

Bachelorarbeit

Auswirkungen einer Supplementierung mit Probiotika oder Synbiotika bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom auf ausgewählte Parameter in Bezug auf eine Hyperandrogenämie - eine systematische Literaturübersicht randomisierter kontrollierter Studien

Autorin: Anica Tengelmann

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Betreuende Prüferin: Prof. Dr. Nina Riedel
Zweitgutachterin: Prof. Dr. Annegret Flothow

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	III
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	2
1. Theoretischer Hintergrund	3
1.1 Polyzystisches Ovarialsyndrom.....	3
1.1.1 Pathophysiologie	3
1.1.2 Diagnostik	5
1.1.3 Phänotypen.....	6
1.1.4 Symptome und Risiken	7
1.1.5 Therapie.....	7
1.2 Hyperandrogenämie.....	8
1.2.1 Biochemische Manifestierung.....	8
1.2.2 Klinische Manifestierung	10
1.2.3 Umgang mit Erscheinungsformen einer Hyperandrogenämie	11
1.3 Das Darm-Mikrobiom	12
1.3.1 Supplementierung von Pro- und Synbiotika	13
1.3.2 Korrelation zwischen der Darmflora und PCOS.....	13
1.3.3 Korrelation zwischen der Darmflora und Hyperandrogenämie	14
1.4 Forschungsfrage und Zielstellung	15
2. Methode.....	15
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.2 Bildliche Darstellung der Methode: Flow-Chart.....	18
3. Ergebnisse	19
3.1 Ausgewählte Studien	19
3.2 Auswirkungen auf Parameter in Bezug auf eine Hyperandrogenämie.....	21
3.3 Studien-Interventionen im Vergleich	24
4. Diskussion	27
4.1 Methodendiskussion	27
4.2 Ergebnisdiskussion	28
4.2.1 Parameter in Bezug auf die Hyperandrogenämie.....	28
4.2.2 Mikrobiologische Interventionen	29
5. Fazit.....	31
Literaturverzeichnis	33
Eidesstatliche Erklärung	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Illustrierte Veranschaulichung eines Vergleichs der Eierstöcke ohne (linkes) und mit Zysten (rechts).	4
Abbildung 2 Illustrierte Darstellung eines Vergleichs der normalen (links) und gestörten (rechts) Reifung von Eizellen im Eierstock und der daraus resultierenden Entwicklung von Eierstockzysten.	4
Abbildung 3 Illustration der Wirkung des luteinisierenden Hormons (LH) auf die Thekazellen und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) auf die Granulosazellen eines unreifen Follikels bezogen auf die Androgen- und Östrogenproduktion im weiblichen Körper.	9
Abbildung 4 Modifizierte Ferriman-Gallway-Score Schema.	11
Abbildung 5 Flow-Chart zur Darstellung der systematischen Datenbanksuche im Rahmen einer Bachelorarbeit zum Thema „Auswirkungen einer Supplementierung mit Probiotika oder Synbiotika bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom auf ausgewählte Parameter in Bezug auf eine Hyperandrogenämie“.	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Rotterdamer-Kriterien zur Diagnose eines PCOS.	6
Tabelle 2 Phänotypen des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) basierend auf den drei Krankheitsmerkmale gemäß der Rotterdamer-Kriterien.....	6
Tabelle 3 Einschlusskriterien für die Bewertung von Volltexten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche.	17
Tabelle 4 Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien.	20
Tabelle 5 Übersicht der Studienergebnisse auf die ausgewählten biologischen und klinischen Parametern in Bezug auf eine Hyperandrogenämie.....	23
Tabelle 6 Schema zur Bewertung der untersuchten Studienergebnisse im Rahmen dieser Abschlussarbeit.	24
Tabelle 7 Visueller Vergleich der Studieninterventionen in Bezug auf die Form, Häufigkeit und Dauer der Einnahme sowie des Inhalts.	25

Zusammenfassung

Hintergründe Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) gilt heutzutage als die häufigste endokrine Störung, an der Frauen im gebärfähigen Alter leiden. Je nach individueller Ausprägung kann es zu verschiedenen reproduktiven, metabolischen und psychologischen Folgen kommen. Biologische und vor allem klinische Erscheinungsformen einer PCOS-bedingten Hyperandrogenämie können für die Entstehung von Ängsten und Stress bei jungen Frauen sorgen und eine Bedrohung für die weibliche Identität darstellen. Erkenntnisse über das Darmmikrobiom und Theorien, die Parallelen zwischen diesem und der Pathophysiologie des PCOS ziehen, haben bezüglich der Therapie ein neues Forschungsfeld eröffnet.

Ziel Diese Arbeit hat zum Ziel die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, die die Auswirkungen einer Supplementierung mit Probiotika oder Synbiotika bei Frauen mit PCOS auf bestimmte biochemische und klinische Parameter einer Hyperandrogenämie untersuchen, zu vergleichen und zusammenzufassen. Des Weiteren werden die in den Studien durchgeführten Interventionen, in Bezug auf die Art, den Inhalt, die Einnahmehäufigkeit und -dauer, gegenübergestellt.

Methode Durch eine systematische Suche randomisierter kontrollierter Studien in der Datenbank "PubMed" unter Verwendung der Schlüsselwörter "pcos" und "probiotics" wurden 60 Studien identifiziert. Weitere Screening-Methoden führten zur Einbeziehung von sechs Volltexten, die im Rahmen dieser Arbeit anhand der Ergebnisse und Interventionen detaillierter verglichen wurden.

Ergebnisse Bei allen Studien wurde eine Abnahme des Gesamttestosterons im Serum nachgewiesen, dabei handelt es sich bei fünf dieser sechs Ergebnissen um einen statistisch signifikanten Wert-Rückgang. Die Ausprägung des Hirsutismus nahm bei allen Studien, welche diesen klinischen Parameter untersuchte, ab. Davon gelten vier der fünf positiven Auswirkungen als statistisch signifikante Verbesserungen. Die Ergebnisse des Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), Freier-Androgen-Index (FAI), luteinisierendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH) und LH: FSH-Quotient weichen unter Studienpopulationen teils voneinander ab. Dabei handelt es sich um statistisch-signifikant-positive, positive oder neutrale Auswirkungen. Die Studieninterventionen unterscheiden sich in mindestens einem Aspekt voneinander, weshalb die Bewertung der Auswirkungen dieser, unter Berücksichtigung der jeweiligen Interventionsmerkmale stattfindet.

Abstract

Background Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered the most common endocrine disorder affecting women of childbearing age today. Depending on the severity and the patient, it can lead to various reproductive, metabolic and psychological consequences. Biological and primarily clinical manifestations of PCOS-related hyperandrogenism can lead to the development of anxiety and stress in young women and threaten female identity. Findings regarding the gut microbiome and theories drawing parallels between it and PCOS pathophysiology have opened a field of research for new Therapy options.

Aims The aim of this study was to compare and summarize the results of randomized controlled trials investigating the effects of supplementation with probiotics or synbiotics in women with PCOS on specific biochemical and clinical parameters associated with hyperandrogenism. Further aim was to compare the respective interventions performed in the studies, in terms of type, content, intake- and duration frequency.

Methods The systematic search of randomized controlled trials in the "PubMed" database using the keywords "pcos" and "probiotics" led to the identification of 60 studies. A further screening resulted in the inclusion of six full texts, which were compared by outcomes and interventions.

Results All studies showed a decrease in serum total testosterone with – five of the six results showing a statistically significant decrease in this parameter. Hirsutism decreased in all studies which investigated this parameter. In this regard, four out of five positive effects were considered as statistically significant. The outcomes of sex hormone binding globulin (SHBG), free androgen index (FAI), lutenizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and LH: FSH-ratio differed to some extent between the study populations. Those are statistically-significant-positive, positive, or neutral effects. The probiotic- and symbiotic interventions of the studies differed from each other in at least one aspect; therefore, the judgment of their effects should be made taking into account the respective intervention characteristics.

1. Theoretischer Hintergrund

Die vorliegende Arbeit liefert eine Übersicht der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, welche die Auswirkungen einer mikrobiologischen Intervention bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom auf bestimmte Parameter in Bezug auf die Hyperandrogenämie untersuchen. Zum Verständnis dieses Forschungsfeldes sowie zur theoretischen Einordnung der Ergebnisse werden zunächst einige für diese Arbeit relevante Themen präsentiert. Fachbegriffe und wichtige Konzepte sind entweder in schriftlicher Form erklärt oder anhand einer Abbildung veranschaulicht. Detailliertere Zusammenhänge zwischen diesen Themen werden im Rahmen der Ergebnisse und der Diskussion behandelt.

1.1 Polyzystisches Ovarialsyndrom

Das "polyzystische Ovarialsyndrom", kurz "PCOS", gilt heutzutage als die häufigste endokrine Störung, an der Frauen im gebärfähigen Alter leiden. Es handelt sich um ein sehr heterogenes und komplexes endokrinologisches, gynäkologisches und internistisches Krankheitsbild. Da sich PCOS biochemisch (im Organismus) und klinisch (direkt, äußerlich erkennbar) von Frau zu Frau unterschiedlich manifestieren kann, müssen sowohl bei der Diagnose als auch bei der Festlegung der Therapie die individuellen Symptome, Merkmale und Bedürfnisse berücksichtigt werden. (Singh et al., 2023) Zum Verständnis werden im Folgenden nähere Aspekte der Pathophysiologie und Diagnostik sowie Phänotypen und Symptome der Erkrankung erläutert. Anschließend wird die Therapie als Thema angeschnitten, um weitere Kernpunkte dieser Arbeit einzuführen.

1.1.1 Pathophysiologie

Trotz der weltweit hohen Prävalenz sind viele Zusammenhänge hinsichtlich der Ätiologie und Pathophysiologie der Erkrankung weiterhin unklar. Die Pathophysiologie beruht vor allem auf einem hormonellen Ungleichgewicht, einer chronischen Entzündung niedrigen Grades, einer Insulinresistenz und einer Hyperandrogenämie. (Alesi et al., 2022) Dadurch wird u.a. die Reifung der Eizellen und Follikel epithelzellen im weiblichen Eierstock beeinträchtigt. Wie der Name bereits vermuten lässt, bilden sich dadurch „mehrere Zysten“ (poly-zystisch) im Eierstock oder Ovar, was ein Hauptmerkmal des Syndroms darstellt. (Singh et al., 2023) Bei der unten stehenden Illustration (Abbildung 1) ist ein Vergleich gesunder- (links) und polyzystischer Ovarien (rechts) dargestellt. Im rechten Eierstock sind mehrere Zysten – mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume - abgebildet. Die darauffolgende Illustration (Abbildung 2) stellt dar, wie Zysten im Eierstock entstehen. Bei der Heranreifung von Follikeln kommt es zu einer hormonell-bedingten Störung, welche zu einer Ansammlung unreifer Follikel - später Zysten - führt.



Abbildung 1 Illustrierte Veranschaulichung eines Vergleichs der Eierstöcke ohne (linkes) und mit Zysten (rechts). Illustration: Anica Tengemann. Modifiziert nach: (Vinceti Bosco, Moliner, & Packan, 2020)

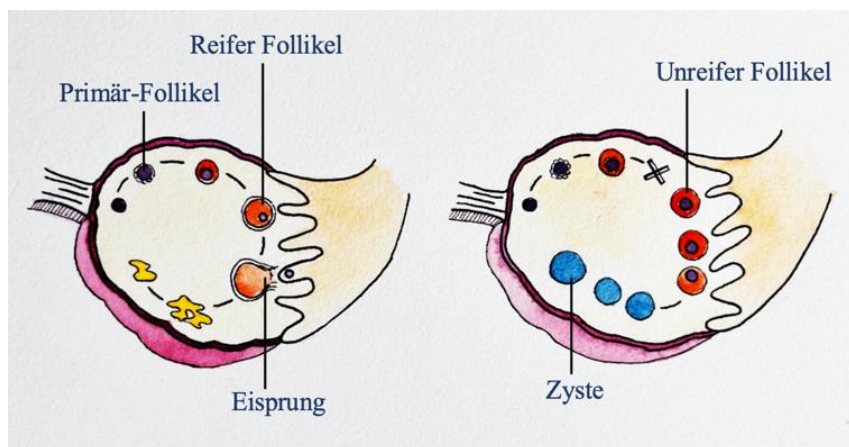


Abbildung 2 Illustrierte Darstellung eines Vergleichs der normalen (links) und gestörten (rechts) Reifung von Eizellen im Eierstock und der daraus resultierenden Entwicklung von Eierstockzysten. Illustration: Anica Tengemann. Modifiziert nach: (Ochoa, Vinceti Bosco, Reus, Salvador, & Packan, 2020))

Die veränderte Gestalt der Eierstöcke bezieht sich auf das Vorhandensein von Zysten und/oder einem vergrößerten Eierstockvolumen. Per Definition haben polyzystische Eierstöcke 12 oder mehr Zysten mit einem Durchmesser von 2 bis 9 mm. Diese können mittels einer Ultraschalluntersuchung nachgewiesen werden. Die Vergrößerung des Eierstockvolumens zählt ebenfalls als morphologische Veränderung. Als pathologisch gilt ein Ovar-Volumen >10 ml. Ein weiteres Krankheitsmerkmal – Hyperandrogenismus - umfasst je nach Fall die klinischen und/oder biochemischen Erscheinungsformen der Hyperandrogenämie. Das Wort "Hyperandrogenämie" beschreibt eine hohe (Hyper-) Androgenkonzentration (-androgen-) im Blut (-ämie). Dabei handelt es sich um einen hohen Spiegel an männlichen Geschlechtshormonen, den Androgenen, die sowohl im männlichen als auch im weiblichen Körper von Natur aus vorkommen. Bei Frauen mit PCOS ist jedoch meistens der Androgenspiegel erhöht, was zu klinischen Symptomen wie Akne, Hirsutismus (männlicher Behaarungstyp bei Frauen), Alopezie (Haarausfall) und Menstruationsstörungen führt. Eine „Oligo-

Ovulation“ oder „Anovulation“ ist ebenfalls ein Krankheitsmerkmal bei PCOS. Diese beschreibt eine unregelmäßige („Oligo“) oder ausbleibende („An“) Regelblutung bei einer Frau. Da auch andere Erkrankungen ähnliche Merkmale und Symptome wie beim PCOS hervorrufen können, ist eine gründliche medizinische Untersuchung und Differenzialdiagnostik erforderlich. Außerdem ist zu bedenken, dass sich PCOS bei verschiedenen Personen unterschiedlich äußern kann, so dass nicht alle erkrankten Frauen diese drei Krankheitsmerkmale vorweisen werden (siehe Punkt 1.1.3, Tabelle 2). (*The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004*)

1.1.2 Diagnostik

Es existieren bisher 3 Diagnosesysteme anhand derer man die Krankheit diagnostizieren kann. Die ersten Richtlinien für eine PCOS-Diagnose wurden 1990 vom National Institute of Health (NIH) aufgestellt. Nach diesen Vorgaben ist das Vorhandensein von polyzystischen Ovarien kein Diagnosekriterium (Singh et al., 2023). Die zwei Merkmale, die zur Diagnose herangezogen werden, sind: Oligo- oder Anovulation und ein klinischer oder biochemischer Hyperandrogenismus. PCOS ist auch unter der Bezeichnung „hyperandrogene Anovulation“, kurz „HA“ bekannt. Auf Grundlage dieser Kriterien wurden im Jahr 2003 die Diagnosekriterien des Rotterdamer Konsens von der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) aufgestellt. Zusätzlich wurde hier die Veränderung der inneren und äußeren Beschaffenheit der Eierstöcke durch Zysten oder eine Veränderung des Eierstockvolumens als drittes diagnostisches Merkmal angesehen. Mindestens zwei der drei Kriterien müssen erfüllt sein, um die Diagnose für PCOS zu stellen. (*The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004*) Nach Einführung der Rotterdam-Kriterien nahm die Prävalenz des PCOS zu. Dies motivierte die AE-PCOS-Society im Jahr 2006 erweiterte Spezifikationen für die Diagnose von PCOS festzulegen. Wie bei den NIH-Kriterien auch, wird das Vorhandensein von polyzystischen Ovarien nicht als Diagnosekriterium anerkannt. Stattdessen sollte hier ebenfalls der Ausschluss anderer Erkrankungen erfolgen, die Hyperandrogenismus und Oligo- oder Anovulation verursachen können. Obwohl die AE-PCOS-Kriterien momentan die aktuellen sind, werden in der medizinischen Fachwelt auch weiterhin die Rotterdam-Kriterien verwendet. Letztlich kann die Wahl der Kriterien von der einzelnen Patientin und dem spezifischen klinischen Kontext abhängen. (Azziz et al., 2009) Im Sinne der Einheitlichkeit wurden in dieser Arbeit nur Studien untersucht, die eine Diagnose gemäß den Rotterdam-Kriterien in der Studienpopulation vorgenommen haben. Diese werden folglich näher dargestellt.

Tabelle 1 Rotterdamer-Kriterien zur Diagnose eines PCOS.

	Rotterdamer-Kriterien (2003)
1	Biochemischer oder klinischer Hyperandrogenismus
2	Oligo- oder Anovulation
3	Polyzystische Eierstöcke
	Ausschluss anderer Erkrankungen (angeborene Nebennierenhyperplasie, Androgen-sezernierende Tumore, Cushing-Syndrom)
<i>Mindestens zwei der drei Kriterien müssen erfüllt sein</i>	

Modifiziert nach: (The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004)

1.1.3 Phänotypen

In Bezug auf diesen Diagnoseleitfaden wurden vier Phänotypen festgelegt, die die möglichen Kombinationen der Ausprägung der drei Krankheitsmerkmale darstellen. Diese können als Varianten des PCOS angesehen werden. Das Spektrum dieser vier Phänotypen reicht vom schwersten (Phänotyp A) bis zum am wenigsten gravierenden (Phänotyp D) entlang einer Achse von metabolischen und ovariellen Funktionsstörungen. (Singh et al., 2023) Zunächst werden die jeweiligen Phänotypen mit den ihnen zugeordneten Merkmalsausprägungen tabellarisch dargestellt.

Tabelle 2 Phänotypen des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) basierend auf den drei Krankheitsmerkmalen gemäß der Rotterdamer-Kriterien.

Phänotyp \ Kriterien	A	B	C	D
Biochemischer oder klinischer Hyperandrogenismus	+	+	+	-
Oligo- oder Anovulation	+	+	-	+
Polyzystische Eierstöcke	+	-	+	+

(+) im Phänotyp ausgeprägtes Kriterium; (-) im Phänotyp nicht ausgeprägtes Kriterium

Modifiziert nach: (Singh et al., 2023)

Dies ist nicht die einzig existierende Phänotyp-Klassifizierung für PCOS. Die AE-PCOS Society hat 2006 im Rahmen der Diagnosekriterien eine weitere Klassifizierung der möglichen Phänotyp-Gruppen erstellt, welche den Hirsutismus in Bezug auf die Phänotypen als weiteres Krankheitsmerkmal inkludiert. Solche Klassifizierungen veranschaulichen die Komplexität und Heterogenität der Krankheit und somit die Notwendigkeit einer interdisziplinären und individuellen Behandlung und Betreuung von Patientinnen. (Azziz et al., 2009)

1.1.4 Symptome und Risiken

Die einzelnen Phänotypen können mit verschiedenen reproduktiven, metabolischen und psychologischen Folgen verbunden sein (Singh et al., 2023). Darunter Menstruationsstörungen, wie zum Beispiel seltenen oder ausbleibenden Perioden (Oligomenorrhoe und Amenorrhoe) oder zu starken und lang anhaltenden Blutungen (Menorrhagie). Bei vorliegender Hyperandrogenämie kommt es zu Androgenisierungserscheinungen wie Akne, Hirsutismus und Alopezie. Außerdem sind bei den Betroffenen eine Gewichtszunahme, Insulinresistenz und Schwierigkeiten, schwanger zu werden, üblich. Allerdings treten nicht bei allen erkrankten Frauen die gleichen Symptome auf, und auch der Schweregrad dieser kann variieren. Bezüglich der Risiken ist PCOS in erster Linie mit einer Reihe von metabolischen- und kardiovaskulären Risiken verbunden. Darunter zum Beispiel Insulinresistenz, Dyslipidämie, Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck und kardiovaskuläre Erkrankungen. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für Infertilität, Schwangerschaftskomplikationen, sowie für Depressionen, Entwicklung von Angstzuständen, verschlechterte Körperwahrnehmung und Lebensqualität. (Housman & Reynolds, 2014)

1.1.5 Therapie

Die Therapie muss individuell auf die spezifischen Bedürfnisse jeder Patientin abgestimmt werden. Dies hat zur Folge, dass die Behandlung nicht auf einen einzigen Ansatz beschränkt ist, sondern anhand der Grundlage der vorherrschenden Anzeichen und Symptome der Patientin individuell angepasst wird. Es gibt zwar therapeutische Ansätze zur Regulierung der einzelnen Krankheitsmerkmale, wie Insulinresistenz, Menstruationsstörungen oder Hyperandrogenämie, jedoch keine einzelne Behandlung oder Therapie, die das gesamte Spektrum der bei Frauen mit PCOS diagnostizierten Symptome abdecken kann. Die Einnahme von Medikamenten wird oft mit nicht-medikamentösen Maßnahmen wie einer Optimierung des Essverhaltens und Steigerung der körperlichen Aktivität kombiniert. (Singh et al., 2023) So hilft beispielsweise das Medikament Letrozol (Aromatase-Hemmer) bei der Entwicklung der dominanten Follikel, während Metformin (Antidiabetika) in der Regel zur Behandlung der Stoffwechselsymptome und der Insulinresistenz eingesetzt wird. (Zhang et al., 2022). Laut der internationalen Leitlinie ESHRE für PCOS sollte ein gesunder Lebensstil mit ausgewogener Ernährung und regelmäßiger körperlicher Betätigung allen Frauen mit PCOS empfohlen werden, um ein gesundes Gewicht zu erreichen und/oder zu halten und die hormonellen Werte, die allgemeine Gesundheit und die Lebensqualität über den gesamten Lebensverlauf zu optimieren (Misso et al., 2018). Derzeit gibt es keine deutschsprachige, allgemein zugängliche Leitlinie, welche für Ärzte und begleitete Fachdisziplinen die interdisziplinären Standards bezüglich der Therapie darstellt. Eine neue AWMF-Leitlinie "S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms" ist bereits angemeldet und soll bis Ende 2023 fertiggestellt werden (Makoschey, 2023). Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht das charakteristische Merkmal der

Hyperandrogenämie und der Umgang mit biochemischen und klinischen Manifestationen des Androgenüberschusses - wie zum Beispiel Androgenisierungserscheinungen. Im Folgenden wird dieses Thema vertieft behandelt und auf die aktuellen therapeutischen Ansätze hingewiesen.

1.2 Hyperandrogenämie

„Hyperandrogenämie“ beschreibt eine überdurchschnittlich hohe Konzentration männlicher Geschlechtshormone im Blutkreislauf, mit den entsprechenden Auswirkungen auf den menschlichen Körper. In der Regel sind von den negativen Auswirkungen eher die Frauen betroffen. Dieser Androgenüberschuss geht sowohl mit biochemischen als auch mit klinischen Anzeichen einher. Biochemisch äußert er sich durch einen erhöhten Wert an Androgenen im Serum. Unter den klinischen Manifestationsformen einer Hyperandrogenämie sind Androgenisierungserscheinungen wie Hirsutismus, Akne, Alopezie und Menstruationsstörungen gemeint. (Aswini & Jayapalan, 2017). Bei einer Frau kann dieser Androgenüberschuss ovariell- (durch eine Störung im Ovar) und/oder adrenal (durch Störung der Nebenniere) bedingt sein. Dabei ist die ovarielle Hyperandrogenämie deutlich häufiger und wird zum Großteil in Kombination eines PCOS diagnostiziert. (Amedes Group, 2018) Folglich werden die Erscheinungsformen der Hyperandrogenämie bei Frauen näher erläutert und die relevanten Parameter im Hinblick auf diese Arbeit eingegrenzt.

1.2.1 Biochemische Manifestierung

Die biochemischen Anzeichen einer Hyperandrogenämie beziehen sich auf Abweichungen der Normwerte bestimmter Blutparameter. Erhöhte Werte an Androgenen wie Testosteron, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion (ASD) sind bei Frauen mit Hyperandrogenämie häufig zu beobachten. Außerdem kann der Gehalt an Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) – ein wichtiges Blutprotein welches für den Transport und die Speicherung bestimmter Sexualhormone im Blut zuständig ist - verringert sein, was zu einem Anstieg der freien und bioverfügbaren Androgene führen kann. (Singh et al., 2023) Nur etwa 1 % des Gesamttestosterons ist in freier Form vorhanden. Dies sind auch diejenigen Androgene, die im Körper eine aktive Wirkung haben. Der restliche Testosteron-Anteil liegt in gebundener Form, mit dem SHBG und anderen Plasmaproteinen wie Albumin, vor. Aufgrund der hohen Affinität des Testosterons zum SHBG sollte die Bestimmung des Gesamttestosterons nur in Kombination mit dem SHBG-Wert erfolgen. Zu diesem Zweck kann die Berechnung des "Freien-Androgen-Index" (FAI) erfolgen. Das FAI ist ein Maß für die Menge an freiem Testosteron im Blutkreislauf. Er wird im klinischen Bereich häufig zur Beurteilung des Androgen-Status und zur Unterstützung der Diagnose androgen bedingter Störungen verwendet. Um den FAI-Wert zu berechnen, dividiert man den ermittelten Gesamttestosteron-Wert im Blutkreislauf durch den SHBG-Wert. Das Ergebnis beider Werte wird anschließend mal 100 multipliziert. (Kupatt, 2022)

Die Formel lautet: $FAI = \left(\frac{\text{Gesamttestosteron}}{SHBG} \right) \times 100$

Das Verhältnis von luteinisierendem Hormon (LH) zu follikelstimulierendem Hormon (FSH) ist ebenfalls ein wichtiger biochemischer Marker bei Frauen mit ovariell bedingten Hyperandrogenämie. Ein hohes LH-FSH-Verhältnis kann auf eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse hinweisen, die zu Erkrankungen wie PCOS beitragen kann. (Singh et al., 2023) Die Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Achse (HPO) steuert zusätzlich zum Menstruationszyklus einer Frau, auch die Androgensynthese in ihrem Körper. Der Hypothalamus schüttet Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) aus, das die Freisetzung von LH und FSH auslöst. LH wirkt auf die Thekazellen (siehe Abbildung 3), um Androgen zu produzieren, während FSH auf die Granulosazellen wirkt, um Androgen in Östrogen umzuwandeln. (Liu et al., 2023) Erhöhte LH: FSH-Quotienten bzw. hohe LH-Spiegel bei einem normalen FSH-Spiegel werden oft bei Frauen mit einem PCOS nachgewiesen. (MVZ für Laboratoriumsmedizin und Humangenetik GmbH, 2022)

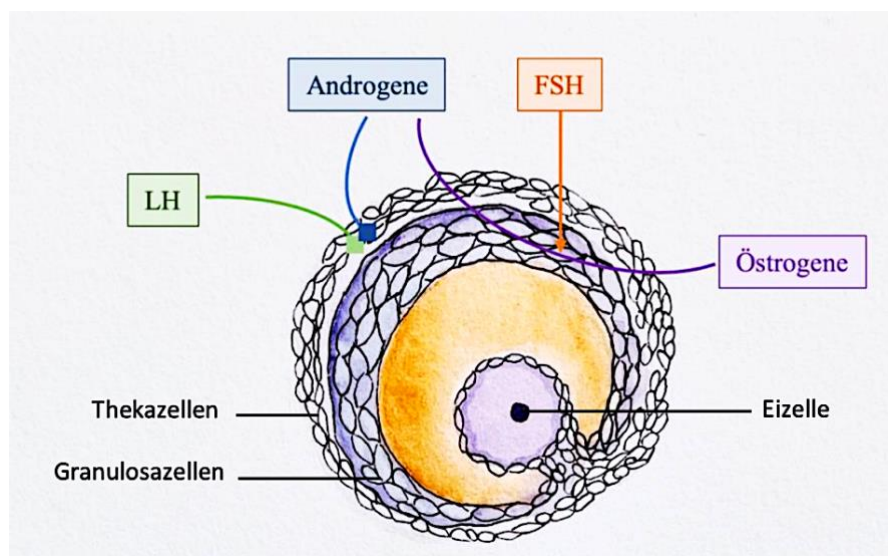


Abbildung 3 Illustration der Wirkung des luteinisierenden Hormons (LH) auf die Thekazellen und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) auf die Granulosazellen eines unreifen Follikels bezogen auf die Androgen- und Östrogenproduktion im weiblichen Körper. Illustration: Anica Tengelmann. Modifiziert nach: (P. Trolice, Packan, & Salvador, 2019)

Die biochemischen Anzeichen einer Hyperandrogenämie umfassen also u.a. erhöhte Androgenspiegel, verringerte SHBG-Werte und demzufolge einen erhöhten FAI. Zudem gelten auch hohe LH- und niedrige FSH-Werte, sowie insgesamt ein gestörtes LH-FSH-Verhältnis als Anzeichen dafür. Diese Labormarker sind wichtig in Bezug auf die Diagnose eines PCOS und den Umgang der Hyperandrogenämie bei Frauen. (Singh et al., 2023)

1.2.2 Klinische Manifestierung

Zu den klinischen Anzeichen einer Hyperandrogenämie gehören Hirsutismus, Akne, androgene Alopezie und Menstruationsstörungen. Diese Manifestationen können einzeln oder gleichzeitig bei einer Patientin auftreten. Nach dem Rotterdamer Konsens und der AE-PCOS-Leitlinie ist Hirsutismus das häufigste mit PCOS assoziierte Androgenisierungsmerkmal. In absteigender Reihenfolge der Häufigkeit liegt Akne an zweiter Stelle, gefolgt von Alopezie (Azziz et al., 2009; *The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*, 2004). Im Rahmen dieser Arbeit wird der Hirsutismus gezielt thematisiert. Der Schwerpunkt liegt auf der Beziehung zwischen der Ausprägung dieses Androgenisierungsmerkmals und den Veränderungen bestimmter biochemischer Parameter.

Unter Hirsutismus versteht man den übermäßigen Wuchs an Terminalhaaren – Haare, die bei ungestörtem Wachstum mehr als fünf millimeter lang werden würden und in der Regel pigmentiert sind – in androgenabhängigen Körperregionen (Misso et al., 2018). Hinter diesem äußerlichen Aspekt versteckt sich in den meisten Fällen ein internes biochemisches Problem, ein hoher Androgenspiegel im Blut. Generell wird zwischen androgenem und nicht-androgenem Hirsutismus unterschieden. Das PCOS ist die häufigste Ursache für eine Hyperandrogenämie und von hyperandrogenem Hirsutismus bei Frauen. Der übermäßige Terminalhaarwuchs bei Frauen stellt ein zunächst ästhetisches Problem dar, welches sich negativ auf das psychische Wohlbefinden der betroffenen Frau auswirken kann. Je nach Herkunft sowie kulturellen und sozialen Faktoren ist diese Störung auch für die Entstehung von Ängsten und Stress bei jungen Frauen verantwortlich. Sie kann eine Bedrohung für die weibliche Identität darstellen. Das Ferriman-Gallway-Score-Schema kurz „mFG“ (siehe Abbildung 4), kann von Fachkräften zur Diagnose und Bewertung des Hirsutismus verwendet werden. Anhand dieses Fotoatlas werden die folgenden neun Körperbereiche untersucht: Oberlippe, Kinn, Oberbrust (ohne Brustwarzen), Oberbauch (über dem Nabel), Unterbauch, Oberschenkel (vorne und/oder hinten), oberer Rücken, unterer Rücken und Oberarme. Männer weisen in diesen Regionen, im Gegensatz zu Frauen, üblicherweise deutlich mehr Terminalhaare auf. Die einzelnen Stellen werden auf einer Skala von 0 (keine Terminalhaare sichtbar) bis 4 (umfangreiche Terminalhaare sichtbar) bewertet. Anschließend werden alle Werte addiert. Die Gesamtpunktzahl wird in Relation zu einem bestimmten Schwellenwert bewertet. Zur Diagnose und Einstufung des Schweregrads von Hirsutismus empfiehlt die ESHRE-Leitlinie zum polyzystischen Ovarialsyndrom die Verwendung des mFG-Schemas mit einem Cut-off-Wert von > 4 bis 6 Punkten. Dies weicht vom üblichen Grenzwert von 8 Punkten ab. (Aswini & Jayapalan, 2017)

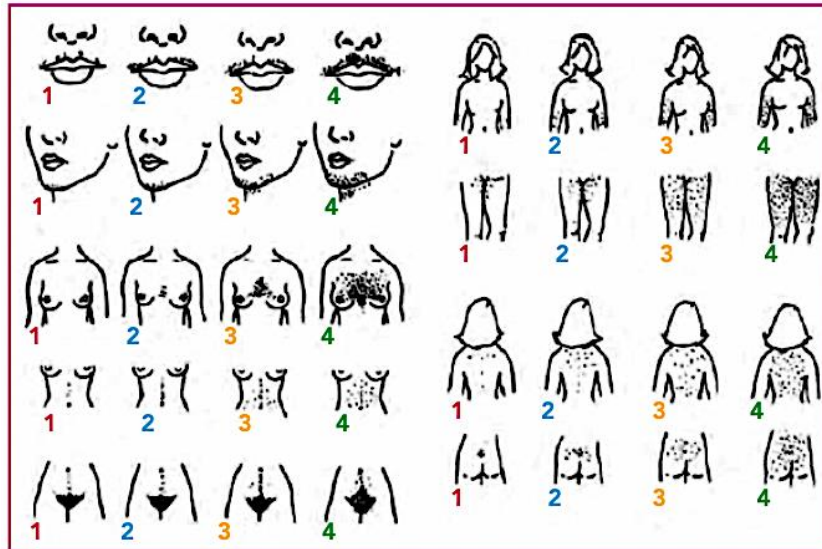


Abbildung 4 Modifizierte Ferriman-Gallway-Score Schema. Quelle: (Aswini & Jayapalan, 2017)

Da auch der ethnische Hintergrund und die Genetik den Haarwuchs beeinflussen, sollte dieser Schwellenwert je nach untersuchter Population angepasst werden. Zusätzlich ist zu beachten, dass ein spezifischer statistischer Grenzwert dem subjektiven Charakter des Hirsutismus unter Umständen nicht gerecht wird. Die Akzeptanz von Hirsutismus hängt von individuellen, kulturellen und sozialen Faktoren ab, weshalb die subjektive Wahrnehmung der Patientin einen ebenfalls hohen Stellenwert bei der Einstufung des Schweregrades haben sollte. (Aswini & Jayapalan, 2017)

1.2.3 Umgang mit Erscheinungsformen einer Hyperandrogenämie

Um festzustellen, "wie" bestimmte biochemische und klinische Manifestationen der Hyperandrogenämie behandelt werden sollen, muss zunächst das "Warum" für die jeweiligen Manifestationen ermittelt werden. Im Falle einer bestehenden PCOS-Diagnose mit vorliegendem biochemischen und/oder klinischen Hyperandrogenismus gelten zuerst einmal die bereits unter "2.1.5 Therapie" beschriebenen Aspekte. Entscheidend für die Behandlung sind also in erster Linie die individuellen Merkmale, Werte, Bedürfnisse und Symptomausprägungen der Patientin. Die ESHRE-Leitlinie für das polyzystische Ovarialsyndrom geht auf die Therapie verschiedener Krankheitsmerkmale ein, darunter hormonelle Störungen und deren Manifestierung. Dabei werden Empfehlungen zu medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten nach Evidenzgrad und Stärke eingestuft. Grundsätzlich können allen Patientinnen Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil gegeben werden. Dazu gehört eine Verhaltensänderung zur Förderung regelmäßiger körperlicher Betätigung, ausgewogener und gesunder Ernährungsgewohnheiten und der Gewichtsstabilisierung. Abhängig vom individuellen Fall erfolgt gegebenenfalls die Einleitung einer medikamentösen Behandlung. Ein wesentlicher Punkt ist dabei das bestehende Vorhandensein

eines Kinderwunsches. Für Frauen gebärfähigen Alters ohne Kinderwunsch und vorliegender Hyperandrogenämie kommen Medikamente zur Unterdrückung der Androgenproduktion im Körper in Frage. Darunter sind orale Kontrazeptiva wie die Einnahme der sogenannten „Anti-Baby-Pille“ zu verstehen. Bei Bedarf kann diese mit zusätzlichen Anti-Androgener Wirkstoffen ergänzt werden. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva zur Behandlung von hohen Androgenspiegeln im Blut, Androgenisierungssymptomen und/oder unregelmäßigen Menstruationszyklen wird bei erwachsenen Frauen mit PCOS stark empfohlen. Für Jugendliche mit einer eindeutigen PCOS-Diagnose gibt es eine bedingt starke Empfehlung für die Möglichkeit oraler Kontrazeptiva zur Behandlung von Hyperandrogenismus. Die Betrachtung einer möglichen Kombination oraler Verhütungsmethoden und antiandrogener Wirkstoffe wird - nur zur Behandlung von Hirsutismus – bedingt empfohlen, wenn eine mindestens sechsmonatige Verhütungs- und Kosmetiktherapie die Symptome nicht ausreichend verbessert hat. Die Kosmetiktherapie bei Hirsutismus bezieht sich auf Methoden wie dem Rasieren oder Epilieren der Terminalhaare. Mit diesen Maßnahmen wird nicht die Ursache, sondern nur das entsprechende Symptom dauerhaft behandelt. Zudem setzen diese zeitliche- und finanziellen Ressourcen voraus. (Misso et al., 2018, S. 24-28)

Aufgrund der Komplexität und Heterogenität des PCOS ist es generell eine große Herausforderung, eine gezielte, individuelle Therapie zu finden. Der Bedarf an langfristigen und individuell zugeschnittenen Therapieoptionen ist hoch, sowohl bei hormonellen Störungen als auch in Bezug auf andere Krankheitsmerkmale des PCOS. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein möglicher, auf der Darmflora basierender Therapieansatz vorgestellt.

1.3 Das Darm-Mikrobiom

Als Mikrobiom wird die Gesamtheit aller Mikroorganismen verstanden, die sich in und auf dem menschlichen Körper befinden. Zum Beispiel auf der Haut, den Schleimhäuten und in den Organen. Schätzungsweise trägt jeder Mensch etwa 1,3-mal mehr Bakterien und andere Mikroorganismen auf und in seinem Körper als er über Zellen verfügt. Das Darmmikrobiom oder die Darmflora stellt die Gesamtheit der mikrobiellen Mitbewohner im Darm dar. Ein gesundes Mikrobiom zeichnet sich weniger durch die Anzahl der Mikroorganismen aus, vielmehr gilt eine hohe Vielfalt, vor allem verschiedener Schutzbakterienkulturen, also „guten“ Bakterien als relevant und für ihn vorteilhaft. (FETeV Redaktion, 2022) Die Darmflora wirkt sich auf das Darmmilieu aus und beeinflusst somit viele Mechanismen und Stoffwechselprozesse im Körper. Zum Beispiel interagiert sie mit Steroiden, Insulin, Stoffwechselprodukten und einer Vielzahl anderer Sexual- und Darmhormone. Somit können Veränderungen im Darmmikrobiom oder ein Ungleichgewicht dieses durch eine höhere Anzahl der „schlechten“ im Verhältnis zu „guten“ Bakterien Krankheiten und weitere Folgen auslösen. (Batra et al., 2022) Günstige Darmbakterien verhindern zudem die durch Krankheitserreger im Darm verursachten Infektionen und modulieren eine normale immunologische Reaktion. Somit

ist das Erhalten oder Wiederherstellen eines günstigen Gleichgewichts des Darmmikrobioms und der Aktivität der im Magen-Darm-Trakt vorhandenen Mikroorganismen für die Verbesserung des Gesundheitszustands des Menschen von großer Bedeutung. (Markowiak & Ślizewska, 2017)

1.3.1 Supplementierung von Pro- und Synbiotika

Probiotika werden von der Food and Agricultural Organization (FAO) und der World Health Organization (WHO) als "lebende Mikroorganismen, die (bei Verabreichung in ausreichender Menge) einen gesundheitlichen Nutzen für den Menschen haben" definiert. Die Probiotikatherapie bezieht sich auf die geeignete Supplementierung bzw. der ergänzenden Gabe von Probiotika zur Behandlung von Krankheiten. Einfach gesagt, handelt es sich also um die gezielte Einnahme „guter“ Bakterien für den Darm für einen gesundheitsförderlichen Zweck. Zu den traditionellen Probiotika gehören Bifidobacterium, Lactobacillus sowie andere Milchsäurebakterien. (Zhao et al., 2020) Synbiotika bestehen aus einer Kombination von Probiotika und Präbiotika. Präbiotika sind unverdauliche Nahrungsmittelbestandteile, die einen gesundheitlichen Nutzen für den Empfänger in Bezug auf die Modulation des Darmmikrobioms haben. Diese können als ergänzende Unterstützung für Probiotika verwendet werden, da sie als Nahrung für die Bakterien dienen und das Wachstum verschiedener Darmbakterien fördern. Die Aufnahme von Probiotika, Präbiotika oder Synbiotika wirkt sich günstig auf die Mikrobiota des Darms aus. Sie können als Lebensmittel in Form von Gemüse und Obst, Vollkorn-, fermentierten- oder Milchprodukten konsumiert werden. Anderweitig kann die Zugabe durch pharmazeutische Präparate und funktionelle Lebensmittel erfolgen. (Markowiak & Ślizewska, 2017)

1.3.2 Korrelation zwischen der Darmflora und PCOS

Frauen mit PCOS weisen, im Vergleich zu gesunden Frauen, eine veränderte Darmflora auf. Insbesondere ist unter dieser Veränderung eine Abnahme der „guten“ Bakterien und eine Zunahme der „schädlichen“ Bakterien feststellbar. Der Gedanke, dass Probiotika und Synbiotika für Frauen mit PCOS vorteilhaft sein können, basiert u.a. auf der Theorie der Dysbiose der Darmmikrobiota, die von Tremellen und Pearce in einem Artikel aus dem Jahr 2012 mit dem Titel "Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) - a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome" aufgestellt wurde. Laut dieser können Veränderungen in der Zusammensetzung und Funktion der Darmmikrobiota zur Entstehung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) beitragen. Die Autoren vermuten, dass eine Dysbiose oder ein Ungleichgewicht der Darmflora zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Darms und zur Freisetzung von Lipopolysacchariden (LPS) in die Blutbahn führen kann. Diese LPS-Moleküle können dann das Immunsystem anregen und eine Entzündung fördern, die bei der Entstehung von PCOS eine Rolle spielt. Darüber hinaus wird angenommen, dass eine Dysbiose auch zu Veränderungen in der Produktion und im Stoffwechsel von Hormonen und

anderen Signalmolekülen wie Insulin und Androgenen führen kann, die an der Pathophysiologie des PCOS beteiligt sind. Vor allem in Bezug auf einen biochemischen und klinischen Hyperandrogenismus. Die DOGMA-Theorie ist immer noch eine Hypothese und es sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um den komplexen Zusammenhang zwischen der Darmmikrobiota und PCOS vollständig zu verstehen. Dennoch unterstreicht sie die potenzielle Bedeutung der Darmgesundheit für die Entwicklung und Behandlung dieser Erkrankung. (Tremellen & Pearce, 2012)

1.3.3 Korrelation zwischen der Darmflora und Hyperandrogenämie

In einer im März 2023 publizierten Übersichtsarbeit von Jiayue Liu et. Al., mit dem Titel „Effects of Intestinal Flora on polycystic ovary syndrome“ werden aktuelle Erkenntnisse verschiedener Studien, in Bezug auf den Zusammenhang von PCOS und des Darmmikrobioms erläutert und zusammengefasst. Da die Erkrankung besonders komplex ist und dieser Zusammenhang dementsprechend multifaktoriell ist, wird dabei auf die verschiedenen pathologischen Merkmale eingegangen, u.a. auf die Hyperandrogenämie. Eine Hyperandrogenämie spricht für ein gestörtes Gleichgewicht der Sexualhormone im weiblichen Körper. Der hohe Androgenspiegel führt zu klinischen und biochemischen Manifestationen. Die Autoren deuten darauf hin, dass das Darmmikrobiom durch Veränderungen des Hormonspiegels beeinflusst wird, was wiederum Auswirkungen auf den Spiegel der Sexualhormone im Körper hat. Es besteht also eine Wechselbeziehung zwischen der Darmflora und den Körperhormonen. In den hier zusammengefassten Studien wurde vor allem der Zusammenhang zwischen dem Serumtestosteron und den Darmbakterien untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass eine geringere Vielfalt an Darmbakterien mit einem höheren Testosteronspiegel und einem häufigeren Vorkommen von Hirsutismus bei Frauen korrelierte. Eine weitere Erkenntnis wurde in Studien an Mäusen abgeleitet. Dort führte die Verpflanzung von Darmbakterien männlicher in weibliche Mäuse zu einem Anstieg des Testosteronspiegels der weiblichen Tiere. (Liu et al., 2023)

Zudem wurden bereits und werden aktuell mehrere randomisiert kontrollierte Studien durchgeführt, die die verschiedenen Einflüsse einer Supplementierung von Pro- und Prä- oder Synbiotika bei Frauen mit PCOS untersuchen. Hierbei wurden biologische wie auch klinische Parameter in Bezug auf eine Hyperandrogenämie untersucht. Ergebnisse dieser Untersuchungen stellen eine wichtige Basis für die Entwicklung neuer Therapieoptionen für erkrankte Frauen dar. Individualisierte Supplementierung von Pro- und Synbiotika könnten ein innovativer Weg zur Behandlung von PCOS sein. (Batra et al., 2022)

1.4 Forschungsfrage und Zielstellung

Es besteht ein Bedarf an neuen innovativen und individualisierten Therapien für Frauen mit PCOS. Erkenntnisse über das Darmmikrobiom und Theorien, die Parallelen zwischen der Darmflora und der Pathophysiologie des PCOS darstellen, haben ein Forschungsfeld für neue Therapien eröffnet. Daraus lässt sich folgende Forschungsfrage ableiten:

Welche Auswirkungen hat eine Supplementierung mit Probiotika oder Synbiotika auf das Gesamttestosteron, das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG), den Freien-Androgen-Index (FAI), das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und den Hirsutismus bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom?

Ziel dieser Arbeit ist es, die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, die die Auswirkungen einer Supplementierung mit Probiotika oder Synbiotika auf die in der Forschungsfrage genannten biochemischen und klinischen Parameter im Zusammenhang mit Hyperandrogenämie untersuchen, zu vergleichen und zusammenzufassen. Ein weiteres Ziel ist, die Studieninterventionen in Bezug auf die Art, den Inhalt sowie die Häufigkeit und Dauer der Einnahme zu vergleichen. Diese Daten sollen als ergänzende Information für die Interpretation der Auswirkungen dienen.

2. Methode

In Anbetracht der Forschungsfrage dieser Arbeit wurde als Methode eine systematische Literatursuche gewählt. Ziel war es, einen repräsentativen Teil an randomisierten kontrollierten Studien, die die Auswirkungen einer Supplementierung mit Probiotika oder Synbiotika bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom im Hinblick auf Parameter der Hyperandrogenämie untersuchen und aufzeigen, innerhalb einer Datenbank zu identifizieren und zu vergleichen. Dementsprechend wurde ein spezifisches Rechercheprinzip unter Einbeziehung sensitiver Recherchekomponenten angewandt, um gezielt und gleichzeitig möglichst umfassend zu suchen und alle relevanten Studien in der ausgewählten Datenbank zu identifizieren. Unter Nutzung der Datenbank "PubMed" und Eingabe der Suchbegriffe „pcos“ und „probiotics“ und des booleschen Operators „AND“ wurden zu Beginn 60 Studien identifiziert. Die Anwendung eines weiteren Filters hinsichtlich des Studientyps "Randomized Controlled Trial" (Randomisierte kontrollierte Studie) führte schließlich zum Ausschluss von 46 Studien, sodass eine Bewertung der Volltexte der übrigen 14 Studien durchgeführt wurde. Diese Bewertung basiert auf den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Punkt 2.1). Somit kam es zum Ausschluss von acht weiteren Studien. Die verblieben sechs randomisiert kontrollierten Studien dienten als Recherchegrundlage dieser Arbeit und werden im weiteren Verlauf näher erläutert. Die beschriebenen Schritte sind in Punkt 2.2 „Bildliche Darstellung der Methode: Flowchart“ anhand eines Flowcharts dargestellt.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle zur Bewertung der Studien herangezogenen Kriterien wurden vor der Datenbankrecherche festgelegt. Die Einschlusskriterien sind in der unten stehenden Tabelle (Tabelle 4: Einschlusskriterien für die Bewertung von Volltexten im Rahmen der Methode) aufgezeigt.

Da das Forschungsgebiet "Darmmikrobiom und PCOS" jünger als 10 Jahre ist und viele Zusammenhänge weiterhin unklar sind, wurde gezielt nach vergleichbaren Studien mit hoher Aussagekraft gesucht, um möglichst aufschlussreiche Schlussfolgerungen und Erkenntnisse ziehen zu können. Somit werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien betrachtet, da diese im Vergleich zu anderen Studientypen die höchste wissenschaftliche Aussagekraft besitzen. In Bezug auf die Interventionen ist die Verabreichung eines Probiotikums oder Synbiotikums und die genaue Beschreibung des Präparats hinsichtlich der Form, des Inhalts sowie Häufigkeit und Dauer der Einnahme von besonderer Bedeutung. Dies dient als Basis für den Vergleich der Interventionen und deren Auswirkungen. Hinsichtlich der Studienpopulation wurde eine einheitliche, nach denselben Kriterien durchgeführte, Diagnose von PCOS als Einschlusskriterium festgelegt. Zu diesem Zweck wurde eine Diagnose der Probanden nach den Rotterdam-Kriterien verlangt. Bezüglich des Alters, des Body-Mass-Index (BMI; Marker für die Relation zwischen Körpergewicht und -größe) und der Herkunft der Probanden wurden keine Einschränkungen gemacht. Da es sich beim PCOS um eine sehr heterogene, multifaktorielle Erkrankung handelt, wurde eine Eingrenzung hinsichtlich der untersuchten Parameter vorgenommen, auf die sich die Auswirkungen bemerkbar machen können. Der Schwerpunkt lag auf den Krankheitsmerkmal „Hyperandrogenämie“ und demzufolge auf dem Androgenspiegel im Blut. Zusätzlich zum Gesamttestosteron wurden weitere relevante Parameter identifiziert und gruppiert (siehe Tabelle 4), um die Auswirkungen der Studienintervention auf biochemischer und klinischer Ebene zu beurteilen. Dabei handelt es sich bei Punkten a. und b. um biochemische Parameter, die den Androgenspiegel im Körper bestimmen und/oder widerspiegeln. Punkt c. bezieht sich auf den klinischen Parameter - Hirsutismus – welches die häufigste Androgenisierungserscheinung bei Patientinnen mit PCOS darstellt und eine große Belastung für die erkrankten Frauen ist. Identifizierte Studien, die diese Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden für einen weiteren Vergleich ausgeschlossen.

Tabelle 3 Einschlusskriterien für die Bewertung von Volltexten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche.

Bereich	Einschlusskriterium
Art der Publikation	Randomisierte kontrollierte Studie
Intervention	<ol style="list-style-type: none"> 1. Orale Supplementierung eines Probiotikums oder Synbiotikums 2. Angaben zu den folgenden Faktoren in Bezug auf die Intervention: <ul style="list-style-type: none"> - Form des Präparats (z.B. Kapsel) - Inhalt (Art und Menge der zugesetzten Probiotika und Präbiotika) - Häufigkeit der Einnahme - Dauer der Intervention
Studienpopulation	Frauen mit einem nach den Rotterdamer-Kriterien (2003) diagnostizierten PCOS
Untersuchte Parameter	<p>Gesamttestosteron und <i>a.</i> und/oder <i>b.</i> und/oder <i>c.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> a. Sexualhormon-bindenes Globulin (SHGB) und ggf. Freien-Androgen-Index (FAI) b. Luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) und ggf. LH: FSH-Quotient c. Hirsutismus (Bewertung nach dem modifiziertem Ferriman-Gallway-Score (mFG))

Nachdem die Studien gemäß diesen Kriterien bewertet worden sind, wurden bestimmte Merkmale der sechs ausgewählten Arbeiten detaillierter zum Vergleich erfasst. Neben allgemeinen Informationen wie Autor und Veröffentlichungsjahr wurden auch spezifische Informationen über die Studienpopulation, die Intervention, die Erhebungsmethoden und die untersuchten Parameter aufgenommen. Diese Informationen gelten als Grundlage der weiteren Ergebnisdarstellung und Diskussion der Ergebnisse.

2.2 Bildliche Darstellung der Methode: Flow-Chart

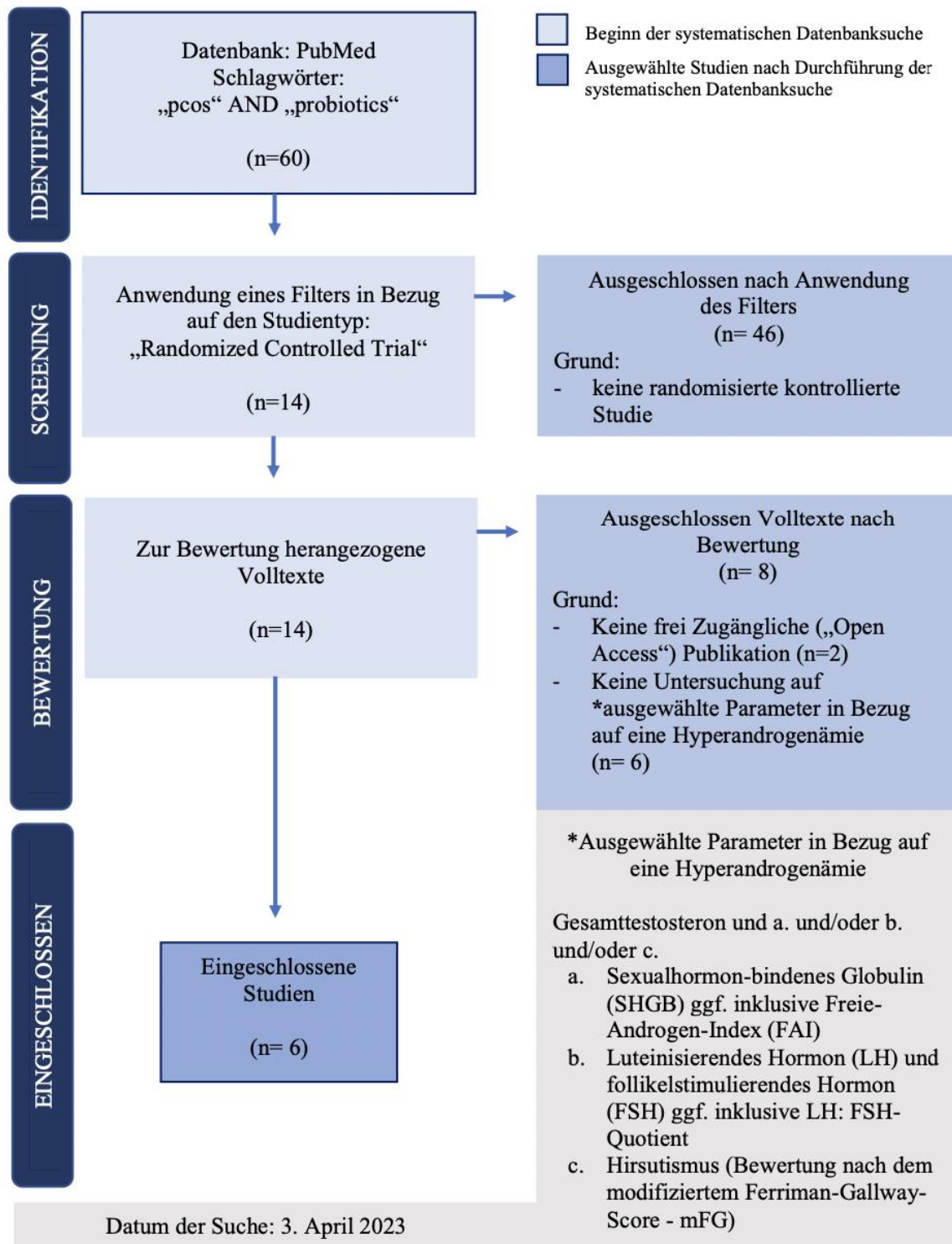


Abbildung 5 Flow-Chart zur Darstellung der systematischen Datenbanksuche im Rahmen einer Bachelorarbeit zum Thema „Auswirkungen einer Supplementierung mit Probiotika oder Synbiotika bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom auf ausgewählte Parameter in Bezug auf eine Hyperandrogenämie“.

3. Ergebnisse

Zur Beantwortung der Forschungsfrage werden in diesem Teil des Beitrags die Ergebnisse der sechs ausgewählten Studien erläutert und zusammengefasst. Einleitend werden die randomisierten kontrollierten Studien, welche die Auswirkungen einer probiotischen oder symbiotischen Supplementierung bei Frauen mit PCOS untersuchten, anhand verschiedener Merkmale verglichen und in tabellarischer Form mittels einer „PICOR-Tabelle“ dargestellt. Danach wird ein genauerer Vergleich der Studieninterventionen gezeigt. Anschließend findet die detailliertere Darstellung der Ergebnisse, die durch die jeweilige Intervention erzielt wurden, statt.

3.1 Ausgewählte Studien

Folgender Vergleich und Übersicht (siehe Tabelle 5) umfasst Informationen über die Studienpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Ergebnisse und den Studienzeitraum der dargestellten Arbeiten.

Die Studienpopulation aller sechs Studien besteht aus Frauen mit einer PCOS-Diagnose nach den Rotterdamer-Kriterien. Hinsichtlich des Alters und des BMI gibt es Gemeinsamkeiten und Unterschiede. So haben - bis auf die Studie von Chudzicka-Strugala et al.- alle anderen eine Altersspanne festgelegt. Demnach sind vier Studienpopulationen von Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahre und einer weiteren von 15- 48 repräsentiert. Die Intervention, die den Studienteilnehmerinnen zugeteilt wurde, variiert je nach Studie, wobei stets die Verabreichung eines Probiotikums oder Synbiotikums erfolgt. Die Abweichungen beziehen sich auf die zusätzliche Gabe eines Mikronährstoffs oder Einführung von Ernährungs- und/oder Lebensstilveränderungen. In jeder Studie wurde ein Placebo bzw. ein Präparat mit einer nicht-aktiven Substanz als Kontrolle angewendet. Die Studien von Chudzicka-Strugala et al. und Kaur et al. haben die bei der Interventionsgruppe durchgeführten Ernährungs- und/oder Lebensstiländerungen zur Kontrolle ebenfalls beibehalten. Die Ergebnisse umfassen Angaben zur psychischen Gesundheit, Biomarker für Entzündungen und oxidativen Stress, glykämische Kontrolle, Hormon- und Sexualhormonprofile, anthropometrische Werte und Hirsutismus. Die Laufzeit reichte von 8 bis 24 Wochen, wobei die meisten Studien 12 Wochen dauerten. In der vorstehenden Tabelle werden die erwähnten Merkmale der sechs ausgewählten Arbeiten dargestellt und für den visuellen Vergleich eingeordnet. In der ersten Spalte sind diese numerisch nach Autor und Erscheinungsjahr gekennzeichnet. Diese Nummern werden verwendet, um in den weiteren Tabellen und Erklärungen die Daten zu den jeweiligen Studien zuordnen zu können.

Tabelle 4 Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien.

Studie	Population (n = Anzahl)	Intervention	Kontroll- Gruppe	Ergebnisse	Studien- zeitraum
1. Ostadmoha- mmadi et al. (2019)	Frauen mit PCOS (n = 60) Diagnose nach RK; Alter= 18-40 Jahre; BMI= 17-34 kg/m ²	Vitamin D und Probiotika Co- Supplemen- tierung	Placebo	Psychische Gesundheit, Hormon-, Entzündungs- und oxidative Stressparameter	12 Wochen
2. Esmaeilinezh ad et al. (2019)	Frauen mit PCOS (n = 92) Diagnose nach RK; Alter= 15-48 Jahre; BMI= n.d.	Synbiotisches Getränk (SG) oder Synbiotika- Granatapfel-Saft (SGS)	Placebo	Blutzuckerkon- trolle, Sexualhor- monprofil und anthropometri- sche Werte	8 Wochen
3. Jamilian et al. (2018)	Frauen mit PCOS (n = 60) Diagnose nach RK; Alter= 18-40 Jahre; BMI= n.d.	Probiotika und Selen Co- Supplemen- tierung	Placebo	Psychische Gesundheit, Hormonprofile und Biomarker für Entzündungen und oxidativen Stress	12 Wochen
4. Chudzicka- Strugala et al. (2021)	Frauen mit PCOS (n = 65) Diagnose nach RK; Alter= n.d; BMI > 25 kg/m ²	Synbiotika Supplemen- tierung und Lebensstil Intervention (n = 30)	Placebo und Lebensstil Intervention (n = 35)	Hormonelle und metabolische Parameter	12 Wochen

5. Kaur et al. (2022)	Frauen mit PCOS (n = 175) Diagnose nach RK; Alter= 18-40 Jahre; BMI= n.d.	Multistamm- Probiotikum in Kombination mit Ernährungs- und Lebensstil- änderungen	Placebo in Kombination mit Ernährungs- und Lebensstil- änderungen	Hormonelle und metabolische Parameter	24 Wochen
6. Nasir et al. (2018)	Frauen mit PCOS (n= 60) Diagnose nach RK; Alter= 18-40 Jahre; BMI= n.d.	Synbiotika Supplemen- tierung	Placebo	Hormoneller Status, Biomarker für Entzündungen und oxidativen Stress	12 Wochen

Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index; RK = Rotterdamer-Kriterien; n.d.= nicht definiert

3.2 Auswirkungen auf Parameter in Bezug auf eine Hyperandrogenämie

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein besonderes Augenmerk auf die Studienergebnisse in Bezug auf Hormon- und Sexualhormonprofile und Hirsutismus gelegt. Zu diesem Zweck werden die folgenden Parameter in Bezug auf Hyperandrogenämie ausgewählt: Gesamttestosteronspiegel, Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG), Freien-Androgen-Index (FAI), luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), LH: FSH-Quotient und Hirsutismus anhand des modifizierten Ferriman-Gallway-Schemas (mFG). Folglich werden die Auswirkungen der Studieninterventionen auf diese Werte inklusive der p-Werte aufgezeigt – beginnend mit Studie 1, dann Studie 2, und so weiter bis Studie 6. In allen Arbeiten gilt ein p-Wert kleiner als 0,05 als statistisch signifikant. Im Anschluss wird die jeweilige Zunahme, Abnahme oder Gleichhaltung dieser Werte, in Bezug auf die Ausgangswerte der Studienpopulationen und die Pathophysiologie des PCOS als positive, negative oder neutrale Wirkung eingestuft.

In der 2019 veröffentlichten Studie von Ostadmohammadi et al. wurde in der Interventionsgruppe ein statistisch signifikanter Rückgang des Gesamttestosterons ($P < 0,001$) und des Hirsutismus ($P < 0,001$), aber kein Effekt auf den SHBG-Spiegel beobachtet (Ostadmohammadi et al., 2019). Die zweite Studie von Esmaeilinezhad et al. berichtet, dass der Gesamttestosteronspiegel in beiden mikrobiologischen Interventionsgruppen (SGS und SG) signifikant abnahm ($p < 0,05$), was einer positiven Wirkung in Bezug auf die Krankheit entspricht. In den Kontrollgruppen stieg wiederum

dieser Wert signifikant an ($p < 0,05$). Hinsichtlich der LH- und FSH-Werte wurden keine Veränderungen festgestellt. (Esmailinezhad et al., 2019) Ähnlich wie in Studie 1 zeigten die Ergebnisse von Jamilian et al. eine statistisch bedeutsame Abnahme des Gesamttestosterons ($P = 0,03$) und des mFG-Wertes ($P = 0,008$) in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SHBG-Werte blieben unverändert. (Jamilian et al., 2018) In der Studie von Chudzicka-Strugala et al. wurden alle für diese Arbeit relevanten Parameter untersucht. Für sämtliche Werte konnte ein Einfluss bei der Interventionsgruppe nachgewiesen werden. Als statistisch signifikant gilt nur der Wert des Gesamttestosteronspiegels bei Frauen in der Synbiotikagruppe im Vergleich zu Placebo ($P = 0,008$), der sich senkte. (Chudzicka-Strugała et al., 2021) Was die Ergebnisse der 5. Studie, von Kaur et al. betrifft, so wurde hier sowohl in der PP- (Per protokol) als auch in der ITT- (Intention to treat) Analyse eine signifikante Verringerung des Gesamttestosteronspiegels festgestellt. Dies betrifft den Blutwert der Interventionsgruppe, im Vergleich zum Ausgangswert, bis zum Ende der Behandlung (PP: 1,72, $p = 0,003$; ITT: 1,82, $p = 0,001$) und im Vergleich zur Kontrolle (PP: 1,31, $p = 0,043$; ITT: 1,54, $p = 0,044$). Das Probiotikum wirkte sich ebenfalls auf das LH: FSH- Verhältnis signifikant positiv aus. Die Werte des Hirsutismus nahmen sowohl in der Interventions- wie auch in der Kontrollgruppe signifikant ab. Allerdings gilt der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht als statistisch signifikant. (Kaur et al., 2022) Zuletzt wurde bei der Studie von Nasir et al. nach Gabe des Synbiotikums ein signifikanter Anstieg des SHBG im Serum der Synbiotikagruppe im Vergleich zu Placebo ($p = 0,01$) festgestellt. Zudem kam es bei der Synbiotikagruppe - im Vergleich zu Placebo - in Bezug auf die Ausgangswerte zu einer signifikanten Senkung der mFG-Werte (Synbiotika: $- 1,3 \pm 2,5$; Placebo: $- 0,1 \pm 0,5$, $p = 0,01$) und des FAI (Synbiotika: $- 0,12 \pm 0,29$; Placebo: $- 0,01 \pm 0,08$, $p = 0,01$). (Nasri et al., 2018)

Folglich werden die jeweils festgestellten Auswirkungen nach Parameter für alle Studien zusammengefasst. Bei allen Studien wurde eine Abnahme des Gesamttestosterons im Serum nachgewiesen, dabei handelt es sich bei fünf dieser sechs Ergebnisse um einen statistisch signifikanten Wert-Rückgang. Diese stellen eine positive Wirkung in Bezug auf die Pathophysiologie des PCOS dar. Was das SHBG betrifft, so zeigten zwei der vier Studien, die diesen Wert untersuchten, keine deutlichen Veränderungen. In den anderen beiden Studien stieg der SHBG-Wert jedoch an - einmal mit statistischer Signifikanz -, was mit einer positiven Wirkung verbunden ist. Ein höherer SHBG-Wert bedeutet, dass mehr Testosteron in gebundener und damit weniger in frei verfügbarer Form vorhanden ist. Dies spricht für die Verbesserung des FAI. Dieser Parameter wurde in einer Studie ermittelt und sowohl vor als auch nach der Intervention erfasst. Dabei wurde eine statistisch signifikante Abnahme des FAI festgestellt, was einer positiven Wirkung gleichzusetzen ist. Obwohl dieser Wert in den anderen Studien nicht bestimmt wurde, kann anhand der Ergebnisse der Gesamttestosteron- und SHBG-Werte in den Studien 1, 3 und 4 mit einer Verbesserung des freien Androgen-Gehaltes im Körper gerechnet werden. Die Auswirkung auf den

Spiegel des LH und des FSH wurde in zwei Studien untersucht. Hiervon zeigte sich nur in Studie 4 eine positive Veränderung dieser Parameter. In Studie 2 konnte keine Auswirkung festgestellt werden. Diese Ergebnisse entsprechen auch dem Verhältnis dieser beiden Hormone zueinander, messbar durch den LH: FSH-Quotient. Demnach wurde in Studie 4 ein positiver und in Studie 2 ein neutraler Effekt festgestellt. Studie 5 gab ebenfalls Aufschluss über die Wirkung auf den LH: FSH-Quotienten. Hierbei handelte es sich um eine positive Veränderung mit statistischer Signifikanz. Die Auswirkungen auf den Hirsutismus wurden in fünf Studien unter Verwendung des mFG-Schemas erfasst. Davon gelten vier der Ergebnisse als statistisch signifikante Verbesserungen. Die folgenden Tabellen dienen der visuellen Einordnung der Ergebnisse. Tabelle 7 bietet eine Übersicht der beschriebenen Ergebnisse mit der entsprechenden Bewertung. Die darauf folgende Tabelle stellt dar, ob die jeweilige Zunahme, Abnahme oder Gleichhaltung eines untersuchten Wertes bei der Interventionsgruppe, in Bezug auf die Ausgangswerte und die Pathophysiologie der Krankheit als positive-, negative- oder neutrale- Wirkung wahrzunehmen ist. Diese Klassifizierung entspricht keinem standardisierten Bewertungsschema, sondern wurde ausschließlich zum besseren Verständnis im Rahmen dieser Arbeit erstellt.

Tabelle 5 Übersicht der Studienergebnisse auf die ausgewählten biologischen und klinischen Parametern in Bezug auf eine Hyperandrogenämie.

Studie	Gesamttestosteron	SHBG	FAI	LH	FSH	LH: FSH-Quotient	Hirsutismus (mFG)
1	*	=					*
2a	*			=	=	=	
2b	*			=	=	=	
3	*	=					*
4	*						
5	*					*	*
6		*	*				*

Legende:

Positive Wirkung = Neutrale Wirkung * Statistisch-signifikant
 Negative Wirkung Nicht untersucht Nicht untersucht, anhand anderer Werte* bestimmbar

Abkürzungen: SHBG = Sexualhormon-bindenes Globulin; mFG = modifizierte Ferriman-Gallway-Score;

LH = luteinisierendes Hormon; FSH = follikelstimulierendes Hormon; FAI = Freier-Androgen-Index

Studien: 1: (Ostadmohammadi et al., 2019), 2a: Synbiotisches Getränk (Esmaeilnezhad et al., 2019), 2b: Synbiotika-Granatapfelsaft (Esmaeilnezhad et al., 2019), 3:(Jamilian et al., 2018), 4: (Chudzicka-Strugała et al., 2021), 5: (Kaur et al., 2022), 6: (Nasri et al., 2018)

* SHBG und Gesamttestosteron

Tabelle 6 Schema zur Bewertung der untersuchten Studienergebnisse im Rahmen dieser Abschlussarbeit.

Effekt	Gesamt-Testosteron	SHBG	FAI	LH	FSH	LH: FSH-Quotient	Hirsutismus (mFG)
Positiv (+)	↓	↑	↓	↓	↑	LH ↓: FSH =/↑	↓
Negativ (-)	↑	↓	↑	↑	↓	LH ↑: FSH =/↓	↑
Neutral (=)	Keine eindeutige Veränderung der Parameter						

Legende: ↑ gestiegen; ↓ gesunken; = konstant

Abkürzungen: SHBG = Sexualhormon-bindenes Globulin; mFG = modifizierte Ferriman-Gallway-Score; LH = luteinisierendes Hormon; FSH = follikelstimulierendes Hormon; FAI = Freier-Androgen-Index

3.3 Studien-Interventionen im Vergleich

Im Folgenden werden die jeweiligen Studieninterventionen näher dargelegt, um mögliche Zusammenhänge mit den Ergebnissen herzustellen und diese bei der Diskussion kritisch hinterfragen zu können. Im Mittelpunkt aller Studien steht die Verabreichung eines mikrobiologischen Präparats, in Form eines Probiotikums oder Synbiotikums. In Bezug auf den Inhalt, die Form, Einnahmehäufigkeit und -dauer der Interventionen, lassen sich verschiedene Ähnlichkeiten und Unterschiede feststellen. Was die Verabreichung von Probiotika und Synbiotika anbelangt, so wird in 50 % der Studien ein Probiotikum verabreicht, während der verbleibende Anteil die Verabreichung eines Synbiotikums beinhaltet. Lediglich in der Studie von Nasir et al. – Studie Nummer 6 - findet die alleinige Gabe eines Synbiotikums statt. Ansonsten werden die mikrobiologischen Präparate mit der Gabe anderer Mikronährstoffe, Flüssigkeiten oder dem Einsatz von Lebensstilinterventionen ergänzt. Bei den Studien 1 und 3 wird ein Probiotikum zusammen - mit Vitamin D oder Selen - verabreicht. In Studie 2 wird der Studienpopulation Granatapfelsaft zusammen mit einer der beiden synbiotischen Interventionen gegeben. Studie 4 kombiniert die Einnahme von Synbiotika mit einer Lebensstilintervention. Studie 5 ergänzt die Probiotika durch eine Ernährungs- und Lebensstilintervention.

Was die Form und Häufigkeit der Einnahme der mikrobiologischen Intervention betrifft, so wird der Wirkstoff in allen Studien - außer der zweiten - in Form von Kapseln für den täglichen Konsum verordnet. Bei der Ausnahme wird die Intervention in Form eines wöchentlichen Getränks für die Studienpopulation bereitgestellt. Die tägliche Dosis ist hierbei nicht angegeben.

Der Inhalt der mikrobiologischen Studieninterventionen wurde von allen Studien bekannt gegeben. Die probiotischen Stämme mit Namen und Angabe der Dosierung in KbE (koloniebildende Einheiten). Zum Beispiel: „Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus reuteri and Lactobacillus fermentum (jeweils 2×10^9 KbE/g)“ (siehe Tabelle 7: Studie 1 - Inhalt der Intervention). Angaben zu den Präbiotika beinhalten ebenfalls den Namen dieser und einheitliche Angaben zur zugeführten Menge. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Gesamtgehalt pro Kapsel oder Getränk angegeben, um einen genaueren Vergleich zu ermöglichen. Von besonderer Bedeutung ist schließlich der Inhalt der mikrobiologischen Interventionen. Alle Präparate bestanden aus einer Kombination von drei bis maximal sechs verschiedenen probiotischen Stämmen. Was die Auswahl dieser Bakterienstämme betrifft, so stellt Studie 2 erneut die Ausnahme. Hier setzte sich die Intervention aus Bakterien der Familie „Lactobacillus“ und „Bacillus“ zusammen. Alle anderen Interventionen enthielten eine Kombination der Bakterienstämme "Lactobacillus" und "Bifidobacterium". Eine synergetische Wirkung der Probiotika wurde in den Studien 2, 4 und 6 durch die ergänzende Verabreichung eines Präbiotikums herbeigeführt. Alle drei synbiotischen Präparate beinhalteten Inulin, wobei in Studie 4 zusätzlich Fructo-Oligosaccharide eingesetzt worden sind.

Folgende Tabelle hilft der visuellen Einordnung der bereits genannten Fakten. Die erste Spalte bezieht sich auf die jeweilige Studie, welche Intervention dann in Spalte 2 genannt wird. Die weiteren zwei Spalten enthalten genauere Informationen zur Form, Häufigkeit, Dauer und Inhalt der jeweiligen Intervention.

Tabelle 7 Visueller Vergleich der Studieninterventionen in Bezug auf die Form, Häufigkeit und Dauer der Einnahme sowie des Inhalts.

Studie	Intervention	Form/ Häufigkeit/ Dauer	Inhalt der Intervention (Probiotikum/Synbiotikum)
1	Vitamin D und Probiotika Co-Supplementierung	Kapsel/ Probiotika = 1 x täglich; Vitamin D = 1 x jede 2 Wochen/ 12 Wochen	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus reuteri and Lactobacillus fermentum (jeweils 2×10^9 KbE/g) → Gesamt: 8×10^9 KbE/Kapsel Plus 50,000 IE (Internationale Einheiten) Vitamin D
2a	Synbiotisches Getränk (SG)	Getränk/ 2 Liter pro Woche/ 8 Wochen	Lactobacillus rhamnosus GG, Bacillus koagolans und indicous mit der höchsten Überlebensrate in Granatapfelsaft wurden ausgewählt. Jedem Liter Getränk wurden 1×10^8 KbE/ml jeder ausgewählten Bakterie plus 20 g Inulin zugesetzt.

			<p>→ pro Liter: 6×10^8 KbE + 20 g Inulin</p> <p>→ wöchentlich: 12×10^8 KbE + 40 g Inulin</p> <p>→ Tagesdurchschnitt: $1,72 \times 10^8$ KbE/Tag + 2,86 g Inulin</p>
2b	Synbiotika-Granatapfel-Saft (SGS)	Getränk/ 2 Liter pro Woche/ 8 Wochen	<p>Lactobacillus rhamnosus GG, Bacillus koagolans und indicous mit der höchsten Überlebensrate in Granatapfelsaft wurden ausgewählt. Jedem Liter Granatapfelsaft wurden 10^8 KbE/ml jeder ausgewählten Bakterie plus 20 g Inulin zugesetzt.</p> <p>→ pro Liter: 6×10^8 KbE + 20 g Inulin</p> <p>→ wöchentlich: 12×10^8 KbE + 40 g Inulin</p> <p>→ Tagesdurchschnitt: $1,72 \times 10^8$ KbE/Tag + 2,86 g Inulin</p>
3	Probiotika und Selen Co-Supplementierung	Kapsel/ Täglich/ 12 Wochen	<p>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus fermentum und Bifidobacterium bifidum (je 2×10^9 KbE/g) plus 200 µg/Tag Selen</p> <p>→ Gesamt: 8×10^9 KbE/Kapsel (Probiotikum) plus 200 µg/Tag (Selen)</p>
4	Synbiotika und Lebensstil Intervention	Kapsel/ 4 x täglich/ 12 Wochen	<p>Jeweils 2 Stämme von Bifidobacterium lactis (W51 und W52), Lactobacillus acidophilus (W22), Lactobacillus paracasei (W20), Lactobacillus plantarum (W21), Lactobacillus salivarius (W24), und Lactobacillus lactis (W19) sowie die Präbiotika Fructooligosaccharide und Inulin</p> <p>→ Gesamt: 8×10^8 KbE plus 9,6 g fructo-Oligosaccharid und 110,4 g Inulin am Tag bzw. pro 4 Kapseln</p>
5	Multistamm-Probiotikum in Kombination mit Ernährungs- und Lebensstil-änderungen	Kapsel/ Woche 1-12 = 1 x täglich; Woche 13-24 = 2 x täglich/ insgesamt 24 Wochen	<p>Jeweils Lactobacillus acidophilus UBLA-34 (2×10^9 KbE) L. rhamnosus UBLR-58 (2×10^9 KbE), L. reuteri UBLRu-87 (2×10^9 KbE), L. plantarum UBLP-40 (1×10^9 KbE), L. casei UBLC-42 (1×10^9 KbE), L. fermentum UBLF-31 (1×10^9 KbE), Bifidobacterium bifidum UBBB-55 (1×10^9 KbE), und Fructo-Oligosaccharid (100 mg) [Charge Nummer: UBL/SAM/16/06/033].</p>

			→ Gesamt: 9×10^9 KbE/Kapsel plus 100 mg Fructo-Oligosaccharid
6	Synbiotika	Kapsel/ 1 x täglich/ 12 Wochen/	Jeweils Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei und Bifidobacterium bifidum (jeweils 2×10^9 KbE/g) plus 0,8 g Inulin → Gesamt: 6×10^9 KbE/Kapsel (Probiotikum) plus 0,8 g Inulin

Abkürzungen: KbE = Kolonien bildende Einheiten

Studien: 1: (Ostadmohammadi et al., 2019), 2a: Synbiotisches Getränk (Esmaeilinezhad et al., 2019), 2b: Synbiotika-Granatapfelsaft (Esmaeilinezhad et al., 2019), 3:(Jamilian et al., 2018), 4: (Chudzicka-Strugała et al., 2021), 5: (Kaur et al., 2022), 6: (Nasri et al., 2018)

4. Diskussion

In diesem Abschnitt erfolgt die kritische Auseinandersetzung mit der Methode und den Ergebnissen dieser Arbeit. In Bezug auf die Methode werden einzelne Schritte der Durchführung erörtert sowie Einschränkungen, die die Ergebnisse beeinflussen, hervorgehoben. Die Diskussion der Ergebnisse umfasst in erster Linie die Auswirkungen der Studieneingriffe auf die untersuchten Parameter in Bezug auf eine Hyperandrogenämie. Hier werden mögliche Erklärungen auf der Grundlage des aktuellen Forschungsstandes besprochen, sowie Schlussfolgerungen anhand einer ergänzenden Auseinandersetzung mit Merkmalen der Studieninterventionen gezogen.

4.1 Methodendiskussion

Die in dieser Arbeit vorgenommene systematische Literaturrecherche umfasste die quantitative Auswertung von randomisierten kontrollierten Studien aus der Datenbank "PubMed", in denen eine Supplementierung mit Probiotika oder Synbiotika bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom im Hinblick auf relevante Parameter der Hyperandrogenämie untersucht worden sind. Dabei lag der Fokus auf der Darstellung und dem Vergleich bestimmter Untersuchungsergebnisse sowie der angewandten Interventionen. Die genaue Durchführung der Methode, einschließlich der Gründe für den Ein- und Ausschluss bestimmter Studien, wurden bereits detailliert und mit Begründung dargestellt (Siehe Punkt 3 und 3.1). Um diese Transparenz fortzusetzen, wird im folgenden Abschnitt auf Merkmale der Methode hingewiesen, mit denen Einschränkungen verbunden sind und die sich auf die Schlussfolgerungen dieser Arbeit auswirken.

Das angewandte Rechercheprinzip setzte sich hauptsächlich aus spezifischen Suchkomponenten zusammen. Diese dienen der gezielten Suche gewünschter Studien. So entspricht die verwendete

Datenbank dem übergeordneten medizinischen Fachgebiet. Darüber hinaus dienen die spezifischen Suchbegriffe "pcos" und "probiotics" in Verbindung mit dem Booleschen Operator "AND" sowie ein Suchfilter "randomized controlled trial" bezogen auf den Studientyp dem zielgerichteten Zugriff auf Studien. Grund für die Auswahl der Suchbegriffe und den Operator war die Wichtigkeit dieser in Bezug auf die Forschungsfrage. Einerseits die Krankheit selbst und andererseits die Untersuchung der Einnahme von Probiotika und Synbiotika in Bezug auf dieses Syndrom. Da Synbiotika teils aus Probiotika bestehen, wurde keine weitere Spezifikation vorgenommen. Da die Verwendung spezifischer Suchkomponenten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, dass wichtige Treffer übersehen werden, wurde bei der Auswahl der Schlagworte und der Anwendung von Filtern eher ein sensitives Suchprinzip verfolgt. Abgesehen von den übergeordneten und allgemeinen Angaben zur Krankheit im Zusammenhang mit Probiotika und der Art der Studie wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen, um umfassend zu suchen und möglichst viele relevante Treffer innerhalb der Datenbank zu finden. Die Suche in nur einer Datenbank stellt eine Einschränkung dar, da sie andere vergleichbare Studien von vornherein ausschließt. Dies wirkt sich auf die Schlussfolgerungen dieser Arbeit insofern aus, als dass sie sich nur auf einen Teil der allgemein existierenden Studien beziehen, nämlich auf diejenigen, die in PubMed identifiziert werden können. Bei der Auswertung der Volltexte wurden zudem nur die frei zugänglichen Publikationen berücksichtigt (siehe Punkt 3.2). Dies führte zum Ausschluss von 14,3% (n = 2) der für die Auswertung herangezogenen Volltexte (n (gesamt) = 14) und stellt ein Auswahlbias dar.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Parameter in Bezug auf die Hyperandrogenämie

Entsprechend der Forschungsfrage und dem Hauptziel dieser Übersichtsarbeit wurden die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zu den Auswirkungen einer Supplementierung von Probiotika oder Synbiotika auf das Gesamttestosteron, das SHBG, den FAI, das LH, FSH, LH: FSH-Verhältnis und den Hirsutismus bei Frauen mit PCOS verglichen und zusammengefasst. So wurden im Voraus keine spezifischen Erwartungen für jeden untersuchten Parameter festgelegt, was diese Ergebnisse angeht. Allerdings bestand in Anlehnung an die DOGMA-Theorie die Erwartung eines Hinweises auf eine Veränderung der Produktion der Sexualhormone - durch die Abnahme oder Zunahme bestimmter Blutparameter – in der Interventionsgruppe. Gemäß den Schlussfolgerungen der im März 2023 veröffentlichten Übersichtsarbeit von Liu et. al. wurde eine positive Veränderung des Serum-Gesamttestosterons in den Interventionsgruppen vorgesehen. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien spiegeln durch die Abnahme und Zunahme bestimmter Blutwerte, sowohl eine Veränderung der Geschlechtshormone bei den PCOS-Patientinnen als auch eine positive Wirkung auf das Serum-Gesamttestosteron bei allen Interventionsgruppen wider. Somit sind beide der Erwartungen erfüllt.

Die Abnahme des Gesamttestosterons im Blut der Patientinnen, spiegelt die Senkung der Körperandrogene und somit eine Verbesserung des PCOS-Krankheitsmerkmal der Hyperandrogenämie. Dies geht ebenfalls mit einer Verbesserung klinischer Erscheinungsformen wie den Hirsutismus einher. Die Ausprägung dieser Androgenisierungserscheinung hat sich bei allen Interventionsgruppen verbessert. Da der Hirsutismus für die betroffenen Frauen eine psychische Last darstellen kann, spricht diese Auswirkung auch für eine positive Beeinflussung der psychischen Gesundheit und des allgemeinen Wohlbefindens. Je geringer die Ausprägung ist, desto weniger müssen auch weitere Behandlungsmethoden wie das Epilieren, welche Zeit und Kosten in Anspruch nehmen, zum Einsatz kommen. Im Gegensatz dazu ist die Einnahme von Probiotika- oder Synbiotika-Präparate mit deutlich geringeren Kosten und Zeit verbunden. Zudem bewirken sie keinerlei Schmerz und können sogar, alternativ zur Supplementierung, durch probiotische und präbiotische Lebensmittel als Mahlzeitkomponente eingenommen werden.

Da das Gesamttestosteron als Wert von anderen biologischen Parametern abhängig ist, spricht die positive Veränderung dieses Wertes ebenfalls für eine Verbesserung anderer Parameter. Dazu zählt zum Beispiel der FAI. Durch Abnahme des Gesamttestosterons und Halten des SHBG-Wertes ist im Verhältnis auch weniger Testosteron in freier Form vorhanden. In Bezug auf das LH und FSH, sowie das Verhältnis dieser beiden Hormone zueinander zeigen die Studien keine einheitlichen Ergebnisse. Da diese Hormone bei der Produktion und weitere Verstoffwechslung von Testosteron in den Eierstöcken zuständig sind, stellt die signifikante Verbesserung dieser Werte bei einigen Studien eine mögliche Erklärung des ebenfalls verbesserten Gesamttestosteron Wert im Serum da.

Die Ergebnisse dieser randomisierten kontrollierten Studien und deren Vergleich geben einen einheitlichen Aufschluss der positiven Wirkung einer Supplementierung mit Probiotika oder Synbiotika, auf den Gesamttestosteron im Serum und den Hirsutismus bei Patientinnen mit PCOS. Auch in Bezug auf die anderen untersuchten biologischen Parameter, sind ausschließlich positive oder neutrale Wirkungen feststellbar. Da die durchgeführten Interventionen nicht identisch waren, ist der genauere Vergleich dieser zur Erkennung möglicher Einflussmerkmale auf die erzielten Parameter sinnvoll.

4.2.2 Mikrobiologische Interventionen

In Anlehnung an die hervorgehobenen Merkmale der Interventionen (siehe Punkt 3.3) werden diese zunächst kritisch betrachtet. So sollen grundlegende Gemeinsamkeiten und Unterschiede diskutiert und ihre Relevanz zur Interpretation der Auswirkungen auf die biologischen Parameter und den Hirsutismus verdeutlicht werden. Die eingeschlossenen Studieninterventionen unterscheiden sich grundsätzlich in mindestens einem Aspekt voneinander. Dies betrifft zum einen die Unterschiede in der Form, dem Inhalt sowie der Dauer und Häufigkeit der Einnahme der Probiotika oder Synbiotika.

Zum anderen wird in einigen Studien die mikrobiologische Intervention, zum Beispiel von Lebensstiländerungen oder die Supplementierung einer weiteren aktiven Substanz ergänzt. Jede dieser Variationen stellt einen möglichen Einfluss auf die Auswirkungen der mikrobiologischen Intervention, in Bezug auf die Darmflora und die untersuchten Parameter dar. Die Bewertung und Interpretation der Auswirkungen auf die ausgewählten Parameter sollen daher, unter Berücksichtigung dieser Merkmale stattfinden.

Die grundlegende Gemeinsamkeit aller Studieninterventionen ist die Verabreichung eines mikrobiologischen Präparats in Form eines Probiotikums oder Synbiotikums. Weitere Gemeinsamkeiten lassen sich in Bezug auf die Form, die Einnahmehäufigkeit und -dauer der Präparate feststellen. So wurde die aktive Substanz überwiegend in Form einer Kapsel zur Verfügung gestellt, die einmal täglich über einen Zeitraum von zwölf Wochen eingenommen werden sollte. Dies trifft auf die Studien 1, 3, 4 und 6 zu, wobei in Studie 4 die Häufigkeit der Einnahme viermal täglich statt einmal täglich erfolgte. Die Gesamtdosis liegt über den Tag gesehen allerdings auch hier zwischen 6 und 8×10^9 KBE. Die Auswirkungen dieser Interventionen auf die untersuchten Parameter können also unter Berücksichtigung dieser Gemeinsamkeiten in Beziehung gesetzt werden. Was die Ergebnisse betrifft, so zeigen sich bei allen dieser Studien positive Auswirkungen auf das Gesamttestosteron (3/4 mit statistischer Signifikanz) und den Hirsutismus (4/4 mit statistischer Signifikanz). Dies spricht für einen positiven Einfluss der Interventionen auf die untersuchten Parameter. Auch die Ausblicke zum LH, FSH und LH: FSH-Verhältnis wie auch dem FAI mit positiver Auswirkung. Zu beachten sind die Ergebnisse des SHBG, welche bei Studie 1 und 3 als neutral und bei 4 und 6 als positiv mit teils statistisch signifikanter Wirkung bewertet wurden. Weshalb sich die Auswirkungen der Interventionen bei den Ergebnissen dieses Blut-Parameters spalten, kann nicht eindeutig erklärt werden. Es ist jedoch auffällig, dass es sich bei den Studien 1 und 3 um die Gabe von Probiotika und bei Studien 4 und 6 von Synbiotika handelte. Dadurch liegt die Vermutung nahe, dass eine Synbiotika-Gabe im Vergleich zu Probiotika, effizienter zur positiven Beeinflussung des SHBG-Wertes ist.

Die Studien 2 und 5 stellen einige Ausnahmen dar, auf die zunächst näher eingegangen wird. Merkmale, die stark von den anderen vier Studien abweichen, werden im folgenden Abschnitt als "Unterschiede" bezeichnet. In Studie 5 lässt sich lediglich in Bezug auf die Häufigkeit und Dauer der Intervention ein Unterschied identifizieren. Die Studie lief über einen Zeitraum von 24 Wochen. Dabei wurde für die ersten zwölf Wochen die Einnahme von einer Kapsel pro Tag (je 9×10^9 KBE) verordnet. Ab der 13. Woche lag die tägliche Dosis bei zwei Kapseln mit je 9×10^9 KBE. Wenn man die Auswirkungen dieser Intervention auf die untersuchten Parameter betrachtet, wird deutlich, dass alle eine positive Wirkung mit statistischer Signifikanz darstellen. Dies ist unter den untersuchten Studien einzigartig. Auch hier kann keine eindeutige Aussage getroffen werden, ob die längere Laufzeit der Studie und die erhöhte Dosis der ausschlaggebende oder unterstützende Faktor war.

Dennoch kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass sich eine mikrobiologische Intervention unter diesen Umständen positiv auf das Gesamttestosteron, den LH:FSH-Verhältnis und den Hirsutismus von Frauen mit PCOS auswirkt.

Die Studie 2 zeigt die meisten Abweichungen gegenüber den anderen Studieninterventionen. Dies betrifft alle untersuchten Aspekte bzw. die Form, Einnahmehäufigkeit und -dauer, wie auch den Inhalt der mikrobiologischen Intervention. Die Verabreichung fand in Form eines Getränks für einen Zeitraum von acht Wochen statt. Hierbei war ausschließlich die Dosis pro Liter synbiotisches Getränk von 6×10^8 KbE inklusive 20 g Inulin angegeben. Mit einer vorgesehenen wöchentlichen Einnahme von zwei Litern, liegt der Tagesdurchschnitt bei $1,72 \times 10^8$ KbE plus 2,86 g Inulin. Dies beträgt deutlich weniger als im Vergleich zu den anderen Studieninterventionen. Was den Inhalt betrifft, so weicht dieses mikrobiologische Präparat ebenfalls von den anderen ab. Ob und inwiefern diese Unterschiede, wie auch welches dieser mehr oder weniger einen Einfluss auf den untersuchten Parametern in Bezug auf eine Hyperandrogenämie hatte, kann nicht eindeutig benannt werden. Auffällig ist, dass sich das Gesamttestosteron auch signifikant verbessert hat. Jedoch blieben die Werte des LH, FSH sowie LH:FSH-Verhältnis unverändert.

5. Fazit

Das polyzystische Ovarialsyndrom ist eine weit verbreitete hormonelle Störung, die vor allem Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Die heterogene Pathophysiologie fördert eine multimodale und individuell abgestimmte Therapie, passend zu den Symptomen, den bestehenden Krankheitsmerkmalen und Bedürfnissen der betroffenen Patientin. Neben der Förderung eines gesunden Lebensstils wird je nach Einzelfall eine medikamentöse Therapie zur Bekämpfung der wesentlichen Krankheitsmerkmale – Hyperandrogenämie, Oligo- oder Anovulation und polyzystische Ovarien – eingesetzt. So sollen Symptome wie Menstruationsstörungen oder Androgenisierungserscheinungen abgemildert werden. Dies ist jedoch keine Option für Frauen mit Kinderwunsch und für Patientinnen, die aus anderen persönlichen Gründen auf hormonelle Verhütungsmittel oder die dauerhafte Einnahme solcher Präparate verzichten wollen. Außerdem wird damit nicht die Ursache der Krankheit selbst behandelt, sondern es werden lediglich die biochemischen und klinischen Erscheinungsformen gelindert. Es besteht ein Bedarf an neuen, individualisierten Behandlungsmöglichkeiten für Frauen mit PCOS. Einen möglichen therapeutischen Angriffspunkt stellt die bereits bekannte und bisher nur begrenzt untersuchte Wechselbeziehung zwischen dem Darmmikrobiom und dem Hormonstoffwechsel im Körper dar. Die Supplementierung von Probiotika wie auch Synbiotika kann zur Förderung und Wiederherstellung eines gesunden Gleichgewichts der Darmflora eingesetzt werden.

Die in dieser Arbeit untersuchten Studien geben Aufschluss über die Auswirkungen der Einnahme solcher mikrobiologischen Präparate bei Patientinnen mit PCOS. Die Studieninterventionen unterscheiden sich in mindestens einem Aspekt voneinander, weshalb ein Vergleich der Auswirkungen dieser nur begrenzt, unter Berücksichtigung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede, möglich ist. Zudem hängen die Zusammensetzung und das Gleichgewicht der Darmflora sowie der Hormonhaushalt von mehreren Faktoren ab. Daher sind die Ergebnisse der Studien nicht allein den mikrobiologischen Präparaten zuzuschreiben, sondern als eine Auswirkung im Gesamtbild zu betrachten. Ein positiver Einfluss auf das Gesamttestosteron im Serum und den Hirsutismus wurde bei allen Studien festgestellt. Davon galt die Abnahme des Gesamttestosteron in fünf der sechs und den Rückgang des Hirsutismus bei vier Studien, als statistisch signifikant. Dies spricht für den Einsatz einer Probiotika oder Synbiotika Supplementierung bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom, zur positiven Beeinflussung dieser beiden Parameter. Was die Werte des SHBG, FAI, LH, FSH und LH: FSH-Quotient betrifft, so weichen die Ergebnisse der Studien teils voneinander ab. Dabei ist die Betrachtung der Unterschiede zwischen den Interventionen, in Bezug auf die Art, den Inhalt sowie der Einnahmehäufigkeit und -dauer der aktiven Substanz sinnvoll, um zukünftige Therapiemöglichkeiten individuell unter Anpassungen dieser Merkmale zu gestalten. Die ausschließlich positiven Auswirkungen dieser Probiotika- oder Synbiotika Interventionen zeigen den Einfluss des Darmmikrobioms auf den weiblichen Hormonstoffwechsel. Dies verdeutlicht ebenfalls die Wichtigkeit der Erhaltung einer gesunden Darmflora.

Literaturverzeichnis

- Alesi, S., Ee, C., Moran, L. J., Rao, V., & Mousa, A. (2022). Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Advances in Nutrition*, 13(49), 1243–1266. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab141>
- Amedes Group. (2018, April). *Amedes-Group*. Abgerufen am 5. Mai 2023 von Hyperandrogenämie Patienteninformation: https://www.amedes-group.com/fileadmin/content/Service/Patientenflyer/509515_FL_Hyperandrogenaemie_180426.pdf
- Aswini, R., & Jayapalan, S. (2017). Modified Ferriman-Gallwey score in hirsutism and its association with metabolic syndrome. *International Journal of Trichology*, 9(1), 7–13. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_93_16
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*, 91(2), 456–488. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
- Batra, M., Bhatnager, R., Kumar, A., Suneja, P., & Dang, A. S. (2022). Interplay between PCOS and microbiome: The road less travelled. *American Journal of Reproductive Immunology* 88(2). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/aji.13580>
- Chudzicka-Strugała, I., Kubiak, A., Banaszewska, B., Zwodziak, B., Siakowska, M., Pawelczyk, L., & Duleba, A. J. (2021). Effects of Synbiotic Supplementation and Lifestyle Modifications on Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(9), 2566–2573. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab369>
- Esmailinezhad, Z., Babajafari, S., Sohrabi, Z., Eskandari, M. H., Amooee, S., & Barati-Boldaji, R. (2019). Effect of synbiotic pomegranate juice on glycemic, sex hormone profile and anthropometric indices in PCOS: A randomized, triple blind, controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(2), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.07.002>

- FETeV Redaktion. (2022, Mai 10). *Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention (FETeV)*. Abgerufen am 21. Juni 2023 von Intestinales Mikrobiom - ein Überblick: <https://fet-ev.eu/darm-mikrobiom/>
- Housman, E., & Reynolds, R. V. (2014). Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(5), 847.e1-847.e10. Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.007>
- Jamilian, M., Mansury, S., Bahmani, F., Heidar, Z., Amirani, E., & Asemi, Z. (2018). The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0457-1>
- Kaur, I., Suri, V., Sachdeva, N., Rana, S. V., Medhi, B., Sahni, N., Ahire, J., & Singh, A. (2022). Efficacy of multi-strain probiotic along with dietary and lifestyle modifications on polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *European Journal of Nutrition*, 61(8), 4145–4154. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02959-z>
- Kupatt, W. F. (2022, 25. Januar). *endokrinologikum-aescuLabor*. Abgerufen am 4. Juni 2023 von endokrinologikum aescuLabor Hamburg: <https://www.endokrinologikum-aesculabor.de/leistungsverzeichnis/hormone/parameter/freier-androgenindex.html>
- Liu, J., Liu, Y., & Li, X. (2023). Effects of intestinal flora on polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1151723>
- Makoschey, D. (2023, 31. März). *AWMF online: Portal der wissenschaftlichen Medizin*. Abgerufen am 5. Juni 2023 von Leitlinien-Details: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/089-004>
- Markowiak, P., & Ślizewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* (Vol. 9, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- Misso, M., Costello, M., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., & Norman, R. (2018). under section 14A of the National Health and Medical Research Council Act. *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, (2).

- MVZ für Laboratoriumsmedizin und Humangenetik GmbH. (2022, 18. Januar). *endokrinologikum aescuLabor*. Abgerufen am 21. Mai 2023 von Luteinisierendes Hormon: <https://www.endokrinologikum-aesculabor.de/impressum.html>
- Nasri, K., Jamilian, M., Rahmani, E., Bahmani, F., Tajabadi-Ebrahimi, M., & Asemi, Z. (2018). The effects of synbiotic supplementation on hormonal status, biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Endocrine Disorders*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0248-0>
- Ochoa, C., Vinceti Bosco, M. A., Reus, R., Salvador, Z., & Packan, R. (2020, 25. September). *PCO-Syndrom: Ursachen, Symptome und Behandlung*. Abgerufen am 5. Juni 2023 von inviTRA: <https://www.invitra.de/polyzystisches-ovariansyndrom/>
- Ostadmohammadi, V., Jamilian, M., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2019). Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0480-x>
- P. Trolice, M., Packan, R., & Salvador, Z. (2019, 27. August). *inviTRA*. (EUREKA FERTILITY S.L.) Abgerufen am 5. Juni 2023 von Männliche und weibliche Sexualhormone- welche Funktionen haben sie?: <https://www.invitra.de/sexualhormone/>
- Singh, S., Pal, N., Shubham, S., Sarma, D. K., Verma, V., Marotta, F., & Kumar, M. (2023). Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *FERTILITY AND STERILITY*. 81(1). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003>
- Tremellen, K., & Pearce, K. (2012). Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) - A novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical Hypotheses*, 79(1), 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.04.016>

Vinceti Bosco, M., Moliner, V., & Packan, R. (2020, 12. Juni). *Unterschiede zwischen polyzystischen Ovarien und PCO-Syndrom*. Abgerufen am 1. Juni 2023 von inviTRA: <https://www.invitra.de/was-sind-polyzystische-ovarien/>

Zhang, M., Hu, R., Huang, Y., Zhou, F., Li, F., Liu, Z., Geng, Y., Dong, H., Ma, W., Song, K., & Song, Y. (2022). Present and Future: Crosstalks Between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Metabolites Relating to Gut Microbiota. In *Frontiers in Endocrinology*, 13. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.933110>

Zhao, X., Jiang, Y., Xi, H., Chen, L., & Feng, X. (2020). Exploration of the Relationship between Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 80(2), 161–171. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/a-1081-2036>

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den _____

Anica Tengelmann