

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:81–87
<https://doi.org/10.1007/s41969-021-00135-y>
 Angenommen: 19. April 2021
 Online publiziert: 4. Mai 2021
 © Der/die Autor(en) 2021, korrigierte
 Publikation 2021



Valentin Borzan^{1,2} · Anna Mayr¹ · Barbara Obermayer-Pietsch¹

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Endokrinologie-Laborplattform, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² Center for Biomarker Research in Medicine (CBmed) GmbH, Graz, Österreich

Das polyzystische Ovar-Syndrom – Entstehung, Behandlung und neue Erkenntnisse

Einführung und Definition

Das polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) ist eine der häufigsten endokrinologischen und metabolischen Störungen bei Frauen im gebärfähigen Alter und betrifft bis zu 22% aller Frauen weltweit [1].

Im Laufe der Zeit wurde die Definition des PCOS mehrmals geändert (siehe **Abb. 1**). Etabliert haben sich jedoch die 2003 erstmals festgelegten Rotterdam-Kriterien, bei denen zwei von drei möglichen Kriterien für eine PCOS-Diagnose vorhanden sein müssen: klinischer oder biochemischer Hyperandrogenismus (HA), Oligo-/Amenorrhö (OM) und polyzystische ovarielle Morphologie (PCOM) [1]. In **Abb. 1** sind die entsprechend möglichen Phänotypen mit ihren metabolischen Ausprägungen beschrieben.

In dieser Arbeit geben wir einen Überblick über die pathophysiologischen Prozesse bei PCOS, die klinischen Symptome, bisherige Behandlungsmöglichkeiten sowie neue Erkenntnisse bezüglich potenzieller neuer Therapieansätze.

Merkmale

Physiologischer Zustand

Unter physiologischen Bedingungen kommt es in der ersten Zyklushälfte unter dem Einfluss des follikelstimulierenden Hormons (FSH) zur Heranreife eines Primordialfollikels in einen

Tertiärfollikel des Ovars, bestehend aus einer sekundären Oozyte, umgeben von Granulosa- und Thekazellen. Während die Granulosazellen unter FSH-Einfluss aus Androgenen Östrogene mittels des Enzyms Aromatase synthetisieren, werden in den Thekazellen unter Einfluss des luteinisierenden Hormons (LH) Androgene gebildet. Durch einen akuten LH-, FSH- und Östrogenanstieg kommt es zur Ovulation. Die Oozyte wird in den Eileiter aufgenommen, während sich der Follikel zum Corpus luteum entwickelt. Dieses bildet unter dem Einfluss von LH vermehrt Progesteron zum Umbau der Uterusschleimhaut. Bei fehlender Konzeption kommt es am Ende der Lutealphase zum raschen Abfall von Progesteron, wodurch die Schleimhaut abgestoßen wird und die Menstruation einsetzt. Die Kontrolle der LH- und FSH-Ausschüttung zur Zykluskontrolle übernimmt dabei das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) des Hypothalamus, welches pulsatil freigesetzt wird. Dadurch kommt es zur regulierten LH- und FSH-Sezernierung in der Hypophyse, wobei die GnRH-Ausschüttung selbst vor allem durch den hohen Progesteronspiegel in der zweiten Zyklushälfte gehemmt wird.

Wichtig für die PCOS-Pathophysiologie ist die Androgenproduktion bei Frauen, hier in einem kurzen Überblick: Die wichtigsten Androgene im menschlichen Körper sind Androstendion sowie Testosteron (T) und sein intrazellulärer Metabolit Dihydrotestosteron (DHT).

T wird im Blut zum größten Anteil an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) gebunden; ungefähr 30% des T werden an Albumin gebunden und 2–4% des zirkulierenden T sind als ungebundenes freies Testosteron aktiv. Vor allem das freie T kann durch die Zellmembranen diffundieren und die Androgenrezeptoren im Zellinneren aktivieren. In geringerem Maß trifft das auch auf das Albumin-gebundene T zu. Das SHBG-gebundene T kann nur mittels Transportproteinen die Zellmembran passieren und hat daher keinen großen Einfluss auf die Androgenrezeptoraktivierung. Sowohl Androstendion als auch T werden bei Frauen sowohl in den Nebennieren als auch in den Ovarien ausgeschüttet. Androstendion wird dabei aus Dehydroepiandrosteron (DHEA) gebildet und ist eine Vorstufe von T, jedoch können beide in den Granulosazellen der Ovarien enzymatisch weiter in Östrogene umgewandelt werden. T selbst hat allerdings auch einige wichtige Funktionen bei Frauen, unter anderem eine anabole Wirkung auf Muskeln und Knochen, die Stimulation von Erythropoetin zur Bildung von Erythrozyten sowie eine Steigerung der Libido. Die Ausschüttung von Androstendion und T wird im Regelfall vom Adrenocorticotropin (ACTH) in den Nebennieren beziehungsweise vom LH in den Ovarien gesteuert [2].

Symptom	Klassische PCOS-Phänotypen				Frauen mit einem PCOS-Kriterium		
	A	B	C	D	Nur HA	Nur OM	Nur PCOM
Polyzystische Ovarien (PCOM)	++	-	+	+	-	-	+
Oligo-/Amenorrhoe (OM)	++	++	-	+	-	+	-
Hyperandrogenismus (HA)	++	++	+	-	+	-	-
Insulinresistenz	++	++	+	-	+	-	-
Risiko für metabolische Folgeerscheinungen	+	+	+	-	(+)	-	-
PCOS Definition							
1990 NIH	✓	✓					
2003 ESHRE/ASRE (Rotterdam-Konferenz)	✓	✓	✓	✓			
2006 AE-PCOS	✓	✓	✓				
2012 NIH	✓	✓	✓	✓			

Abb. 1 ◀ PCOS-Symptome und -Definitionen abhängig von den klinischen Ausprägungen. ++ starke Ausprägung, + mittlere bis schwache Ausprägung, (+) schwache Ausprägung möglich, - keine Ausprägung; PCOS polyzystisches Ovar-Syndrom, NIH National Institute of Health, ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology, ASRE American Society of Reproductive Medicine, AE-PCOS Androgen Excess & PCOS Society

Ovarielle Dysfunktion – Vom Regelkreis zum Circulus vitiosus

Bei PCOS führen verschiedene Faktoren zur Veränderung dieses Regelkreises. Erstens weisen Frauen mit PCOS eine verdickte Thekazellschicht in den Ovarien auf, die zu einer vermehrten Ausschüttung von Androgenen führen kann. Dieser Umstand ist ein wichtiger Indikator, dass das PCOS primär eine funktionelle ovarielle Störung darstellt [2].

Zusätzlich wird die Androgenausschüttung von extraovariellen Faktoren begünstigt. Erstens hemmt die vermehrte Androgensekretion die Expression von Progesteron-Rezeptoren im Hypothalamus. Dadurch verringert sich die negative Rückkoppelung auf die GnRH-Sekretion, was zu einer vermehrten LH-Ausschüttung führt [3].

Zweitens ändert sich die pulsatile Frequenz der GnRH-Ausschüttung im Hypothalamus, wodurch die LH-Ausschüttung zuungunsten der FSH-Ausschüttung begünstigt wird [3].

Beide Umstände führen zum Follikellarrest, da in der Follikelphase der FSH-Stimulus zur Bildung der Tertiärfollikel

fehlt. Die Ovulation und damit die Bildung des Corpus luteum kann dadurch nicht stattfinden, wodurch der Progesteronspiegel niedrig bleibt. In Folge fehlt die negative Rückkoppelung des Progesterons auf die GnRH-Ausschüttung, wodurch diese wiederum vermehrt die LH-Ausschüttung begünstigt [3].

Der Mangel an FSH führt außerdem zu einer geringeren Expression des Enzyms Aromatase in den Granulosazellen, wodurch weniger Androgene in Östrogene umgewandelt werden können. Zusätzlich führt der LH-Überschuss zu einer vermehrten Androgenproduktion in den Ovarien.

Von der Adipositas zur Insulinresistenz

Die ovariell bedingte Hyperandrogenämie bewirkt eine deutliche Änderung im Fettstoffwechsel. Adipozyten im subkutanen sowie viszeralen Fettgewebe (SAT, VAT) besitzen Androgenrezeptoren, die unter dem Einfluss von vermehrtem T zur Hypertrophie sowie zu einer Einschränkung der Insulinsensitivität führen. Zudem wird die Fähigkeit zur Lipo-

lyse über die hormonsensitive Lipase gehemmt, was die Zunahme einer zentralen Adipositas begünstigen kann [2]. Durch diese wird wiederum die Sensitivität auf Insulin herabgesetzt, was im Pankreas zu einer reaktiven Hyperinsulinämie führt. Auch im Skelettmuskelgewebe wird die Insulinsensitivität durch die Hyperandrogenämie reduziert, unabhängig von einer tatsächlichen Adipositas [3].

Das Resultat dieser Prozesse ist eine hyperinsulinämie Insulinresistenz. Sie spielt in der Pathophysiologie des PCOS eine tragende Rolle bei der Erhaltung der klinischen Symptomatik, denn auch die β -Zellen im Pankreas besitzen Androgenrezeptoren, die bei einer Hyperandrogenämie zu einer vermehrten Insulinausschüttung führen [4]. Hält dieser Zustand länger an, entsteht eine β -Zell-Dysfunktion, die bis zu Gestationsdiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2 führen kann. Die dafür ursächliche Insulinresistenz (IR) besteht dabei nicht nur bei übergewichtigen, sondern auch in vielen Fällen bei normalgewichtigen Frauen mit PCOS [3].

Im physiologischen Zustand wird Insulin infolge der Nahrungsaufnahme

freigesetzt, um die Glukoneogenese der Leber zu hemmen und damit im peripheren insulinresistenten Gewebe Glukose intrazellulär zu speichern. Beim PCOS hingegen wird unter dem Einfluss von Androgenen der Insulinrezeptor peripher gehemmt, wodurch mehr Insulin für die Glukoseregulierung notwendig ist.

Die Hyperinsulinämie selbst verstärkt ebenfalls die Hyperandrogenämie. Erstens wird im Hypothalamus unter dem Einfluss von Insulin vermehrt GnRH freigesetzt, was zu einer erhöhten LH-Konzentration und in weiterer Folge zu einer Hyperandrogenämie führt. Zweitens reagieren die Nebennieren durch Insulin sensitiver auf ACTH, wodurch in den Nebennieren ebenfalls eine erhöhte Androgenproduktion entsteht. Drittens stimuliert Insulin auch die LH- und FSH-Ausschüttung in der Hypophyse. Viertens bleiben die Ovarien unabhängig von der peripheren IR immer sensitiv auf Insulin und setzen bei Aktivierung der Insulinrezeptoren vermehrt Androgene frei [3].

Durch diese Wirkmechanismen entsteht ein weiterer Circulus vitiosus, bei dem sich die Hyperandrogenämie und die IR gegenseitig verstärken. Jedoch ist die IR nicht die Ursache für das Entstehen des PCOS, da sie fast ausschließlich in PCOS-Phänotypen mit Hyperandrogenismus auftritt. Weiters ist die Präsenz der IR nicht notwendig für das Entstehen von PCOS-Symptomen, und es gibt viele Frauen mit PCOS, die keine Anzeichen einer IR aufweisen [5].

Jedoch ist der Zusammenhang zwischen HA und IR nicht an die Diagnose eines klassischen PCOS gebunden. So konnten wir in einer großen retrospektiven PCOS-Kohortenstudie zeigen, dass Frauen mit nur einem Rotterdam-Kriterium ein höheres Risiko für die Entwicklung einer IR haben, wenn bei ihnen das freie Testosteron im Blut erhöht ist [4]. Solche Konstellationen sollten bei einer PCOS-Abklärung nicht übersehen werden, da auch diese Patientinnen durch die IR ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus haben.

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:81–87 <https://doi.org/10.1007/s41969-021-00135-y>
© Der/die Autor(en) 2021

V. Borzan · A. Mayr · B. Obermayer-Pietsch

Das polyzystische Ovar-Syndrom – Entstehung, Behandlung und neue Erkenntnisse

Zusammenfassung

Das polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) ist die häufigste Endokrinopathie bei Frauen im gebärfähigen Alter. In den letzten Jahren gab es zahlreiche Fortschritte im Verständnis zu Definition, Pathogenese und Behandlungsmöglichkeiten. Diese Übersichtsarbeit gibt Einblick in diese Erkenntnisse und erläutert mögliche neue Therapieansätze anhand der aktuellen Literatur.

Die Symptome des PCOS sind vielfältig und ihre Ausprägung entlang eines breiten Spektrums verteilt. Die wichtigsten klinischen Hinweise sind Hirsutismus, Oligo-/Amenorrhö, Infertilität sowie Insulinresistenz, Übergewicht/Adipositas und die namensgebenden polyzystischen Ovarien. Da es keine ursächliche Therapie für das Syndrom gibt, sollte die symptomatische Behandlung mit der Patientin und ihren Bedürfnissen abgestimmt werden. Die

wichtigsten Therapiemöglichkeiten sind Lebensstilinterventionen, Metformin, hormonelle Kontrazeptiva, (hormonelle) Ovulationsinduktoren sowie chirurgische Eingriffe.

In den letzten Jahren haben sich mit dem Zusammenhang von Darmmikrobiom, Hormonen und Energiestoffwechsel weitere potenzielle Behandlungsmöglichkeiten aufgetan, deren Einfluss aktuell untersucht wird. Probiotika könnten dabei helfen, hormonelle und metabolische Prozesse zu modifizieren und dadurch PCOS-typische Symptome zu lindern.

Schlüsselwörter

Polyzystisches Ovar-Syndrom · Hyperandrogenismus · Oligo-/Amenorrhö · Infertilität · Insulinresistenz

Polycystic ovary syndrome—origin, treatment, and new findings

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women of childbearing age. In recent years, there have been several breakthroughs in understanding the definition, pathogenesis, and therapy options of PCOS. This review provides a brief summary of new findings and explores potential treatment options based on recent literature.

The symptoms PCOS are explicitly diverse over a broad range of penetrance. Most relevant clinical symptoms are hirsutism, oligo-/amenorrhea, infertility, insulin resistance, and obesity as well as eponymous polycystic ovaries. Since there are no causal therapies for the syndrome, symptomatic

treatments should be coordinated with the patient and her needs. Treatment options are lifestyle interventions, metformin, hormonal contraceptives or ovulation inductors and surgery.

In recent years, probiotics have emerged as a potential treatment option due to the links between gut microbiome, energy and hormone metabolism. Probiotics could impact these metabolic pathways and alleviate typical symptoms in PCOS.

Keywords

Polycystic ovary syndrome · Hyperandrogenism · Oligo-/amenorrhea · Infertility · Insulin resistance

Hyperandrogenismus

Wie bereits erläutert, ist der Hyperandrogenismus ein zentrales Merkmal beim PCOS. Klinisch äußert sich dies vor allem durch das Auftreten eines Hirsutismus [6], es können aber auch diffus Haarausfall, vermehrte „Geheimrats-ecken“ und eine begleitende Akne auftreten.

Der Hirsutismus wird mittels des modifizierten Ferriman-Gallwey-Scores (mFG) bewertet. Bei diesem werden neun Körperregionen auf die Länge und Beschaffenheit der Behaarung untersucht, und anhand dessen wird jeder Region ein Wert von 0–4 Punkten gegeben. Es gibt verschiedene Empfehlungen, ab welchem mFG-Wert man von einem Hirsutismus sprechen sollte, neuere Guidelines empfehlen je nach Ethnizität

einen Grenzwert von ≥ 5 bis ≥ 7 [6]. Nachteil des mFG-Scores ist sicherlich ein subjektiver Bias der Untersuchenden.

Auch bei Hyperandrogenämie gibt es große Diskrepanzen bezüglich der empfohlenen Messmethoden und -parameter. Jüngere Guidelines empfehlen die Messung von Testosteron, freiem Testosteron, Androstendion und DHEA-S. Jedoch ist bei den Messmethoden zu beachten, dass in vielen Laboratorien Immunoassays verschiedener Arten und Hersteller im Einsatz sind, da sie relativ einfach durchzuführen und kostengünstig sind. Frauen weisen trotz einer vermehrten Androgensekretion insgesamt sehr niedrige Konzentrationen im Plasma auf, wodurch die Präzision der Assays in diesem Messbereich in vielen Studien als unzureichend bezeichnet wird. Eine Abstimmung mit dem jeweiligen Labor bzw. alternative Messmethoden, z. B. neuere Assays oder eine Equilibrium-Dialysemethode für freies Testosteron (Goldstandard-Methode) sind zu überlegen [6].

Oligoovulation/sekundäre Infertilität

Eine Oligo- beziehungsweise Amenorrhö als klinisches Korrelat einer Oligoovulation stellt ebenfalls eine häufige klinische Manifestation des PCOS dar. Durch die ovarielle Dysfunktion kommt es zum Follikelarrest und folglich zur hormonellen Dysregulation, wodurch der Menstruationszyklus in seiner Dauer und Funktion gestört wird. Oft äußert sich das durch eine unregelmäßige Zyklusdauer (definitionsgemäß bei einer Zyklusdauer von < 21 Tagen bzw. > 35 Tagen bzw. > 90 Tagen bei Amenorrhö), jedoch sind oft auch eumenorrhöische Zyklen anovulatorisch. Die Folge ist eine sekundäre Infertilität, einer der häufigsten Behandlungsgründe beim PCOS [6].

Metabolische Folgeerscheinungen

Eine Hyperandrogenämie führt bei Frauen sowohl zu einer Häufung des viszeralen Fettgewebes als auch zu einer IR. Beide Umstände begünstigen eine Gewichtszunahme und die Entstehung einer pathologischen Glukosetoleranz. Im Ver-

lauf kann die Kombination dieser metabolischen Störungen zum metabolischen Syndrom und zu kardiovaskulären Erkrankungen führen. Dieses erhöhte metabolische Risiko muss bei der Auswahl der Therapie eine Rolle spielen, wobei hier insbesondere auf den PCOS-Phänotyp sowie die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen Rücksicht zu nehmen ist [1, 7].

Bei Frauen mit PCOS wird gehäuft eine Immuntypopathie Hashimoto festgestellt. Die Ursache für diesen Zusammenhang ist eine möglicherweise ernährungsbedingte erhöhte Autoimmunitätsneigung. Wichtig ist eine parallele Schilddrüsendiagnostik, da Hypothyreosen PCOS-ähnliche Symptome hervorrufen können [8, 9].

Therapiemöglichkeiten

Bis heute gibt es keine ursächliche Therapie für das PCOS, stattdessen sollte die Behandlung individuell abgestimmt werden, da die Symptome ein sehr breites Spektrum umfassen können. Eine Zusammenfassung möglicher Therapieformen ist in **Tab. 1** zu finden [6, 10, 11].

Lebensstilintervention

In mehreren Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass Lebensstilinterventionen eine der wichtigsten Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von Übergewicht und IR sowie in geringerem Maße von Hirsutismus und Hyperandrogenämie bei PCOS sind. Dabei sollte eine Kombination von Ernährungs- und Trainingsintervention in Abstimmung mit den Bedürfnissen der Patientinnen zum Einsatz kommen.

In Bezug auf die Ernährung sollten vor allem kurzkettige Kohlenhydrate gemieden und auf eine ausgewogene Ernährung geachtet werden. Zur Gewichtsabnahme wird empfohlen, 500–750 Kilokalorien am Tag mehr zu verbrauchen als zu sich zu nehmen. Spezielle Diäten (Keto-Diät, fettarm oder ähnliche Ansätze) können auf Basis der bisherigen Datenlage nicht empfohlen werden.

Noch wichtiger sind regelmäßige körperliche Betätigung und Trainingseinheiten zur Reduktion von Übergewicht

und IR. In Anlehnung an die Empfehlung für die Allgemeinbevölkerung wird Erwachsenen empfohlen, mindestens 150 min pro Woche bei mittlerer Intensität körperlich zu trainieren. Mit dem Ziel einer Gewichtsabnahme sollten 250 min pro Woche bei mittlerer Intensität oder 150 min bei hoher Intensität trainiert werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Hormonelle Kontrazeptiva („die Pille“) stellen eine seit langem etablierte Standardtherapie für bestimmte PCOS-Symptome dar. Vor allem bei klinischen Manifestationen des Androgenüberschusses weisen hormonelle Präparate bessere Ergebnisse auf als andere Behandlungsmöglichkeit (z. B. Metformin). Unter dem Einfluss der Pille kann auch die Zyklusdauer normalisiert werden, solange kein Kinderwunsch besteht. Hormonelle Präparate sollten auch in Kombination mit anderen Behandlungsmöglichkeiten erwogen werden (z. B. Metformin, Antiandrogene). Vorsicht ist wegen der möglichen Nebenwirkungen dieser Präparate geboten, vor allem in Bezug auf thromboembolische Ereignisse.

Metformin

Eigentlich als Diabetesmedikament zugelassen, hat sich Metformin in den letzten Jahrzehnten als sehr effektiv zur Behandlung von Hyperandrogenämie, Zyklusstörungen, IR und Übergewicht bei PCOS gezeigt. Für die medikamentöse Behandlung des Übergewichts und der IR bei PCOS ist Metformin alternativlos und kann auch in Kombination mit anderen Medikamenten und Behandlungsmethoden eingesetzt werden. Jedoch sollten mögliche Nebenwirkungen (gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit, abdominelle Schmerzen) beachtet und erklärt werden, da diese häufig vorkommen und zu einem Behandlungsabbruch seitens der Patientinnen führen können. Eine einschleichende Dosierung, anfangs etwa 500 mg abends für 1–2 Wochen mit wöchentlicher Dosissteigerung auf die gewünschte Enddosis kann hier Abhilfe schaffen, wobei niedrigere tägliche Dosierungen meist ausrei-

Tab. 1 Therapie-Optionen bei PCOS-Symptomen

Therapiemöglichkeiten bei PCOS						
Therapie	PCOS Symptome					Kommentar zur Therapie
	Hirsutismus, Akne, Alopezie	Oligo-/ Amenorrhö	Infertilität	Insulinresistenz	Übergewicht	
Lebensstilintervention	+	+	+	++	++	Erzielt gute Resultate wenn erfolgreich, häufig schwer umsetzbar, Zielsetzung wichtig
Hormonelle Kontrazeptiva	++	++	-	-	-	Gezielt einsetzbar bei klinischem Hyperandrogenismus, Nebenwirkungen (NW) und Risiken beachten
Metformin	-	+	+	++	(+)	Einzigartige Wirkweise, gut mit anderen Behandlungen kombinierbar, auch beim Kinderwunsch, jedoch häufig NW im GI-Trakt
Antiandrogene	++	(+)	-	-	-	Effektiv gegen klinischen Hyperandrogenismus, jedoch häufige und ausgeprägte NW, daher in der Praxis oft nicht sinnvoll
Aromataseinhibitoren	-	++	++	-	-	Mittel erster Wahl zur Ovulationsinduktion, jedoch Kosten- und Logistikfragen
Clomifen-Citrat	-	+	+	-	-	Mittel erster Wahl zur Ovulationsinduktion, hohe Quote an Therapieresistenz
Gonadotropine	-	++	++	-	-	Gute Erfolgsquote, hohe Rate an Mehrlingsgeburten, engmaschige Kontrollen notwendig, daher ev. Kostenfrage
Laparoskopische ovarielle Chirurgie	-	+	+	-	-	Seltene Wahl zur Ovulationsinduktion bei Scheitern mehrerer anderer Versuche, hoher Aufwand und Kosten
Bariatrische Chirurgie	(+)	(+)	(+)	++	++	Möglicher Therapieansatz bei morbidem Adipositas, hohes Risiko für Nährstoffmangel, engmaschige Schwangerschaftskontrollen postoperativ notwendig
IVF	-	-	+	-	-	Therapie bei Infertilität nach anderen nicht erfolgreichen Methoden, Kosten-, Aufwands- und Erfolgsfragen
Myo-Inositol	-	+	+	+	(+)	Intrazellulärer Botenstoff, Wirkmechanismen noch wenig geklärt, weitere Studien notwendig

++ sehr effizient, + effizient, (+) mäßig effizient, - nicht effizient

PCOS polyzystisches Ovar-Syndrom, GI-Trakt Gastrointestinaltrakt, IVF In-vitro-Fertilisation

chend sind und helfen, etwaige Nebenwirkungen zu umgehen.

Metformin wird häufig bei unerfülltem Kinderwunsch zur indirekten Ovulationsinduktion eingesetzt, da Hyperandrogenämie und IR indirekt zum Follikelarrest führen können. Dieser Effekt wurde bisher in zahlreichen Studien nachgewiesen, auch wenn Metformin als Monotherapie nicht in erster Linie empfohlen wird. Eine Kombination mit Clomifen-Citrat ist gut untersucht und kann für eine Kombinationstherapie verwendet werden [6, 7].

Antiandrogene

Antiandrogene (Flutamid, Finasterid, Spironolacton) werden häufig in Kombination mit oralen Kontrazeptiva zur Behandlung von Hirsutismus, Akne oder Alopezie eingesetzt. Wenn ande-

re hormonelle Behandlungen aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen werden, kann auch eine Monotherapie in Betracht gezogen werden. Auch eine Kombination mit Metformin ist möglich, wenn neben den dermatokutanen Symptomen zusätzliche Beschwerden bestehen (siehe oben bzw. [Tab. 1](#)). Wichtig in der Anwendung dieser Arzneimittelgruppe ist eine adäquate Verhütung, da aufgrund der pharmakologischen Wirkung bei möglichen männlichen Föten ein teratogenes Potenzial ausgeprägt ist. Entsprechend sind die Therapiemöglichkeiten mit Antiandrogenen beschränkt, da viele Frauen mit PCOS einen unerfüllten Kinderwunsch haben. Zusätzlich sind deutliche Nebenwirkungen bekannt, daher ist eine engmaschige Kontrolle der Behandlung empfohlen.

Aromataseinhibitoren

Diese Arzneimittelgruppe hemmt das Enzym Aromatase und verhindert eine Konversion von Androgenen zu Östrogenen. Durch den Mangel an Östrogenen kommt es zu einer vermehrten FSH-Ausschüttung in der Hypophyse, wodurch die Follikelreifung und Ovulation begünstigt werden. Der wichtigste Vertreter der Aromataseinhibitoren (AI) ist Letrozol. Mehrere Studien konnten eine Überlegenheit gegenüber Clomifen-Citrat in der Ovulationsinduktion zeigen. In einigen Quellen ist vor einem teratogenen Potenzial von AI's gewarnt worden, jedoch konnte in bisherigen Studien und systematischen Reviews kein erhöhtes Risiko für fetale Anomalien festgestellt werden. Letrozol wird derzeit als Mittel der ersten Wahl zur Ovulationsinduktion bei PCOS empfohlen.

Clomifen-Citrat

Clomifen-Citrat (CC) als Östrogenrezeptor-Modulator war das erste Medikament seiner Art und lange Zeit die Therapie erster Wahl zur Ovulationsinduktion, neuere Studien zeigen jedoch signifikant bessere Ergebnisse mit Letrozol. Dennoch ist das Medikament noch vielfach in Verwendung und kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden. Viele Frauen sprechen jedoch auf CC in der Ovulationsinduktion nicht an. Zusätzlich hat CC auch antiöstrogene Eigenschaften, weshalb es manchmal trotz eingeleiteter Ovulation nicht zu einer Schwangerschaft kommt.

Gonadotropine

Eine weitere Therapieoption bei Infertilität sind Gonadotropin-Injektionen mit FSH zur direkten Stimulation der Follikelreifung. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass damit die Häufigkeit von Schwangerschaften deutlich höher ist als unter Verwendung von CC kombiniert mit Metformin. Wichtig sind allerdings die Neigung zu Mehrlingsschwangerschaften unter Gonadotropin-Therapie und die erhöhten Kosten aufgrund engmaschiger Ultraschallkontrollen – daher sollte ein Gonadotropin-Einsatz mit den Wünschen und Bedürfnissen der Patientinnen abgestimmt werden.

Laparoskopische ovarielle Chirurgie

Bei diesem laparoskopischen Eingriff wird ein Ovariensegment chirurgisch entfernt. Durch diesen „Stimulus“ kann eine Ovulation wieder stattfinden. Da es sich um einen invasiven chirurgischen Eingriff handelt, bleibt er auf spezielle Fälle beschränkt, die medikamentös hinsichtlich einer Ovulationsinduktion nicht oder nicht weiter therapiert werden können. Risiken, die mit diesem Eingriff verbunden sind, umfassen unter anderem postchirurgische Adhäsionen an den Adnexen, Wundheilungsstörungen (vor allem bei übergewichtigen Frauen), das Risiko einer zusätzlichen ovariellen Dysfunktion und möglichen schwerwie-

genden Komplikationen während der Operation. Daher sollte dieser Eingriff an spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Bariatrische Chirurgie

Eine bariatrische Operation stellt eine mögliche Therapie bei morbidem Adipositas dar und kann in individuellen Fällen bei PCOS sinnvoll zur dauerhaften Gewichtsreduktion und zur Begünstigung einer Schwangerschaft sein. Eine intensive psychologische, diätetische und medizinische Begleitung der PCOS-Patientinnen ist dabei zur Kosten-Nutzen-Abwägung essenziell. Vor allem hinsichtlich einer adäquaten Nahrungsaufnahme gibt es erhebliche Risiken vor und während einer Schwangerschaft, diese werden jedoch aufgewogen mit den Risiken einer Schwangerschaft bei morbidem Adipositas.

In-vitro-Fertilisation

In-Vitro-Fertilisation (IVF) ist als zeit- und kostenintensive spezielle Therapiemaßnahme bei Kinderwunsch anzusehen, wenn eine vorherige medikamentöse Ovulationsinduktion nicht erfolgreich war. Sollten beim Partner eine Oligospermie oder sonstige Faktoren festgestellt werden, die eine Befruchtung auf natürlichem Wege zusätzlich erschweren, kann die IVF-Therapie auch ohne vorherige medikamentöse Therapie erwogen werden. Patientinnen und ihre Partner sollten jedoch bezüglich des zeitlichen/finanziellen Aufwands und der niedrigen Erfolgsquote aufgeklärt werden. Es kann zudem während der Behandlung zur ovariellen Hyperstimulation kommen, daher ist ebenfalls eine engmaschige Kontrolle und Betreuung in einer spezialisierten Kinderwunschklinik erforderlich.

Nahrungsergänzungsmittel

Myo-Inositol ist ein Nahrungsergänzungsmittel, das seit zwei Jahrzehnten als mögliches Therapeutikum bei PCOS untersucht wird. Als Bestandteil von Zellmembranen sowie intrazellulärer „second messenger“ hat es viele Funktionen im menschlichen Körper,

unter anderem bei der Eizellreifung und im Insulinsignalweg. Daher kommt Myo-Inositol als Behandlungsoption bei PCOS-Symptomen in Frage. So konnten mehrere Studien und ein systematischer Review zeigen, dass Myo-Inositol die Ovulationsinduktion begünstigen, die IR verbessern und die Zyklusdauer normalisieren kann. Aufgrund bisher niedriger Fallzahlen sind jedoch weitere Studien notwendig, um die Wirksamkeit besser belegen zu können.

PCOS und Mikrobiom

In den letzten Jahren hat sich aufgrund neuer Sequenzierungsmethoden die Mikrobiomforschung sehr stark weiterentwickelt. Neue Erkenntnisse legen einen Zusammenhang zwischen der Gesundheit des Darmmikrobioms (DMB) und vielen körperlichen/systemischen Beschwerden und Erkrankungen nahe.

Unsere Forschungsgruppe konnte als eine der ersten markante Veränderungen des DMB beim PCOS aufzeigen [12]. Sowohl die Gesamtzahl als auch die Vielfalt der Bakterien war bei Frauen mit PCOS reduziert, zusätzlich war die Zusammensetzung des DMB verändert. Durch diese und weitere Arbeiten wurde der Grundstein für probiotische Interventionsstudien zur Behandlung von PCOS-Symptomen gelegt. In den letzten Jahren wurden viele kleinere Interventionsstudien mit eher geringer Aussagekraft durchgeführt. In Zukunft könnten durch weitere Erkenntnisse neue Therapiemöglichkeiten entstehen, um die Lebensqualität vieler Frauen mit PCOS deutlich zu verbessern.

Fazit für die Praxis

PCOS ist eine komplexe hormonelle und metabolische Veränderung und die häufigste Ursache für Infertilität bei Frauen. Die häufigsten Symptome sind Hirsutismus, Oligomenorrhö, unerfüllter Kinderwunsch, Insulinresistenz und Übergewicht und die namensgebenden polyzystischen Ovarien, wobei die Ausprägung der einzelnen Symptome sehr unterschiedlich sein kann und daher im Einzelfall zu bewerten ist. Da es keine ursächliche Behandlungsmöglichkeit

gibt, sollte eine Palette therapeutischer Optionen auf die Symptome und Wünsche der Patientin abgestimmt werden.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch
 Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Endokrinologie-Laborplattform, Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
 barbara.obermayer@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Borzan, A. Mayr und B. Obermayer-Pietsch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R (2016) Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 106:6–15
2. Rosenfield RL, Ehrmann DA (2016) The pathogenesis of Polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 37:467–520
3. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, Calvo M, Bermúdez V (2014) Polycystic

- ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med* 2014:1–17. <https://doi.org/10.1155/2014/719050>
4. Borzan V, Lerchbaum E, Missbrenner C, Heijboer AC, Goschnik M, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Haudum C, Gumpold R, Schweighofer N et al (2021) Risk of insulin resistance and metabolic syndrome in women with hyperandrogenemia: a comparison between PCOS phenotypes and beyond. *J Clin Med* 10:829. <https://doi.org/10.3390/jcm10040829>
5. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, Giagulli VA, Signori C, Zambotti F, Dall'Alda M et al (2013) Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3908>
6. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman R (2018) International evidence-based guideline for the assessment and management of Polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 110(3):364–379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
7. Randevo HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H (2012) Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 33:812–841
8. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E (2014) Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 172:R9–R21. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0295>
9. Christ A, Günther P, Lauterbach MAR, Duewell P, Biswas D, Pelka K, Scholz CJ, Oosting M, Haendler K, Baßler K et al (2018) Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming. *Cell* 172:162–175.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.013>
10. Escobar-Morreale HF (2018) Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 14:270–284
11. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandaraki E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R et al (2014) The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 171:P1–P29. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>
12. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B, Horvath A, Pieber TR, Gorkiewicz G, Stadlbauer V et al (2017) Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study. *PLoS ONE* 12:1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Springer Medizin Podcast
Medizin für Gesundheitsprofis

Der Podcast von SpringerMedizin.de geht seit Juli 2020 spannenden Fragen aus der Welt der Medizin nach – immer freitags erweitert eine neue Folge das bereits bestehende Online-Angebot.



„Mit unserem Podcast möchten wir all jene ansprechen, die sich auf medizinische Themen in einer ‚gewissen

Flughöhe‘ einlassen möchten“, erklärt Dr. Erik Heintz, Chefredakteur von SpringerMedizin.de das neue Format. „Gemeint sind damit Menschen, die sich nicht mit medizinischem Halbwissen zufrieden geben und gerne mehr wissen möchten. Daher legen unsere Redakteurinnen und Redakteure in München und Heidelberg vor allem auf den inhaltlichen Anspruch großen Wert. Unter Bezugnahme auf neue Studien, neue Erkenntnisse und praxisrelevantes Wissen bereiten wir jeden Podcast gründlich vor. Die Themen drehen sich um Gesundheit, Krankheit, Diagnostik, Therapie und Prävention, zu denen wir unsere Fachexpertinnen und Fachexperten aus verschiedenen medizinischen Fachgebieten hinzuziehen.“

So entstehen abwechslungsreiche Folgen, die sowohl detailliert Leitlinien abarbeiten, der Evidenz von neuen Studienergebnissen auf den Grund gehen, aber auch die Hintergründe zu Erkrankungen und Therapien aufschlüsseln – sodass einerseits die ärztliche Praxis erleichtert und konkrete Tipps für die alltägliche Arbeit vermittelt werden, andererseits aber auch der Horizont über das eigene Fachgebiet hinaus erweitert werden kann.



www.springermedizin.de/podcast