

Aus dem Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und
Humangenetik, Regensburg

Leitung: Prof. Dr. med. B. Seifert, Frau Priv.-Doz. Dr. med. M. Bals-Pratsch

Outcome von Patientinnen mit Polyzystischem Ovar-Syndrom
(PCOS) und Einfluss von Metformin im Rahmen der assistierten
Reproduktion

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sandra Fink

aus
Lauf an der Pegnitz

Jahr
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rudolf Gruber

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ursula Peschers

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2008

Für meine Oma

Inhaltsverzeichnis

I.	EINLEITUNG	1
1.	Einführung	1
2.	Häufigkeit des PCOS	1
3.	Geschichtliche Entwicklung	2
4.	Definition	2
5.	Das sonographische Bild	2
6.	Pathomechanismus	3
6.1	Veränderungen des Sexualhormonkreislaufs	3
6.2	Hyperinsulinämie und PCOS	4
7.	Laborchemische Veränderungen	5
8.	Genetische Prädisposition	5
9.	Auswirkungen	6
9.1	Symptomatik in der reproduktiven Phase der Frau	6
9.2	Langfristige Folgen des PCOS mit Metabolischem Syndrom	6
9.3	Einfluss auf Entwicklung und Verlauf von Schwangerschaften	7
9.3.1	Insulin und Glukosekonzentration	7
9.3.2	Insulin und Fibrinolysehemmung	8
9.3.3	Insulin und Hyperandrogenämie	8
10.	Therapeutische Optionen	9
10.1	Therapie der Hyperinsulinämie durch Insulinsensitizer	9
10.1.1	Metformin	9
10.1.2	Weitere orale Antidiabetika	11
10.2	Therapie der Adipositas	11
10.3	Therapie der adrenalen Hyperandrogenämie durch Glukokortikoide	12
11.	Fragestellung und Ziel der Arbeit	12

II.	MATERIAL UND METHODIK	13
1.	Zusammensetzung der Patientinnenkollektive	13
2.	Probenverarbeitung und Laboruntersuchungen	14
2.1	Laborvoruntersuchungen.....	14
2.2	Weiterführende Untersuchungen zur Differenzierung der Hyperandrogenämie	15
2.3	Laboruntersuchungen zur Bestimmung der Glukosetoleranz.....	16
2.4	Laboruntersuchungen zur Diagnostik einer Schwangerschaft nach IVF- und ICSI-Behandlung.....	17
3.	Ultrasonografische Untersuchungen.....	17
4.	Auswertung der Geburtenraten	17
5.	Statistische Auswertungsverfahren.....	17
III.	ERGEBNISSE	18
1.	PCOS- vs. Vergleichsgruppe.....	18
1.1	Voraussetzungen.....	18
1.1.1	Indikationen	18
1.1.2	Alter	18
1.1.3	BMI und Gesundheitszustand.....	19
1.1.4	Vorbehandlungen	19
1.2	Outcome	20
1.2.1	Stimulation.....	20
1.2.2	Oozytengewinnung, Embryotransfer und Unterstützung der Lutealphase	22
1.2.3	Schwangerschaftsraten	24
1.2.3.1	Klinische Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl transferierter Embryonen	25
1.2.3.2	Implantationsraten	25
1.2.3.3	Anzahl transferierter Embryonen vs. Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen.....	26
1.2.3.4	Mehrlingsschwangerschaften	27
1.2.3.5	Abortraten.....	27
1.2.3.6	Extrauteringraviditäten.....	28
1.2.3.7	Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Alter.....	28
1.2.3.8	Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom BMI.....	29
1.2.4	Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht	30

2.	PCOS-Gruppe ohne vs. mit additiver Metformintherapie.....	31
2.1	Indikationen und Vorbehandlungen	31
2.2	Outcome beider Gruppen im Vergleich.....	32
2.2.1	Stimulation	32
2.2.2	Oozytengewinnung, Embryotransfer und Unterstützung der Lutealphase	34
2.2.3	Schwangerschaftsraten	35
2.2.3.1	Klinische Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl transferierter Embryonen	35
2.2.3.2	Implantationsraten	36
2.2.3.3	Anzahl transferierter Embryonen vs. Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen.....	37
2.2.3.4	Mehrlingsschwangerschaften	38
2.2.3.5	Abortraten	38
2.2.3.6	Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Alter.....	39
2.2.3.7	Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index	39
IV.	DISKUSSION	41
1.	Vergleich der Patientinnen mit vs. ohne PCOS	41
2.	Additive Metformintherapie in der Kinderwunschbehandlung	42
3.	PCOS im Hinblick auf die gesundheitspolitische Situation	43
4.	Ausblick	44
5.	Zusammenfassung	45
V.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	47
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	48
VII.	LEBENS LAUF	65
VIII.	DANKSAGUNG	66

I. EINLEITUNG

1. Einführung

In Deutschland wurden in den Jahren 2000 bis 2005 insgesamt knapp 72000 IVF-Kinder geboren, dies entspricht einem Anteil von 1,65% aller Lebendgeborenen. Etwa jedes zehnte Paar bleibt ungewollt kinderlos, wobei die Ursachen hierfür gleich häufig bei Mann und Frau zu finden sind. In ca. 30% liegen bei beiden Partnern Fertilitätsstörungen vor.

Auf Seiten der Frau spielen neben angeborenen Fehlbildungen, Tubenpathologien und Endometriose hormonelle Störungen eine bedeutende Rolle. Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist die häufigste endokrinologische Erkrankung in der reproduktiven Lebensphase der Frau. Hierbei handelt es sich um eine dysfunktionelle Ovarialinsuffizienz, das Hauptproblem liegt in der gestörten Eizellreifung bis hin zur Anovulation.

Tritt innerhalb von 2 Jahren nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft ein, ist eine Abklärung indiziert und eine Behandlung anzuraten.

2007 wurde gemeinsam von ESHRE und ASRM folgender Konsensus hinsichtlich der Kinderwunschtherapie erarbeitet (Collective Name: The Thessaloniki ESHRE / ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group): Als First-line-Medikament zur Ovulationsinduktion gilt nach wie vor Clomifen. Führt dies nicht zur Schwangerschaft, sollte mit Gonadotropinen stimuliert werden, das endoskopische Ovarian Drilling alleine ist nicht sehr Erfolg versprechend. Zeigen auch diese Maßnahmen keine positiven Ergebnisse, wird die assistierte Reproduktion empfohlen. Der Einsatz von Metformin als Comedikation sollte nur bei nachgewiesener eingeschränkter Glukosetoleranz erfolgen.

2. Häufigkeit des PCOS

Schätzungsweise eine Million Frauen im reproduktiven Alter sind in Deutschland vom PCOS betroffen, weltweit wird eine Häufigkeit von 4 - 12% angegeben (www.pcos-syndrom.de, Knochenhauer et al. 1998, Schöfl et al. 2004, Hahn et al. 2005).

Gemäß Einteilung der modifizierten WHO-Klassifikation von 1976 zählt es zur Gruppe II der Ovarialinsuffizienz, mit normogonadotroper, hypothalamisch-hypophysärer Dysfunktion (Laven et al. 2002). Nach heutigen Gesichtspunkten stellt das PCOS ein komplexes Krankheitsbild dar und ist häufig mit metabolischen Störungen assoziiert. Unabhängig vom Körpergewicht ist in einem hohen Prozentsatz mit Insulinresistenz zu rechnen, bei adipösen Patientinnen ist in über 50% von einer Hyperinsulinämie auszugehen (Salehi et al. 2004).

3. Geschichtliche Entwicklung

Erstmals wurde das Syndrom der Polyzystischen Ovarien im Jahr 1935 von Stein und Leventhal beschrieben. Ihnen fiel der Zusammenhang von hyperandrogenämischem Phänotyp, Infertilität und morphologischen Veränderungen der Eierstöcke auf. Als Therapie führten sie die Ovarien-Keilresektion ein. Durch weiterführende Erkenntnisse über die hormonellen und metabolischen Zusammenhänge hat sich sowohl das Bild des PCOS als auch dessen Behandlung grundlegend gewandelt.

4. Definition

1990 wurde eine Definition des PCOS durch das National Institute of Health festgelegt, die nach Überarbeitung im Konsensusmeeting von ASRM und ESHRE im Mai 2003 (Fauser 2004) folgende Kriterien enthält:

1. Oligomenorrhoe und / oder Anovulation
2. Hyperandrogenämie (klinisch und / oder biochemisch)
3. Sonomorphologische Diagnose polyzystischer Ovarien

Voraussetzungen für die Diagnose „Polyzystisches Ovarsyndrom“ sind die Erfüllung von mindestens zwei der o. g. Kriterien, sowie der Ausschluss anderer Ursachen (Zawadski und Dunaif 1992, Hahn und Janssen 2004). Beispielsweise können Erkrankungen der Hypophyse, der Schilddrüse oder androgenproduzierende Tumoren das Erscheinungsbild eines PCOS verursachen. Wichtigste Differentialdiagnose zum PCOS ist das late-onset- Adrenogenitale Syndrom (Azziz et al. 1999, Strowitzki 1998).

Die Androgen Excess Society befürwortete 2006 o. g. Definition, legte den Schwerpunkt des PCOS allerdings auf die hyperandrogene Komponente (Azziz et al.).

5. Das sonographische Bild

Der sonomorphologische Befund ist definiert durch 12 oder mehr Follikel mit einem Durchmesser von 2 bis 9 mm oder ein Ovarvolumen $> 10 \text{ cm}^3$, errechnet aus der Ellipsoidformel

$(0.5 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Dicke})$ (Balen et al. 2003, Swanson et al. 1981).

Im unselektierten Patientengut tritt das typische sonographische Bild mit einer Häufigkeit von knapp 30% auf und hat ohne o. g. Symptomatik keinen Krankheitswert (Farquhar et al. 1994).

6. Pathomechanismus

6.1 Veränderungen des Sexualhormonkreislaufs

Geisthövel prägte in Deutschland den Begriff der „Funktionellen Hyperandrogenämie“ (FOHA), die eine Reihe von Störungen mit dem gemeinsamen Merkmal eines Androgenexzesses im Ovar charakterisiert (Geisthövel et al. 2003). Dies kann im Rahmen einer erhöhten Anzahl von Thekazellen pro Follikel oder einer vermehrten Freisetzung von C19-Steroiden pro Thekazelle entstehen. Ist die Hyperandrogenämie mit einer erhöhten Anzahl antraler Follikel verbunden, so zeigt sich das Bild des PCOS (Gilling-Smith et al. 1994).

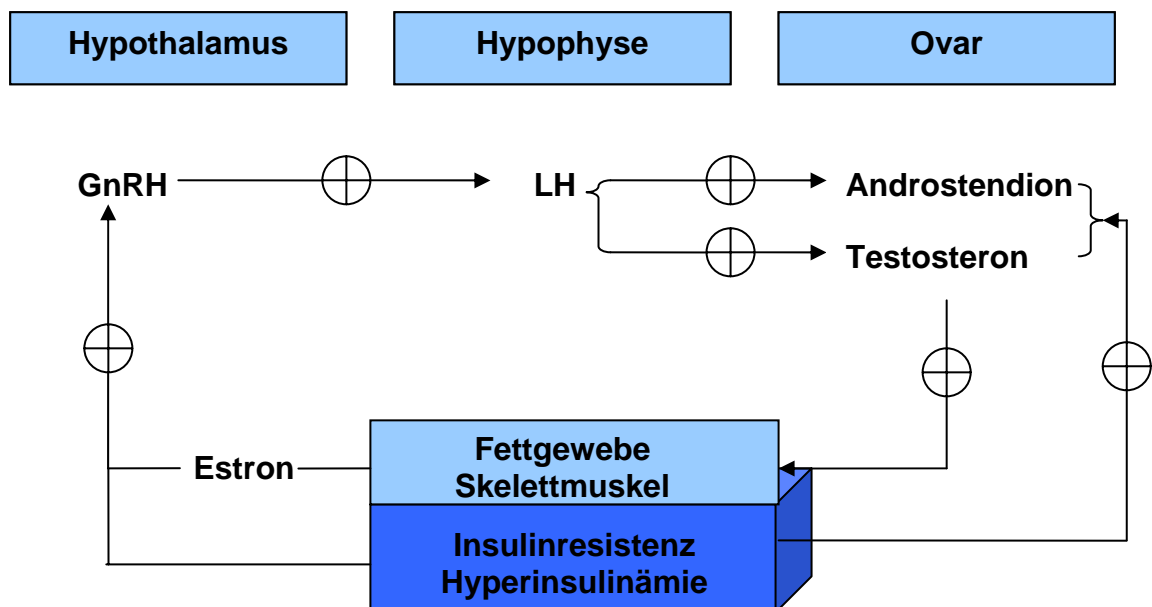


Abb. 1 Pathogenese des PCOS

Über verschiedene Zwischenstationen entwickelt sich eine Dysregulationsspirale, wobei jede dieser Veränderungen auch Einstiegsstelle für die Hyperandrogenämie sein kann. Oft wird der Grundstock dafür bereits im Kindes- und Jugendalter gelegt, und zwar durch zu kalorienreiche Ernährung. Im dadurch vermehrt gebildeten Fettgewebe findet eine verstärkte extraglanduläre Aromatisierung der Steroide statt, mit der Folge einer unkontrollierten Estrogensynthese, die keinen zyklischen Schwankungen unterliegt.

Dadurch unterbleibt der präovulatorische Estradiol-Peak, in der Folge der LH-Anstieg, und letzten Endes die Ovulation. Stattdessen entwickelt sich, mit bedingt durch die Estrogendauerstimulation, eine Hypothalamus-Hypophysen-Achsenfunktionsstörung mit chronisch azyklischer Anhebung des LH/FSH - Quotienten, wodurch im Ovar wiederum die Estradiolbildung abnimmt, und die LH-vermittelte Androgensynthese steigt (Bäckert-Siffedine und Kiesel 2003, Leidenberger et al. 2004).

Durch den erhöhten LH-Spiegel (ebenso durch IGF) wird ein Ungleichgewicht der Inhibin-Aktivin-Relation gefördert mit einem Überschuss ovarieller Inhibine, die die FSH-Sekretion zusätzlich hemmen, und damit ebenso die Östrogensynthese (Hornung und Kiesel, 2003).

Dies wiederum hat einen sinkenden SHBG-Serumspiegel zur Folge. Durch Anstieg des freien Testosterons entwickelt sich zunehmend eine Rückkoppelungsstörung der peripheren Organe auf Hypothalamus und Hypophyse. Mit der gestörten GnRH-Pulsatilität fallen die Sexualgonadotropine ab. Dies kann zusätzlich auch das TSH betreffen, und sich so eine sekundäre Hypothyreose entwickeln.

Eine derartige Dysfunktion auf zentralnervöser Ebene kann die Symptomatik durch eine Abnahme der Neurotransmitter noch weiter verstärken. Hier ist insbesondere das die Prolaktinfreisetzung hemmende Dopamin von Bedeutung. Der Progesteronmangel im Rahmen der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz begünstigt eine Hyperprolaktinämie zusätzlich. Häufig ist dabei die ovarielle Hyperandrogenämie mit einer sekundär überschießenden adrenalen Androgensynthese kombiniert (Bäckert-Siffedine und Kiesel 2003).

6.2 Hyperinsulinämie und PCOS

Dass zwischen PCOS und gestörter Glukosetoleranz häufig ein Zusammenhang besteht und die reaktive Hyperinsulinämie mitentscheidend für die ovarielle Dysfunktion ist, wurde erstmalig 1980 von Burghen et al. erkannt. Durch das Nahrungsüberangebot bei adipösen Patientinnen entwickelt sich oft eine periphere Insulinresistenz mit daraus resultierender Hyperinsulinämie. Insulin wiederum nimmt entscheidenden Einfluss auf die Sexualhormonproduktion und verschlechtert die Stoffwechselsituation zusätzlich (Goodarzi und Korenmann 2003). Fast alle übergewichtigen Patientinnen mit PCOS zeigen eine Insulinresistenz (Pasquali und Gambineri 2006). Oft findet sich auch ein erhöhter Leptinspiegel, der die Steroidsynthese des Ovars ebenfalls negativ beeinflusst (Leidenberger 2004, Ryan et al. 2003).

Ovargewebe enthält Insulin- und IGF-Rezeptoren (Siegel et al. 2002), und sowohl Insulin als auch IGFs wirken LH-synergistisch und stimulieren die Androgenproduktion der Thekazellen (Dunaif 1992, Barbieri et al. 1986), und zwar direkt über eine Aktivierung des Enzyms Cytochrom P450 (Nestler und Jakubowicz 1996, La Marca et al. 2000). Thekazellen im PCO exprimieren vermehrt 17-alpha-Hydroxylase, 3 β -OH-Steroiddehydrogenase und 17 β -OH-Steroiddehydrogenase, und synthetisieren mehr Androgene als normal (Haas et al. 2003, Wickenheisser et al. 2000).

Ein weiteres Schlüsselenzym der Steroidsynthese ist die Aromatase der Granulosazellen, die Androgene in Östrogene umwandelt. Meist werden bei PCOS-Patientinnen eine stärkere Aromataseaktivität und ein höherer Estradiolspiegel als in der gesunden Vergleichsgruppe festgestellt (Suikkari et al. 1995). Insulin stimuliert diese Enzymaktivität und erhöht die Ansprechbarkeit der Ovarien auf FSH (Garzo und Dorrington 1984). Es ist bekannt, dass PCOS-Patientinnen in Kinderwunschbehandlung signifikant stärker mit einem Estradiolanstieg auf GnRH-Stimulation reagieren als gesunde Frauen. Insulin könnte diese Estradiolüberproduktion triggern (De Leo et al. 1999, Mason et al. 1994).

Ebenso nimmt Insulin auf die Syntheseleistung der Leber Einfluss. So führt es zu einer verminderten Bildung von IGF 1-BP und damit zu einem Anstieg des IGF 1, das wiederum die Thekazellen zur Androgenproduktion anregt. Insulin senkt außerdem das SHBG, was eine erhöhte Bioverfügbarkeit des freien Testosterons nach sich zieht (Goodarzi und Korenmann 2003).

Sowohl Insulin, als auch IGF 1 und IGF 2 zeigen an der Thekazelle antiapoptotische Effekte, und könnten durch die dauerhafte Stimulation zu der für das PCOS typischen Theka-interna-Hyperplasie führen (Spaczynski et al. 2005).

So wirken Insulinresistenz und die damit verbundene reaktive Hyperinsulinämie auf mehreren Ebenen auf den Organismus ein, und steuern den Ausprägungsgrad der ovariellen Dysfunktion mit.

7. Laborchemische Veränderungen

Zusammenfassend lassen sich typischerweise folgende hormonelle Veränderungen nachweisen: eine erhöhte LH/FSH-Ratio, Erhöhung der Androgene und DHEAS, sowie erniedrigtes SHBG. Häufig findet man eine Assoziation mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, außerdem erhöhte Serumleptin- und Triglyceridwerte, seltener eine Hyperprolaktinämie und Hypothyreose.

8. Genetische Prädisposition

Obwohl es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, wird eine genetische Ätiologie diskutiert. Es könnten sowohl für die Steroidbiosynthese und deren Metabolismus zuständige Gene von Bedeutung sein, als auch solche, die den Insulinstoffwechsel regulieren.

Bereits Mitte der neunziger Jahre wurde bei Frauen mit PCOS eine Dysfunktion der Granulosa- und Thekazellen nachgewiesen (Lobo 1996, Franks et al. 1997). Magoffin kam 2006 zu dem Ergebnis, dass die ovarielle 5- α -Reduktase-Aktivität stark erhöht ist. Möglicherweise spielen Polymorphismen des CYP11a-Gens (Franks et al. 2001) und des CYP21-Gens (Witchel und Aston 2000, Escobar-Morreale et al. 1999) eine wichtige Rolle.

Da Hyperinsulinämie nicht notwendigerweise zu Hyperandrogenämie und einem PCO führt, und umgekehrt nicht alle Frauen mit PCO und Hyperandrogenämie eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen, liegt auch hier der Ansatz nahe, dass für die klinische Manifestation eine entsprechende Prädisposition vorliegen muss (Xita und Tsatsoulis 2006): In Familienuntersuchungen zeigten sich beispielsweise erste Hinweise auf einen Polymorphismus im Insulinrezeptorgen (Tucci et al. 2000, Franks et al. 1999, Stewart et al. 2006).

Zurzeit werden noch viele weitere mögliche Kandidatengene untersucht, jedoch mit geringen Fallzahlen und oft widersprüchlichen Resultaten.

9. Auswirkungen

9.1 Symptomatik in der reproduktiven Phase der Frau

Aufgrund der hormonellen Dysregulation treten in erster Linie Zyklusstörungen, zunächst in Form einer Lutealinsuffizienz, auf. Im weiteren Verlauf entwickeln sich auf dem Boden einer folliculären Selektionsstörung zunehmend anovulatorische Zyklen, Oligo-, und schließlich Amenorrhoe (Schöfl et al. 2004).

Durch erhöhte Androgenspiegel zeigen sich außerdem kutane Androgenisierungserscheinungen, wie Seborrhoe, Akne, eine Hypertrichosis der Körperbehaarung und eine Alopezie des Kopfhaares (Hahn und Janssen 2004). Häufig werden betroffene Frauen aufgrund primärer, seltener auch sekundärer Sterilität vorstellig (Mor et al. 2004).

9.2 Langfristige Folgen des PCOS mit Metabolischem Syndrom

Über 50% der PCOS-Patientinnen leiden an Adipositas (Waterworth et al. 1997) Diese ist oft kombiniert mit dem Metabolischen Syndrom, also Dyslipidämie, Hypertriglyceridämie und Insulinresistenz (Geisthövel et al. 1994, Moghetti 2002).

Neben der Sterilitätsproblematik stellt sich für betroffene Patientinnen das Problem der Langzeitfolgen. Bei einer Insulinresistenz ist mit einem zwei- bis fünffach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II zu rechnen (Legro et al. 1999). Sowohl adipöse als auch normalgewichtige Frauen sind davon betroffen (Dunaif et al. 1992).

Durch die oft gleichzeitig bestehende Adipositas und die damit verbundenen Stoffwechselveränderungen wie Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, sowie einem arteriellen Hypertonus, sind diese Patientinnen eine Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Ereignisse und apoplektische Insulte (Wild et al. 2000). Auch lässt sich ein signifikant höherer CRP-Wert nachweisen (Engin-Ustun et al. 2006). Bereits junge Frauen mit PCOS zeigen eine Intimaverdickung der Carotiden und endotheliale Dysfunktionen (Carmina et al. 2006).

Außerdem besteht aufgrund der erhöhten Anzahl anovulatorischer Zyklen und der vermehrten extraovariellen Aromataseaktivität ein verstärkter Estrogenstimulus, der das Risiko für ein Endometriumkarzinom signifikant erhöht (Hardiman et al. 2003, Hahn und Janssen 2004).

Des Weiteren muss diskutiert werden, ob dies nicht, begründet auf demselben Pathomechanismus, ebenso für das Mammakarzinom gilt (Weiss und Ortmann 2002).

In einer 2004 veröffentlichten Arbeit konnte Dawson einen signifikanten Zusammenhang zwischen Glukoseintoleranz in der Schwangerschaft und späterer Malignomerkrankung, insbesondere des Brustkrebses, nachweisen.

9.3 Einfluss auf Entwicklung und Verlauf von Schwangerschaften

Dass Diabetes in der Schwangerschaft zu einem mikro- oder makrosomen Kind sowie zu einer erhöhten Missbildungsrate führen kann, ist seit langem bekannt. Auch ist die Gefahr für Adaptionstörungen des Neugeborenen gegeben, sowohl den Glukosestoffwechsel, als auch die Entgiftungsfunktion der Leber und Adaption der Lungen betreffend.

Die Frühgeburtenrate ist erhöht (Boomsma et al. 2006). Kinder, die in utero einer diabetischen Umgebung ausgesetzt waren, zeigen signifikant häufiger eine pathologische Glukosetoleranz und Hyperinsulinämie, und in der Folge ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Typ2 (Sobngwi et al. 2003).

Für Schwangere mit PCOS liegt das Risiko, an einem Schwangerschaftsdiabetes zu erkranken, bei 20 bis 30% (Glueck et al. 2001, Mikola et al. 2001). In einer Metaanalyse mit 720 Patientinnen zeigten sich außerdem signifikant häufiger schwangerschaftsassoziierter Hypertonie und Präeklampsie (Boomsma et al. 2006). Die Abortrate von Patientinnen mit PCOS und Hyperinsulinämie wird mit 30 bis 50% angegeben, und ist besonders hoch bei gleichzeitiger Adipositas (Jakubowicz et al. 2002, Hasegawa et al. 1995). Bei diesen Patientinnen treten auch gehäuft habituelle Aborte auf (Fischer und Navarrete-Santos 2003). Die genauen Mechanismen, die dazu führen, sind noch nicht vollständig geklärt.

9.3.1 Insulin und Glukosekonzentration

Einen ausgeprägten Einfluss hat sicherlich die den Embryo umgebende Glukosekonzentration. Zunächst erfolgt die Aufnahme von Glukose in die Embryonalzelle durch membranständige Transportmoleküle, die im Sinne einer Up- und Down-Regulation von der umgebenden Glukosekonzentration und Wachstumsfaktoren, insbesondere IGF 1 und IGF 2, abhängig sind (Fischer und Navarrete-Santos 2003). Bereits ab dem späten Morulastadium werden dann auch Insulinrezeptoren exprimiert, und Glukose zählt als wichtigster Energieträger. Hohe Insulinkonzentrationen führten in vitro zu einer Aktivierung des Glukosetransports des Zytotrophoblasten im ersten Trimenon, unabhängig vom Glukosespiegel. Wahrscheinlich geschieht dies über eine Up-Regulation des GLUT1-Glukose-Transportsystems (Craig et al. 2002).

Physiologisch liegt der Glukosespiegel des Tubensekrets bei Frauen zwischen 0,5 und 2,3mM, und im Uterus zwischen 3,15 und 5,7mM, etwa dem Serumglukosespiegel entsprechend (Casslen und Nilsson 1984, Gardner et al. 1996). Daran hat man sich bei der Herstellung von Medien für die In-vitro-Kultur orientiert. Trotz einer gewissen tolerierten Bandbreite führen ausgeprägte Schwankungen der Glukosekonzentration sowohl in diesen Kulturmedien, als auch in diabetischen Tiermodellen, zu niedrigeren Blastozystenraten und einem Anstieg der Apoptoserate (Bavister 1999, Leppens-Luisier et al. 2001).

Der Schutzmechanismus des Insulins ist noch unklar. Gesichert ist allerdings, dass ein physiologisches Gleichgewicht von Glukose, Insulin und IGFs Voraussetzung für die Weiterentwicklung des Embryos ab dem späten Morulastadium ist (Fischer und Navarrete-Santos 2003).

9.3.2 Insulin und Fibrinolysehemmung

Ein weiterer Faktor für eine höhere Abortrate im Zusammenhang mit Hyperinsulinämie dürfte auf einer Hemmung der Fibrinolyse beruhen. Insulin steigert die Aktivität des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI) und hemmt so die Fibrinolyse. In der Folge führen Mikrothromben zu einer Plazentainsuffizienz. Bei Frauen mit habituellen Aborten unbekannter Ursache in der Vorgeschichte wurden hohe Konzentrationen dieses Inhibitors nachgewiesen (Jakubowicz et al. 2001). Glueck et al. (2006) konnten einen Zusammenhang zwischen dem PAI 1-Polymorphismus (4G- Genotyp) und einer erhöhten Rate an Aborten bei PCOS-Patientinnen aufzeigen.

9.3.3 Insulin und Hyperandrogenämie

Dokras et al. konnten 2003 durch orale Glukosetoleranztests mit gleichzeitiger Messung des Serumtestosterons in der 32. SSW eine signifikante Korrelation zwischen dem Seruminsulin- und Androgenspiegel nachweisen. Allerdings hat die Hyperandrogenämie an sich wohl keinen Einfluss auf den Ausgang einer Schwangerschaft. Weder erhöhte Serum-LH-, noch Testosteronspiegel stehen in einem Zusammenhang mit abortivem Geschehen.

10. Therapeutische Optionen

Aufgrund der Vielfältigkeit dieses Krankheitsbildes gibt es verschiedenste Therapieansätze:

10.1 Therapie der Hyperinsulinämie durch Insulinsensitizer

Insulinsensitizer wirken antidiabetogen, indem sie die hepatischen Glukosidase hemmen, die Insulinsensitivität im Skelettmuskel und Fettgewebe erhöhen und die Insulinrezeptordichte steigern.

10.1.1 Metformin

Nachdem in ersten Studien mit Metformin 1994 bei amenorrhöischen Patientinnen außerdem eine Senkung der Serumandrogenspiegel und Zyklusnormalisierung nachgewiesen werden konnten und hierunter spontane Schwangerschaften eintraten, lag der Therapieansatz nahe, beide Vorzüge dieses Medikaments bei PCOS-Patientinnen zu nutzen und auch im Rahmen der Kinderwunschtherapie einzusetzen (Velazquez et al. 1994).

Der vollständige Wirkmechanismus des in der Sterilitätstherapie am besten erforschten Biguanids ist noch nicht geklärt. Neben der Absenkung des Seruminsulins und einer damit verbundenen Abnahme der Thekazellstimulation scheinen auch direkte Effekte auf ovarielles Gewebe und dessen Steroidsynthese eine wichtige Rolle zu spielen.

In In-vitro-Versuchen mit Granulosazellen wurde durch Zugabe von Insulin und Testosteron ein hyperinsulinämisches, hyperandrogenämisches Milieu, wie bei PCOS-Patientinnen, erzeugt. Nach Applikation von FSH zur Anregung der Steroidsynthese wurde Metformin verabreicht, worunter die Estradiol- und Progesteronkonzentration im Vergleich zu Kontrollzellkulturen deutlich abnahm. Dieser inhibitorische Effekt auf das Progesteron lässt den Schluss zu, dass Metformin in der Enzymkaskade direkten Einfluss auf die 3 β -OH-Steroiddehydrogenase (3 β -HSD) nimmt (Mansfield et al. 2003). In der Thekazelle führt dieses Medikament zu einem Abfall der Androgene, was einen Progesteronanstieg zur Folge hat. Der Wirkmechanismus beruht hier eher auf einer Hemmung des Cytochrom P450c17, das im PCOS eine verstärkte Aktivität aufweist. Die Konzentrationszunahme des Progesterons überwiegt dabei den hemmenden Effekt auf die 3 β -HSD (La Marca et al. 1999, Nestler et al. 1997).

So führt Metformin letztendlich über eine Senkung der Serumspiegel von DHEAS, Testosteron und Androstendion und einem Anstieg von FSH und SHBG zur Normalisierung des Sexualhormonregelkreises und einer Verbesserung der Androgenisierungserscheinungen (Diamanti-Kandarakis et al. 1998, Kolodziejczyk et al. 2000, Moghetti et al. 2000, Morin-Papunen et al. 2000).

Einen weiteren Effekt konnten Glueck et al. 2002 in ihrer viel beachteten Pilotstudie mit 72 Kinderwunschpatientinnen, die sich aufgrund eines PCOS und Insulinresistenz einer Metformintherapie unterzogen, nachweisen: Bei Eintritt einer Schwangerschaft wurde die Therapie weitergeführt. Es kam neben einer signifikant niedrigeren Rate an Gestationsdiabetes auch zu einer Abnahme von Frühaborten auf 17% (vs. 62% in der Vergleichsgruppe ohne Metformin). Dies führten die Autoren vor allem auf die Senkung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors zurück. Vanky et al. hingegen konnten den positiven Effekt von Metformin auf den Ausgang von Schwangerschaften nicht durch eine Veränderung der Gerinnungsparameter erklären (2006).

In der Sterilitätstherapie zeigt Metformin auch in Kombination mit Clomifen gute Erfolge, (Schwangerschaftsraten Clomifen alleine im Vergleich mit Metformin 8% vs. 29%), interessanterweise auch bei vorausgegangener Clomifenresistenz (Kocak et al. 2002, Nestler et al. 1998, Vandermolen et al. 2001, Siebert et al. 2006). Bereits eine 12- bis 14-tägige Vorbehandlung verbessert die Ansprechbarkeit auf Clomifen signifikant (Hwu et al. 2005, Khorram et al. 2006). Hier wird Metformin auch als effektive Monotherapie vorgeschlagen (Qublan et al. 2005, Palomba et al. 2006). Jedoch bewerten nicht alle Autoren das Medikament so positiv. Vor allem bei Frauen mit Adipositas permagna konnte weder eine Zyklusregulierung noch eine Veränderung der metabolischen Situation erreicht werden (Fleming et al. 2002, Ehrmann et al. 1997, Tang et al. 2006).

Um eine Aussage über den Insulinsensitizer als Begleitmedikament zu Gonadotropinen zu treffen, ist die Datenlage noch nicht ausreichend (Costello et al. 2006). De Leo et al. (1999) wiesen zwar als positiven Effekt eine niedrigere Rate an Ovariellen Überstimulationssyndromen nach, eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate konnte jedoch nicht erzielt werden. Zu selbigem Ergebnis gelangten Moll et al. 2007 in einer Metaanalyse: Bei 70 Patientinnen mit PCOS und Insulinresistenz, die eine FSH-Stimulation zur Vorbereitung auf Verkehr zum Optimum, bzw. zur Insemination, erhielten, brachte eine additive Metformintherapie keine besseren Resultate. Ebenso sahen Onalan et al. im Rahmen der assistierten Reproduktion keinen Vorteil des Biguanids (2005).

Die Studie von Stadtmayer et al. (2001) hingegen zeigte ermutigende Ergebnisse: Mit Metformin wurden signifikant mehr reife Eizellen im Rahmen der IVF- und ICSI-Therapie gewonnen, und eine Schwangerschaftsrate von 70% vs. 30% erreicht. Auch Tang et al. kamen 2006 in über 100 ausgewerteten IVF-Stimulationszyklen zu positiven Resultaten: Bei gleicher Fertilisationsrate war die Rate an klinischen Schwangerschaften bei den zusätzlich mit Metformin behandelten Patientinnen signifikant höher, und das Risiko eines Ovariellen Überstimulationssyndroms deutlich geringer.

Unbestritten ist der protektive Effekt des Insulinsensitizers während der Schwangerschaft: Er senkt die Abortrate signifikant (Glueck et al. 2002, Thatcher et al. 2006), das Risiko für Malformationen ist nicht erhöht (Koren et al. 2006). Allerdings ist Metformin plazentagängig. Im Feten werden annähernd dieselben Wirkspiegel wie im maternalen Plasma erreicht (Charles et al. 2006, Vanky et al. 2005). Kovo et al. fanden 2006 heraus, dass das Geburtsgewicht im Verhältnis zu einer gesunden Vergleichsgruppe geringer ist.

Außerdem ist Metformin weder für die additive Therapie i. R. der Kinderwunschbehandlung, noch für die Schwangerschaft zugelassen. Das heißt, es muss eine ausführliche Beratung der Patientin über den „Off label use“ erfolgen.

10.1.2 Weitere orale Antidiabetika

Glitazone funktionieren nach demselben Wirkmechanismus wie Metformin (Spiegelmann 1998). Studien im Rahmen der Sterilitätstherapie wurden hauptsächlich mit Troglitazon durchgeführt und zeigten eine Senkung des Insulin- und Androgenspiegels sowie eine Verbesserung der Fibrinolyse (Azziz et al. 2001, Dunaif et al. 1996, Hasegawa et al. 1999). In Deutschland finden Rosiglitazon und Pioglitazon Anwendung, ebenso mit sehr guten Resultaten (Cataldo et al. 2006, Garmes et al. 2005, Glueck et al. 2003, Ghazeeri et al. 2003, Shobokshi et al. 2003, Romualdi et al. 2003, Glinborg et al. 2006).

Auch mit Acarbose und D-chiro-Inositol kam es bei guter Verträglichkeit zur Rückbildung der Androgenisierungserscheinungen, zu einem Anstieg der Ovulationsraten und zur Verbesserung des metabolischen Profils (Ciotta et al. 2001, Geithövel et al. 1996, Penna et al. 2005, Sonmez et al. 2005, Nestler et al. 1999, Gerli et al. 2003).

10.2 Therapie der Adipositas

Der Lipidsenker Orlistat wird in Studien mit adipösen Patientinnen hauptsächlich als Co-Medikament zu Metformin eingesetzt (Sari et al. 2004, Miles et al. 2002). Sibutramin scheint ebenfalls einen positiven Effekt auf Stoffwechselsituation und Sexualhormonkonzentration übergewichtiger PCOS-Patientinnen zu haben (Sabuncu et al. 2003).

Bereits 1989 konnten Nestler et al. zeigen, dass Diazoxid durch Hemmung der pankreatischen Insulinsekretion auch positiven Einfluss auf die Hyperandrogenämie von Frauen mit PCOS hat.

Zusätzlich ist es in der Lage, den Leptinspiegel zu senken (Krassas et al. 1998). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der wenigen Studien mit kleinen Fallzahlen noch keine endgültigen Aussagen zur Wirksamkeit dieser Medikamente getroffen werden können.

Als gesichert gilt hingegen die Effektivität der Gewichtsreduktion: Dadurch sind metabolische Veränderungen weitestgehend reversibel (Leidenberger 2004), erhöhte Insulin- und Androgenspiegel normalisieren sich (Franks et al. 1991, Holte et al. 1995). Schon eine mäßige Abnahme von etwa 5% führt zur Einstellung ovulatorischer Zyklen und erhöht somit die Schwangerschaftsraten (Crosignani et al. 2003, Hauner und Berg 2000, Norman et al. 2004). Das Risiko für einen Abort sinkt (Fedorcsak et al. 2000).

10.3 Therapie der adrenalen Hyperandrogenämie durch Glukokortikoide

Indikation für die Gabe von Glukokortikoiden ist die Hyperandrogenämie adrenaler Genese (Strowitzki 2004). Vanky et al. konnten in einer 2004 veröffentlichten placebokontrollierten Studie nachweisen, dass adipöse PCOS-Patientinnen, die sich einer Metformintherapie, sowie Diät und körperlicher Betätigung unterzogen, von einer additiven, niedrig dosierten Dexamethasongabe profitierten. Die Androgenserumspiegel konnten im Vergleich zur Placebogruppe signifikant weiter gesenkt werden, während keine nachteiligen Auswirkungen auf BMI oder Insulinresistenz nachweisbar waren.

Auch bei Clomifenresistenz zeigte eine additive Dexamethasongabe (2g/d während der ersten Zyklushälfte) gute Wirkung: In einer Studie mit 80 PCOS-Patientinnen konnten die Ovulations- und Schwangerschaftsraten signifikant erhöht werden, während kaum Nebenwirkungen auftraten (Elnashar et al. 2006).

11. Fragestellung und Ziel der Arbeit

In vorliegender Arbeit soll nun, in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik Regensburg, untersucht werden, wie sich Frauen mit PCOS in der assistierten Reproduktion von Frauen mit anderen Fertilitätsstörungen unterscheiden bezüglich Medikation, Verlauf der Therapie und Schwangerschaftsraten.

Weiter soll evaluiert werden, ob Metformin als Co-Medikament im Rahmen der IVF- und ICSI-Behandlung bei PCOS-Patientinnen Vorteile bringt.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Zusammensetzung der Patientinnenkollektive

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Frauen untersucht, die sich im Zeitraum 1. Januar 1998 bis 31. März 2007 im Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik (Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Seifert / Frau PD Dr. Bals-Pratsch) in Kinderwunschbehandlung befanden.

Es erfolgte zunächst eine Aufteilung in 2 Gruppen:

In Gruppe I (184 PCOS-Patientinnen) wurden diejenigen Frauen aufgenommen, bei denen ein Behandlungszyklus IVF oder ICSI durchgeführt wurde, und die die von ASRM und ESHRE definierten (mindestens zwei der folgenden drei) Kriterien erfüllten:

1. Oligo-Amenorrhoe und / oder Anovulation (≤ 6 Menstruationen pro Jahr)
2. Hyperandrogenämie (Testosteron > 60 ng/ml) oder klinische Zeichen der Hyperandrogenämie wie Hirsutismus oder LH/FSH-Ratio > 1
3. Sonographisches Bild eines PCO (definiert nach Fauser 2004)

Bei Verdacht auf adrenale Genese der Hyperandrogenämie erfolgte ein ACTH-Stimulationstest mit nachfolgendem Dexamethasonhemmtest. Patientinnen mit Verdacht auf 21- oder 11-Hydroxylase- oder 3β -OH-Steroiddehydrogenase-Defekt erhielten eine weitere molekularbiologische Abklärung durch Frau Dr. Hehr, Humangenetikerin, Regensburg, und wurden aus dieser Studie ausgeschlossen.

Jeder der 184 Frauen aus Gruppe I wurde in Gruppe II eine Kinderwunschpatientin zugeordnet, die sich aus anderen Gründen einer Sterilitätstherapie unterzogen hat und bezüglich Alter, BMI, Gesundheitszustand, Vorbehandlungen und Behandlungszyklus die gleichen Voraussetzungen erfüllte. Frauen mit Endometriose wurden aufgrund der bekanntermaßen schlechten Behandlungsergebnisse von Beginn an ausgeschlossen. Der Anteil männlicher Fertilitätsstörungen in beiden Gruppen war vergleichbar.

Im nächsten Schritt wurden alle 184 Patientinnen mit PCOS in zwei Gruppen geteilt:

Gruppe I A: Patientinnen mit Hyperandrogenämie ohne Metformintherapie

Gruppe I B: Patientinnen mit Hyperandrogenämie mit Metformintherapie

Gruppe I A wurden all jene Frauen zugeteilt, die sich bis zum 30.04.2003 einer Kinderwunschbehandlung in der Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Seifert / Frau PD Dr. Bals-Pratsch unterzogen hatten. Bei allen Patientinnen mit PCOS, die nach diesem Zeitpunkt behandelt wurden, schloss sich nach Bestätigung der gestörten Insulinsensitivität durch einen oralen Glukosetoleranztest, die additive Metformintherapie an.

Diese Patientenklientel wurde in der Gruppe I B erfasst. Die Einstellung auf das orale Antidiabetikum erfolgte, im Rahmen einer internistischen Mitbetreuung, in einschleichender Dosierung bis zur üblichen Tagesdosis von 3 x 500 mg oder 2 x 850 mg und begann im Mittel 6 Wochen vor Beginn der Sterilitätstherapie. Bei positivem Schwangerschaftstest (Serum.-hCG 14 Tage nach Follikelpunktion > 5 IU/ml) wurde die Medikation abgesetzt.

Die Daten wurden im Programm „Rec Date“ (Filemaker Pro5, 5.3BV4) der Firma Serono, Unterschleißheim, dokumentiert. Dieses Programm dient als Datenbankprogramm für den jährlichen Datenexport des o. g. Zentrums an das Deutsche IVF-Register (DIR).

Von allen Patientinnen liegt eine schriftliche Einverständniserklärung zur durchgeführten anonymisierten Datenauswertung vor.

2. Probenverarbeitung und Laboruntersuchungen

2.1 Laborvoruntersuchungen

Bei jeder Patientin wurde im Rahmen der Routinediagnostik eine Blutentnahme durchgeführt, wobei die Hormonanalytik größtenteils im praxiseigenen Labor durchgeführt wurde. Die Bestimmung von Estradiol, LH, FSH, Prolaktin und hCG erfolgte automatisiert durch den Immulite 2000 Immunoassay-Analyseautomaten. Das Verfahren beruht auf einem immunometrischen in-vitro-Test zur direkten quantitativen Hormonbestimmung im Serum oder Plasma.

	Einheit	Normwerte Follikelphase
Estradiol	pg/ml	31 bis 242
FSH	mIU/ml	6,6 bis 133,6
LH	mIU/ml	4,6 bis 39
Prolaktin	mIU/ml	bis 13
Testosteron	ng/dl	bis 60
DHEAS	µg/dl	35 bis 430

Tab. 1 Normwerte der Follikelphase

Testosteron und DHEAS wurden im medizinischen Fachlabor Weiden (Dres. Schultis, Buchwald und Partner, Zur Kesselschmiede 4, 92637 Weiden) bestimmt. Die Normwerte aller Hormone gehen aus Tab. 1 hervor.

2.2 Weiterführende Untersuchungen zur Differenzierung der Hyperandrogenämie

Bei hyperandrogenämischen Patientinnen mit Verdacht auf AGS wurde zwischen dem 3. und 5. Zyklustag ein standardisierter ACTH-Test durchgeführt:

Mindestens zwölfstündige Nahrungskarenz

- ⇒ morgens um 8 Uhr Basalhormon- und Elektrolytbestimmung
- ⇒ Injektion von 100 I.E. ACTH i.v. (Synacthen®, Fa. Novartis).
- ⇒ 60 Min. später erneute Hormonbestimmung
- ⇒ um 22 Uhr 1mg Dexamethason oral
- ⇒ am folgenden Tag um 8 Uhr nochmalige Hormonanalytik

Die Auswertung dieses Tests erfolgte im medizinischen Fachlabor Weiden, alle Normbereiche sind in Tab. 2 zusammengefasst.

	Einheit	vor ACTH-Stimulation	1h nach Stimulation	nach Dexamethason-Einnahme
Androstendion	ng/ml	0,47 bis 3,2	0,47 bis 3,2	
Testosteron	ng/dl	0 bis 60	0 bis 60	0 bis 60
DHEAS	µg/dl	35 bis 430	90 bis 337	35 bis 340
17-α-OH-Progesteron	ng/dl	0,43 bis 1,25	1,47 bis 5,51	0,43 bis 1,25
17-α-OH-Pregnenolon	ng/dl	13 bis 241	658 bis 1312	
11-Desoxycortisol	mg/ml	0,1 bis 1,44	0,76 bis 2,49	
Cortisol	ng/nl	70 bis 250	> 200 oder > 100 Einheiten	< 40

Tab. 2 Normwerte des standardisierten ACTH-Tests

Wurde der Verdacht auf ein AGS bestätigt, wurde die Patientin weiter molekulargenetisch in der Praxis für Humangenetik Frau Dr. Hehr (Praxisgemeinschaft mit Prof. Dr. Seifert / Frau PD Dr. Bals-Pratsch) abgeklärt.

2.3 Laboruntersuchungen zur Bestimmung der Glukosetoleranz

Zwischen dem 4. und 6. Zyklustag erfolgte ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT). Nach mindestens zwölfstündiger Nahrungskarenz wurde der Nüchtern-Blutzuckerspiegel sowie der Basalinsulinwert aus dem Plasma bestimmt. Nach Trinken von 300 ml eines Mono-/Oligo-Saccharidgemisches (entspr. 75 g Glukose, Dextro® - O.G.-T., Fa. Roche) folgten weitere Insulin- und Glukosebestimmungen in dreißigminütigen Abständen für insgesamt zwei Stunden. Als Parameter für die Insulinresistenz wurde der Insulin-Sensitivitäts-Index, errechnet nach Matsuda und De Fronzo (1999), herangezogen:

$$ISI = \frac{10000}{\sqrt{(\text{Glucose basal} \times \text{Insulin basal}) \times (\text{mittlere Glucose OGTT} \times \text{mittleres Insulin OGTT})}}$$

Die Auswertung erfolgte im medizinischen Fachlabor Weiden. Die Normwerte für Insulin sind aus Tab. 3 ersichtlich, bei Überschreitung dieser Werte liegt eine Hyperinsulinämie vor.

	Insulin (mU/l)
Basal	4,0 - 24
60 Min. nach Glukoseaufnahme	< 100
120 Min. nach Glukoseaufnahme	< 25

Tab. 3 Insulin-Normwerte des oralen Glukosetoleranztests

In Tab. 4 werden die Glukosewerte entsprechend eingeteilt:

Glukose (mg/dl)	Normwerte	Gestörte Glukose-toleranz	Diabetes mellitus
Nüchtern	< 110	110 -125	> 125
120 Min. nach Glukose-aufnahme	< 140	140-199	≥ 200

Tab. 4 Einteilung der Glukosewerte

Die Normwerte des Insulinsensitivitätsindex liegen zwischen 6.0 und 12.0 und sprechen für eine normale Insulinsensitivität, bei Werten < 6 wird eine Insulinresistenz diagnostiziert.

2.4 Laboruntersuchungen zur Diagnostik einer Schwangerschaft nach IVF- und ICSI-Behandlung

Als positiv wurde der Schwangerschaftstest bewertet, wenn der hCG-Wert 14 Tage nach Follikelpunktion > 5 mIU/ml betrug. Ein hCG-Anstieg auf 100 mIU/ml wurde als biochemische Schwangerschaft gewertet. Bei ultrasonographischer Darstellung einer intrauterinen Chorionhöhle wurde eine klinische Schwangerschaft diagnostiziert.

3. Ultrasonografische Untersuchungen

Die Definition eines PCOS erfolgte nach den im Konsensusmeeting von ASRM und ESHRE im Mai 2003 festgelegten Kriterien (Fauser 2004).

Vor Ovulationsinduktion wurde die Follikelgröße durch Messung in zwei Ebenen unter Bildung des Mittelwerts bestimmt.

Aborte nach IVF- und ICSI-Behandlung wurden neben der Serum-hCG-Verlaufskurve sonographisch diagnostiziert durch Fehlen der Herztöne oder unzureichendes Wachstum von Chorionhöhle oder Embryo.

4. Auswertung der Geburtenraten

Jede Schwangere erhielt ein Begleitschreiben, in dem sie den Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft dokumentieren, und dieses Schreiben dann an die Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Seifert / Frau PD Dr. Bals-Pratsch zurückschicken sollte. Aufgrund unzureichender Rückmeldung ist keine repräsentative Auswertung möglich.

5. Statistische Auswertungsverfahren

Die statistische Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte durch Herrn Elmar Beck (Mathematiker, Lichtenweg 7, 91353 Hausen). Der Datenexport wurde in gleicher Form durchgeführt, wie dies für die jährliche Meldung der Behandlungsdaten an das DIR erforderlich ist. Es wurden folgende statistische Standardverfahren angewendet: Vorzeichen-Rang-Test, Binomialtest, Wilcoxon rank-sum und Fisher's exact test. Die Berechnung erfolgte mittels SAS (Scientific Analysis Test).

III. ERGEBNISSE

1. PCOS- vs. Vergleichsgruppe

1.1 Voraussetzungen

1.1.1 Indikationen

Während in der PCOS-Gruppe definitionsgemäß die normogonadotrope, dysfunktionelle Ovarialinsuffizienz bei allen Patientinnen als Indikation vorkam, lag in der Kontrollgruppe die Tubenpathologie mit 40,4% an erster Stelle (vs. 16,9% in Endokrinologische Ursachen wie Hyperprolaktinämie (2,2%), Hyperandrogenämie (ohne weitere Symptome des PCOS, 4,4%) und Lutealinsuffizienz (1,1%) machten zusammen in der Gruppe der Frauen mit anderen Sterilitätsursachen 7,7% aus.

Symptomatische Angaben wie Anovulation, Oligo- und Amenorrhoe (ohne die Kriterien der Definition PCOS zu erfüllen) und pathologische Zyklen trafen in 12% zu, in 3,8% konnte keine Sterilitätsursache gefunden werden.

Ein eingeschränktes Spermogramm fand sich in der PCOS-Gruppe bei 63%, in der Vergleichsgruppe bei 66,7%. Männliche Fertilitätsstörungen mit ausgeprägtem Oligoasthenoteratozoospermie-Syndrom lagen in beiden Gruppen in jeweils 23,9% vor, in 39,1% hatten beide Partner Infertilitätsprobleme.

1.1.2 Alter

Die jüngste Patientin war jeweils 19, die älteste 43 Jahre alt, wobei der Mittelwert bei 29 Jahren lag. Die genaue Altersverteilung ist in Tab. 5 aufgeschlüsselt:

Alter in Jahren	Anteil in %
≤ 24	11,4
25-29	47,9
30-34	31,5
35-39	8,7
≥ 40	0,5

Tab. 5 Altersverteilung der Kinderwunschpatientinnen

1.1.3 BMI und Gesundheitszustand

Die Einteilung bezüglich des Gewichts erfolgte nach BMI, der Mittelwert lag bei 25,7.

Die Unterschiede in beiden Gruppen waren nicht signifikant. Die Aufteilung ist in Tab. 6 dargestellt:

Angabe in %	Unter-gewicht	Norm-gewicht	Leichtes Über-gewicht	Adipositas	Massive Adipositas
BMI (kg/m ²)		20 bis < 25	25 bis < 30	30 bis < 40	≥40
PCOS	7	41,9	23,9	26,7	0,5
Kein PCOS	7	44,6	21,2	26,7	0,5

Tab. 6 Gewichtsverteilung der Kinderwunschpatientinnen

Kein Unterschied ergab sich auch bezüglich des Gesundheitszustands: In Gruppe I waren bei 180 Patientinnen (98,4%) keine Erkrankungen bekannt, in Gruppe II bei 179 (97,3%).

1.1.4 Vorbehandlungen

Patientinnen der Gruppe I (PCOS) waren in 34,4% vorbehandelt, während sich in Gruppe II (kein PCOS) 28,4% vorher bereits einer Sterilitätstherapie unterzogen hatten. Dies ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,1436$, Binomialtest). IVF oder ICSI waren im Vorfeld in Gruppe I bei 4,9%, in Gruppe II bei 7,1% durchgeführt worden, Kryozyklen bei jeweils 1,1%.

Allerdings hatten 24,5% der Gruppe I bereits eine ovarielle Stimulation mit Verkehr zum Optimum hinter sich (vs. 19,6% in Gruppe II), und 8,7% eine Insemination (vs. 4,9% in Gruppe II).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Dauer des ungeschützten Verkehrs vor Beginn der assistierten Reproduktion: Der Mittelwert lag in Gruppe II (kein PCOS) bei 3,3 Jahren mit einem Median bei 3 Jahren, in Gruppe I (PCOS) bei 2,9 Jahren, Median 2 Jahre ($p = 0,0479$, Vorzeichen-Rang-Test).

1.2 Outcome

1.2.1 Stimulation

In beiden Gruppen wurden jeweils 184 Behandlungszyklen durchgeführt. Dabei konnte in der PCOS-Gruppe jeder Patientin ein Therapiezyklus IVF oder ICSI zugeordnet werden. In der Kontrollgruppe hatten 183 Patientinnen eine Behandlung, eine Patientin davon erhielt einen 2. Zyklus.

Die hormonelle Stimulation dauerte im Mittel 11,3 Tage in Gruppe I (PCOS) vs. 11,0 Tage in Gruppe II (ohne PCOS). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,8354$, Vorzeichen-Rang-Test). Während 43,1% der Gruppe II 6-10 Tage stimulierten, waren es in Gruppe I 47,6%. Eine Dauer von 11 bis 15 Tagen für die Hormontherapie benötigten 39,9% der Patientinnen aus Gruppe I und 49,2% aus Gruppe II. 9,5% der Gruppe I stimulierten 16 Tage oder länger, in Gruppe II 5,0%.

Ein Antagonistenprotokoll wurde in Gruppe I (PCOS) bei 15 Zyklen (8,6%) und in Gruppe II (kein PCOS) bei 7 Zyklen (3,8%) angewandt, ein Agonistenprotokoll in Gruppe I bei 157 Zyklen (90,2%) und in Gruppe II bei 175 Zyklen (95,1%), davon in 98,7% als langes Protokoll in Gruppe I und in 96,0% in Gruppe II.

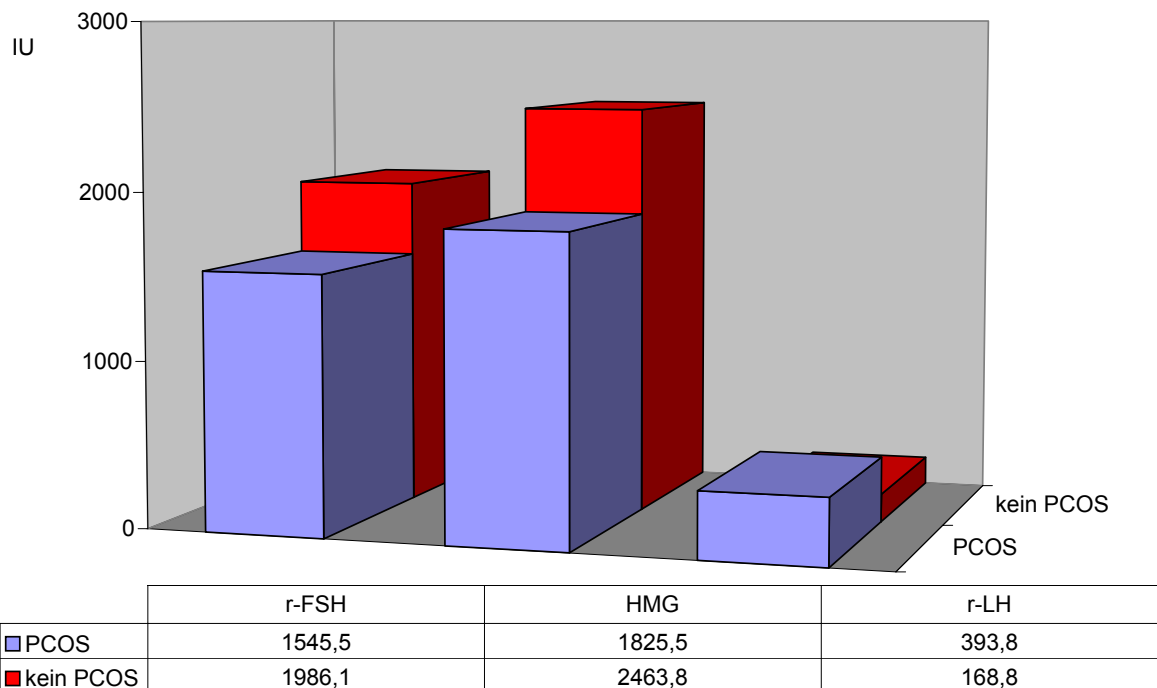


Abb. 2 Verabreichte Medikation (Mittelwerte)

Die Gesamtdosis an rec-FSH betrug in Gruppe I im Mittel 1545,5 IU (150 bis 4525 IU), in Gruppe II 1986,1 IU (150 bis 3750 IU). An hMG-Präparaten wurden in Gruppe I durchschnittlich 1825,5 IU benötigt (75 bis 6600 IU), an rec-LH 393,8 (225 bis maximal 525 IU). In Gruppe II wurden 2463,8 IU an hMG-Substanzen verabreicht (150 bis 6900 IU) und 168,8 IU an rec-LH (75 bis 225 IU).

Unterstützend wurde in beiden Gruppen gleichhäufig Folsäure, ASS 100, Eisenpräparate und Prednisolon eingenommen. Bezüglich weiterer Zusatzmedikamente wie Antikoagulantien, Schilddrüsentherapeutika oder Analgetika zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit PCOS und Frauen mit anderen Sterilitätsursachen. Allerdings erhielten aufgrund ihrer Hyperinsulinämie 27,6% der Gruppe I Metformin vs. 2,7% in Gruppe II. Mit dieser additiven Therapie wurde bei Nachweis einer eingeschränkten Glukosetoleranz im Jahr 2003 begonnen.

Im Mittel fanden sich in Gruppe I (PCOS) 10,7 Follikel vs. 8,3 Follikel in Gruppe II (kein PCOS). Während in der Kontrollgruppe bei nahezu dreiviertel aller Patientinnen (74,5%) bis maximal 10 Follikel gemessen wurden (vs. 60,7% in der PCOS-Gruppe), lag der Anteil der Frauen mit 16 und mehr sonographisch nachweisbaren Eibläschen hier bei 17,7% vs. 24,6% in Gruppe I. Insgesamt ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,5336$, Vorzeichen-Rang-Test).

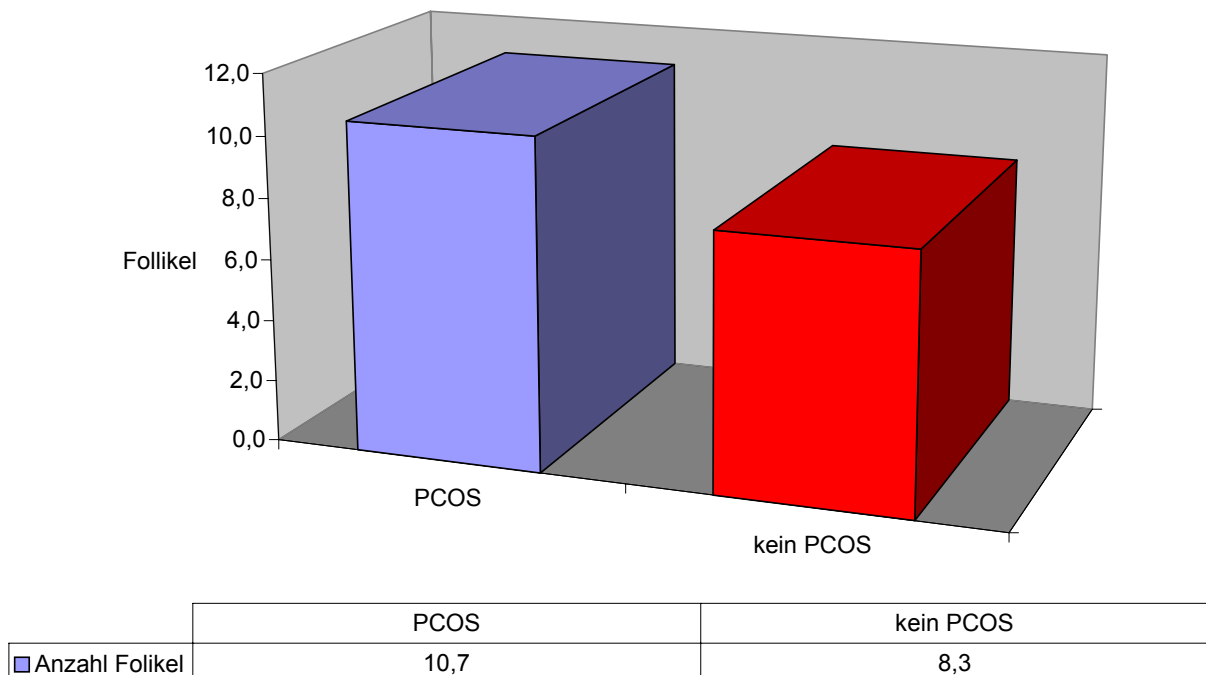


Abb. 3 Anzahl ultrasonographisch gemessener Follikel vor Ovulationsinduktion

Der Mittelwert des Estradiols am Auslösetag lag in Gruppe I bei 2996,4 pg/ml (734 bis 6571 pg/ml), in Gruppe II bei 2429 pg/ml (254 bis 35734 pg/ml), ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,0002$, Vorzeichen-Rang-Test).

Bezüglich der Ovulationsinduktion gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen, am häufigsten wurde mit hCG ausgelöst (94,8% in Gruppe I vs. 95,1% in Gruppe II, bezogen auf alle Zyklen mit Stimulation).

Eine Punktion erfolgte bei PCOS-Patientinnen nach 167 Zyklen (90,8%) vs. 178 Zyklen (96,7%) bei Frauen, die sich aus anderen Gründen einer Sterilitätstherapie unterzogen. Ursachen für nicht durchgeführte Punktionen waren in Gruppe I (PCOS) poor response, ein vorzeitiger LH-Anstieg, sowie sonstige, nicht näher bezeichnete Gründe. Eine medizinische Indikation war nicht gegeben, ebenso trat kein Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS) ein. In Gruppe II (kein PCOS) musste ein Abbruch der hormonellen Stimulation aufgrund von drohendem OHSS, aus medizinischen Gründen, sowie wegen poor response erfolgen.

Nach der Punktion wurde in Gruppe I 50 mal IVF und 117 mal ICSI durchgeführt (29,9 vs. 70,9%), in Gruppe II 81 mal IVF und 97 mal ICSI (45,5 vs. 54,5%).

Zu einem Ausbleiben der Befruchtung kam es bei PCOS-Patientinnen in 3% (5 Fälle), in der Kontrollgruppe in 3,4% (6 Fälle). Nach Abzug von vier weiteren Zyklen in beiden Gruppen wegen medizinischer Gründe und sonstiger Ursachen konnte in Gruppe I (PCOS) nach 158 Stimulationszyklen (85,9%) ein Transfer erfolgen, in Gruppe II (kein PCOS) nach 168 Zyklen (91,3%).

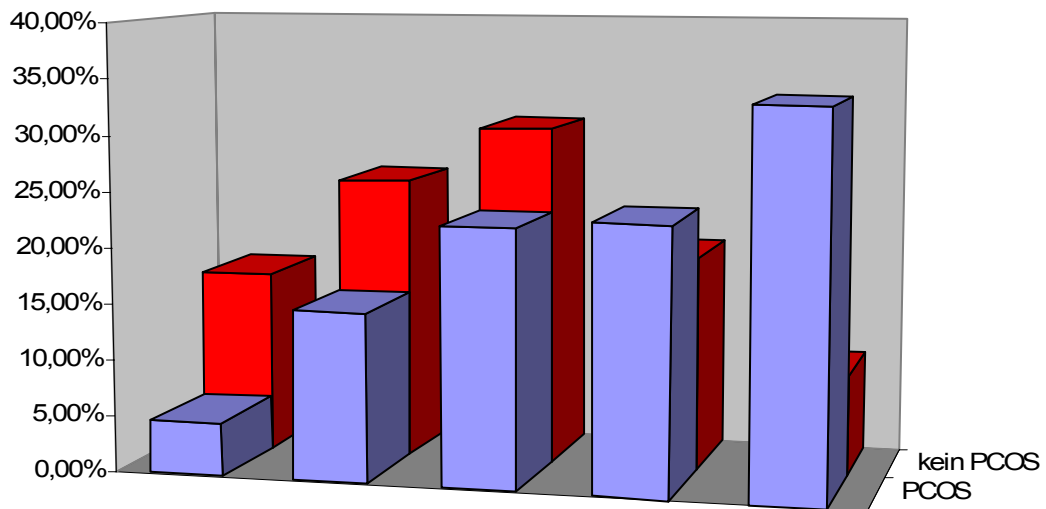
Ovarielle Überstimulationssyndrome waren insgesamt selten. Ein Abbruch der hormonellen Therapie aufgrund eines höhergradigen OHSS war bei Patientinnen mit PCOS überhaupt nicht, in Gruppe II (Patientinnen ohne PCOS) allerdings in drei Zyklen erforderlich. Bei einer Patientin erfolgte in diesem Zusammenhang eine Hospitalisation nach dem Transfer.

1.2.2 Oozytengewinnung, Embryotransfer und Unterstützung der Lutealphase

Der Mittelwert gewonnener Oozyten pro Punktion lag in Gruppe I (PCOS) bei 17,5 und in Gruppe II bei 12,2. Besonders der Anteil der Patientinnen, bei denen mehr als 15 Follikel gewonnen wurden, war in Gruppe I mit 57,2% deutlich höher als in Gruppe II (28,1%).

In Gruppe I wurden am häufigsten 11 bis 15 reife Oozyten gewonnen, und zwar in 32,9% (vs. 24,4% in Gruppe II). Bei Patientinnen ohne PCOS lag das Gros mit 36,4% bei 6 bis 10 (vs. 26,2% bei Frauen mit PCOS). Der Anteil an weniger (1 bis 5) reifen Follikeln lag in Gruppe I deutlich niedriger als in Gruppe II (11,6% vs. 26,7%).

Insgesamt war die Anzahl reifer Oozyten in Gruppe I mit im Mittel 12,0 (2 bis 25) pro Punktion versus 9,6 (1 bis 32) Oozyten in Gruppe II hochsignifikant höher ($p > 0,0001$, Vorzeichen-Rang-Test).



	1-5 Oozyten	6-10 Oozyten	11-15 Oozyten	16-20 Oozyten	über 20 Oozyten
PCOS	4,80%	15,10%	22,90%	23,50%	33,70%
kein PCOS	16,30%	25,30%	30,30%	19,10%	9%

Abb. 4 Anzahl gewonnener Oozyten pro Punktion

Bei Patientinnen mit PCOS lag der Anteil reifer Oozyten der bei der Punktion gewonnenen Oozyten bei 72,2%, bei Patientinnen ohne PCOS bei 79,4% (hochsignifikanter Unterschied, $p = 0,0004$, Vorzeichen-Rang-Test).

Der Anteil an 2PN-Befruchtungen, bezogen auf die Gesamtzahl inseminierter und injizierter Eizellen, lag bei Patientinnen mit PCOS bei durchschnittlich 67,2%, bei Patientinnen ohne PCOS bei 63,9%, Hier ergab sich ebenfalls eine hochsignifikante Differenz ($p > 0,0001$, Vorzeichen-Rang-Test).

Die Anzahl transferierter Embryonen unterschied sich hochsignifikant ($p > 0,0001$, Vorzeichen-Rang-Test).

Während bei Patientinnen mit PCOS in 80,4% 2 Embryonen eingesetzt wurden und nur in 13,9% drei Embryonen, erhielten Patientinnen ohne PCOS nur in 54,8% zwei Embryonen, dafür in 40,4% drei.

In beiden Gruppen erfolgte etwa gleichhäufig das Einsetzen eines Embryos (Patientinnen mit PCOS: 5,1%, Patientinnen ohne PCOS 4,8).

Die hormonelle Unterstützung in der Lutealphase wurde in beiden Gruppen gleich durchgeführt, am häufigsten mit einer Kombination aus hCG und Progesteron.

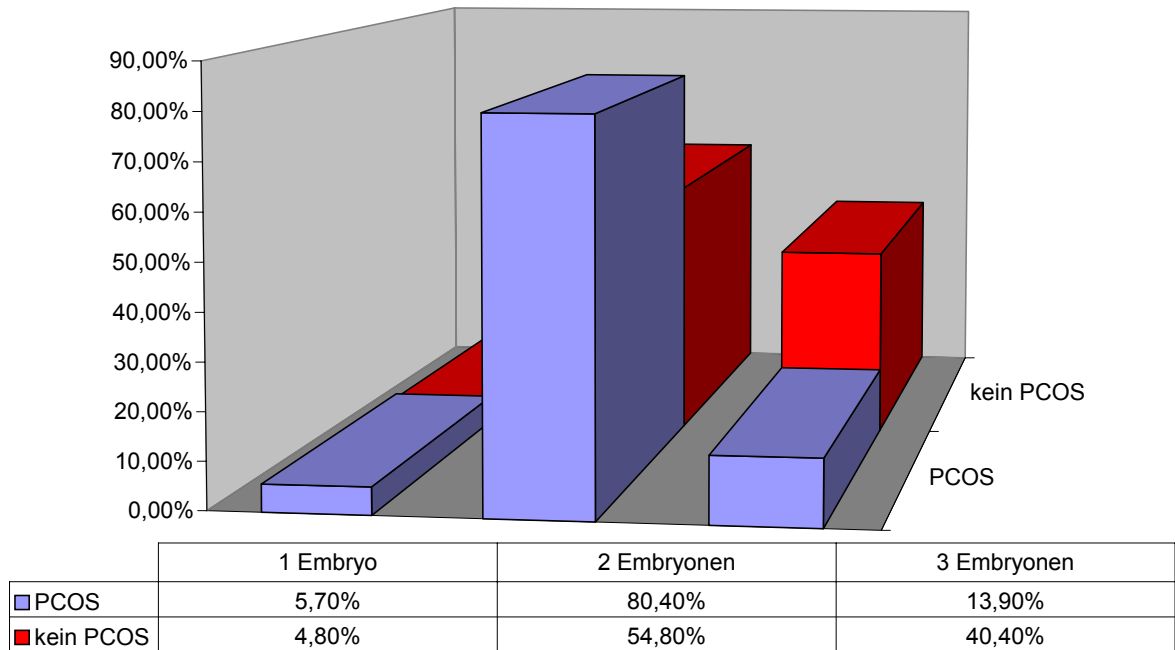


Abb. 5 Anzahl transferierter Embryonen

1.2.3 Schwangerschaftsraten

Die Schwangerschaftsrate bezogen auf alle Zyklen mit Transfer lag in der Gruppe der PCOS-Patientinnen bei 44,3%, in der Gruppe von Frauen mit anderen Sterilitätsursachen bei 37,5%. Diese Ergebnisse zeigten jedoch keine Signifikanz ($p = 0,2184$, Binomialtest).

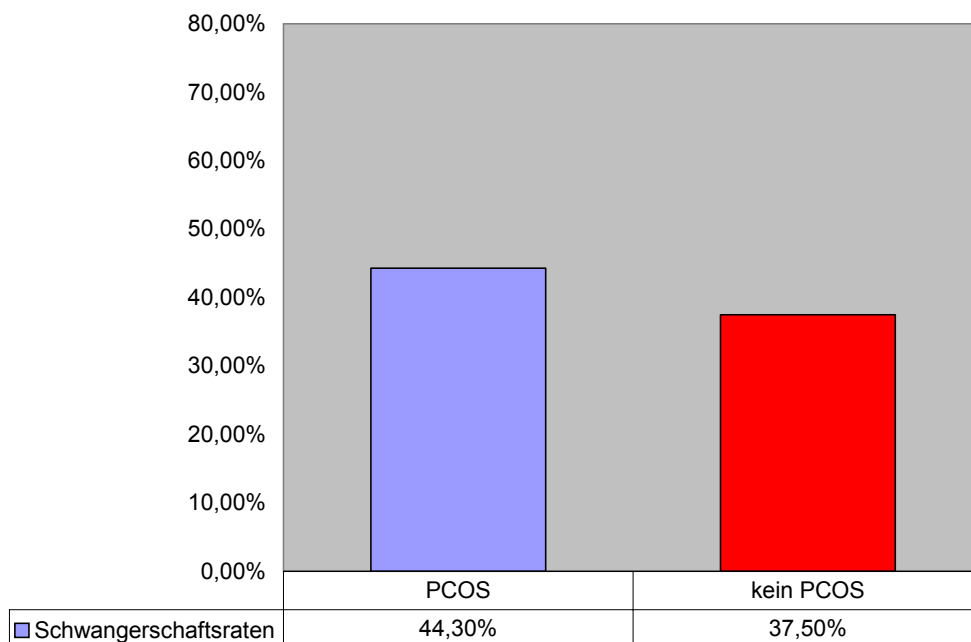
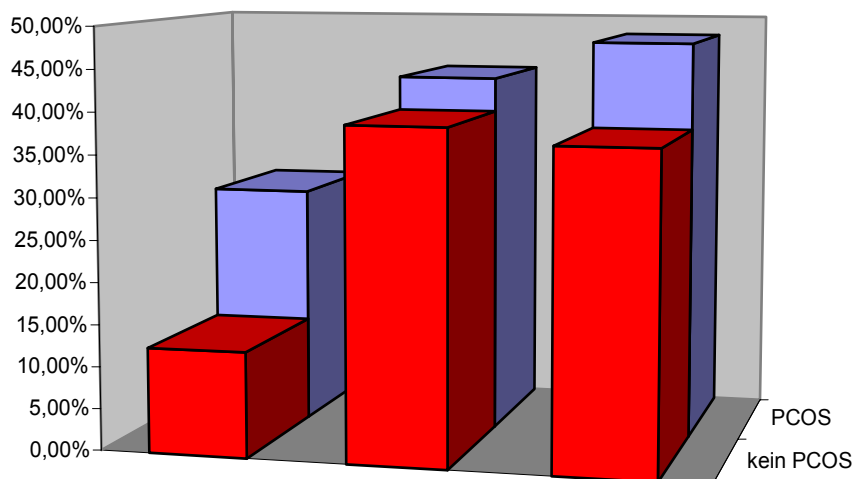


Abb. 6 Schwangerschaftsraten nach Zyklen mit Transfer

1.2.3.1 Klinische Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl transferierter Embryonen

Bei Patientinnen mit PCOS lag nach Transfer eines Embryos die klinische Schwangerschaftsrate (sonographischer Nachweis einer Fruchthöhle) bei 28,6%, nach Transfer von zwei Embryonen bei 43,1%. Wurden drei Embryonen eingesetzt, konnte die Schwangerschaftsrate noch weiter erhöht werden und lag bei 47,6%.



	1 Embryo	2 Embryonen	3 Embryonen
kein PCOS	12,50%	39,10%	37,30%
PCOS	28,60%	43,10%	47,60%

Abb. 7 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl transferierter Embryonen

Bei Patientinnen ohne PCOS konnte nach Transfer eines Embryos in 12,5% eine Fruchthöhle nachgewiesen werden, nach Transfer von zwei Embryonen in 39,1%. Hier war keine weitere Steigerung der Schwangerschaftsrate nach Einsetzen von drei Embryonen zu verzeichnen, sie lag bei 37,3%.

1.2.3.2 Implantationsraten

Die Implantationsrate ergibt sich aus dem Quotienten der Summe der Fruchthöhlen multipliziert mit 100 und der Summe der transferierten Embryonen.

Vergleicht man die Implantationsraten in Gruppe I abhängig von der Anzahl transferierter Embryonen, so ist sie deutlich höher, wenn zwei Embryonen eingesetzt wurden im Vergleich zu einem transferierten Embryo (51,7 vs. 28,6%). Das Einsetzen von drei Embryonen erhöhte die Implantationsrate noch weiter auf 61,9%.

In Gruppe II stieg die Implantationsrate mit jedem weiteren transferierten Embryo ebenfalls an: 12,5 % bei einem Embryo, 47,1% bei zwei und 62,7% bei drei Embryonen.

1.2.3.3 Anzahl transferierter Embryonen vs. Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen

Der Transfer von einem Embryo wurde in Gruppe I (PCOS) 7 mal durchgeführt, es war in zwei Fällen je eine Fruchthöhle nachweisbar (28,6%). Bei Patientinnen der Gruppe II wurde achtmal ein Embryo transferiert, es trat eine Schwangerschaft ein (12,5%).

Nach Einsetzen von zwei Embryonen bei Patientinnen mit PCOS (116 mal) war in 34,5% (40 mal) eine Einlingsschwangerschaft und in 8,6% (10 mal) eine Geminischwangerschaft nachweisbar. Patientinnen ohne PCOS wurden 87 mal zwei Embryonen transferiert. Es resultierten daraus 27 Gravidades mit jeweils einem Fruchtsack (31,0%) und sieben mit je zwei Fruchtsäcken (8,1%).

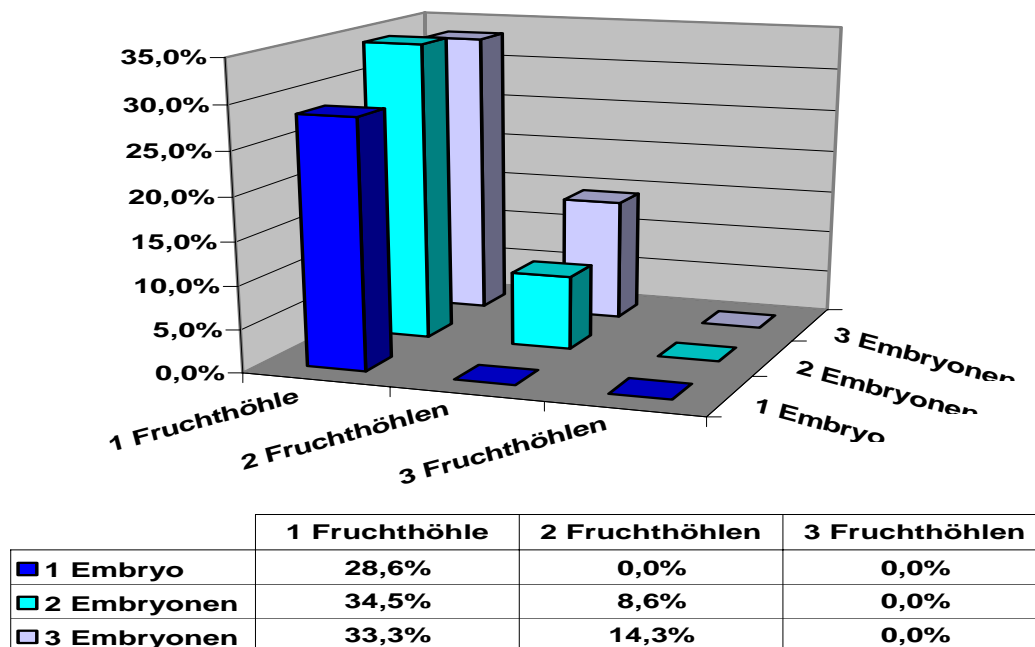
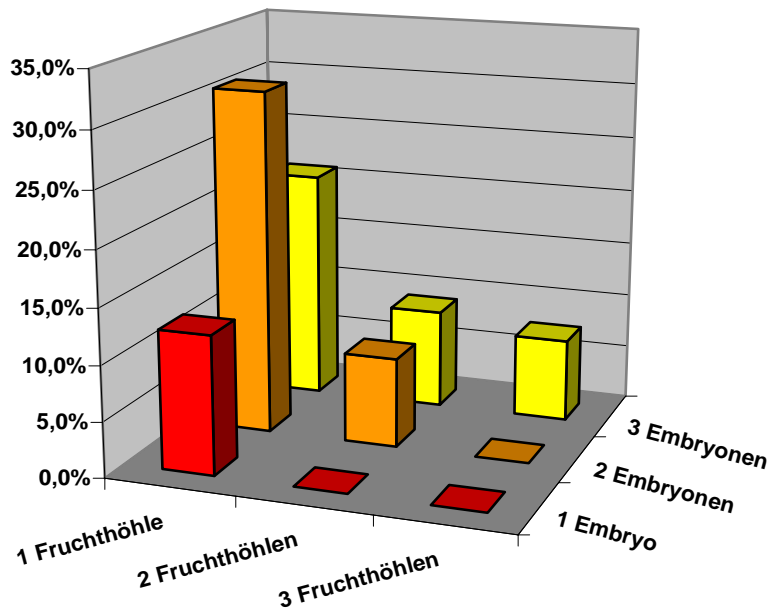


Abb. 8 Anzahl transferierter Embryonen vs. Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen bei PCOS

Wurden drei Embryonen eingesetzt (in Gruppe I 21 mal, in Gruppe II 67 mal), konnte in Gruppe I in 33,3% eine Fruchthöhle nachgewiesen werden (7 mal) und in 14,3% zwei Fruchthöhlen (3 mal). Es entwickelte sich keine Drillingsschwangerschaft. In Gruppe II resultierten daraus 14 mal ein Fruchtsack (20,9%), 6 mal zwei Fruchtsäcke (9,0%) und 5 mal drei Fruchtsäcke (7,5%).



	1 Fruchthöhle	2 Fruchthöhlen	3 Fruchthöhlen
■ 1 Embryo	12,5%	0,0%	0,0%
■ 2 Embryonen	31,0%	8,1%	0,0%
■ 3 Embryonen	20,9%	9,0%	7,5%

Abb. 9 Anzahl transferierter Embryonen vs. Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen ohne PCOS

Während in Gruppe I die Schwangerschaftsrate mit zunehmender Anzahl transferierter Embryonen weiter anstieg, konnte in der Kontrollgruppe keine weitere Zunahme festgestellt werden.

1.2.3.4 Mehrlingsschwangerschaften

Der Anteil an Mehrlingsschwangerschaften (nachgewiesen durch sonographische Herzaktivität), betrug in Gruppe I 17,1% (12 Patientinnen), in Gruppe II 23,9% (15 Patientinnen). Bei Patientinnen mit PCOS wurde in 15,7% (11 Patientinnen) eine Geminigravidität nachgewiesen, eine Patientin (1,4%) hatte eine Drillingsschwangerschaft, allerdings mit 2 Fruchthöhlen und monochorialen Gemini.

In der PCOS-gesunden Vergleichsgruppe teilten sich die Mehrlingsschwangerschaften folgendermaßen auf: 17,5% (11 Patientinnen) mit Gemini und 6,4% (4 Patientinnen) mit Drillingen. Insgesamt ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,3493$, Vorzeichen-Rang-Test).

1.2.3.5 Abortraten

In Gruppe I lag die Abortrate bei 11,4% vs. 15,9% in Gruppe II. Da die Patientinnen nach Feststellung positiver Herzaktivität in der Regel an den sie weiter betreuenden Gynäkologen rücküberwiesen wurden und die Rückmeldungen im weiteren Verlauf oft unzureichend waren, lässt sich keine abschließende Aussage über die Abortrate im weiteren Verlauf treffen.

1.2.3.6 Extrauteringraviditäten

Die Rate an Extrauteringraviditäten war sehr gering. Lediglich in Gruppe II war eine Eileiterschwangerschaft (0,6%) nachzuweisen. Dies erlaubt keine gültige Aussage, grundsätzlich ist das Risiko bei diesen Patientinnen allerdings, bedingt durch den höheren Anteil an Tubenpathologien, größer.

1.2.3.7 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Alter

In der Altersgruppe bis 24 Jahre wurden in Gruppe I (PCOS) 30,8% schwanger (8 Patientinnen), in Gruppe II (keine PCOS) 40,9% (9 Patientinnen). In der Gruppe der 25- bis 29-jährigen trat bei Patientinnen mit PCOS in 45,6% (40 Patientinnen) eine Schwangerschaft ein, bei Patientinnen ohne PCOS in 41,8% (38 Patientinnen), in der Gruppe der 30- bis 34-jährigen bei 37,0% (20 Patientinnen) vs. 25,9% (14 Patientinnen). Mit weiter zunehmendem Alter kam es zu einer deutlichen Abnahme der Schwangerschaften: Es traten in Gruppe I in 14,3% der 35- bis 39-jährigen Schwangerschaften ein, in Gruppe II in 12,5%. Bei Patientinnen mit 40 Jahren oder älter konnte keine Schwangerschaft erzielt werden, wobei hier in jeder Gruppe allerdings nur jeweils 1 Behandlungszyklus durchgeführt wurde.

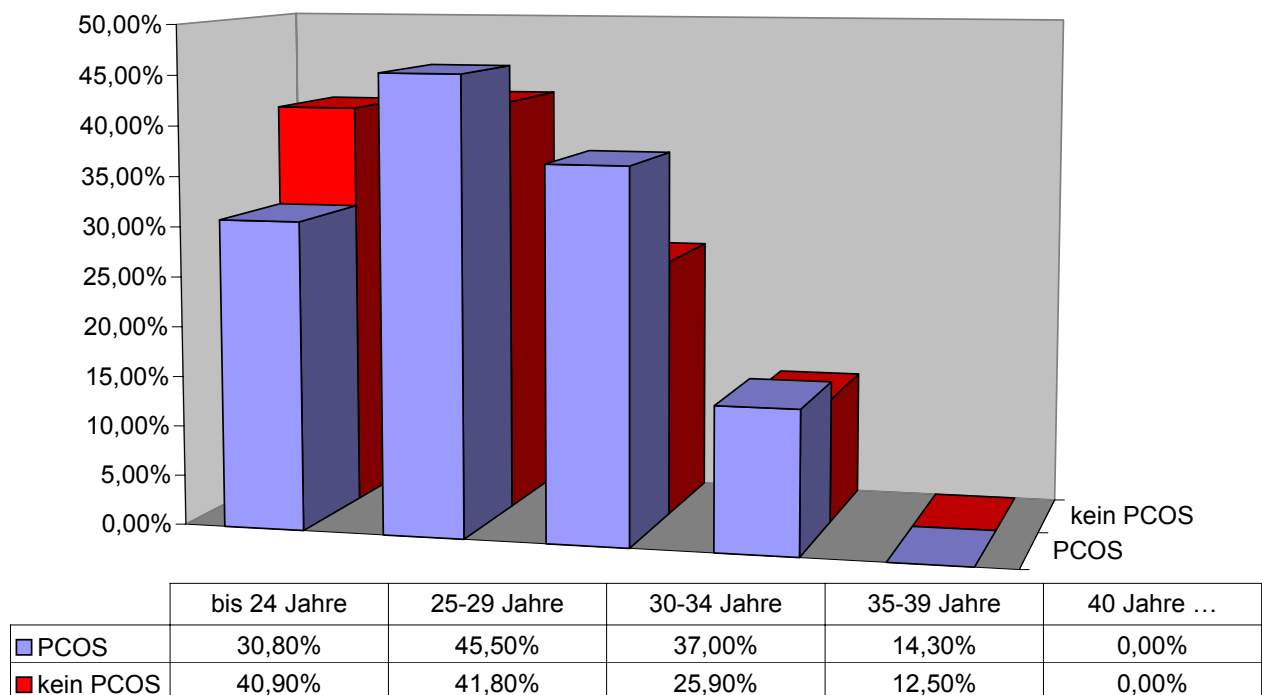


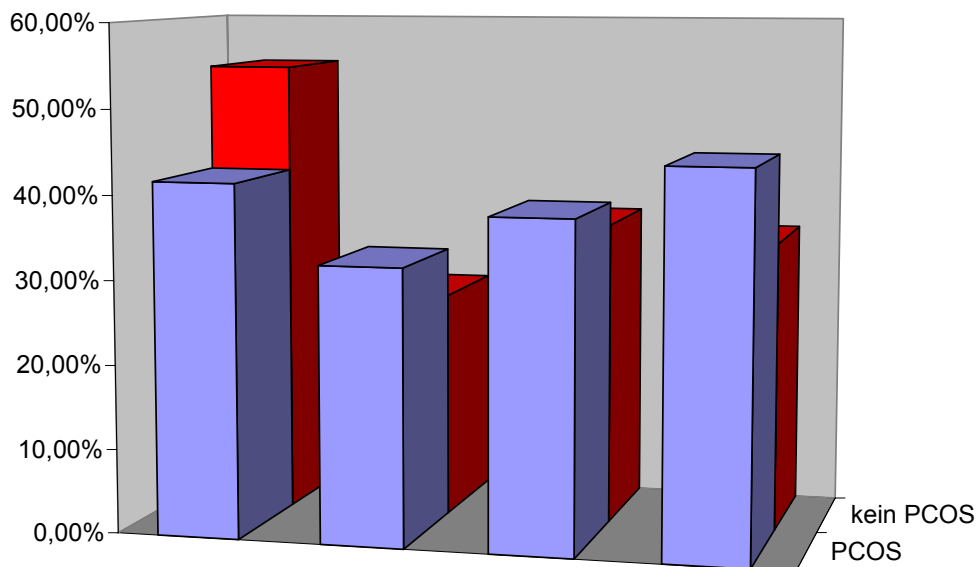
Abb. 10 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Alter

1.2.3.8 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom BMI

Betrachtet man die Schwangerschaftsraten (bezogen auf alle Zyklen) in Abhängigkeit vom Gewicht, zeigen sich folgende Ergebnisse: In der Gewichtsklasse Untergewicht (BMI < 20 kg/m²) wurden in Gruppe I (PCOS) 41,7% schwanger, in Gruppe II (kein PCOS) 54,2%.

Bei normalgewichtigen Patientinnen der Gruppe I (BMI 20 bis < 25 kg/m²) trat in 32,5% eine Schwangerschaft ein, bei Patientinnen der Gruppe II in 26,8%.

38,6% der Frauen mit Übergewicht (BMI 25 bis < 30 kg/m²) erzielten in Gruppe I eine Gravidität, 35,9% in Gruppe II. Die Schwangerschaftsrate bei Adipositas (BMI 30 bis < 40 kg/m²) lag in Gruppe I bei 44,7% und in Gruppe II bei 34,2%. Es wurde in beiden Gruppen jeweils ein Behandlungszyklus bei einer Patientin mit massiver Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²) durchgeführt, und in beiden Fällen kam es zum Eintreten einer Gravidität.



	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
■ PCOS	41,70%	32,50%	38,60%	44,70%
■ kein PCOS	54,20%	26,80%	35,90%	34,20%

Abb. 11 Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom BMI

Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, dass vor allem normal- und übergewichtige Frauen mit PCOS höhere Schwangerschaftsraten erzielen als Frauen mit gleichem Gewicht ohne dieses Syndrom.

1.2.4 Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht

Die Rückmeldungen bzgl. der Geburten waren unvollständig, sodass auch hier keine definitiven Aussagen gemacht werden können. Allerdings ist im Vergleich in der PCOS-Gruppe trotz einer etwas geringeren Rate an Mehrlingsgraviditäten ein deutlicher Trend zu einer kürzeren Schwangerschaftsdauer bei höherem Geburtsgewicht ableitbar:

In Gruppe I konnten die Daten von 25 Patientinnen, in Gruppe II von 44 ausgewertet werden: Die Entbindung erfolgte bei Patientinnen mit PCOS durchschnittlich nach 36,1 Schwangerschaftswochen, in Gruppe II nach 37,5, der Median lag bei beiden in der 38,0 Woche. Während die erste Geburt in der Gruppe der Patientinnen mit anderen Sterilitätsursachen in der 33. SSW war, gab es bei Patientinnen mit PCOS bereits 6 Geburten (24%) zu einem früheren Zeitpunkt, die erste in der 27. SSW. Eine Terminüberschreitung oder -übertragung kam in Gruppe I nicht vor, in Gruppe II bei 7 Patientinnen (15,2%).

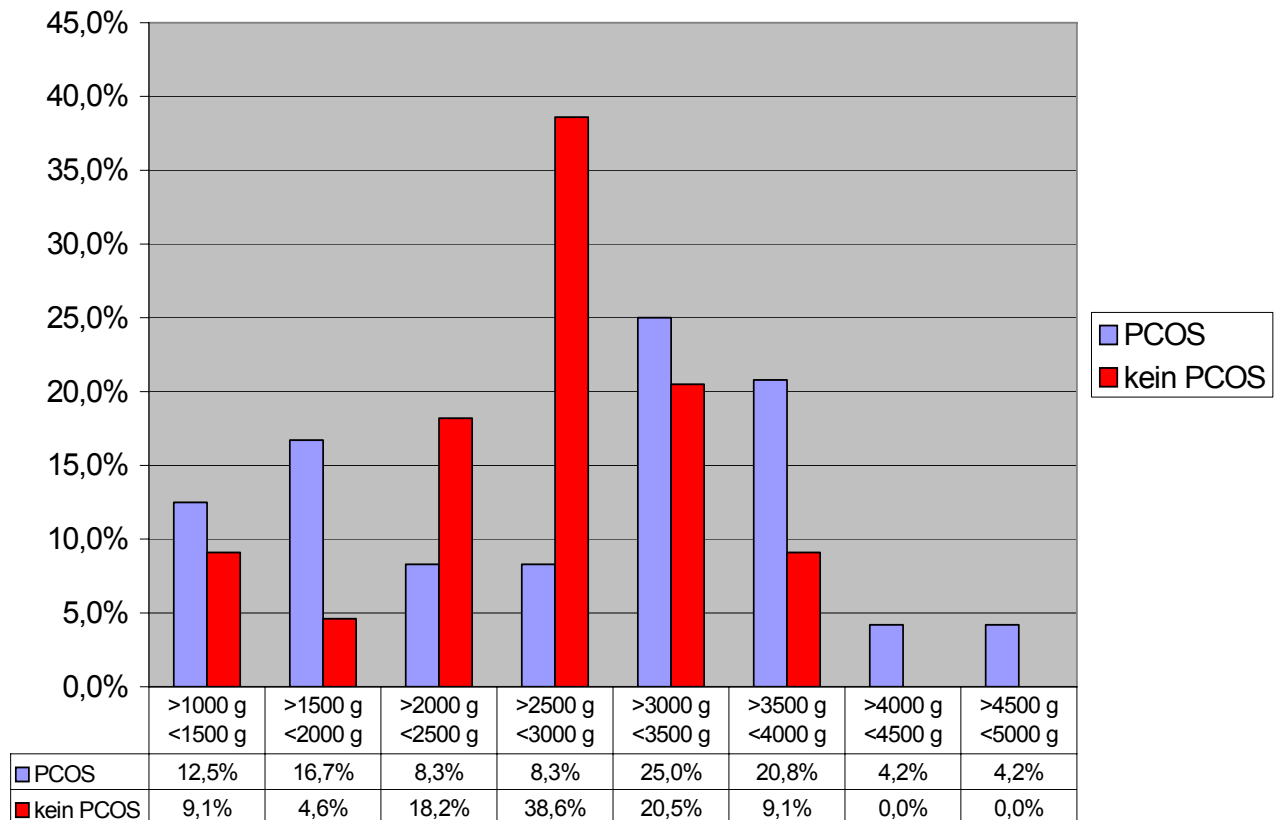


Abb. 12 Verteilung des Geburtsgewichts

Im Vergleich dazu war das mittlere Geburtsgewicht in beiden Gruppen in etwa gleich: 2774 g in der PCOS-Gruppe vs. 2704 g in der Gruppe der Frauen mit anderen Sterilitätsursachen. Allerdings lag der Median in Gruppe I bei 3510 g vs. 3110 g in Gruppe II. Während über die Hälfte der Neugeborenen aus Gruppe II (56,8%) zwischen 2000 und 3000 g wogen, lag der Anteil in Gruppe I nur bei 16,7%. Hier erreichten die meisten ein Gewicht von 3000 bis 4000 g (45,8% vs. 29,6% in Gruppe II). Das schwerste Kind kam ebenfalls aus Gruppe I und wog 4620 g, in Gruppe II lag das maximale Gewicht bei 3910 g.

2. PCOS-Gruppe ohne vs. mit additiver Metformintherapie

Gruppe I A (PCOS ohne Metformintherapie) wurden 136 Patientinnen zugeteilt, für Gruppe I B (PCOS mit Metformintherapie) erfüllten 48 Patientinnen die Kriterien. Verglichen werden konnte 1 Behandlungszyklus IVF / ICSI:

2.1 Indikationen und Vorbehandlungen

Bezüglich Therapien vor dem ausgewerteten Behandlungszyklus ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 1,000$, Fisher's exact test): in Gruppe I B (Metformintherapie) waren 34,0% vorbehandelt worden, in Gruppe I A (kein Metformin) 34,6%. In beiden Gruppen zeigte sich mit 29,2% (Metformin), bzw. 22,8% (kein Metformin) die ovarielle Stimulation mit Verkehr zum Optimum als die häufigste Therapievariante. IVF oder ICSI war vorher nur in Gruppe I A bei 9 Frauen (6,6%) durchgeführt worden.

Ein hochsignifikanter Unterschied ließ sich jedoch in der Dauer des ungeschützten Verkehrs vor Beginn der assistierten Reproduktion erkennen: Der Mittelwert lag in Gruppe I B bei 3,5 Jahren mit einem Median bei 3 Jahren, in Gruppe I A bei 2,7 Jahren, Median 2 Jahre ($p = 0,0095$, Wilcoxon rank-sum).

Hauptindikation für die assistierte Reproduktion bei allen war, wie oben erwähnt, das PCOS und die damit verbundenen hormonellen Veränderungen inklusive Zyklusstörungen. Ein Unterschied ergab sich bei den Tubenpathologien (10,4% in der Metformintherapie vs. 19,1% in der Gruppe ohne Metformin) und in der Spermienqualität der Partner: Ein eingeschränktes Spermogramm war deutlich häufiger in der Metformintherapie zu finden (77,1 vs. 58,1% in der PCOS-Gruppe ohne Metformin).

2.2 Outcome beider Gruppen im Vergleich

2.2.1 Stimulation

Patientinnen mit Metformin wurden durchschnittlich 10,3 Tage stimuliert, Patientinnen ohne 11,7 Tage. Dies ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,0478$, Wilcoxon rank-sum).

In beiden Gruppen wurde vergleichbar häufig ein Agonistenprotokoll angewandt (89,7% in Gruppe I A, 91,7% in Gruppe I B, $p = 1,0000$, Fisher's exact test), mit einem Antagonisten wurde in Gruppe I A in 10,3% stimuliert, in Gruppe I B in 8,3%.

Bezüglich der benötigten FSH-Dosen ergab sich keine signifikante Differenz:

Patientinnen ohne Metformin wurden im Mittel 1506,8 IU rec-FSH verabreicht, Patientinnen mit Metformintherapie erhielten mit 1597,7 IU etwas mehr rec-FSH ($p = 0,9360$, Wilcoxon rank-sum).

Allerdings bekamen Patientinnen mit Metformin fast 50% weniger hMG-Präparate (1028,3 IU im Mittel vs. 2022 IU in der Gruppe ohne Metformin), und reines LH als Additivum im Rahmen der Stimulation wurde in der MetforminGruppe überhaupt nicht mehr eingesetzt (vs. durchschnittlich 393,4 IU rec-LH bei Patientinnen ohne Metformin).

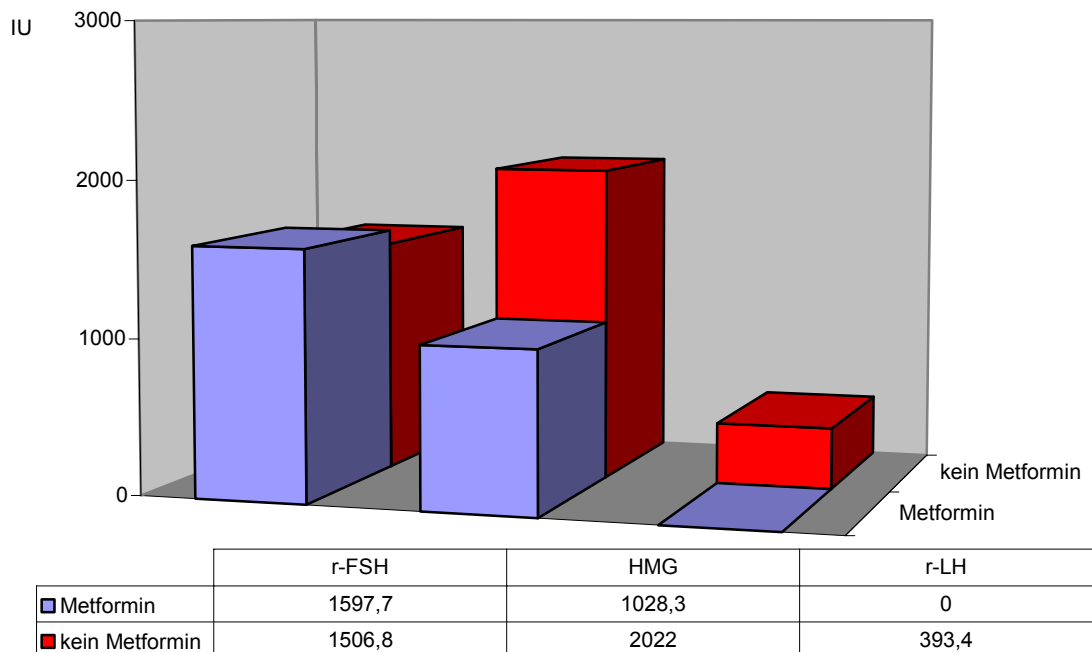


Abb. 13 Verabreichte Medikation (Mittelwerte)

Als Zusatzmedikation wurden in beiden Gruppen gleichhäufig Vitaminpräparate, ASS 100, und Eisenpräparate eingenommen. Patientinnen aus der Metformingruppe nahmen allerdings mehr als fünfmal so häufig additiv Schilddrüsenhormone (20,8% vs. 3,2% in der Gruppe ohne Metformin) und in weniger als der Hälfte systemische Kortikoide zu sich (31,3% vs. 77,8% in der Gruppe ohne Metformineinnahme). Dies lässt sich durch die differenziertere Diagnostik und Therapie des PCOS nach Einführung des OGTT und die mittlerweile etablierte Überprüfung der Schilddrüsenfunktion, insbesondere im Zusammenhang mit dem PCOS, erklären.

Bei Patientinnen der Gruppe I A (kein Metformin) wurden ultrasonographisch vor Ovulationsinduktion im Mittel 11,3 Follikel gemessen, in Gruppe I B (Metformin) 9,7. Dies war statistisch nicht signifikant ($p = 0,4021$, Wilcoxon rank-sum).

Der Estradiolwert am Tag der Ovulationsinduktion lag in Gruppe I A (kein Metformin) bei 2916 pg/ml, in Gruppe I B (Metformin) bei 3240 pg/ml (keine Signifikanz, $p = 0,2578$, Wilcoxon rank-sum).

Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tab. 7 zusammengefasst:

	Stimulationsdauer (Tage)	Follikelanzahl sonographisch	Estradiol (pg/ml)
Metformin	10,3	9,7	3240
Kein Metformin	11,7	11,3	2916
Statistische Signifikanz	ja	nein	nein

Tab. 7 Ergebnisse i. R. der Stimulation Metformin vs. kein Metformin

In beiden Gruppen wurde am häufigsten mit hCG ausgelöst (89,6% in der Metformingruppe vs. 96,8% in der Gruppe ohne Metformintherapie, bezogen auf alle Zyklen mit Stimulation).

Die Punktion konnte in Gruppe I B (Metformin) in 87,5% (42 Zyklen) durchgeführt werden, in Gruppe I A (kein Metformin) in 91,9% (125 Zyklen). Jeweils ein Stimulationsabbruch in jeder Gruppe erfolgte aus nicht näher bezeichneter Ursache, weitere Gründe in beiden Gruppen waren poor response und ein vorzeitiger LH-Anstieg.

Nach Punktion wurde in Gruppe I A (kein Metformin) 44 mal IVF und 79 mal ICSI durchgeführt (35,5 und 64,5%), in Gruppe I B (Metformin) 3 mal IVF und 39 mal ICSI (7,1 und 92,9%). In der Metformingruppe kam es in 4,9% (zwei Fällen) zu einem Ausbleiben der Befruchtung, in der Gruppe ohne Metformineinnahme in 2,4% (drei Fällen).

Letztendlich konnte in Gruppe I A, nach Abzug von 5 weiteren Zyklen aus medizinischen Gründen und sonstiger Ursachen, in 96% (119 Stimulationszyklen) ein Transfer erfolgen, in Gruppe I B nach Abzug von 3 Zyklen aus selbigen Gründen in 95,1% (39 Stimulationszyklen).

Ein Abbruch der hormonellen Therapie aufgrund eines höhergradigen OHSS war in keiner der beiden Gruppen erforderlich.

2.2.2 Oozytengewinnung, Embryotransfer und Unterstützung der Lutealphase

Bezüglich der Anzahl gewonnener Oozyten pro Punktion ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied: Während in Gruppe I A (kein Metformin) durchschnittlich 16,1 Eizellen abpunktiert wurden, waren es in Gruppe I B (Metformin) 21,6 ($p = 0,0002$, Wilcoxon rank-sum). Der Median lag bei 16 (Gruppe I A) vs. 20,5 Oozyten (Gruppe I B). Bei Patientinnen mit Metformin wurde in 50% über 20 Eizellen punktiert, in der Gruppe ohne Metformin lag der Anteil hier bei 28,2%.

Ebenso hochsignifikant zeigte sich die Differenz reifer Eizellen in beiden Gruppen: Der Mittelwert lag in Gruppe I A bei 11,4 Oozyten vs. 13,7 in Gruppe I B ($p = 0,0029$, Wilcoxon rank sum). Betrachtet man das Verhältnis reifer Oozyten zur Anzahl gewonnener Oozyten pro Punktion, schnitten Patientinnen ohne Metformin etwas besser ab: Ihr Anteil lag im Mittel bei 73,4% vs. 68,5% bei Patientinnen mit Metformin, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,1588$ Wilcoxon rank-sum).

Der Anteil an 2PN-Befruchtungen, bezogen auf die Gesamtzahl aller injizierten Eizellen, lag bei Patientinnen mit Metformin bei durchschnittlich 70,5%, bei Patientinnen ohne Metformin bei 66,1%, Hier ergab sich ebenfalls keine signifikante Differenz ($p = 0,2948$, Wilcoxon rank-sum). Auch die Anzahl transferierter Embryonen unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,1247$, Wilcoxon rank-sum).

Eine Zusammenfassung gibt Tab. 8 wieder:

	Gruppe I A	Gruppe I B	Stat. Signifikanz
Oozyten pro Punktion	16,1	21,6	ja
Reife Oozyten pro Punktion	11,4	13,7	ja
Reife Ooz./ gewonn. Ooz.(%)	73,4	68,5	nein
2PN-Befruchtungen (%)	66,1	70,5	nein

Tab. 8 Ergebnisse bezüglich Oozytengewinnung

Beide Gruppen wurden in der Lutealphase gleich substituiert, am häufigsten mit hCG und Progesteron in Kombination.

2.2.3 Schwangerschaftsraten

In der Gruppe mit Metformintherapie trat, bezogen auf alle Zyklen mit Transfer, in 53,9% eine Schwangerschaft ein vs. 41,2% in der PCOS-Gruppe ohne Metformineinnahme. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei jedoch nicht ($p = 0,0894$, Fisher`s exact test).

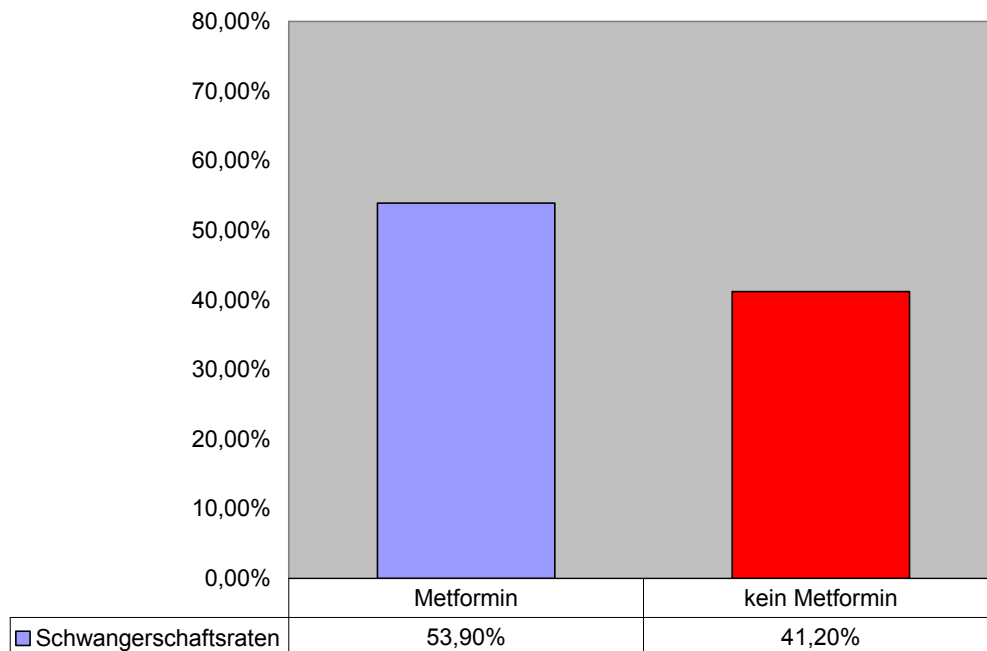


Abb. 14 Schwangerschaftsraten

2.2.3.1 Klinische Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl transferierter Embryonen

Bei Patientinnen mit Metformin lag nach Transfer eines Embryos die klinische Schwangerschaftsrate (sonographischer Nachweis einer Fruchthöhle) bei 50%. Wurden zwei Embryonen eingesetzt, ergab sich eine Steigerung auf 53,6%. Nach Transfer von drei Embryonen konnte die Schwangerschaftsrate nicht weiter erhöht werden, sie lag dann wieder bei 50%. Allerdings handelt es sich hierbei um niedrige Fallzahlen, es wurden nur bei jeweils zwei Patientinnen ein, bzw. drei Embryonen transferiert.

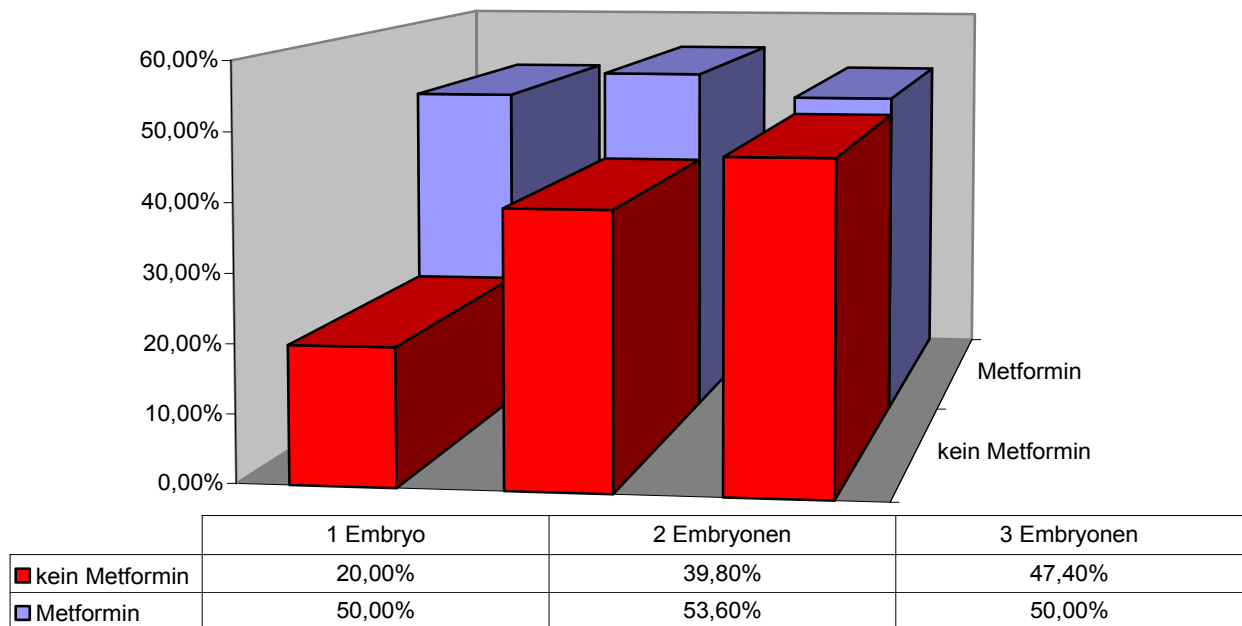


Abb. 15 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl transferierter Embryonen

In der Gruppe ohne Metformintherapie wurde bei Einsetzen eines Embryos in 20% eine Fruchthöhle nachgewiesen, nach Transfer von zwei Embryonen zeigte sich in 39,8% eine Schwangerschaft. Hier war eine weitere Steigerung der Rate nach Einsetzen von drei Embryonen zu verzeichnen, sie lag bei 47,4%.

2.2.3.2 Implantationsraten

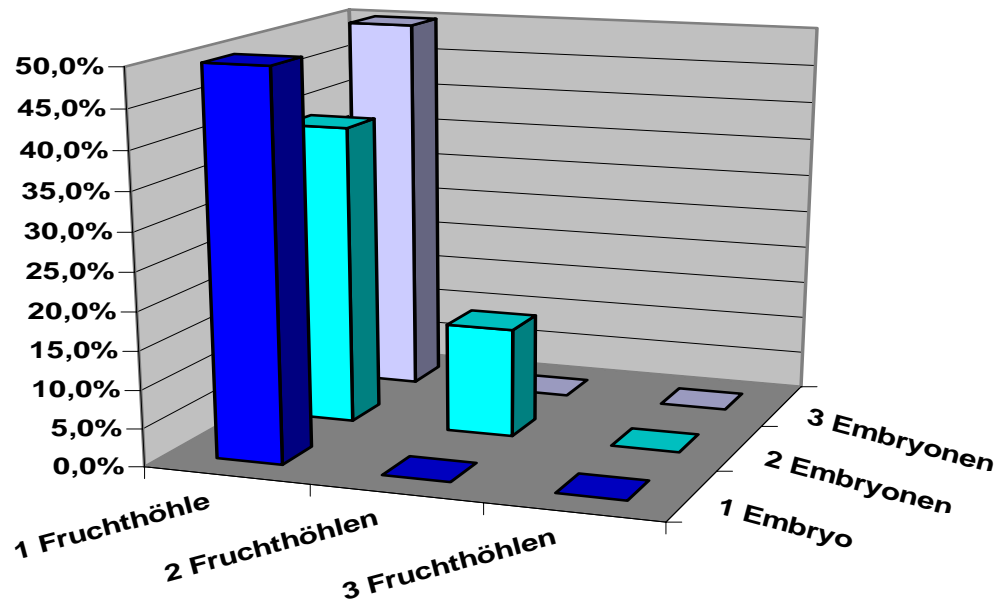
In Gruppe I A (kein Metformin) stieg die Implantationsrate abhängig von der Anzahl transferierter Embryonen weiter an: von 20% bei einem auf 46,6% bei zwei und 63,2% bei 3 Embryonen.

Bei Patientinnen mit Metformin war das Ergebnis nach Einsetzen von 2 Embryonen ebenfalls deutlich besser als nach Transfer von einem Embryo: 67,9% vs. 50%.

Nachdem drei Embryonen transferiert worden waren, ergab sich hier allerdings eine Implantationsrate von 50%.

2.2.3.3 Anzahl transferierter Embryonen vs. Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen

Der Transfer von einem Embryo wurde in Gruppe I B (Metformin) zweimal durchgeführt, es war in einem Fall eine Fruchthöhle nachweisbar (50%). Zwei Embryonen wurden 28 mal transferiert, daraus resultierten 11 Einlings- und 4 Zwillingschwangerschaften (39,3 und 14,3%). Nach Einsetzen von drei Embryonen (bei zwei Patientinnen) ergab sich eine Einlingsgravidität (50%).

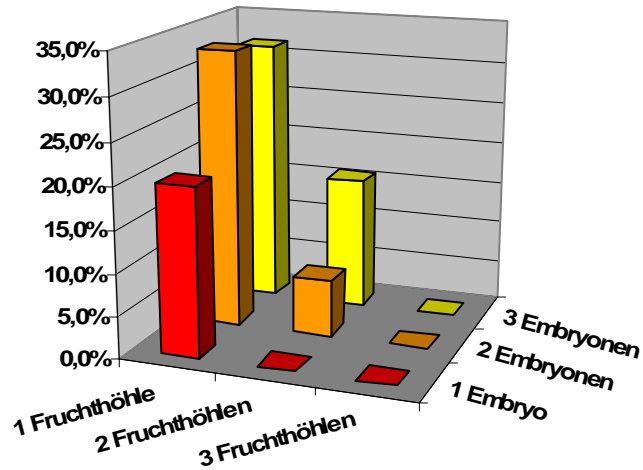


	1 Fruchthöhle	2 Fruchthöhlen	3 Fruchthöhlen
1 Embryo	50,0%	0,0%	0,0%
2 Embryonen	39,3%	14,3%	0,0%
3 Embryonen	50,0%	0,0%	0,0%

Abb. 16 Anzahl transferierter Embryonen vs. Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen mit Metformin

In Gruppe I A (kein Metformin) erfolgte der Transfer von einem Embryo 5 mal, einmal trat eine Schwangerschaft ein (20%). 88 mal wurden zwei Embryonen eingesetzt. Es ergaben sich hieraus 29 Einlings- und 6 Geminigraviditäten (33%, bzw. 6,8%).

Nach Einsetzen von drei Embryonen (19 mal) waren 6 Einlings- und drei Zwillingschwangerschaften nachweisbar (31,6 und 15,8%).



	1 Fruchthöhle	2 Fruchthöhlen	3 Fruchthöhlen
■ 1 Embryo	20,0%	0,0%	0,0%
■ 2 Embryonen	33,0%	6,8%	0,0%
■ 3 Embryonen	31,6%	15,8%	0,0%

Abb. 17 Anzahl transferierter Embryonen vs. Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen ohne Metformin

In keiner der beiden Gruppen entwickelten sich drei Fruchthöhlen.

2.2.3.4 Mehrlingsschwangerschaften

Der Anteil an Geminigraviditäten, bezogen auf alle Schwangerschaften und nachgewiesen durch sonographische Herzaktivität, lag bei Patientinnen mit Metformin bei 19,1% vs. 14,3% in der PCOS-Gruppe ohne Metformin. Allerdings ist hier eine Drillingsgravidität, bestehend aus 2 Fruchthöhlen und monochorialen Gemini, hinzuzurechnen (2%). Insgesamt ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,3894$, Wilcoxon rank-sum).

2.2.3.5 Abortraten

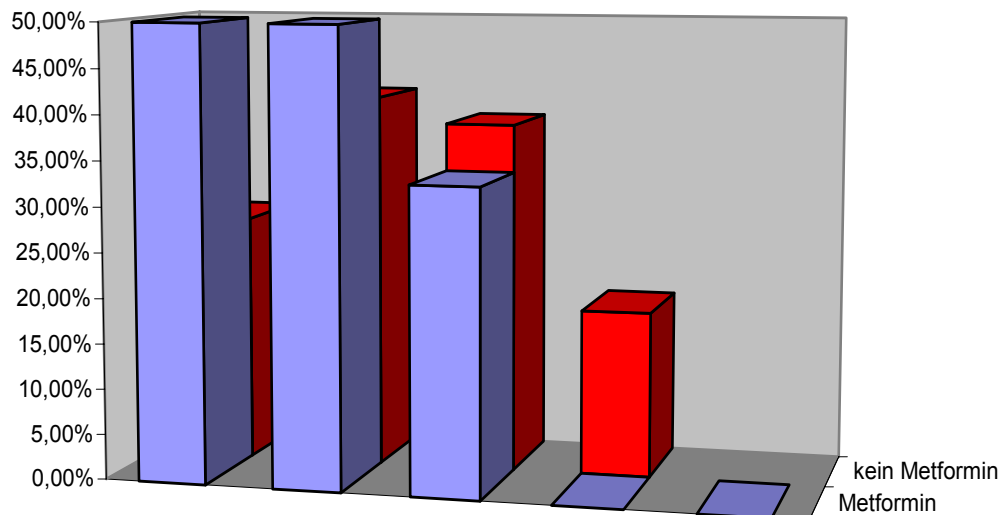
In Gruppe I A (kein Metformin) lag die Abortrate in der 6. bis 7. SSW bei 12,4% vs. 9,5% in Gruppe I B (Metformin) bei insgesamt 49, bzw. 21 Schwangerschaften. Aus den bereits o. g. Gründen der frühen Rücküberweisung an den weiterbehandelnden Gynäkologen und oft mangelhafter Rückmeldung ist eine abschließende Beurteilung nicht möglich.

2.2.3.6 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Alter

In der Altersgruppe bis 24 Jahre trat in Gruppe I A (kein Metformin) bei 27,3% (sechs Frauen), in Gruppe I B (Metformin) bei 50% (zwei Frauen) eine Gravidität ein.

Mit zunehmendem Alter kam es dann zu einer Abnahme der Schwangerschaftsraten:

In der Gruppe der 30- bis 34-jährigen wurde in 38,5% (15 Patientinnen) der Gruppe I A, bzw. 33,3% (fünf Patientinnen) der Gruppe I B eine Gravidität erzielt, bei den 35- bis 39-jährigen in Gruppe I A in 18,2% (zwei Patientinnen) vs. keiner Schwangerschaft in Gruppe I B. Bei Frauen über 40 Jahren wurde nur ein Behandlungszyklus in der Metformingruppe durchgeführt, es trat keine Gravidität ein.



	bis 24 Jahre	25-29 Jahre	30-34 Jahre	35-39 Jahre	≥ 40 Jahre
Metformin	50,00%	33,30%	33,30%	0,00%	0,00%
kein Metformin	27,30%	41,30%	38,50%	18,20%	

Abb. 18 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Alter

2.2.3.7 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index

Einen BMI < 20 kg/m² hatten in Gruppe I A (kein Metformin) 23 Patientinnen, eine Schwangerschaft trat bei 9 Frauen (39%) ein. Aus der Gruppe I B (Metformin) zählte lediglich eine Patientin dazu, die auch schwanger wurde (100%).

Bei 28,6% (16 Frauen) der normalgewichtigen Patientinnen der Gruppe I A (BMI 20 bis < 25 kg/m²) kam es zu einer Gravidität vs. 47,4% (9 Frauen) in Gruppe I B.

In der Gewichtsklasse Übergewicht (BMI 25 bis < 30 kg/m²) wurden 48,3% (14 Frauen) der Gruppe I A schwanger und 20% (drei Frauen) der Gruppe I B.

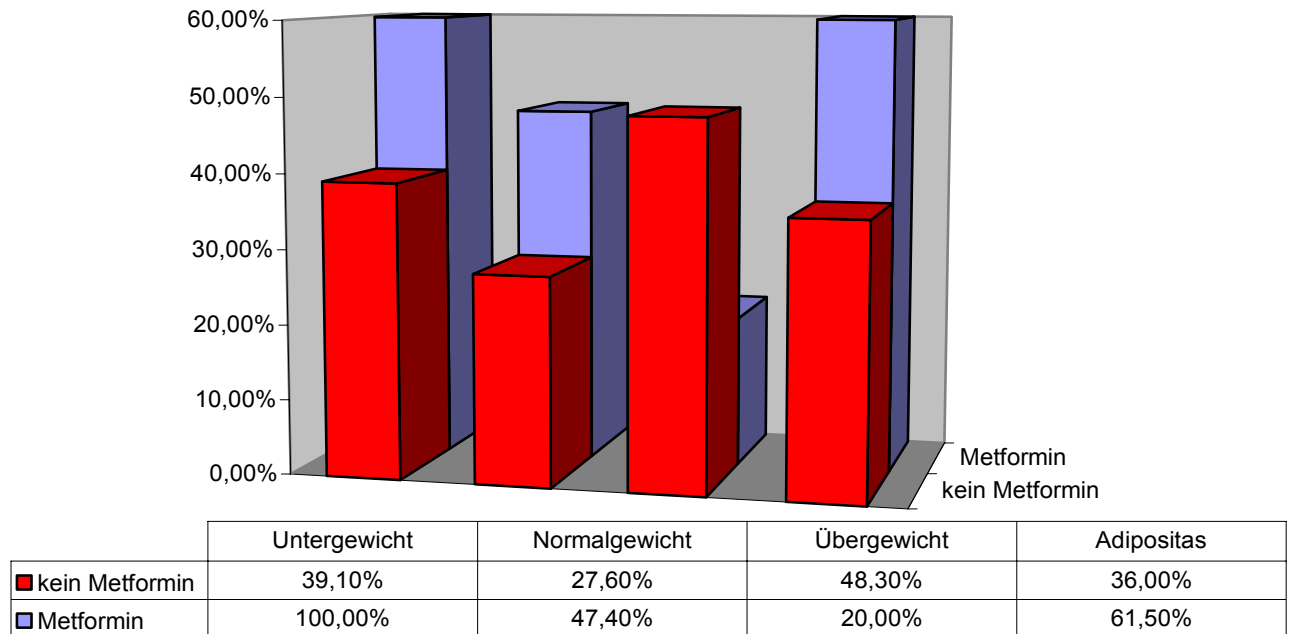


Abb. 19 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Gewicht

Die Schwangerschaftsrate bei Adipositas (BMI 30 bis < 40 kg/m²) lag in Gruppe I A bei 36% (9 Frauen) und in Gruppe I B bei 61,5% (8 Frauen). Massiver Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²) wurde nur eine Patientin aus der Gruppe ohne Metformin zugeordnet, bei ihr trat eine Graviddität ein.

IV. DISKUSSION

1. Vergleich der Patientinnen mit vs. ohne PCOS

Unsere Ergebnisse aus der assistierten Reproduktion stimmen mit den Daten von Heijnen et al. (2006) überein, die in einer Metaanalyse mit 458 PCOS-Patientinnen und 793 Zyklen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit 694 Teilnehmerinnen und 1116 Zyklen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Schwangerschaftsraten ausmachen konnten. In unserer Studie zeigte die PCOS-Gruppe sogar einen höheren Anteil an Graviditäten (44,3 vs. 37,5%), allerdings ohne Signifikanzniveau. Dies verhält sich konträr zu den Resultaten vieler anderer Autoren, bei denen Patientinnen mit PCOS deutlich schlechter abschneiden (Haakova et al. 2003, Hasegawa et al. 1999).

Begründungen für unsere guten Ergebnisse können sein: Patientinnen der PCOS-Gruppe waren zwar nicht länger vorbehandelt worden, bis bei ihnen eine IVF- oder ICSI-Behandlung durchgeführt wurde, allerdings hatten sie eine signifikant kürzere Zeit des ungeschützten Verkehrs im Vorfeld. Dass die Problematik der ausbleibenden Follikelreifung (und die teilweise unbefriedigenden Ergebnisse unter Stimulation mit Clomifen aufgrund der häufigen Resistenz) bekannt sind, könnte die Ursache dafür sein, dass diese Patientinnen früher an das Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik Regensburg überwiesen wurden.

Besser als das Vergleichskollektiv schnitten Frauen mit PCOS im Alter von 25 bis 34 Jahren ab, ebenso waren die Schwangerschaftsraten ab einem BMI von 20 kg/m² durchwegs höher.

Wie auch in den Studien von De Leo et al. (1999) und Mason et al. (1994) reagierten die Patientinnen in unserer Studie signifikant stärker mit einem Estradiolanstieg auf die GnRH-Stimulation (Estradiolwert am Tag der Ovulationsinduktion 2996,4 pg/ml vs. 24129 pg/ml). Dass in der Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Seifert / Frau PD Dr. Bals-Pratsch kein Therapieabbruch aufgrund eines OHSS bei diesen Patientinnen nötig wurde, lässt auf eine kontrollierte und individuell angepasste Hormonbehandlung schließen. Die mittleren Gonadotropindosen der PCOS-Gruppe lagen unter denen der Kontrollgruppe. Kein Unterschied zeigte sich bezüglich der Stimulationsdauer (11,3 bei PCOS vs. 11,0 Tage in der Vergleichsgruppe).

In der PCOS-Gruppe wurden signifikant mehr Follikel abpunktiert, ebenso waren deutlich mehr reif. Bezogen auf die pro Punktion gewonnenen Oozyten jedoch war der Anteil reifer Follikel bei Frauen mit anderen Sterilitätsursachen höher. Betrachtet man weiter die Anzahl von 2PN-Befruchtungen, lagen wiederum Patientinnen mit PCOS im Vorteil.

Obwohl bei Patientinnen mit anderen Sterilitätsursachen seltener als in der PCOS-Gruppe ICSI durchgeführt wurde, blieb in beiden Gruppen eine Befruchtung in 3, 4%, bzw. 3% aus. Wie die Metaanalyse von Tournaye et al. (2002) und die Studie von Bhattacharya et al. (2001) zeigen auch unsere Ergebnisse, dass bei nur leicht eingeschränkter Spermienqualität nach Aufbereitung und dem Erreichen hoher Spermienkonzentrationen ICSI gegenüber IVF keinen Vorteil hat. Sie ist bei einer ausgeprägten Oligoasthenoteratozoospermie die Behandlungsmethode der Wahl.

In der PCOS-Gruppe wurden signifikant weniger Embryonen transferiert. Mit steigender Anzahl eingesetzter Embryonen erhöhte sich auch die Schwangerschaftsrate, wohingegen in der Gruppe der Patientinnen mit anderen Sterilitätsursachen kein Benefit zu verzeichnen war, wenn statt zwei drei Embryonen transferiert wurden.

Bezüglich der Abortraten und Komplikationen während der Schwangerschaft können keine endgültigen Aussagen getroffen werden, da Rückmeldungen der weiteren Verläufe durch die Patientinnen fehlen. Diese wurden in der 6. bis 7. SSW an den weiterbehandelnden Gynäkologen rücküberwiesen. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten wir allerdings kein erhöhtes Risiko für einen Abort feststellen (11,4% in der PCOS-Gruppe vs. 15,9%).

Ebenso ist die Auswertung der Geburtsdaten unvollständig. Allerdings ist hier eine, für das PCOS im Vergleich zum Normkollektiv charakteristische, Tendenz zu makrosomen Neugeborenen zu erkennen.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass Kinderwunschpatientinnen, soweit die funktionelle Hyperandrogenämie und der damit verbundene Symptomenkomplex die Hauptursache sind, vergleichsweise gute Chancen für das Eintreten einer Schwangerschaft haben, wobei eine engmaschige Betreuung notwendig ist.

2. Additive Metformintherapie in der Kinderwunschbehandlung

Entgegen vieler Studien kamen wir nicht zu den Ergebnissen, dass FSH-Dosis und Estradiol-Serumspiegel gesenkt werden konnten, allerdings verkürzte sich die Stimulationsdauer signifikant.

Genau wie Stadtmaur et al. (2001) belegen unsere Daten, dass unter Metformin signifikant mehr reife Eizellen gewonnen werden. Betrachtet man allerdings die Anzahl der 2PN-Befruchtungen, zeigte sich kein Vorteil.

Zwar ergaben sich in unserer Studie keine statistisch signifikant höheren Schwangerschaftsraten in der Metformintherapiegruppe, allerdings ist doch ein deutlich positiver Trend zu verzeichnen. Auch bezüglich der Abortrate zeigt sich ein geringer Vorteil durch die Metformintherapie, wie bereits die Daten von Glueck et al. (2002) und Vanky et al. (2005) ergaben. Es muss hier jedoch nochmals erwähnt werden, dass die Rückmeldungen der Schwangerschaftsverläufe unvollständig sind. Aus diesem Grund ist auch keine Aussage über das Outcome der Geburten möglich.

Betrachtet man die Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Gewicht, wird deutlich, dass normalgewichtige genauso wie adipöse Frauen von Metformin profitiert haben. Im Bezug auf das Alter während der Kinderwunschbehandlung zeigte sich vor allem ein Benefit für Patientinnen bis zum 30. Lebensjahr.

Ebenso wie Doldi et al. (2006) und viele weitere Autoren sehen wir den Einsatz von Metformin in der Sterilitätstherapie bei PCOS mit nachgewiesener Glukoseintoleranz als durchaus gerechtfertigt an. Es hat sich in der klinischen Anwendung als wirkungsvolles und nebenwirkungsarmes Begleitmedikament erwiesen, dessen Einnahme den Patientinnen nach Aufklärung bis zum Eintreten einer Schwangerschaft weiterhin empfohlen werden kann.

3. PCOS im Hinblick auf die gesundheitspolitische Situation

In unserer Studie machte der Anteil übergewichtiger bis massiv adipöser Frauen im Patientengut mit PCOS über 50% aus. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie aus Nordrhein-Westfalen. Es ist davon auszugehen, dass weit über die Hälfte dieser Patientinnen eine gestörte Glukosetoleranz aufweist, und in etwa bei einem Drittel ein Metabolisches Syndrom vorliegt (Hahn et al. 2005). Das Risiko dafür steigt kontinuierlich mit dem Alter und dem Grad der Adipositas (Hahn et al. 2007).

Einige Autoren fordern, gerade im Hinblick auf die Langzeitproblematik diabetischer und kardiovaskulärer Komplikationen, bei PCOS-Patientinnen, die keine Empfängnisregelung benötigen, anstelle oraler Kontrazeptiva Antidiabetika wie Metformin oder Rosiglitazon als Dauertherapie (Baillargeon 2005, Yilmaz et al. 2005). Der Benefit durch Biguanide und Glitazone ist den Ovulationshemmern zumindest gleichwertig (Allen et al. 2005, Costello 2005, Dereli et al. 2005). Allerdings ist die Wirksamkeit einer prophylaktischen Metformintherapie zum Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen noch nicht nachgewiesen (Hard und Norman 2006).

Wenngleich die wenigsten Patientinnen zur kostengünstigsten Therapie - der Gewichtsreduktion, motiviert werden können, ist es nicht nur im Hinblick auf die Sterilitätsproblematik, sondern auch auf die Spätfolgen, die das gesamte Spektrum des Metabolischen Syndroms betreffen können, notwendig, diese Patientinnen aufzuklären und bezüglich ihres Stoffwechsels regelmäßig zu kontrollieren (Norman et al. 2004).

4. Ausblick

Durch die Dysregulationsspirale des PCOS kommt es offensichtlich auch zu Störungen anderer Hormonsysteme, ebenso ist umgekehrt ein intaktes Gleichgewicht der Sexualhormone durch Außeneinflüsse störanfällig. So ergeben sich weitere interessante Therapieansätze:

Leptin gilt, ebenso wie Homozystein, als Risikofaktor für Arteriosklerose, und steht ebenfalls im Zusammenhang mit dem PCOS (Carmina et al. 1999, Lindheim et al. 2000). Wichtige Parameter, die den Serumspiegel steuern, sind der BMI, die Höhe des Serumestradiols und der Grad der Insulinresistenz (Mendonca et al. 2004, Saleh et al. 2004). Statine wie Orlistat, dem als erweiterte Indikation die Diabetesprävention bei adipösen Patientinnen zuerkannt wurde (Torgerson et al. 2004, Miles et al. 2002), sind im Zusammenhang mit der Kinderwunschtherapie noch kaum erforscht. Banaszewska et al. (2007) konnten in einer Studie mit 48 Patientinnen mit PCOS, die z. T. zusätzlich zu einem oralen Kontrazeptivum für 12 Wochen Simvastatin erhielten, eine Verbesserung der LH/FSH-Ratio, eine Senkung des Serumentestosterons sowie des LDL und Gesamtcholesterins verzeichnen.

Der Homozysteinspiegel ist assoziiert mit Insulinresistenz (Badawy et al. 2007, Schachter et al. 2003), wobei Wijeyaratne et al. 2004 hierbei große ethnische Unterschiede fanden. Nun bieten einige kleine Studien, in denen Folsäure hochdosiert appliziert wird, erste Therapieansätze, die weiterer Untersuchungen bedürfen.

Schon lange ist bekannt, dass eine hyperthyreote Stoffwechsellage zu einem LH-Anstieg führt und damit das Bild eines PCOS begünstigen kann (Bals-Pratsch und Schober 1995), eine Hypothyreose kann über Fettstoffwechselstörungen und Hyperinsulinämie ebenso Einfluss auf die Fertilität nehmen (Bakker et al. 2001, Pallotti et al. 2005). Janssen et al. (2004) fanden bei Patientinnen mit PCOS eine dreifach höhere Prävalenz einer Autoimmunthyreoiditis. Hier ist also eine genaue Abklärung und Therapie von essentieller Bedeutung.

Die bei Patientinnen mit PCOS häufig auftretende Clomifenresistenz kann neben additiver Therapie mit oralen Antidiabetika auch durch Aromatasehemmer umgangen werden: Durch Letrozol wird dabei z. B. in über 50% eine Ovulationsinduktion erreicht (Elnashar et al. 2006, Stadtmaur und Oehninger 2005).

Zur Senkung der erhöhten Gonadotropinspiegel i. R. der IVF-Therapie bei PCOS haben Grana-Barcia et al. in einer kleinen Studie 13 Patientinnen subkutan pulsatil GnRH appliziert (2005). Darunter war ein signifikanter Abfall des FSH- und LH-Serumspiegels zu verzeichnen, ebenso sanken LH-Pulsamplitude und -intervalle. Der Vorteil dieser Behandlung besteht in der Vermeidung einer ausgeprägten Gonadotropinsuppression, wie sie durch Gabe von GnRH-Analoga entstehen kann.

Aufgrund meist geringer Fallzahlen sind weitere große kontrollierte Studien notwendig, um die Wirksamkeit dieser Therapieansätze weiter zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

In vorliegender Studie wurden die Behandlungserfolge der assistierten Reproduktion (IVF und ICSI) bei Patientinnen mit PCOS im Vergleich zu Patientinnen mit anderen Fertilitätsstörungen untersucht. Weiter wurde in der PCOS-Gruppe der Einfluss des Biguanids Metformin evaluiert.

Bezüglich der Schwangerschaftsraten zeigte die Gruppe der PCOS- Patientinnen in unserer Untersuchung bessere Resultate, die jedoch kein Signifikanzniveau erreichten. Es fiel auf, dass die Kinder früher und mit höherem Geburtsgewicht als in der Vergleichsgruppe zur Welt kamen.

Bei Frauen mit PCOS wurde weniger FSH und hMG verabreicht, der Estradiolwert am Tag der Ovulationsinduktion war signifikant höher. Es konnten mehr Follikel gewonnen werden, der Anteil der reifen Follikel war höher, ebenso die Anzahl der 2PN-Befruchtungen. Die Anzahl transferierter Embryonen lag signifikant unter der der Kontrollgruppe. Je mehr Embryonen eingesetzt wurden, desto mehr stieg die Chance für eine Schwangerschaft, wohingegen es bei Frauen ohne PCOS keinen Unterschied machte, ob zwei oder drei Embryonen transferiert wurden.

Die Einnahme von Metformin in der PCOS-Gruppe zeigte keinen signifikanten Vorteil, dennoch war eine positive Tendenz hin zu höheren Schwangerschaftsraten zu verzeichnen.

FSH-Dosis und Estradiolspiegel konnten durch Metformin nicht verringert werden, die Stimulationsdauer jedoch signifikant. Es wurden noch mehr reife Follikel gewonnen, in der 2PN-Befruchtungsrate ergab sich jedoch kein Unterschied, ebenso wenig in der Anzahl transferierter Embryonen.

Da ein OHSS insgesamt sehr selten war und nur in der Gruppe der Patientinnen mit anderen Sterilitätsursachen einen Abbruch erforderlich machte, kann abschließend darüber keine Aussage getroffen werden. Auch bezüglich der Abortrate liegen nur Daten bis zur 6. / 7. SSW vor, die, bis zu diesem Zeitpunkt zumindest, auf eine Reduktion schließen lassen.

Nach derzeitigem Stand kann Metformin als nebenwirkungsarmes Begleitmedikament i. R. der Kinderwunschbehandlung bei PCOS-Patientinnen mit Hyperinsulinämie eindeutig empfohlen werden. Dennoch ist die Therapie bisher empirisch, Langzeitergebnisse liegen nicht vor. Deshalb sollte dieses Medikament nach derzeitigem Kenntnissstand bei Eintreten einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Die Patientin bedarf enger internistischer Mitbetreuung, einer Ernährungsberatung, und es muss in regelmäßigen Abständen ein OGTT durchgeführt werden, um einen Gestationsdiabetes rechtzeitig zu erkennen. Eine Anwendung kann nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs erfolgen, da es weder national, noch international zur Therapie des PCOS zugelassen ist. Dieser „off label use“ macht eine umfassende Aufklärung der Patientin erforderlich.

Aufgrund des komplexen Krankheitsbildes PCOS und der damit verbundenen hormonellen und metabolischen Störungen sind weitere Untersuchungen zu fordern: zum einen über Therapieoptionen, die zu einer Verbesserung der Schwangerschaftsraten in der Kinderwunschbehandlung führen, zum anderen über nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeiten zur Vermeidung eventueller Langzeitfolgen.

V. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2PN	2-Pronuclei-, Vorkernstadium
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
CYP 11a-Gen	Cytochrom P 450 11a- Gen
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
FOHA	Funktionelle Hyperandrogenämie
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
hMG	humanes menopausales Gonadotropin
IGF	Insulin-like growth factor
IGF 1-BP	Insulin-like growth factor 1 - Bindungsprotein
IVF	In-vitro - Fertilisation
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OHSS	Ovariellles Hyperstimulationssyndrom
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PCOS	Polyzystisches Ovar-Syndrom
rec-FSH	recombinantes Follikelstimulierendes Hormon
rec-LH	recombinantes Luteinisierendes Hormon
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
vs.	versus

VI. LITERATURVERZEICHNIS

Allen HF, Mazzone C; Heptulla RA, Murray MA, Miller N, Koenigs L, Reiter EO. Randomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr. Endocrinol Metab* 2005; 18(8):761-768

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4237-4245

Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe

M, Ghazzi MN. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1626-1632

Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LP. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72:915-925

Badawy A; State O, El Gawad SSH, El Aziz OA. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: The missed link (In Process Citation). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131(1):68-72

Bäckert-Siffedine IT, Kiesel L. Zyklus- und Ovulationsstörungen. *Die Gynäkologie*, Kap. 11:133-178 (Herausgeber Kaufmann M, Costa SD, Scharl A), Springer-Verlag 2003

Baillargeon JP. Use of insulin sensitizers in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6(10):1012-1022

Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijfers C, Slaetus JP, Heine RJ, Ga RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1206-1211

Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9(6):505-514

Bals-Pratsch M, Schober O: Schilddrüsenerkrankungen und reproduktive Dysfunktion der Frau. *Der Frauenarzt* 1995; 12:1386-1397

Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Dziura J, Duleba AJ. Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective, randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 456-461

Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:904-910

Bavister BD. Glucose and culture of human embryos. *Fertil Steril* 1999; 72: 233-234

Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, Braude P, Kennedy R, Rutherford A, Hartshorne G, Templeton A. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9274):2075-2079

Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:673-683

Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovariovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50(1):113-116

Carmina E, Ferin M, Gonzales IF, Lobo RA. Evidence that insulin and androgens may participate in the regulation of serum leptin levels in women. *Fertil Steril* 1999; 72(5):926-931

Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, Lombardi G, Rini GB, Lobo RA. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006; 119(4):356.e1-6

Casslen B., Nilsson B. Human uterine fluid, examined in undiluted samples for osmolarity and the concentrations of inorganic ions, albumin, glucose, and urea. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 877-881

Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, Basina M, Fechner PY; Giudice LC, Reaven GM. Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21(1):109-120

Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006; 28(1):67-72

Ciotta L, Calogero AE, Farina M, De Leo V, La Marca A, Cianci A. Clinical, endocrine and metabolic effects of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, in PCOS patients with increased insulin response and normal glucose tolerance. *Hum Reprod* 2001; 16:2066-2072

Collective Name: The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group March 23, 2007. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome (epub ahead of print) (Record Supplied By Publisher); *Fertil Steril* 2008; Feb 1;p S 1556-5653

Costello MF. Polycystic ovary syndrome – a management update. *Aust Fam Physician* 2005; 34(3):127-133

Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotropin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome (epub ahead of print) (Record Supplied By Publisher). *Hum Reprod* 2006; S0268-1161

Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78(3):487-490

Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003; 18(9):1928-1932

Dawson SI. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer* 2004; 100:149-155

De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cinci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72(2):282-285

Dereli D, Dereli T, Bayraktar F, Ozgen AG, Yilmaz C. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in non-obese women with polycystic ovary disease. *Endocr J* 2005; 52(3):299-308

Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin in insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998;138: 269-274

Dokras A, Spaczynski RZ, Behrman HR, Duleba AJ. Testosterone levels in pregnant women correlate with the insulin response during glucose tolerance test. *Fertil Steril* 2003; 79:492-497

Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, Ferrari A. Gonadotropin-releasing hormone antagonist and metformin for treatment of polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:235-238

Dunaif A. Insulin resistance and ovarian hyperandrogenism. *Endocrinologist* 1992; 2:248-260

Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41:1257-1266

Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9):3299-3306

Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polansky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2):524-530

Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M. Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study (epub ahead of print) (Record Supplied By Publisher). *Hum Reprod* 2006; S0268-1161

Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Saeid N. Letrozole induction of ovulation in women with polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. *Fertil Steril* 2006; 85(2):511-513

Engin-Ustun Y, Ustun Y, Meydanli MM, Kafkasli A, Yetkin G. Are polycystic ovaries associated with cardiovascular disease risk in polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:324-328

Escobar-Morreale HF, San Millan JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril* 1999; 72:629-638

Farquhar CM, Birsdall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34:67-72

Fauser CJM. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19(1):41-47

Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(1):43-48

Fischer B., Navarrete-Santos A. Glukose, Glukosetransporter und Insulin. Bedeutung und Weichenstellungen in der frühen Embryonalentwicklung und für Wachstum und Entwicklung. *Reproduktionsmedizin* 2003; 19: 195-201

Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorhea treated with metformin in randomised double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:569-574

Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M: The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997 (12): 2641-2648

Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001 (Jul-Aug); 7(4):405-410

Franks S, Gharani Nm, McCarthy M. Genetic abnormalities in polycystic ovary syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999 Jul; 60(2):131-133

Franks S, Kiddy D, Sharp P, Singh A, Reed M, Seppala M, Koistinen R, Hamilton-Fairley D. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 626:201

Gardner DK, Lane M, Calderon I, Leeton J. Environment of the preimplantation human embryo in vivo: metabolic analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells. *Fertil Steril* 1996; 66:670-671

Garmes HM, Tambascia MA, Zantut-Wittmann DE. Endocrine-metabolic effects of the treatment with pioglitazone in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(6):317-323

Garzo VG, Dorrington HJ. Aromatase activity in human granulosa cells during follicular development and the modulation by follicle-stimulating hormone and insulin. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:657-662

Geisthövel F, Frorath B, Brabant G. Acarbose reduces elevated testosterone serum concentration in hyperinsulinaemic premenopausal women: a pilot study. *Hum Reprod* 1996; 11:2377-2381

Geisthövel F, Olbrich M, Frorath B, Thiemann M, Weitzell R. Obesity and hypertestosteronemia are independently and synergistically associated with elevated insulin concentrations and dyslipidemia. *Hum Reprod* 1994; 9:610-616

Geisthövel F, Schulze E, Luckhaus J, Grunwald K: Gynäkologische Endokrinologie - Klinische Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Internetversion (03/2003)

Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled study. *Eur R Med Pharmacol Sci* 2003; 7(6):151-159

Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, Haas D, Ke RW. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79:562-566

Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstendione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-1165

Glintborg D, Hermann AP, Andersen M, Hagen C, Beck-Nielsen H, Veldhuis JD, Henriksen JE. Effect of pioglitazone on glucose metabolism and luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86(2):385-397

Glueck, CJ, Moreira A, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Hum Reprod* 2003; 18(8):1618-1625

Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Siere-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovarian syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75:46-52

Glueck CJ, Sieve L, Zhu B, Wang P. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2006; 55(3):345-352

Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reprod* 2002;11:2858-2864

Goodarzi MO, Korenmann SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80:255-258

Grana-Barcia M, Liz-Leston J, Lado-Abeal J. Subcutaneous administration of pulsatile gonadotropin-releasing hormone decreases serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels in women with polycystic ovary syndrome: a preliminary study.. *Fertil Steril* 2005; 83(5):1466-1472

Haakova L, Cibula D, Rezabek K, Hill M, Fanta M, Zivny J. Pregnancy outcome in women with PCOS and controls matched by age and weight. *Hum Reprod.* 2003; 18(7):1438-1441

Haas DA, Carr BR, Attia GR. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil and Steril* 2003 (79): 469-481

Hahn S, Janssen OE. Das Polyzystische Ovarsyndrom. Etablierte und neue Therapieverfahren. *Gynäkologie + Geburtshilfe* 2004;1:18-21

Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, Janssen OE. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005: 37(7):438-444

Hahn S, Tan S, Sack S, Kimming R, Quadbeck B, Mann K, Janssen OE. Prevalence of the metabolic syndrome in German women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(2):130-135

Hard R, Norman R. Polycystic ovarian syndrome – prognosis and outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:751-778

Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361:1810-1812

Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71:323-327

Hasegawa T, Hasegawa Y, Takada M, Tsuchiya Y. The free form of insulin-like growth factor I increases in circulation during normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3284-3286

Hauner H, Berg A. Körperliche Bewegung zur Prävention und Behandlung der Adipositas. *Dtsch Ärztebl* 2000; 97:A-768 / B-649 / C-617

Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:13-21

Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2586-2593

Hornung D, Kiesel L. Ovarialfunktion. *Die Gynäkologie*, Kap. 5:31-41 (Herausgeber Kaufmann M, Costa SD, Scharl A), Springer-Verlag 2003

Hwu YM, Lin SY, Huang WY, Lin MH, Lee RK. Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90(1):39-43

Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:524-529

Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, Koistinen R, Nestler JE. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentration and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1126-1133

Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:363-369

Khorram O, Helliwell JP, Katz S, Bonpane CM, Jaramillo L. Two weeks of metformin improves clomiphene citrate-induced ovulation and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome (epub ahead) (Record Supplied By Publisher). *Fertil Steril* 2006; S1556-5653

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

Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:101-106.

Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:1149-1154.

Koren G, Gilbert C, Valois M. Metformin use during the first trimester of pregnancy. Is it safe? *Can Fam Physician* 2006; 52:171-172

Kovo M, Weissman A, Gur D, Levrant D, Rotmensch S, Glezerman M. Neonatal outcome in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(7):415-419

Krassas GE, Kaltsas TT, Potikides N, Jacobs H, Blum W, Messinis I. *Eur J Endocrinol* 1998; 139(2):184-189

La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72:985-989

La Marca A, Egbe TO, Morgante G, Paglia T, Ciani A, De Leo V. Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P450c17alpha response to human chorionic gonadotropin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:736-738

Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:755-767

Leidenberger F. Endokrinium und reproduktive Funktionen bei Allgemeinerkrankungen und bei Funktionsstörungen der großen Stoffwechsellorgane. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte* 2004, 3. Auflage, Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O (Hrsg.), Springer-Verlag, Kap 17:391-437

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

Leppens-Luisier G, Ulmer F, Sakkas D. Facilitated glucose transporters play a crucial role throughout mouse preimplantation embryo development. *Hum Reprod* 2001; 16:1229-1236

Lindheim SR, Sauer MV; Carmina E, Chang PL, Zimmerman R, Lobo RA: Circulating leptin levels during ovulation induction: relation to adiposity and ovarian morphology. *Fertil Steril* 2000; 73(3):493-498

Lobo RA. A unifying concept for polycystic ovary syndrome. Chang RJ (ed). *Polycystic ovary syndrome*. Springer Verlag 1996:334-352

Magoffin DA. Ovarian enzyme activities in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1:S9-11

Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79(4):956-962

Mason HD, Willis DS; Beard RW, Winston RML, Margara R, Franks S. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1355-1360

Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22(9):1462-1470

Mendonca HC, Montenegro RM, Montenegro RM, Foss MC, Silva de Sa MF, Ferriani RA. Positive correlation of serum leptin with estradiol levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(5):729-736

Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Titinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16(2):226-229

Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, Foreyt J, Aronne L, Klein S. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002; 25(7):1123-1128

Moggetti P. Insulin resistance: what is the role in the polycystic ovary syndrome? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9:444-450

Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolini E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insuline sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomised, double blind, placebo-controlled six-month trial followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139-146

Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13(6):527-537

Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, Tourgeman DE, Zhang C, Stanczyk FZ, Paulson RJ. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis. *Am J Gynecol Obstet* 2004; 190:1654-1660

Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruukonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol- cyproteron acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3161-3168

Nestler JE, Barlaschini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(6):1027-1032

Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450C17-alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617-623

Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:475-479

Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:1876-1880

Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340:1314-1320

Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight / obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 2004; 10:267-280

Onalan G, Pabuccu R, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Cincik M. Metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2005; 84(3):798-801

Pallotti S, Gasbarrone A, Franzese IT. Relationship between insulin secretion, and thyroid and ovary function in patients suffering from polycystic ovary. *Minerva Endocrinol* 2005; 30(3):193-197

Palomba S, Orio F, Zullo F. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1:S26-27

Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6):763-775

Penna IA, Canella PR, Reis RM, Silva de Sa MF, Ferriani RA. Acarbose in obese polycystic ovarian syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2005; 20(9):2396-2401

Qublan HS, Malkawi HY. Metformin in the treatment of clomiphene citrate-resistant women with high BMI and primary infertility: clinical results and reproductive outcome. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25(1):55-59

Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, Giuliani M, Leoni F, Perri C, Lanzone A. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18(6):1210-1218

Ryan NK, Van der Hoek KH, Robertson SA, Norman RJ. Leptin and leptin receptor expression in the rat ovary. *Endocrinology* 2003; 144:5006-5013

Sabuncu T, Harma M, Harma M, Nazligul Y, Kilic F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80(5):1199-1204

Saleh HA, El-Nwaem MA, El-Bordiny MM, Maqlad HM, El-Mohandes AA, Eldaqaq EM. Serum leptin elevation in obese women with PCOS: a continuing controversy. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21(10):361-366

Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism* 2004; 53(3):358-376

Sari R, Balci MK, Coban E; Yazicioglu G. Comparison of the effect of orlistat vs orlistat plus metformin on weight loss and insulin resistance in obese women. *Int J Obes Metab Disord* 2004; 28(8):1059-1063

Schachter M, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod* 2003; 18(4):721-727

Schöfl C, Schöfl T, Geithövel F, Brabant G. Polycystisches Ovarialsyndrom und Insulinresistenz. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(6):346-351

Shobokshi A, Shaarawy M. Correction of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome by combined rosiglitazone and clomiphene citrate therapy. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10(2):99-104

Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Noskara S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006; 86(5):1432-1437

Siegel S, Futterweit W, Davies TF, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, Tomer Y. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin Receptor gene is associated with polycystic ovary. *Fertil Steril* 2002; 78(6):1240-1243

Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, Porcher R, Hadjadj S, Pratley R, Tataranni PA, Calvo F, Gautier JF. Effect of diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003; 361:1861-1865

Sonmez AS, Yasar L, Savan K, Koc S, Ozcan J, Toklar A, Yazicioglu F, Akgun A, Sut N. Comparison of the effects of acarbose and metformin use on ovulation rates in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20(1):175-179

Spaczynski RZ, Tilly JL, Mansour A, Duleba AJ. Insulin and insulin-like growth factors inhibit and luteinizing hormone augments ovarian theca-interstitial cell apoptosis. *Mol Hum Reprod* 2005; 11(5):319-324

Spiegelmann BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47:507-514

Stadtmauer L, Oehninger S. Management of infertility in women with polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Treat Endocrinol* 2005; 4(5):279-292

Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilisation improves outcome and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril* 2001; 75 (3):505-509

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynaecol* 1935; 29:181-191

Stewart DR, Dombrowski BA, Urbanek M, Ankener W, Ewens KG, Wood JR, Legro RS, Strauss JF, Dunaif A, Spielman RS. Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2 and tests for regulatory activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4112-4117

Strowitzki T: Androgenämische Störungen. *Endokrinologie und Reproduktionsmedizin* 1998, Band III, 4. Auflage, Diedrich K (Herausgeber), Urban&Schwarzenberg Verlag: 221-233

Strowitzki T. Praktisches Vorgehen bei gestörter Ovarfunktion und mit ihr assoziierter Phänomene. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte* 2004, 3. Auflage, Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O (Herausgeber), Springer-Verlag, Kap 23:559-633

Suikkari AM, McLachlan V, Montalto J, Calderon I, Healy DL; McLachlan RI. Ultrasonographic appearance of polycystic ovaries is associated with exaggerated ovarian androgen and oestradiol responses to gonadotropin-releasing hormone agonist in women undergoing assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 1995; 10:513-519

Swanson M, Sauerbrei EE; Coopberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981; 9:219-222

Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH; Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006; 21(1):80-89

Tang T, Glanville J, Orsi N, H Barth J, H Balen A. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment (epub ahead of print) (Record Supplied By Publisher). *Hum Reprod* 2006; S0268-1161

Thatcher SS, Jackson EM: Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril* 2006; 85(4):1002-1009

Torgerson JS, Hauptmann J, Boldrin MN, Sjostrom L: Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155-161

Tournaye H, Verheyen G, Albano C, Camus M, Van Landuyt L, Devroey P, Van Steirteghem A. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Fertil Steril* 2002; 78(5):1030-1037

Tucci T, Futterweit W, Gabrilove JL, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva RB. The insulin receptor gene region contains a gene for polycystic ovary syndrome. In: 82nd Annual Meeting of the Endocrine Society, Toronto, Canada, June 21-24, 2000. (22.18)

Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stowall DW, Kauma SW; Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75(2):310-315

Vanky E, Salvesen KA; Carlsen SM. Six-month treatment with low-dose dexamethasone further reduces androgen levels in PCOS women treated with diet and lifestyle advice, and metformin. *Hum Reprod* 2004; 19(3):529-533

Vanky E, Salvesen KA, Hjorth-Hansen H, Bjerve K, Carlsen SM. Beneficial effect of metformin on pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome is not associated with major changes in C-reactive protein levels or indices of coagulation. *Fertil Steril* 2006; 85(3):770-774

Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlson SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83(5):1575-1578

Velazquez EM, Mendoza S, Harner T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43:647-654

Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, Mc Carthy MI, Hague S, Batty S, Conway GS, White D, Todd JA. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 349:986-990

Weiss JM, Ortmann O. Das Karzinomrisiko von Frauen mit Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS). *Der Gynäkologe* 2002; 35:31-35

Wickenheisser JK, Quinn PG; Nelson VL, Legro RS, Strauss FJ III, Mc Allister JM. Differential activity of the cytochrome p450 17alpha-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2304-2311

Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Barth JH; Sheriff R, Belchetz PE. Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(5):560-567

Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs HS: Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000; 52:595-600

Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for cyp21 in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 5:1315-1317

Xita N, Tsatsoulis A. Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess: Evidence from Experimental, Clinical and Genetic Association Studies (epub ahead of print) (Record Supplied By Publisher). *J Clin Endocrinol Metab* 2006; S0021-972X

Yilmaz M, Karakoc A, Toruner FB, Cakir N, Tiras B, Ayvaz G, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(3):154-160

Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. Aus: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F (Herausgeber). *Polycystic ovary syndrome*. Blackwell Scientific-Verlag, Boston, 1992:377-384

VII. LEBENS LAUF

Sandra Fink,

geboren am 12.01.1972 in Lauf an der Pegnitz

Schulbildung

1978 – 1982	Bertleinschule, Lauf an der Pegnitz
1982 – 1983	Hans-Sachs-Gymnasium, Nürnberg
1983 – 1991	Paul-Pfinzing-Gymnasium, Hersbruck
1991	Abitur

Studium

11/1991 – 05/1998	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
05/ 1998	3. Staatsexamen

Beruf

06/1998 – 05/2001	Ärztin im Praktikum, dann Assistenzärztin im St. Anna-Krankenhaus, Sulzbach-Rosenberg, Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe
07/2001 – 03/2002	Assistenzärztin in der Gemeinschaftspraxis Dres. Röhrer / Englmann-Weiß, Gynäkologen, Belegärzte, Hersbruck
04/2002 – 05/2003	Assistenzärztin in der Praxisklinik Dr. Matthai, Gynäkologe, Nürnberg
06/2003 – 09/2004	Assistenzärztin im Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik, Regensburg
09/2004	Anerkennung zur Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
seit 01/2005	niedergelassen in eigener Praxis in Hersbruck

VIII. DANKSAGUNG

Hiermit bedanke ich mich bei allen, die diese Dissertation möglich gemacht und mich während der Arbeit daran unterstützt haben:

Dem Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik in Regensburg danke ich für die Überlassung der Daten, insbesondere dem Leiter Herrn Prof. Dr. med. Seifert, der immer neue Ideen für die statistische Auswertung hatte.

Herrn Elmar Beck sei gedankt für seine fortwährende Bereitschaft, Änderungen zügig in die Tat umzusetzen und grenzenlose Geduld dabei zu beweisen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Rudolf Gruber für die hervorragende Betreuung. Dafür, dass er mir jederzeit ein souveräner Ansprechpartner war, zudem stets gut gelaunt und motivierend, und dass die Zusammenarbeit mit ihm völlig unkompliziert und kollegial verlief.

Ganz herzlich möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden danken, die nicht unerheblich daran beteiligt waren, dass ich mich zur Durchführung dieser Dissertation entschlossen habe. Danke aus tiefstem Herzen an meine Oma, die mich immer bedingungslos unterstützt hat, und ein dickes Dankeschön an meinen Lebensgefährten Bernd Bürner, der alle (Stimmungs-) Lagen während der Erstellung dieser Arbeit bravourös gemeistert hat und mir dabei stets helfend zur Seite stand.

Sandra Fink