikanz ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren finden wir eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem AMH und den Androstendion- sowie Testosteronwerten ( $p < 0,001$ ). In unserer Studie zeigt sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen AMH und BMI im Gesamtkollektiv ( $p = 0,09$ ). Außerdem zeigt

sich eine positive Korrelation zwischen dem LH/FSH-Verhältnis sowie den Testosteron- ( $p < 0,01$ ) und Androstendionwerten ( $p = 0,05$ ). Bezüglich des Eintritts einer Schwangerschaft, abhängig vom jeweiligen PCOS-Phänotyp, fanden wir in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den BMI, den HOMA-IR, die Insulindynamik und das LH/FSH-Verhältnis innerhalb der Phänotypgruppen gefunden.

**Schlussfolgerung:** Die Phänotypgruppen A und D weisen im Vergleich zur Gruppe B signifikant höhere AMH-Spiegel auf. Der Median des AMH beträgt im gesamten PCOS-Kollektiv 7,87 ng/ml. Der AMH könnte daher ein guter prognostischer Faktor für die Diagnose eines PCOS sein, aber nicht bei adipösen Patientinnen. AMH könnte ein prognostischer Faktor für Hyperandrogenämie sein. Adipöse PCOS-Patientinnen haben signifikant häufiger einen niedrigeren AMH-Wert. Die PCOS-Phänotypen zeigen keinen Unterschied in Bezug auf den BMI, die Insulinresistenz, das LH/FSH Verhältnis und die Fruchtbarkeit.

## Literaturverzeichnis

- Abdesselam, A., Zidoum, H., Zadjali, F., Hedjam, R., Al-Ansari, A., Bayoumi, R., Al-Yahyaee S., Hassan M. und Albarwani, S. (2021). Estimate of the HOMA-IR Cut-off Value for Identifying Subjects at Risk of Insulin Resistance Using a Machine Learning Approach. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 21(4), 604–612.
- Adams, J., Polson, D.W. und Franks, S. (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 293(6543), 355-359.
- Adashi, E. Y., Cibula, D., Peterson, M. und Azziz, R. (2022). The polycystic ovary syndrome: the first 150 years of study. *Fertility and Sterility Reports*, 4(1), 2–18.
- Aktun, H. L., Yorgunlar, B., Acet, M., Aygun, B. K. und Karaca, N. (2016). The effects of polycystic ovary syndrome on gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 32(2), 139–142.
- Al-Biate, M. A. (2015). Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 54(3), 266–269.
- American Diabetes Association. (1998). Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care*, 21(2), 310–314.
- Amisi, C. A., Ciccozzi, M. und Pozzilli, P. (2020). Wrist circumference: A new marker for insulin resistance in African women with polycystic ovary syndrome. *World Journal of Diabetes*, 11(2), 42–51.
- Amisi, C. A. (2022). Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World Journal of Diabetes*, 13(3), 129–149.
- Amrani, M. und Seufert, R. (2023). *Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunschtherapie*. Berlin: Springer, pp. 135–156.
- Anagnostis, P., Tarlatzis, B. C. und Kauffman, R. P. (2018). Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*, 86, 33–43.
- Anand, S., Kumar, A., Prasad, A. und Trivedi, K. (2022). Updated meta-analysis on the diagnostic accuracy of serum anti-Müllerian hormone in polycystic ovary syndrome involving. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 48(8), 2162–2174.
- Andersen, C. Y. und Byskov, A. G. (2006). Estradiol and regulation of anti Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(10).

- Api, M., Gorgen, H. und Cetin, A. (2005). Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 121(1), 76–81.
- Aroda, V. R., Edelstein, S. L., Goldberg, R. B., Knowler, W. C., Marcovina, S. M., Orchard, T. J., Bray, G. A., Schade, D. S., Tempresa, M. G., White, N. H. und Crandall, J. P. (2016). Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(4), 1754–1761.
- Avignon, A., Boegner, C., Mariano-Goulart, D., Colette, C. und Monnier, L. (1999). Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *International Journal of Obesity*, 23(5), 512–517.
- 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. und Witchel, S. F. (2009). Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*, 91(2), 456–488.
- Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowitz, B., Teede, H. J. und Yildiz, B. O. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2,16057.
- Azziz, R. (2006). Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(3), 781–785.
- Baba, T., Endo, T., Mariya, T., Kuno, Y., Honnma, H., Kanaya, M. und Saito, T. (2023). Endocrinological and Metabolic Heterogeneity Is Low in Japanese Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*,102217.
- Bachmann, A. (2022). Neues zur Therapie des PCOS. *Frauenarzt*, 63(7), 468–471.
- Barber, T. M., Hanson, P., Weickert, M. O. und Franks, S. (2019). Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 13, 1179558119874042.
- Barber, T. M. (2022). Why are women with polycystic ovary syndrome obese? *British Medical Bulletin*, 143(1), 4–15.
- Barber, T. M., McCarthy, M. I., Wass, J. A. H. und Franks, S. (2006). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 65, 137–145.

- Barbieri, R. L., Makris, A., Randall, R. W., Daniels, G., Kistner, R. W. und Ryan, K. J. (1986). Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62(5), 904–910.
- Barbieri, R. L. und Ryan, K. J. (1983). Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 147(1), 90-101.
- Begawy, A. F., El-Mazny, A. N., Abou-Salem, N. A. und El-Taweel, N. E. (2010). Anti-Müllerian hormone in polycystic ovary syndrome and normo-ovulatory women: Correlation with clinical, hormonal and ultrasonographic parameters. *Middle East Fertility Society Journal*, 15, 253–258.
- Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R. und Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology*, 236(6), E667-E677.
- Boomsma, C. M., Eijkemans, M. J., Hughes, E. G., Visser, G. H., Fauser, B. C. und Macklon, N. S. (2006). A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 12(6), 673-683.
- Böttcher, B., Fessler, S., Friedl, F., Toth, B., Walter, M. H., Wildt, L. und Riedl, D. (2018). Health-related quality of life in patients with polycystic ovary syndrome: validation of the German PCOSQ-G. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297(4), 1027–1035.
- Bozdag, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., Karabulut, E. und Yildiz, B. O. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 31(12), 2841–2855.
- Broekmans, F. J., Knauff, E. A., Valkenburg, O., Laven, J. S., Eijkemans, M. J. und Fauser, B. C. (2006). PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113(10), 1210–1217.
- Broughton, D. E. und Moley, K. H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and Sterility*, 107(4), 840-847.
- Carmina, E. und Lobo, R. A. (2022). Comparing Lean and Obese PCOS in Different PCOS Phenotypes: Evidence That the Body Weight Is More Important than the Rotterdam Phenotype in Influencing the Metabolic Status. *Diagnostics (Basel)*, 12(10), 2313.
- Casarini, L. und Brigante, G. (2014). The polycystic ovary syndrome evolutionary paradox: a genome-wide association studies-based, in silico, evolutionary explanation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), E2412-E2420.

- Chen, X., Yang, D., Mo, Y., Li, L., Chen, Y. und Huang, Y. (2008). Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 139(1), 59-64.
- Ciampelli, M., Leoni, F., Cucinelli, F., Mancuso, S., Panunzi, S., De Gaetano, A. und Lanzone, A. (2005). Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(3), 1398–1406.
- Cimino, I., Casoni, F., Liu, X., Messina, A., Parkash, J., Jamin, S. P., Catteau-Jonard S., Collier F., Baroncini M., Dewailly D., Pigny P., Prescott M., Campbell R., Herbison A.E., Prevot V. und Giacobini P. (2016). Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nature Communications*, 12(7), 10055.
- Cordes, Tim. (2020). Endokrine Kontrolle der Ovarfunktion. In: Dietrich, K. und Griesinger, G. (Hrsg.), *Reproduktionsmedizin* (S. 23-38) Berlin: Springer.
- Crawford, N. M. und Steiner, A. Z. (2015). Age-related infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 42(1), 15-25.
- Cupisti, S., Haeberle, L., Schell, C., Richter, H., Schulze, C., Hildebrandt, T., Oppelt, P. G., Beckmann, M. W., Dittrich, R. und Mueller, A. (2011). The different phenotypes of polycystic ovary syndrome: no advantages for identifying women with aggravated insulin resistance or impaired lipids. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 119(8), 502-508.
- Dahlgreen, E., Friberg, L. G., Johansson, S., Lindström, B., Odén, A., Samsioe, G. und Jansson, P. O. (1991). Endometrial carcinoma; ovarian dysfunction-a risk factor in young women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 41(2),143-50.
- Day, F. R., Hinds, D. A., Tung, J. Y., Stolk, L., Styrkarsdottir, U., Saxena, R., Bjornes A., Broer L., Dunger D.B., Halldorsson B.V., Lawlor D.A., Laval G., Mathieson I., McCardle W.L., Louwers Y., Meun C., Ring S., Scott R.A., Sullem P., Uitterlinden A.G., Wareham N.J., Thorsteinsdottir U. und Wel, N. J. (2015). Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications*, 29(6), 8464.
- DeFronzo, R. A., Tobin, J. D. und Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology*, 237(3), E214-E223.

- Denzer C. und Heinze E. (2022). Insulinresistenz und Insulinsensitivität. In: Wabitsch, M., Hebebrand, J. und Kiess, W., Hrsg. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen*. Berlin: Springer, 257-268.
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft. (2014). *S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie*.
- Dewailly, D., Gronier, H., Poncelet, E., Robin, G., Leroy, M., Pigny, P., Duhamel A. und Catteau-Jonard, S. (2011). Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of poly. *Human Reproduction*, 26(11), 3123–3129.
- Dewailly, D., Lujan, M. E., Carmina, E., Cedars, M. I., Laven, J., Norman, R. J. und Escobar Morreale, H. F. (2014). Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human Reproduction Update*, 20(3), 334–352.
- Dewailly, D., Pigny, P., Soudan, B., Catteau-Jonard, S., Decanter, C., Poncelet, E. und Duhamel, A. (2010). Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4399–4405.
- Diamanti-Kandarakis, E. und Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*, 33(6), 981-1030.
- Diamanti-Kandarakis, E. und Papavassiliou, A. G. (2006). Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends in Molecular Medicine*, 12(7), 324-332.
- Dumont, A., Robin, G., Catteau-Jonard, S. und Dewailly, D. (2015). Role of antimüllerian hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13, 137.
- Duncan, M. H., Singh, B. M., Wise, P. H., Carter, G. und Alaghband-Zadeh, J. (1995). A simple measure of insulin resistance. *Lancet*, 346(8967), 120-121.
- Eagleson, C. A., Gingrich, M. B., Pastor, C. L., Arora, T. K., Burt, C. M., Evans, W. S. und Marshall, J. C. (2000). Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), 4047–4052.
- Egarter, C. (2019). Myo-Inositol. *Gynäkologische Endokrinologie* 17, 11–15

- Eldar-Geva, T., Margalioth, E. J., Gal, M., Ben-Chetrit, A., Algur, N., Zylber-Haran, E., Brooks B., Huerta M. und Spitz, I. M. (2005). Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Human Reproduction*, 20(7), 1814–1819.
- Eralp, B., Ibanoglu, M. C. und Engin-Ustun, Y. (2023). Evaluation of pregnancy and neonatal outcomes according to the phenotypic types of polycystic ovary syndrome: A prospective study. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 163(3), 894-903.
- Erickson, G. F., Magoffin, D. A., Dyer, C. A. und Hofeditz, C. (1985). The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocrine Reviews*, 6(3), 371-399.
- Fallahzadeh, A., Ramezeni Tehrani, F., Rezaee, M. und Mahboobifard, F. (2023). Anti-Mullerian hormone and cardiometabolic status: a systematic review. *Biomarkers*, 28(6), 486-501.
- Fruzzetti, F., Perini, D., Lazzarini, V., Parrini, D. und Genazzani, A. R. (2009). Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertility and Sterility*, 92(2), 626-634.
- Garruti, G., Depalo, R., Vita, M. G., Lorusso, F., Giampetruzzi, F., Damato, A. B. und Giorgino, F. (2009). Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reproductive Biomedicine Online*, 19(4), 552-563.
- Gayoso-Diz, P., Otero-González, A., Rodriguez-Alvarez, M. X., Gude, F., García, F., De Francisco, A. und Quintela, A. G. (2013). Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 13, 47.
- Genazzani, A. D. (2016). Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reproductive Biomedicine Online*, 33(6), 770-780.
- Gilling-Smith, C., Story, H., Rogers, V. und Franks, S. (1997). Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 47(1), 93-99.
- Given, J. E., Loane, M., Garne, E., Addor, M. C., Bakker, M., Bertaut-Nativel, B., Gatt M., Klungsoyr K., Lelong N., Morgan M., Neville A.J., Pierini A., Rissmann A. und Dolk, H. (2018). Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *British Medical Journal*, 361, k2477.

- Glintborg D. (2004). Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertility and Sterility*, 82(6), 1570-5.
- Goedecke, J.H., Dave, J.A., Faulenbach, M.V., Utzschneider, K.M., Lambert, E.V., West, S., Collins, M., Olsson, T., Walker, B.R., Seckl, J.R., Kahn, S.E. und Levitt, N.S. (2009). Insulin response in relation to insulin sensitivity: an appropriate beta-cell response in black South African women. *Diabetes Care*, 32(5), 860-5.
- Goldzieher, J.W. und Axelrod, L.R., (1963). Clinical and Biochemical Features of polycystic ovarian disease. *Fertility and Sterility*, 14, 631-53.
- Griesinger G. und Neumann K., (2020). Polyzystisches Ovarsyndrom. In: Dietrich, K. und Griesinger, G. (Hrsg.), *Reproduktionsmedizin* (S. 59-69) Berlin: Springer.
- Guastella, E., Longo, R.A. und Carmina, E., (2010). Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and Sterility*, 94(6), 2197-201.
- Gupta, M., Yadav, R., Mahey, R., Agrawal, A., Upadhyay, A., Malhotra, N. und Bhatla, N., (2019). Correlation of body mass index (BMI), anti-mullerian hormone (AMH), and insulin resistance among different polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes - a cross-sectional study. *Gynecological Endocrinology*, 35(11), 970-973.
- Gutt, M., Davis, C.L., Spitzer, S.B., Llabre, M.M., Kumar, M., Czarnecki, E.M., Schneiderman, N., Skyler, J.S. und Marks, J.B. (2000). Validation of the insulin sensitivity index (ISI (0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 7(3), 177-84.
- Haisenleder, D. J., Dalkin, A. C., Ortolano, G. A., Marshall, J. C. und Shupnik, M. A. (1991). A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differenzial regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology*, 128(1), 509-517.
- Halawaty, S., ElKattan, E., Azab, H., ElGhamry, N. und Al-Inany, H. (2010). Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 32(7), 687-690.
- Hanefeld, M., Koehler, C., Fuecker, K., Henkel, E., Schaper, F. und Temelkova-Kurktschiev, T. (2003). Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atheros. *Diabetes Care*, 26(3), 868-874.

- Hanem, L. G. E., Salvesen, Ø., Juliusson, P. B., Carlsen, S. M., Nossun, M. C. F., Vaage, M. Ø., Ødegård R. und Vanky, E. (2019). Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial., 3(3), 166-174.
- Hayashi, T., Boyko, E. J., Sato, K. K., McNeely, M. J., Leonetti, D. L., Kahn, S. E. und Fujimoto, W. Y. (2013). Patterns of insulin concentration during the OGTT predict the risk of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care*, 36(5), 1229–1235.
- Hendriks, M. L., Ket, J. C., Hompes, P. G., Homburg, R. und Lambalk, C. B. (2007). Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 13(3), 249-264.
- Hughesdon, P. E. (1982). Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*, 37(2), 59-77.
- Inslar, V. und Lunenfeld, B. (1990). Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. *Gynecological Endocrinology*, 4, 51-69.
- Jonard, S. und Dewailly, D. (2004). The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human Reproduction Update*, 10(2), 107-117.
- Kafy, S. und Tulandi, T. (2007). New advances in ovulation induction. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 19, 248-252.
- Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C. und Azziz, R. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and Sterility*, 75, 53-58.
- Katsikis, I., Karkanaki, A., Misichronis, G., Delkos, D., Kandaraki, E. A. und Panidis, D. (2011). Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 156(2), 181-185.
- Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G. und Quon, M. J. (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2402–2410.
- Keck, C. und Sonntag, B. (2019). Neue Leitlinie PCOS. *Frauenarzt*, 47-51.

- Kolhe, J. V., Chhipa, A. S., Butani, S., Chavda, V. und Patel, S. S. (2022). PCOS and Depression: Common Links and Potential Targets. *Reproductive Sciences*, 29(11), 3106–3123.
- Kraft, J. R. (1975). Detection of Diabetes Mellitus In Situ (Occult Diabetes). *Laboratory Medicine*, 2, 10-22.
- Kriseman, M., Mills, C., Kovanci, E., Sangi-Haghpeykar, H. und Gibbons, W. (2015). Antimüllerian hormone levels are inversely associated with body mass index (BMI) in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(9), 1313–1316.
- Kulshreshtha, B., Ganie, M. A., Praveen, E. P., Gupta, N., Lal Khurana, M., Seith, A., Dwivedi, S. N., Kumar, G. und Ammini, A. C. (2008). Insulin response to oral glucose in healthy, lean young women and patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 24(11), 637-643.
- Lauritsen, M. P., Bentzen, J. G., Pinborg, A., Loft, A., Forman, J. L., Thuesen, L. L., Cohen, A. und Nyboe, A. A. (2014). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Human Reproduction*, 29(4), 791–801.
- Laven J.S., Imani B., Eijkemans M.J. und Fauser B.C. (2002). New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstetrical & Gynecological Survey.*, 57(11):755-67
- Laven J.S., Mulders A.G., Visser J.A., Themmen A.P., De Jong F.H. und Fauser B.C. (2004). Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(1), 318-23.
- Lefebvre T., Dumont A., Pigny P. und Dewailly D. (2017). Effect of obesity and its related metabolic factors on serum anti-Müllerian hormone concentrations in women with and without polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online*, 35(3), 325-330.
- Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff, W.D., Carr B.R., Diamond M.P., Carson S.A., Steinkampf M.P., Coutifaris C., McGovern P.G., Cataldo N.A., Gosman G.G., Nestler J.E., Giudice L.C., Leppert P.C. und Myers E.R. (2007). Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 356(6), 551-66.

- Legro R.S., Brzyski R.G., Diamond M.P., Coutifaris C., Schlaff W.D., Casson P., Christman G.M., Huang H., Yan Q., Alvero R., Haisenleder D.J., Barnhart K.T., Bates G.W., Usadi R., Lucidi S., Baker V., Trussell J.C., Krawetz S.A., Snyder P., Ohi D., Santoro N., Eisenberg E. und Zhang H. (2014). NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 10;371(2), 119-29.
- Legro R.S., Finegood D. und Dunaif A. (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(8), 2694-8.
- Liu S., Mo M., Xiao S., Li L., Hu X., Hong L., Wang L., Lian R., Huang C., Zeng Y. und Diao L. (2020). Pregnancy Outcomes of Women With Polycystic Ovary Syndrome for the First In Vitro Fertilization Treatment: A Retrospective Cohort Study With 7678 Patients. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 11, 575337.
- Lizneva D., Kirubakaran R., Mykhalchenko K., Suturina L., Chernukha G., Diamond M.P. und Azziz R. (2016). Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 106(6), 1510–1520.e2.
- Lizneva, D. Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L. und Azziz R. (2016). Criteria, prevalence and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 106(1), 6-15.
- Ludwig, M. (2019). Gynäkologische Endokrinologie. 3. Auflage Hrsg. Hamburg: Optimist.
- Ludwig, M. (2020). Hyperandrogenämie – Diagnostik, Differenzialdiagnostik. In: Dietrich, K. und Griesinger, G., Hrsg. *Reproduktionsmedizin*. Berlin: Springer, 55-57.
- Ludwig, M. (2021). Gynäkologische Endokrinologie Spezial: PCO-Syndrom. Hrsg. Hamburg: Optimist.
- Lunde O., Djøseland O. und Grøttum P. (2001). Polycystic ovarian syndrome: a follow-up study on fertility and menstrual pattern in 149 patients 15-25 years after ovarian wedge resection. *Human Reproduction*, 1479-85.
- Lunger F., Wildt L. und Seeber B. (2013). Accurate screening for insulin resistance in PCOS women using fasting insulin concentrations. *Gynecol Endocrinol*, 29(6), 541-4.
- Macgregor, A. H., Johnson, J. E. und Bunde, C. A. (1968). Further clinical experience with clomiphene citrate. *Fertility Sterility*. 19(4):616-22

- Malhotra, N., Mahey, R., Cheluvvaraju, R., Rajasekaran, K., Patkar, D., Prabhakar, P., Rajput, M. und Upadhyay, A. (2023). Serum Anti-Mullerian Hormone (AMH) Levels Among Different PCOS Phenotypes and Its Correlation with Clinical, Endocrine, and Metabolic Markers of PCOS. *Reprod Sci*, 30(8), 2554–2562.
- March, W. A., Moore, V. M., Willson, K. J., Phillips, D. I., Norman, R. J. und Davies, M. J. (2010). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction.*, 25(2), 544-51.
- Marinelli, S., Napoletano, G., Straccamore, M. und Basile, G. (2022). Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed*, 93(4), e2022278.
- Marshall, J. C., Eagleson, C. A. und McCartney, C. R. (2001). Hypothalamic dysfunction. *Mol Cell Endocrinol*, 183(1-2), 29-32.
- Matli, B., Schulz, A., Koeck, T., Falter, T., Lotz, J., Rossmann, H., Pfeiffer, N., Beutel, M., Münzel, T., Strauch K., Wild, P.S. und Lackner, K. J. (2021). Distribution of HOMA-IR in a population-based cohort and proposal for reference intervals. *Clin Chem Lab Med*, 59(11), 1844–1851.
- Matsuda, M. und DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22(9), 1462–1470.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. und Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-9.
- McCartney, C. R. und Marshall, J. C. (2016). CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*, 375(1), 54-64.
- Merhi, Z., Buyuk, E., Berger, D. S., Zapantis, A., Israel, D. D., Chua, S. und Jindal, S. (2013). Leptin suppresses anti-Mullerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum Reprod*, 28, 1661–9.
- Mitwally, M. F. und Casper, R. F. (2001). Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and Sterility*, 75(2), 305-9.
- Moolhuijsen, L. M. E. und Visser, J. A. (2020). Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(11), 3361–73.

- Moran, L. J., Norman, R. J. und Teede, H. J. (2015). Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends. Endocrinol Metab*, 26(3), 136-43.
- Morciano, A., Romani, F., Sagnella, F., Scarinci, E., Palla, C., Moro, F., Tropea A., Policola C., Della Casa S., Guido M., Lanzone A., und Apa, R. (2014). Assessment of insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 102(1), 250-256.e3.
- Muntoni, S. und Muntoni, S. (2011). Insulin resistance: pathophysiology and rationale for treatment. *Ann Nutr Metab*, 58(1), 25-36.
- Nardo, L. G., Yates, A. P., Roberts, S. A., Pemberton, P. und Laing, I. (2009). The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 24(11), 2917-23
- Nath, C. K., Barman, B., Das, A., Rajkhowa, P., Baruah, P., Baruah, M. und Baruah A., (2000). Prolactin and thyroid stimulating hormone affecting the pattern of LH/FSH secretion in patients with polycystic ovary syndrome: A hospital-based study from North East India. *J Family Med Primary Care*, 8(1), 256–260.
- National Institutes of Health. (2012). Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary. <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>
- Nauck, M., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. und Freckmann, G. (2020). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 15, S9–S17.
- Nelson, S. M., Stewart, F., Fleming, R. und Freeman, D. J. (2010). Longitudinal assessment of antimüllerian hormone during pregnancy-relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin. *Fertility and Sterility*, 93, 1356–8.
- Nelson, V. L., Legro, R. S., Strauss, J. F. 3rd, und McAllister, J. M. (1999). Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol*, 13(6), 946-57.
- Otten, J., Ahrén, B. und Olsson, T., (2014). Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia*, 57(9), 1781-8.
- Panidis, D., Tziomalos, K., Misichronis, G., Papadakis, E., Betsas, G., Katsikis, I. und Macut, D. (2012). Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Human Reproduction*, 27(2), 541-9.

- Pastor, C. L., Griffin-Korf, M. L., Aloji, J. A., Evans, W. S. und Marshall, J. C. (1998). Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(2), 582-90.
- Pellatt, L., Hanna, L., Brincat, M., Galea, R., Brain, H. und Whitehead, S. (2007). Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 240–5.
- Pellatt, L., Rice, S., Dilaver, N., Heshri, A., Galea, R., Brincat, M., Brown, K., Simpson, E. R. und Mason, H. D. (2011). Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertility and Sterility*, 96(5), 1246–1251.e1.
- Perseghin, G., Caumo, A., Caloni, M., Testolin, G. und Luzi, L. (2001). Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10), 4776–4781.
- Pigny, P., Merlen, E., Robert, Y., Cortet-Rudelli, C., Decanter, C. und Jonard, S., et al. (2003). Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(12), 5957–5962.
- Piltonen, T., Koivunen, R., Morin-Papunen, L., Ruokonen, A., Huhtaniemi, I. T., & Tapanainen, J. S. (2002). Ovarian and adrenal steroid production: regulatory role of LH/HCG. *Human Reproduction*, 17(3), 620–624.
- Piltonen, T., Morin-Papunen, L., Koivunen, R., Perheentupa, A., Ruokonen, A. und Tapanainen, J. S. (2005). Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 20(7), 1820–1826.
- Polymeris, A. und Papapetrou, P. D. (2022). Anthropometric indicators of insulin resistance. *Hormones (Athens)*, 21(1), 51-52.
- Poretsky, L., Seto-Young, D., Shrestha, A., Dhillon, S., Mirjany, M., Liu, H. C., Yih M.C. und Rosenwaks Z. (2001). Phosphatidyl-inositol-3 kinase-independent insulin action pathway(s) in the human ovary. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(7), 3115–3119.

- Ramezanali, F., Ashrafi, M., Hemat, M., Arabipoor, A., Jalali, S. und Moini, A. (2016). Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone. *Reproductive Biomedicine Online*, 32(5), 503-512.
- Romualdi, D., Di Florio, C., Tagliaferri, V., De Cicco, S., Gagliano, D., Immediata V., Lanzone A. und Guido M., (2016). The Role of Anti-Müllerian Hormone in the Characterization of the Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Reproductive Sciences*, 23(5), 655-661.
- Rosenfield, R. L., Barnes, R. B., Cara, J. F. und Lucky, A. W. (1990). Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility*, 53(5), 785-791.
- Rosenfield, R. L. und Ehrmann, D. A. (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*, 37(5), 467-520.
- Rosenfield, R. L., Ehrlich, E.N., Clearly, R. E. (1972). Adrenal und ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62, 16-21.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(1), 19-25.
- Rudnicka, E., Kunicki, M., Calik-Ksepka, A., Suchta, K., Duszewska, A. Smolarczyk R. und Smolarczyk, K. (2021). Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12507.
- Saneei, P., Shahdadian, F., Moradi, S., Ghavami, A., Mohammadi, H. und Rouhani, M. H. (2019). Neck circumference in relation to glycemic parameters: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11, 50.
- Schorsch, M., Heidner, C., Gomez, R., Skala, C., Hahn, T. und Seufert, R. (2013). Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*, 7(2).
- Si, M., Xu, W., Qi, X., Jiang, H., Zhao, Y., Li, R., Long, X. und Qiao, J. (2023). Metabolic Syndrome Rather Than Other Phenotypes in PCOS as a Predictive Indicator for Clinical Outcomes in IVF: Comprehensive Phenotypic Assessment across All PCOS Classifications. *Journal of Clinical Medicine*, 12(15), 5073.

- Silva, M. S. B. und Giacobini, P. (2021). New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(1), 1-16.
- Skalba, P., Cygal, A., Madej, P., Dąbkowska-Huć, A., Sikora, J., Martirosian, G., Romanik, M. und Olszanecka-Glinianowicz, M. (2011). Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 158(2), 254-9.
- Sova, H., Unkila-Kallio, L., Tiitinen, A., Hippeläinen, M., Perheentupa, A., Tinkanen, H., Puukka, K., Bloigu, R., Piltonen, T., Tapanainen, J. S. und Morin-Papunen, L. (2019). Hormone profiling, including anti-Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *Gynecological Endocrinology*, 35(7), 595-600.
- Standl, E., Janka H.-U. und Mehnert, H. (2003). Behandlung mit nicht insulinotropen Antidiabetika. In: Mehnert, H., Standl, E., Usadel, K.-H. und Häring, H.-U., Stuttgart: Thieme, 210-229.
- Stein, I. F. und Leventhal, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181-191.
- Stein, I. F., Cohen M.R. und Elson R. (1948). Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 58, 267-273.
- Stepito, N. K., Cassar, S., Joham, A. E., Hutchison, S. K., Harrison, C. L., Goldstein, R. F. und Teede, H. J. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Human Reproduction*, 28(3), 777-84.
- Stovall, D. W., Bailey, A. P. und Pastore, L. M. (2011). Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Larchmt)*, 20(1), 37-43.
- Stumvoll, M., Mitrakou, A., Pimenta, W., Jenssen, T., Yki-Järvinen, H., Van Haeften, T., Renn, W. und Gerich, J. (2000). Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 23(3), 295-301.
- Szydlarska D., Machaj M. und Jakimiuk, A. (2017). History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(3), 555-558.
- Takahashi, K., Nakamura, H., Sato, H., Matsuda, H., Takada, K. und Tsuji, T. (2018). Four Plasma Glucose and Insulin Responses to a 75 g OGTT in Healthy Young Japanese Women. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 5742497.

- Tang, Q., Li, X., Song, P. und Xu, L. (2015). Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discovery and Therapy*, 9(6), 380-5.
- Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J. J. E., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., Costello, M. F., Boivin, J., Redman, L. M., Boyle, J. A., Norman, R. J., Mousa, A. und Joham, A. E. (2023). International PCOS-Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 89(2), G43-G64.
- Tehrani, F. R., Rashidi, H., Khomami, M. B., Tohidi, M. und Azizi, F. (2014). The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12, 89.
- Thomas, D. M., Udagawa, N., Hards, D. K., Quinn, J. M., Moseley, J. M., Findlay, D. M. und Best, J. D. (1998). Insulin receptor expression in primary and cultured osteoclast-like cells. *Bone*, 23(3), 181-6.
- Teschner A., und Hinrichsen M. (2007). Gynäkologische Endokrinologie. In: Stauber M. und Weyerstahl T., Hrsg. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme, 78-133.
- Tso, L. O., Costello, M. F., Albuquerque, L. E. T., & Andriolo, R. B. und Macedo, C. R. (2020). Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Systemic Review*, 12(12), CD006105.
- VanHise, K., Wang, E. T., Norris, K., Azziz, R., Pisarska, M. D. und Chan, J. L. (2023). Racial and ethnic disparities in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 119(3), 348-354.
- Vanky, E., Stridsklev, S., Heimstad, R., Romundstad, P., Skogøy, K., Kleggetveit, O., Hjelle, S., von Brandis, P., Eikeland, T., Flo, K., Berg, K. F., Bunford, G., Lund, A., Bjerke, C., Almås, I., Berg, A. H., Danielson, A., Lahmami, G. und Carlsen, S. M. (2010). Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(12), E448-455.
- Vanky, E., Zahlisen, K., Spigset, O. und Carlsen, S. M. (2005). Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 83(5), 1575–1578.
- Venkatesan, A. M., Dunaif, A. und Corbould, A. (2001). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Progress in Hormone Research*, 56, 295-308.

- Waldstreicher, J., Santoro, N. F., Hall, J. E., Filicori, M. und Crowley, W. F. Jr. (1988). Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 66(1), 165-172.
- Wang, Q., Wang, H., Li, P., Li, X., Wang, Z., Yan, L. und Shi, Y. (2022). Association of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes With Adverse Pregnancy Outcomes After In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 13, 889029.
- Weenen, C., Laven, J. S., Von Bergh, A. R., Cranfield, M., Groome, N. P., Visser, J. A., Kramer, P., Fauser, B. C. und Themmen, A. P. (2004). Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction*, 10(2), 77-83.
- Wiser, A., Shehata, F., Holzer, H., Hyman, J. H., Shalom-Paz, E., Son, W. Y. und Tulandi, T. (2013). Effect of high LH/FSH ratio on women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro maturation treatment. *Journal of Reproductive Medicine*, 58(5-6), 219-223.
- Wiweko, B., Indra, I., Susanto, C., Natadisastra, M. und Hestiantoro, A. (2018). The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Research Notes*, 11(1), 114.
- Wiweko, B., Maidarti, M., Priangga, M. D., Shafira, N., Fernando, D., Sumapraja, K., Natadisastra, M. und Hestiantoro, A. (2014). Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31(10), 1311–1316.
- Wysowski, D. K. (1993). Use of fertility drugs in the United States, 1973 through 1991. *Fertility and Sterility*, 60(6), 1096–1098.
- Xiao, J., Chen, S., Zhang, C. und Chang, S. (2012). The effectiveness of metformin ovulation induction treatment in patients with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*, 28(12), 956-960.
- Xue, X., Shi, W., Zhou, H., Tian, L., Zhao, Z. und Zhou, D. (2020). Cumulative Live Birth Rates According to Maternal Body Mass Index After First Ovarian Stimulation for in vitro Fertilization: A Single Center Analysis of 14,782 Patients. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*.
- Yang, M., Zhang, F., Wu, K., Yu, D., Zhang, Y., Liao, Y., Xu, G. und Wang, Y. (2023). Müllerian Duct Anomalies and Anti-Müllerian Hormone Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*, 15(8), e43848.

- Yau, T. T., Ng, N. Y., Cheung, L. P. und Ma, R. C. (2017). Polycystic ovary syndrome: a common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences. *Hong Kong Medical Journal*, 23(6), 622-634.
- Yetim, A., Yetim, Ç., Baş, F., Erol, O. B., Çiğ, G., Uçar, A. und Darendeliler, F. (2016). Anti-Müllerian Hormone and Inhibin-A, but not Inhibin-B or Insulin-Like Peptide-3, may be Used as Surrogates in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Preliminary Results. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 8(3), 288-297.
- Yin, X., Ji, Y., Chan, C. L. W. und Chan, C. H. Y. (2021). The mental health of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Women's Mental Health*, 24(1), 11-27.
- Yue, C. Y., Lu, L. K., Li, M., Zhang, Q. L. und Ying, C. M. (2018). Threshold value of anti-Müllerian hormone for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women. *PLoS One*, 13(8), e0203129.
- Zawadzki, J. und Dunaif, A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome: towards a rationale approach. In A. Dunaif, J. R. Givens, & F. Haseltine (Eds.), *Polycystic Ovary Syndrome* (pp. 377-384). Blackwell Scientific.
- Zhang, M., Liu, X., Xu, X., Li, J., Bu, Z., Yang, Q., Shi, H., Niu, W. und Liang, Y. (2023). The reference value of anti-Müllerian hormone to diagnose polycystic ovary syndrome is inversely associated with BMI: a retrospective study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 15.

## 7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Prof. Dr. Christine Skala. Ihre wertvolle Unterstützung, unerschütterliche Geduld und die inspirierenden Gespräche haben diese Arbeit maßgeblich geprägt. Ich hatte das große Glück, unter ihrer Anleitung in verschiedenen Bereichen zu lernen: im OP, Kreißsaal und zuletzt in der Reproduktionsmedizin. Besonders dankbar bin ich dafür, dass ich nicht nur umfassendes medizinisches Wissen erwerben konnte, sondern auch den einfühlsamen Umgang mit Patientinnen und Patienten, die Organisation sowie die zwischenmenschlichen Aspekte unseres Berufs.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen wunderbaren Kindern und meinem Ehemann Paulius, die immer an meiner Seite waren, mich unterstützt und an mich geglaubt haben. Zudem möchte ich meiner gesamten Familie und den Generationen vor mir danken, die mich auf meinem Weg hierher getragen haben.

Abschließend möchte ich allen danken, die auf ihre Weise dazu beigetragen haben, dass ich diesen Weg erfolgreich gehen konnte. Ihre Unterstützung und Ermutigung haben mir viel bedeutet.

## 8 Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Agata Puzirauske

Anschrift

Geburtsdatum, -ort

Nationalität

E-Mail

Telefonnummer

Familienstand

|                   |   |
|-------------------|---|
| 09/2023           | Erlangung des Schwerpunkts gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin   |
| 04/2022 - 09/2023 | Fachärztin in Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin<br>TFP-Kinderwunschzentrum in Wiesbaden   |
| 04/2020 - 03/2022 | Mutterschutz und Elternzeit   |
| 09/2018 – 03/2020 | Fachärztin in Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin<br>Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit<br>Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz |
| 05/2017 - 08/2018 | Mutterschutz und Elternzeit   |
| 02/2017- 05/2017  | Fachärztin in Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin<br>Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit<br>Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz |
| 02/2017           | Anerkennung zur Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe   |
| 10/2015 - 05/2017 | Assistenz-/Fachärztin<br>Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten<br>Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz  |
| 04/2013 - 09/2015 | Assistenzärztin in der Frauenklinik<br>Krankenhaus Hetzelstift, Neustadt an der Weinstraße  |
| 10/2011 - 03/2013 | Assistenzärztin in der Frauenklinik<br>Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern   |

**Hochschulausbildung:**

2005 - 2011                      Studium der Humanmedizin an der „Universität Vilnius“, Litauen  
2009 - 2010                      Teilnahme am Austauschprogramm „Erasmus“ mit Studium der  
Humanmedizin an der „Universität Leipzig“, Leipzig

**Schulbildung:**

1993 - 2005                      Grundschule und Abschlusszeugnis: Wladyslawa. Syrokomli  
Schule in Vilnius (Litauen)

Mainz, den 15. Mai 2024