

Titel Endokrinologie und Reproduktion

Das Polyzystische Ovarialsyndrom ist mehr als nur eine Zyklusstörung

Das PCOS stellt nicht nur die häufigste endokrinologische Störung der Frau dar. Reproduktive Funktionsstörungen schränken die Patientinnen ein, sie haben außerdem hohe metabolische und kardiovaskuläre Risiken. Deshalb sollten sich möglichst viele medizinische Fachdisziplinen mit der Erkrankung auskennen.



Foto: Science Photo Library DNA Illustrations

D iagnose und Therapie des Polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) beschränken sich keinesfalls auf die reproduktive Lebensphase, sondern erstrecken sich von der Adoleszenz bis in die Postmenopause. In der aktuell publizierten Neuauflage der internationalen Leitlinie wird die Diagnose PCOS als kardiovaskulärer Risikofaktor herausgestellt und zur Berücksichtigung in den Leitlinien der kardiologischen und diabetologischen Fachgesellschaften vorgeschlagen (1).

Das Therapiekonzept sollte neben der symptomorientierten Vorgehensweise in den unterschiedlichen Lebensphasen der betroffenen Frauen immer auch präventive Strategien und multimodale Ansätze zur Gewichtskontrolle beinhalten.

Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) sind bild- und namensgebend. Aber die Fixierung auf die Reproduktionsorgane ist irreführend. Auch das Herz-Kreislauf-System und der Stoffwechsel sind mit betroffen.

Das Syndrom polyzystischer Ovarien wird bei 10–13 % aller Frauen im reproduktiven Lebensalter diagnostiziert und ist damit die häufigste gynäkologisch-endokrine Störung (2). Die Ätiologie des PCOS ist nach wie vor unklar und neben genetischen Faktoren scheinen auch epigenetische und Umweltfaktoren eine Rolle zu spielen (*Grafik 1*) (3).

Es resultiert ein heterogenes Krankheitsbild mit den Kardinalsymptomen einer Androgenisierung in Kombination mit einer Zyklusstörung, welche nach Ausschluss anderer Ursachen auch die Grundlage einer ersten konsensbasierten Definition vor gut 30 Jahren bildeten (*Tabelle 1*) (4). Durch den Rotterdam-Konsensus im Jahr 2003

wurde die typische polyzystische (Sono-)Morphologie der Eierstöcke als Diagnosekriterium ergänzt, welche nach der in diesem Jahr publizierten aktualisierten internationalen Leitlinie alternativ durch die Serummessung von Anti-Müller-Hormon (AMH) als Marker für den ovariellen Follikelpool beurteilt werden kann (1, 5).

Bedeutung des PCOS in der reproduktiven Lebensphase

Die Bedeutung für die reproduktive Gesundheit ist groß: Patientinnen mit PCOS benötigen mehr Zeit und häufiger medizinische Maßnahmen zur Erfüllung ihres Kinderwunsches (6). Es gibt jedoch eine Vielzahl therapeutischer Optionen von der medikamentösen ovariellen Sti-

GRAFIK 1

Pathophysiologische Interaktionen beim PCOS

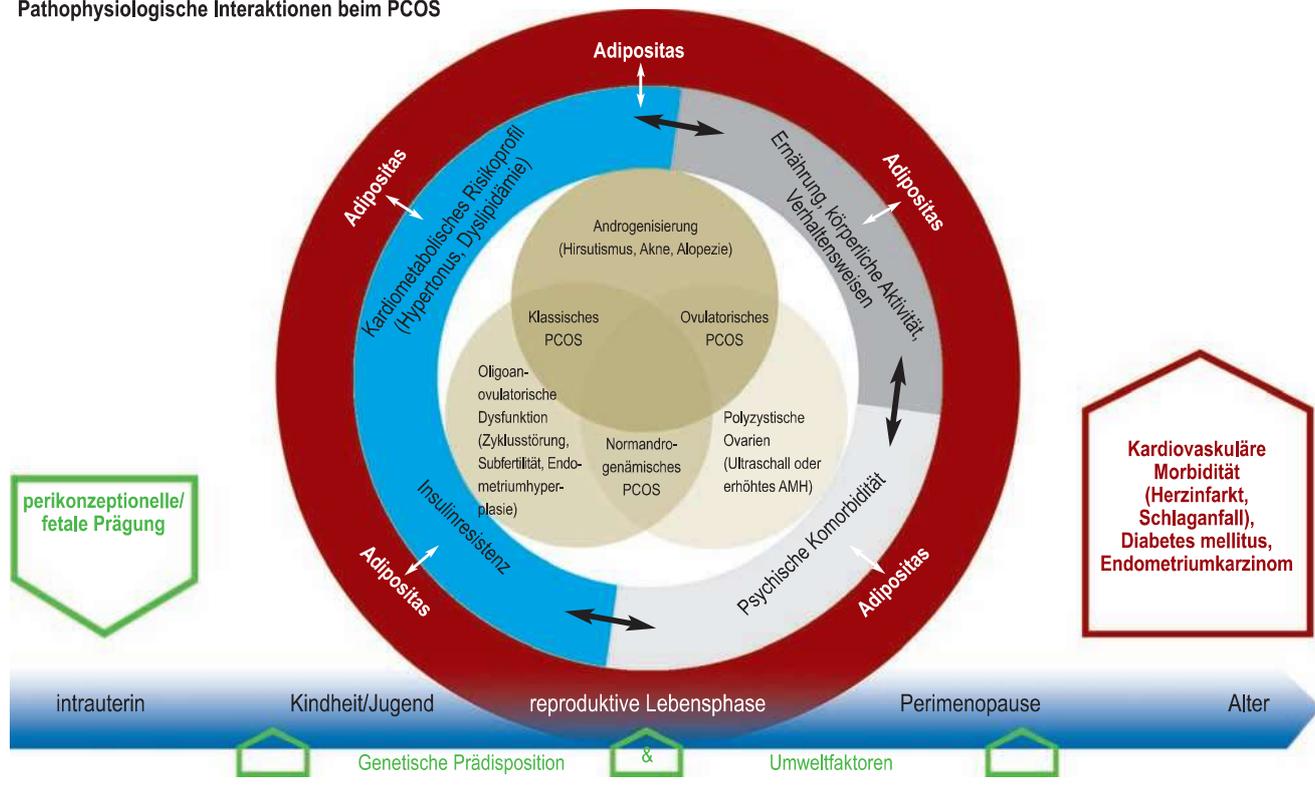


Foto: Quelle: Modifiziert nach Entwurf von Prof. Sonntag

mulation bis hin zur assistierten Reproduktion (für ein detailliertes Therapieschema siehe [1]), sodass Frauen mit und ohne PCOS kumulativ betrachtet vergleichbar ihren Kinderwunsch erfüllen. Die Risiken für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Fehl- und Frühgeburtlichkeit sowie Gestationsdiabetes sind jedoch signifikant erhöht, was auch in der internationalen Leitlinie nochmals explizit herausgestellt wird (1, 7).

Damit gehört das PCOS über die assoziierte kindliche Morbidität auch zu den wesentlichen Determinanten für die Gesundheit der Nachkommen. Zusätzlich ist von epigenetischen Faktoren auszugehen, die sich bereits perikonzeptionell sowie während der frühen intrauterinen Entwicklung transgenerational auf die spätere reproduktive und metabolische Gesundheit der Nachkommen auszuwirken scheinen (8).

Sowohl die Schwangerschaftskomplikationen wie auch später auftretende kardiovaskuläre Erkrankungen sind ganz wesentlich auf die mit dem PCOS assoziierten kar-

diovaskulären und metabolischen Risikofaktoren zurückzuführen. Bei Patientinnen mit PCOS treten gehäuft eine Dyslipidämie sowie arterieller Hypertonus ebenso wie eine gestörte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus auf (9). Ein standardisiertes Screening der Patientinnen auf metabolische und kardiovaskuläre Risiken wird gemäß der internationalen Leitlinie empfohlen (Tabelle 2) (1, 5).

Kardiovaskuläre und metabolische Morbidität und Mortalität

Über 50 % der Patientinnen mit PCOS sind zudem adipös, wodurch die oben beschriebenen kardio-metabolischen Risikofaktoren verstärkt werden (Grafik 1) (10). Wenngleich als diagnostisches Kriterium nicht aufgeführt, gilt die Insulinresistenz als wesentliches Merkmal in der Pathophysiologie des PCOS. Aufgrund fehlender zuverlässiger Routinetestmethoden ist deren Beurteilung in der alltäglichen Praxis nicht empfohlen, aber nach experimentellen Studien bei der überwiegenden Mehrheit der

Die multifaktorielle Ätiogenese des PCOS wird durch Genetik, Umwelt und frühe perikonzeptionelle/fetale Prägung beeinflusst. Eine Adipositas verstärkt wechselseitig die Interaktion zwischen Insulinresistenz, kardio-metabolischen Risiken, individuellem Verhalten, Ernährung, körperlicher Aktivität sowie psychischer Komorbidität. Dies beeinflusst zudem die mit der Perimenopause zunehmende Krankheitslast im Alter.

Patientinnen auch gewichts-unabhängig anzunehmen (11). Dies prädisponiert auch Patientinnen ohne erhöhten Body-Mass-Index (BMI) zu einem erhöhten kardio-vaskulären Risiko und wirkt sich erschwerend auf eine effektive Gewichtsreduktion und -kontrolle aus, sodass ein lebenslanges Konzept und eine multimodale Basistherapie einschließlich körperlicher Aktivität von großer Bedeutung nicht nur in der präkonzeptionellen Beratung, sondern auch für die Prävention kardio-metabolischer Folgeerkrankungen sind.

Das Auftreten kardio-vaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt ist bei prämenopausalen Frauen insgesamt sowie auch bei diagnostiziertem PCOS niedrig. Die in der reproduktiven Lebensphase vorliegenden Symptome der Zyklusstörung und des damit verbundenen unerfüllten Kinderwunsches geraten ab der Perimenopause in den Hintergrund, gleichzeitig erhöht sich jedoch das altersabhängige Risiko für kardio-vaskuläre Erkrankungen. Bisher

TABELLE 1

Diagnosekriterien des PCO-Syndroms

NIH (1991 [3])	Rotterdam-Konsensus (2003 [4])	Internationale Leitlinie (Update 2023 [5])
1. Anovulatorische Zyklusstörung 2. Hyperandrogenämie (klinisch oder biochemisch)	1. Oligo-anovulatorische Zyklusstörung 2. Hyperandrogenämie (klinisch oder biochemisch) 3. Polyzystische Ovarien (Vaginalsonografie)	1. Oligo-anovulatorische Zyklusstörung 2. Hyperandrogenämie (klinisch oder biochemisch) 3. Polyzystische Ovarien (Vaginalsonografie) oder AMH-Messung (Einschränkung: <i>kein valides Kriterium in der Adoleszenz</i>)
beide Kriterien, Ausschluss anderer Ursachen einer Hyperandrogenämie	2 von 3 Kriterien, Ausschluss anderer Ursachen einer Hyperandrogenämie	2 von 3 Kriterien, Ausschluss anderer Ursachen einer Hyperandrogenämie

AMH: Anti-Müller-Hormon; NIH: National Institutes of Health

TABELLE 2

Screening kardiometabolischer Risiken

Blutdruckmessung	Bei Diagnose, dann jährlich und präkonzeptionell
Lipidprofil (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride)	Bei Diagnose, dann abhängig von den Werten und dem individuellen Risikoprofil
Glukosestoffwechsel (oGTT, alternativ Nüchtern-glukose und/oder HbA _{1c})	Bei Diagnose, dann alle 1–3 Jahre sowie präkonzeptionell bei Kinderwunsch oder in der Frühschwangerschaft, erneut in der 24.–28. SSW

HDL: high density Lipoprotein; LDL: low density Lipoprotein; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin; SSW: Schwangerschaftswoche

wurde in Metaanalysen eine Assoziation des PCOS mit kardiometabolischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus und Schlaganfall festgestellt, jedoch blieb unklar, inwieweit sich dies auch unabhängig von der häufig assoziiert vorliegenden Adipositas dem PCOS *per se* zuschreiben lässt (12).

Nach einer aktuellen Metaanalyse zur menopausalen Transition bei PCOS ist die Adipositas als ausschlaggebend auch für das erhöhte kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko anzunehmen (13). Gefordert werden von den Autoren Langzeitstudien zur Beurteilung des Erfolgs eines generellen kardiometabolischen Screenings auch unabhängig von vorbekannten zusätzlichen Risiken wie Adipositas bei Patientinnen mit PCOS für die langfristige Gesundheit (12). In diesem Jahr wurden Studien zur kardiovaskulären Mortalität bei PCOS publiziert: Ein er-

höhtes Mortalitätsrisiko insgesamt, aber auch spezifisch für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen wurde für Frauen mit PCOS gegenüber Kontrollen in Daten des finnischen Gesundheitsregisters festgestellt (14).

In einer Kohortenstudie mit Daten aus dem britischen Gesundheitssystem, welche für den BMI und sozioökonomische Faktoren adjustiert war, wurde nicht generell, aber in der Subgruppe im Alter über 60 Jahren durchaus ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko durch das Vorliegen eines PCOS festgestellt (15). Hier sind durch die häufig heterogenen Studienkollektive und weiterhin nur unzureichend vorliegenden Daten einer älteren Gruppe von Patientinnen noch viele Fragen unbeantwortet.

Dies alles spielt eine Rolle bei der Unterstützung von Patientinnen mit PCOS. Das Verständnis und die Beratung über die systemischen

und lebenslangen Auswirkungen des Syndroms – vor allem hinsichtlich der assoziierten kardiometabolischen Risiken – sind neben den jeweiligen symptom-spezifischen Therapievorschlägen besonders wichtig.

Wie man den Facetten des PCOS in der Praxis gerecht wird

Hierbei steht die extreme Beeinflussbarkeit dieser Risiken durch eine effektive Gewichtskontrolle mithilfe multimodaler Konzepte einschließlich einer aktiven Lebensstilführung im Vordergrund. Zu beachten ist dabei die Vermeidung einer stigmatisierenden Gesprächsführung auch unter Berücksichtigung möglicherweise unbekannter, und ebenfalls mit PCOS erhöht assoziierter psychischer Komorbiditäten wie Depression, Essstörungen sowie Angsterkrankungen.

Vor dem Hintergrund des gesamtgesellschaftlichen Anstiegs der Adipositas in den vergangenen Jahrzehnten und gleichzeitig zunehmendem Bewegungsmangel ist dringend eine Fokussierung auf präventive Strategien auch bereits in den frühen Lebensjahren zu fordern, wie auch durch präventiv orientierte Fachgesellschaften entsprechend publiziert (16). Die bisherige Rolle der Frauenärzte als lebenslange Begleiter/-innen ihrer Patientinnen und Experten für das PCOS wird durch die internationale Leitlinie mit Betonung der assoziierten Krankheitsrisiken und Forderung nach Einbindung weiterer Fachgruppen sowie eine für den deutschen Raum in diesem Jahr initialisierte interdisziplinäre S2k-Leitlinie zusätzliche Unterstützung erhalten.

Prof. Dr. med. Barbara Sonntag

Facharztzentrum für Kinderwunsch, pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, amedes fertility Hamburg-Barkhof

Interessenkonflikt:

Die Autorin gibt an, Beraterhonorare von der Western Healthtech Group sowie Kongressgebühren, Reisekosten und Vortragshonorare von Merck Healthcare Germany, Ferring Arzneimittel und Organon Healthcare erhalten zu haben.

Der Artikel unterliegt keinem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4323
 oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 43/2023, zu:

Endokrinologie und Reproduktion

Das Polyzystische Ovarialsyndrom ist mehr als nur eine Zyklusstörung

Das PCOS stellt nicht nur die häufigste endokrinologische Störung der Frau dar. Reproduktive Funktionsstörungen schränken die Patientinnen ein, sie haben außerdem hohe metabolische und kardiovaskuläre Risiken. Deshalb sollten sich möglichst viele medizinische Fachdisziplinen mit der Erkrankung auskennen.

Literatur

- Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al.: International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome†. *Hum Reprod* 2023; DOI: 10.1093/humrep/dead156 (last accessed 9 October 2023) (Epub ahead of print).
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al.: Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Disease primers* 2016; 2: 16057.
- Escobar-Morreale HF: Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (5): 270–84.
- Zawadzki JK, Dunaif A: Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR and Haseltine F (eds.): *Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific Boston 1992; (377–84).
- The 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): 41–7.
- Persson S, Elenis E, Turkmen S, et al.: Fecundity among women with polycystic ovary syndrome (PCOS)—a population-based study. *Hum Reprod* 2019; 34 (10): 2052–60.
- Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, et al.: Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2015; 21 (5): 575–92.
- Risal, S Pei Y, Lu H, et al.: Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med* 2019; 25: 1894–904.
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al.: Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 347–63.
- Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, et al.: Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 618–37.
- Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al.: Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* 2016; 31: 2619–31.
- Wekker V, van Dammen L, Koning A, et al.: Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26 (6): 942–60.
- Millán-de-Meer M, Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, et al.: PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2023; DOI: 10.1093/humup/dmad015 (last accessed 9 October 2023) (Epub ahead of print).
- Ollila M, Arffman RK, Morin-Papunen LM, et al.: Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with an Increased Mortality Risk. Paper presented at: the Endocrine Society annual meeting 15–18 June 2023.
- Doulgeraki T, Wright A, Frederick H, et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in women with PCOS: a cohort study of 75142 participants from the UK biobank. *Hum Reprod* 2023; 38 (S1). <https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.011> (last accessed 9 October 2023) (online ahead of print).
- Hanssen H, Moholdt T, Bahls M, et al.: Lifestyle interventions to change trajectories of obesity-related cardiovascular risk from childhood onset to manifestation in adulthood: a joint scientific statement of the task force for childhood health of the European Association of Preventive Cardiology and the European Childhood Obesity Group. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2023. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad152> (last accessed 9 October 2023) (online ahead of print).