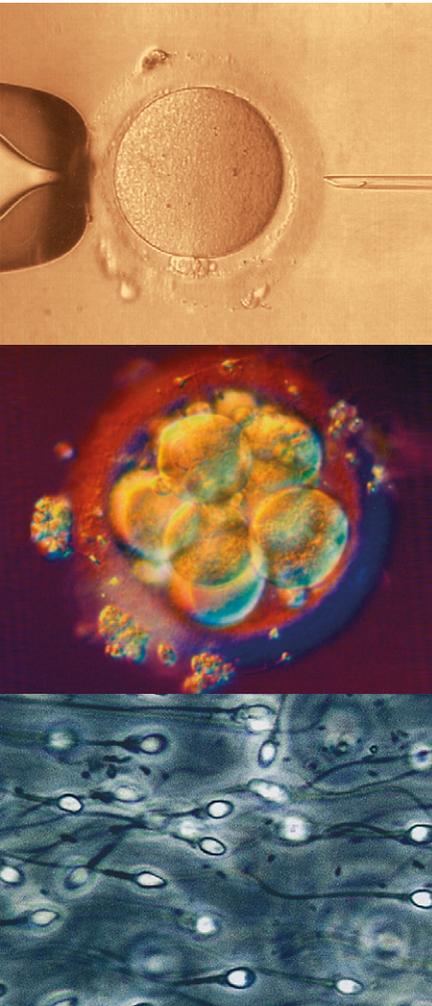


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



DFP/CME: Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz - ein Update. Teil 1: Hyperandrogenämische und hypothalamische Ovarialinsuffizienz

Mattle V, Wildt L

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2008; 5 (6), 335-341

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz – ein Update

Teil 1: Hyperandrogenämische und hypothalamische Ovarialinsuffizienz

V. Mattle, L. Wildt

PCO-Syndrom mit Hyperandrogenämie und stressbedingte Zyklusstörungen stellen die häufigsten endokrinen Funktionsstörungen der Frau im reproduktiven Alter dar. Sie können Ausdruck von tiefgreifenden metabolischen und selten auch organisch bedingten Störungen sein. Die Kenntnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie und die sich daraus ergebende rationale Diagnostik werden in diesem Beitrag dargestellt.

Schlüsselwörter: Polyzystische Ovarien, GnRH, Hyperandrogenämie, Oligomenorrhö, Amenorrhö, Copus luteum-Insuffizienz

Etiology, Diagnostics and Therapy of Ovarian Insufficiency – Update. Part 1: Hyperandrogenemia and Hypothalamic Ovarian Insufficiency. Polycystic ovarian syndrome with hyperandrogenemia and stress related ovarian failure represent the most frequent endocrine dysfunctions of women of reproductive age. Etiology of these disorders includes metabolic, functional, genetic or organic disturbances. The understanding of etiology and pathophysiology is required for diagnosis and adequate therapy. Our current knowledge is discussed in this article. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2008; 5 (6): 335–41.

Key words: polycystic ovaries, GnRH, hyperandrogenemia, oligomenorrhea, amenorrhea, corpus luteum insufficiency

Eine Ovarialinsuffizienz ist definiert als eine Störung der Ovarialfunktion, die mit einer gestörten Eizellreifung und mit endokrinen Dysfunktionen verbunden ist. Sie geht häufig mit Störungen des Blutungsrythmus im Sinne einer Oligo- bzw. Amenorrhö einher. Unabhängig von der Ursache stellt die Ovarialinsuffizienz ein pathophysiologisches Kontinuum dar, welches sich von der Corpus luteum-Insuffizienz über den anovulatorischen Zyklus bis hin zur Amenorrhö erstreckt. Die Corpus luteum-Insuffizienz stellt die leichteste Form der Ovarialfunktionsstörung dar. Sie ist charakterisiert durch eine verminderte Produktion von Progesteron durch das Corpus luteum und eine oft gegenüber der Norm verkürzte Corpus luteum-Phase.

Der anovulatorische Zyklus ist durch einen verzögerten oder ausbleibenden Anstieg der Östradiolserumkonzentrationen als Ausdruck einer gestörten Follikelreifung gekennzeichnet. Die Blutungsabstände können dabei normal oder im Sinne einer Oligomenorrhö verlängert sein. Das vollständige Ausbleiben der Follikelreifung führt schließlich zur Oligomenorrhö mit fließendem Übergang zur Amenorrhö.

Corpus luteum-Insuffizienz, anovulatorischer Zyklus, Oligo- und Amenorrhö sind demnach Symptome einer Ovarialinsuffizienz, deren Ursache eine differentialdiagnostische Abklärung erforderlich macht. Hinsichtlich der Ursachen lassen sich die hyperandrogenämische, die hypothalamische, die hyperprolaktinämische und die primäre Ovarialinsuffizienz unterscheiden. Zunächst sollen die Ätiologie, Pathogenese und Therapie dieser verschiedenen Formen der Ovarialinsuffizienz dargestellt werden. Darauf aufbauend wird im 2. Teil dieser Übersichten eine Zusammenfassung der sinnvollen Laboratoriumsuntersuchungen sowie ein Algorithmus zur Differentialdiagnose vorgestellt werden.

Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz

Die Hyperandrogenämie stellt die häufigste Ursache einer Ovarialinsuffizienz dar und ist gekennzeichnet durch erhöhte Plasmaandrogenspiegel. Die Verfeinerung der ultrasonographischen Untersuchungsverfahren hat gezeigt, dass Patientinnen mit Hyperandrogenämie nahezu immer polyzystische (genauer: polyfol-

likuläre) Veränderung der Ovarien aufweisen.

Im Gegensatz zu anderen Formen der Ovarialinsuffizienz verläuft die Hyperandrogenämie progredient.

Ätiologie und Pathogenese

Das von Yen sowie Hammerstein und Mitarbeitern vorgeschlagene Modell der Ätiologie und Pathogenese der Hyperandrogenämie hat sich als sehr nützlich erwiesen [1, 2].

Nach diesem Modell führt die Erhöhung der Androgenspiegel im Plasma – unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache – über nicht weiter bekannte Mechanismen zu einer Steigerung der LH-Sekretion durch die Hypophyse und zu einer Bremsung der FSH-Freisetzung, woraus eine Verschiebung des Verhältnisses von LH zu FSH zuungunsten des FSH resultiert. Die erhöhten LH-Spiegel stimulieren wiederum die Androgenproduktion durch die ovariellen Thekazellen (Abb. 1).

Durch den relativen FSH-Mangel können die Androgene intraovariell nicht aromatisiert werden. Sie gehen daher in das Blut und den Follikel über und führen zum Anstieg der zir-

Eingegangen: 16.09.2008; akzeptiert nach Revision: 24.09.2008.

Aus der Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Department für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Verena Mattle, Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: verena.mattle@i-med.ac.at

Zum Ausschluss eines heterozygoten Adrenogenitalen Syndroms als Ursache der Hyperandrogenämie wird ein ACTH-Test durchgeführt, der bei entsprechendem Verdacht durch molekulargenetische Untersuchungen ergänzt werden muss [6].

Bei Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests weist ein hoher Prozentsatz junger, auch nicht-adiptöser Patientinnen eine Insulinresistenz auf. Diese kann auch durch die Bestimmung der Nüchternwerte von Insulin (Grenzwert 15 µU/ml) und Glukose sowie durch die Errechnung des HOMA-Index (Nüchtern-Insulin [µU/ml] × Nüchtern-Blutzucker [mg/dl] / 405) erfasst werden, wobei sich im positiven Fall weitere Untersuchungen zum Ausschluss eines Metabolischen Syndroms anschließen sollten. Der pathogenetische Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Hyperandrogenämie ist nicht völlig geklärt [9]. Diskutiert wird unter anderem, dass im Falle einer Insulinresistenz durch die erhöhten Insulinkonzentrationen zusammen mit LH die Steroidsynthese in den Thekazellen durch eine erhöhte Aktivität der P450C17-alpha-Enzyme gesteigert wird. Es kommt zu einer vermehrten Bildung von androgenwirksamen Steroiden (Testosteron, Androstendion), die jedoch aufgrund der verminderten FSH-Konzentrationen und der erniedrigten Aromataseaktivität nicht zu Östrogenen metabolisiert werden können.

Ein wesentlicher Bestandteil der Abklärung stellt die Ultrasonographie der Ovarien mit dem Nachweis von polyzystischen Veränderungen dar. Das polyzystische Ovar (Abb. 2) erkennt man an randständigen, perl-schnurartig angeordneten Follikeln mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm und an der sonographisch hyperdensen Innenzone. Diese Un-

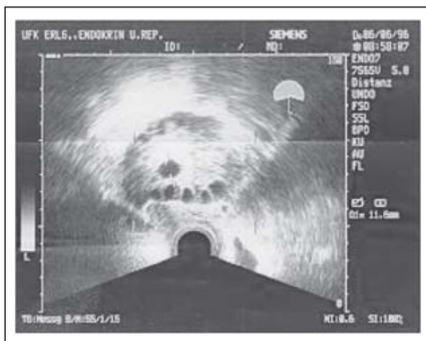


Abbildung 2: Polyzystisches Ovar

tersuchung kann sowohl vaginalsonographisch als auch – vor allem bei jungen Mädchen – transvesikal bei gut gefüllter Blase durchgeführt werden.

Therapie

Der rechtzeitige Beginn der medikamentösen Therapie ist von entscheidender Bedeutung für den Verlauf und die Prognose der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz. Die frühzeitige Therapie kann die Entwicklung von Hirsutismus und Ovarialfunktionsstörung bremsen bzw. weitgehend verhindern. Damit wird unter Umständen eine spätere Sterilitätsbehandlung überflüssig. Ziel der Therapie ist die Suppression der erhöhten Androgenkonzentrationen im Serum und die dadurch induzierte Normalisierung der Ovarialfunktion.

Bei einer hyperandrogenämischen Patientin ohne Kinderwunsch stellt die Therapie der Wahl die Gabe eines oralen Kontrazeptivums, dessen Gestagenkomponente eine starke antiandrogene Wirkung besitzt, dar. Zu den Gestagenen mit starker antiandrogener Wirkung zählen Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest oder Drospirenon. Durch die Gabe eines Ovulationshemmers wird eine Suppression der LH-Sekretion und damit eine Bremsung der ovariellen Androgenproduktion erzielt.

Sollte Kinderwunsch bestehen, gibt es mehrere Therapiemöglichkeiten (Abb. 3).

Antiandrogene Pille in Kombination mit Prednisolon

Die initiale Behandlung (1–3 Monate) mit einem oralen Kontrazeptivum senkt die erhöhten LH-Konzentrationen im Serum und damit die Andro-

genproduktion des Ovars. Sie stellt somit eine „medikamentöse Keilresektion“ dar. Darüber hinaus stimuliert das in den oralen Kontrazeptiva enthaltene Ethinylestradiol die hepatische SHBG-Produktion und führt damit zu einer zusätzlichen Senkung des freien, biologisch aktiven Testosterons. Durch die abendliche Gabe von 5 mg Prednisolon wird der morgendliche Ausstoß von Androgenen aus der Nebenniere weitgehend blockiert, ohne dass die Kortisolsekretion erheblich beeinträchtigt wird.

Nach Absetzen des Ovulationshemmers reagiert das Ovar bei einem Großteil der Patientinnen auf die nun wieder einsetzende Gonadotropinsekretion zunächst mit einer normalen Follikelreifung. Die Rate der ovulatorischen Zyklen nimmt allerdings mit der Zeit wieder ab, da es ohne ovarielle Suppression zum neuereichen Anstieg der Androgene kommt. Die Prednisolontherapie wird kontinuierlich fortgesetzt mit der Vorstellung, den adrenalen Anteil der Androgenüberproduktion permanent auszuschalten.

Antiöstrogene wie Clomiphen

Das Prinzip der Antiöstrogentherapie besteht in der partiellen Aufhebung der hemmenden Wirkung von Östradiol auf die LH- und FSH-Sekretion aus dem Hypophysenvorderlappen. Der unter der Gabe von Clomiphen zu beobachtende LH-Anstieg stimuliert jedoch die Androgensekretion, sodass es bei wiederholter Zufuhr zu einer schnellen Zunahme der Hyperandrogenämie und damit letztlich zu einer Verminderung der Effektivität der Behandlung kommt. Nach spätestens 6 Monaten einer Clomiphentherapie sollte daher die Behandlung für 2–3 Monate unterbrochen werden.

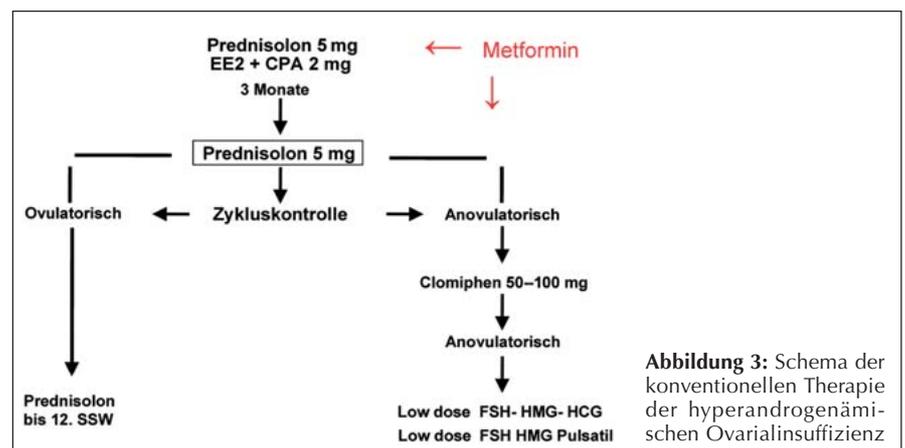


Abbildung 3: Schema der konventionellen Therapie der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz

Das Risiko der Polyovulation unter Clomiphen ist zwar nicht besonders hoch, aber auch nicht vernachlässigbar niedrig. In jedem Fall muss die Clomiphentherapie sowohl sonographisch als auch durch Hormonbestimmungen überwacht werden. Wenn sich eine multifollikuläre Follikelreifung andeutet, muss die Therapie wegen der Gefahr von Mehrlingsschwangerschaft abgebrochen werden.

Stimulationsbehandlung mit HMG oder rekombinantem FSH („low dose“)

Die Dosis-Wirkungs-Kurve von exogen zugeführten Gonadotropinen und ovarieller Reaktion zeigt bei hyperandrogenämischen Patientinnen einen sehr steilen Verlauf. Die therapeutische Breite zwischen monofollikulärem Wachstum und Überstimulation ist daher sehr gering. Die Gefahr der Polyovulationen und nachfolgender höhergradiger Mehrlingsgraviditäten sowie das Risiko der Entwicklung eines Überstimulationssyndroms sind sehr hoch.

Der häufigste Fehler bei der „Low dose“-Therapie besteht in der zu frühen Dosiserhöhung, die dann sehr schnell zu einer massiven Überstimulation führen kann. Geduld des Therapeuten und eine strikte Befolgung des vorher festgelegten Protokolls sind bei der Durchführung dieser Therapie erforderlich.

Metformin

Als orales Antidiabetikum wurde Metformin in die Behandlung des PCOS unter der Vorstellung einer Erhöhung der Insulinempfindlichkeit eingeführt. Die diesbezüglichen Daten sind allerdings kontrovers [11]. Einige Studien zeigen bei Übergewichtigen als auch bei normalgewichtigen Frauen eine signifikante Verminderung der Nüchterninsulinspiegel bzw. der Insulinsekretion nach Glukosestimulation, eine Abnahme des Gesamttestosterons, eine Zunahme des SHBG und eine Abnahme des freien Testosterons bzw. des freien Androgenindex, was mit einer Normalisierung der Ovarialfunktion einhergeht. Andere Studien haben jedoch gezeigt, dass es auch ohne Veränderung der Insulinempfindlichkeit zu einem Absinken des Testosterons und einer Wiederherstellung von ovulatorischen Zyklen kommt. Dies legt die Vermutung

nahe, dass Metformin auch direkt am Ovar über noch ungeklärte Mechanismen wirkt. Die Hemmung der 17 α -Hydroxylase, ein Schlüsselenzym der ovariellen Steroidbiosynthese, könnte einen solchen Mechanismus darstellen. Unter Metformin wurde bei oligo-amenorrhöischen Frauen in bis zu 75 % eine Verbesserung bzw. Regularisierung des Zyklus mit dem Auftreten von Ovulationen erreicht. Unter der kombinierten Gabe von Metformin und Clomiphen zeigt sich zum Teil eine höhere Ovulationsrate als unter Clomiphen alleine [11]. Einige Studien zeigen auch positive Effekte von Metformin bei der Gonadotropinbehandlung und IVF/ICSI. Eine neuere kontrollierte Studie zeigt jedoch, dass eine Therapie mit Metformin der klassischen Clomiphentherapie hinsichtlich der erzielten Schwangerschaftsrate unterlegen ist [12]. Diese höchst diskrepanten Befunde zeigen, dass die Bewertung der Effektivität von Metformin und verschiedener anderer Therapien nach wie vor fraglich bleibt und dass entsprechende Selektionskriterien für die verschiedenen Therapien definiert werden müssen. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, wird mit einer niedrigen Dosierung begonnen (500 mg) und dann kontinuierlich gesteigert (bis max. 2000 mg/Tag). Eine Kontraindikation stellen Leber-, Nieren- und Herzinsuffizienz dar sowie Alkoholabusus. Eine relativ häufige Nebenwirkung stellen gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit oder Diarrhö dar. Bei Langzeitapplikation kann es zu einer Vitamin B12-Malabsorption kommen.

Hypothalamische Ovarialinsuffizienz

Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz ist Folge einer mehr oder weniger stark reduzierten Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus. Sowohl die Frequenz als auch die Amplitude der pulsatilen Gonadotropinsekretion sind entsprechend vermindert. Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz stellt die zweithäufigste Ursache von Ovarialfunktionsstörungen dar [13–15].

Ätiologie und Pathogenese

Ursache der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz ist eine reduzierte Sekretion von GnRH aus dem mediobasalen Hypothalamus. Die Konzen-

trationen von GnRH im Serum liegen im Bereich von Femtogramm/ml, sind also extrem niedrig. Die Erfassung der pulsatilen LH-Sekretion spiegelt jedoch die Frequenz der GnRH-Sekretion mit ausreichender Zuverlässigkeit wider und kann deshalb als indirekter Parameter der GnRH-Sekretion herangezogen werden.

Die Reduktion der hypothalamischen GnRH-Sekretion kann verschiedene Ursachen haben: genetisch bedingte Störungen, Tumoren im Bereich des Hypothalamus-Hypophysen-Systems, perinatale Insulte, Allgemeinerkrankungen (Hämochromatose, Trypanosomiasis, Thalassemie, Multiple Sklerose und Histiozytose) und stressbedingte Störungen wie körperliche Belastung, Leistungssport, Anorexie, Gewichtsverlust, belastende Lebenssituationen. Mit Ausnahme des Kallmann-Syndroms, bei dem immer eine primäre Amenorrhö vorliegt, können alle anderen Störungen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt, an dem die Störung erstmals auftritt, sowohl eine primäre wie auch eine sekundäre Amenorrhö zur Folge haben.

Klinik

Corpus luteum-Insuffizienz, anovulatorischer Zyklus oder Oligo-Amenorrhö sind die Symptome, mit denen sich die hypothalamische Ovarialinsuffizienz klinisch manifestiert und die den Schweregrad des GnRH-Mangels widerspiegeln.

Diagnostik

Wichtig ist die Erhebung einer ausführlichen Familien- und Zyklusanamnese, das Erfragen von Belastungssituationen sowie von Gewicht und Körpergröße. Meist liegt das auf die Größe bezogene Gewicht unterhalb des Normbereichs oder im unteren Normbereich und es besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Zyklusstörungen und dem Gewichtsverlust.

Die Labordiagnostik ist eine Ausschlussdiagnose, die gestellt wird, wenn LH, FSH, Prolaktin, Testosteron und DHEAS im Serum nicht erhöht sind.

Der Diagnose schließt sich die Ermittlung des Schweregrades der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz durch den Gestagen-, Clomi-

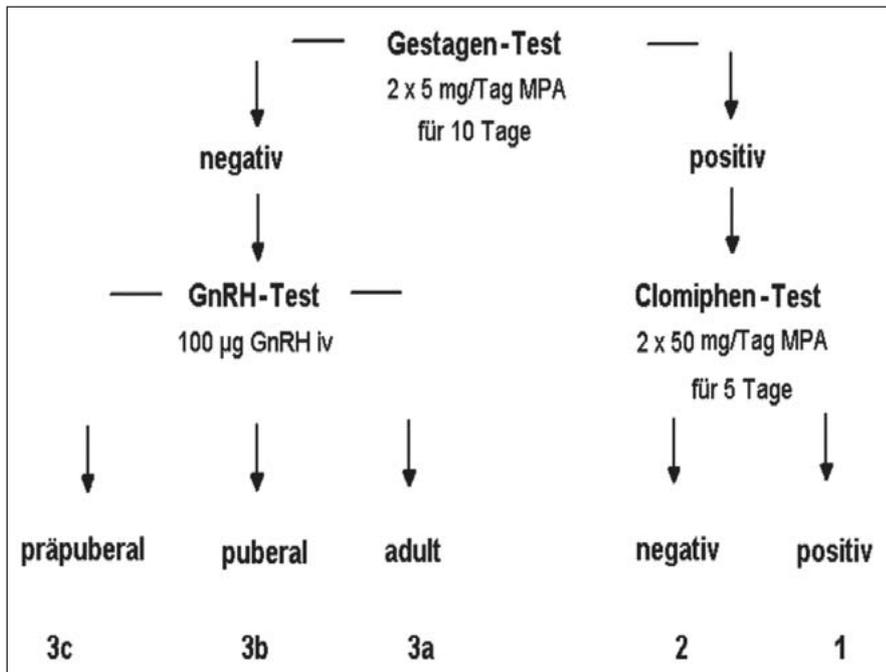


Abbildung 4: Der Schweregrad einer hypothalamischen Ovarialinsuffizienz wird mittels Gestagen-Clomiphen- und GnRH-Test bestimmt.

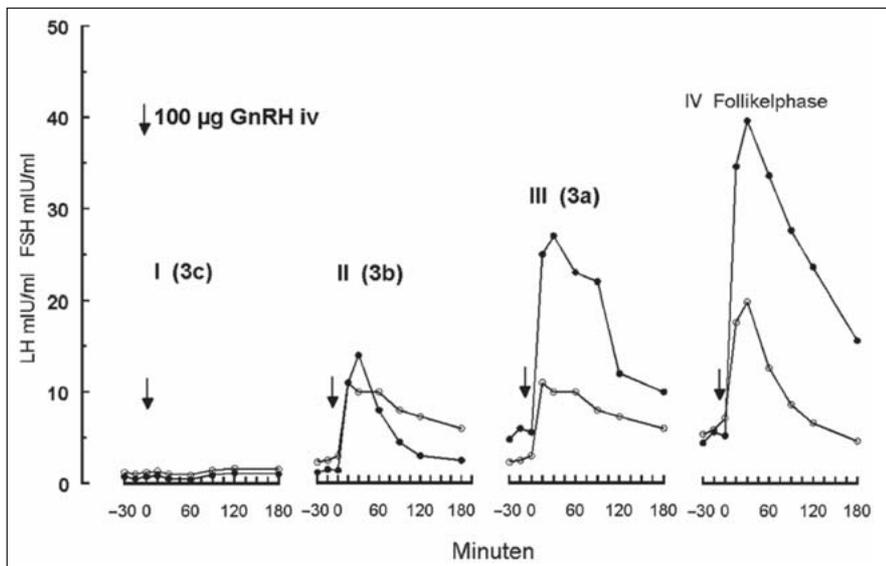


Abbildung 5: Ausfall des GnRH-Tests während der Präpubertät (I), der Pubertät (II) und beim Vorhandensein eines nahezu (III) oder völlig (IV) adulten Sekretionsmuster von LH und FSH. Die Reaktionen im GnRH-Test entsprechen den Graden 3c, 3b und 3a bei hypothalamischer Amenorrhö. Mod. nach [16].

phen- und GnRH-Test an. Diese Funktionstests müssen standardisiert und in fester zeitlicher Reihenfolge durchgeführt werden (Abb. 4). Am Beginn steht der Gestagentest, bei dem täglich 10 mg Medroxyprogesteronacetat für 10 Tage eingenommen werden. Ist der Gestagentest negativ, d. h. tritt innerhalb einer Woche nach Einnahme der letzten Tablette keine Blutung ein, schließt sich der GnRH-Test an (Abb. 5). Tritt nach Gestagen-gabe eine Blutung ein, wird am 5. Blutungstag mit dem Clomiphen-

test begonnen. 100 µg Clomiphen- zitat werden täglich für 5 Tage eingenommen und die ovarielle Reaktion durch Ultraschall oder Hormonbestimmungen kontrolliert. Der Test ist positiv, wenn innerhalb von 3 Wochen nach Einnahme der letzten Tablette eine Blutung erfolgt. Der so bestimmte Schweregrad der hypothalamischen Amenorrhö steht in enger Beziehung zum 24 Stundenmuster der pulsatilen Gonadotropinsekretion [17].

Die Ermittlung des Schweregrades ist eine Voraussetzung für die Wahl der adäquaten Therapie.

Die Ultraschalluntersuchung der Ovarien zeigt oft multizystische Ovarien. Das multizystische Ovar unterscheidet sich vom polyzystischen durch die Verteilung der Follikel über die gesamte Schnittfläche und das Fehlen einer dichten Innenzone im Zentrum des Ovars.

Zum Ausschluss einer Raumforderung sollte eine Magnetresonanztomographie des Schädels veranlasst werden.

Bei Verdacht auf ein Kallmann-Syndrom müssen ein MRT des Schädels (Hypoplasie oder Fehlen des Bulbus olfactorius [18]) sowie eine Olfaktometrie durchgeführt werden – oft ist den Patientinnen nicht bekannt, dass sie nicht fähig sind, zu riechen.

Therapie

Wenn kein Kinderwunsch besteht, stellt die Verabreichung eines monophasischen Ovulationshemmers mit dem Ziel der Östrogenisierung und der Verhinderung des Knochenabbaus die Therapie der Wahl dar.

Bei Kinderwunsch stehen folgende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (Abb. 6):

Pulsatile Therapie mit GnRH

Die pulsatile Therapie mit GnRH stellt bei der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz eine echte Substitutionstherapie und damit die Therapie der Wahl dar. Die Verabreichung von GnRH kann subkutan oder intravenös erfolgen. Die Dosierung ist abhängig vom zuvor bestimmten Schweregrad der Ovarialinsuffizienz. Bei Grad 1 und 2 werden 5 µg GnRH/Puls im Abstand von 90 Minuten, bei Grad 3 20 µg/Puls appliziert. Die Frequenz der GnRH-Pulse kann in der Lutealphase auf 1 Puls im Abstand von 4 Stunden erniedrigt werden. Dies entspricht der Pulsationsfrequenz von LH in der Lutealphase des normalen Zyklus.

Die pulsatile GnRH-Therapie kann ohne Unterbrechung bis zum Eintreten einer Schwangerschaft fortgeführt werden. Bei positivem Schwangerschaftstest kann die Pumpe entfernt werden, es ist keine weitere GnRH-Gabe erforderlich [17, 20–24].

Naltrexon

Naltrexon ist ein spezifischer Opiatantagonist, der oral verabreicht wer-

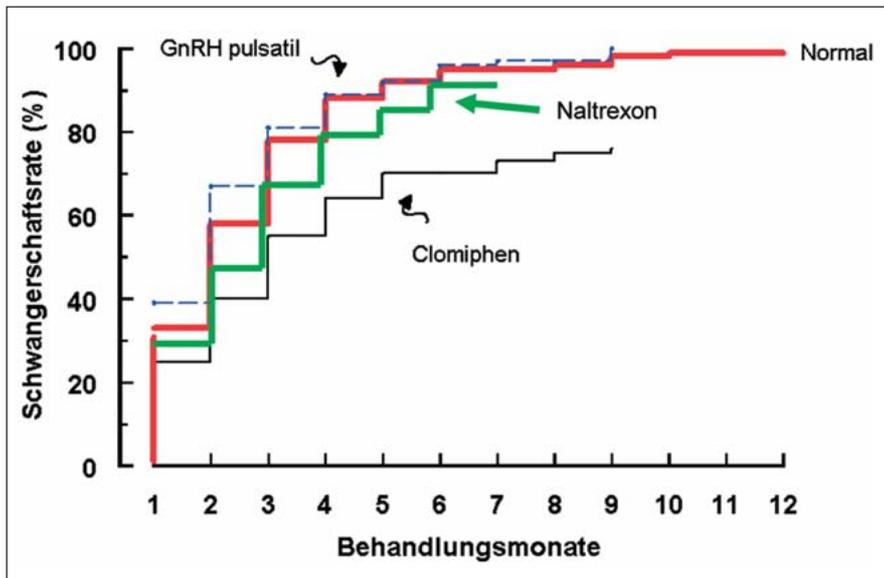


Abbildung 6: Kumulative Schwangerschaftsrate bei Paaren, bei denen die hypothalamische Ovarialinsuffizienz die einzige Sterilitätsursache darstellt. Die natürliche Schwangerschaftsrate pro Zyklus beträgt ca. 30 %. Mit der pulsatile GnRH-Therapie werden dem natürlichen Zyklus ähnliche Schwangerschaftsraten erreicht. Unter Naltrexon und Clomiphfen-Behandlung sind die Erfolgsraten reduziert. Nachdruck mit Genehmigung aus [19]. © Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, München.

den kann und in der Lage ist, die Gonadotropinsekretion unabhängig vom Schweregrad der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz zu normalisieren.

Es stellen sich ovulatorischer Zyklen mit normaler Lutealfunktion ein und es kommt zum Eintreten einer Schwangerschaft. Die Rate der Normalisierung der Follikelreifung und der Ovulationsrate sind jedoch insgesamt geringer als bei der pulsatile GnRH-Therapie. 20–30 % der Patientinnen reagieren nicht oder nur ungenügend auf die Therapie mit Opiatantagonisten. Bei mehr als der Hälfte dieser Patientinnen kommt es im ersten Behandlungszyklus zu einer normalen Follikelreifung und Ovulation. Der folgende Zyklus ist dann aber oft anovulatorisch. Durch schrittweise Dosiserhöhung lassen sich jeweils wieder ovulatorische Zyklen auslösen.

Die typischen Nebenwirkungen sind Übelkeit, innere Unruhe, Schlafstörungen und ein Gefühl des „Neben-Sich-Getreten-Seins“. Diese Nebenwirkungen werden allerdings nur innerhalb der ersten 2–3 Tag der Therapie beobachtet [25–28].

Antiöstrogene

Die Behandlung mit Antiöstrogenen wird meist mit Clomiphfen durchgeführt. Voraussetzung für die Wirksamkeit bei hypothalamischer Amenorrhö ist eine vorhandene, nur gering reduzierte Sekretion von GnRH

durch den Hypothalamus. Damit ist die Anwendung auf den Schweregrad 1 der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz beschränkt. Die Dosierung beträgt 50–100 mg täglich über 5 Tage. Mit der Einnahme kann am Tag 5 einer gestageninduzierten Blutung begonnen werden.

Zum Ausschluss von Polyovulationen ist eine engmaschige Überwachung durchzuführen.

Hypothalamisch-Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz

Wir haben kürzlich gezeigt, dass eine hyperandrogenämische Ovari-

alinsuffizienz durch das gleichzeitige Vorliegen einer hypothalamischen Ovarialinsuffizienz maskiert werden kann [29] und dass eine solche kombinierte Störung wahrscheinlich bei bis zu 10 % der Patientinnen mit hypothalamischer Ovarialinsuffizienz vorliegen kann. Diese Patientinnen mit hypothalamischer Ovarialinsuffizienz, die aufgrund von Kinderwunsch mit der pulsatile GnRH-Therapie behandelt wurden, sprechen für 1–2 Zyklen auf die pulsatile Therapie normal an, nachweisbar an Ovulation und Corpus luteum-Bildung. Im weiteren Verlauf der Therapie kommt es dann zu einem Anstieg von LH und der LH-/FSH-Ratio sowie des Testosterons. In der Folge entwickeln sich polyzystische Ovarien mit Stillstand der Follikelreifung.

Die Wiederherstellung der normalen Gonadotropinsekretion bzw. die Zufuhr exogener Gonadotropine zur ovariellen Stimulation führt bei dieser Subgruppe von Patientinnen mit hypothalamischer Ovarialinsuffizienz zur Entwicklung einer Hyperandrogenämie. Dies lässt vermuten, dass bei diesen Patientinnen die Ursache der Hyperandrogenämie nicht im Hypothalamus liegt, sondern im Ovar oder in der Hypophyse. Die Häufigkeit dieser Entität ist unklar, eigene Beobachtungen lassen jedoch vermuten, dass ca. 10 % der Frauen mit hypothalamischer Ovarialinsuffizienz eine kombinierte hypothalamisch-hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz aufweisen. Dies entspricht der Häufigkeit des PCOS in der Gesamtpopulation.

Relevanz für die Praxis

Die Hyperandrogenämie stellt die häufigste Ursache einer Ovarialinsuffizienz dar und verläuft im Gegensatz zu anderen Ovarialinsuffizienzen progredient. Die Auswirkungen der Hyperandrogenämie bleiben nicht nur auf die Ovarialfunktion beschränkt, sondern wirken sich auf den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System, die Haut und ihre Anhangsgebilde und das äußere Erscheinungsbild aus. Der rechtzeitige Beginn der medikamentösen Therapie ist von entscheidender Bedeutung für den Verlauf und die Prognose der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz. Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz ist Folge einer mehr oder weniger stark reduzierten Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus. Die pulsatile Therapie mit GnRH stellt bei der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz eine echte Substitutionstherapie und damit die Therapie der Wahl dar.

Literatur:

1. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Oxf* 1980; 12: 177–207.
2. Schwartz U, Moltz L, Hammerstein J. Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz. *Gynäkologe* 1981; 14: 119–30.
3. Dunaif A. Adrenal disorders and polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 1992; 37 (Suppl 3): 39–44.
4. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2005; 52: 401–19.
5. Dunaif A. Polycystic ovary syndrome. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994; 5: 222–9.
6. Mattle V, Kraus-Kinsky E, Schulze E, Doerr HG, Witsch-Baumgartner M, Wildt L. Heterozygote adrenale Enzymdefekte mit Hyperandrogenämie. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2006; 5: 319–23.
7. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *TEM* 1989; 1: 60–3.
8. Hadziomerovic D, Roesing B, Mattle V, Soelder E, Ott HW, Wildt L. Androgenetische Alopezie und Hirsutismus. *Pro Med* 2005; 20–5.
9. Mattle V, Seeber B, Ruth-Egger S, et al. Zusammenhang zwischen PCO-Syndrom, Adipositas und Metabolischem Syndrom. *Gyn Praxis* 2008, in press.
10. Hadziomerovic D, Roesing B, Mattle V, Soelder E, Ott HW, Wildt L. Diagnostik und Therapie der Hyperandrogenämie. *Gyn Praxis* 2006; 30: 67–79.
11. Eisenhardt S, Schwarmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Mamann A, Strowitzki T. Early effect of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 946–52.
12. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551–66.
13. Leyendecker G, Wildt L. Hypothalamic ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 26.
14. Leyendecker G. The pathophysiology of hypothalamic ovarian failure—diagnostic and therapeutical considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1979; 9: 175–86.
15. Yen SS. Female hypogonadotropic hypogonadism. Hypothalamic amenorrhoea syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 29–58.
16. Mattle V, Dörr HG, Hadziomerovic D, Krieg J, Licht P, Moeller Kt, Wildt L. Ätiologie, Physiopathologie, Diagnostik und Therapie der Pubertas tarda bei der Frau. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 3: 163–72.
17. Leyendecker G, Wildt L. From physiology to clinics – 20 years of experience with pulsatile GnRH. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65 (Suppl 1): S3–S12.
18. Klingmüller D, Dewes W, Krahe T, Brecht G, Schweikert HU. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with anosmia and hypothalamic hypogonadism (Kallmann's Syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 581–4.
19. Beier KM, Bosinski HA, Loewit K. Sexualmedizin. 2. Aufl. Urban & Fischer, München, 2005.
20. Christin-Maitre S, de Crecy M, Groupe Francais des pompes a GnRH. Pregnancy outcome following pulsatile GnRH treatment: results of a large multicenter retrospective study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; 36: 8–12.
21. Leyendecker G, Struve T, Plotz EJ. Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhoea. *Arch Gynecol* 1980; 229: 177–90.
22. Leyendecker G, Wildt L. Induction of ovulation with pulsatile administration of GnRH in hypothalamic amenorrhoea. *J Steroid Biochemistry* 1984; 20: 1382.
23. Leyendecker G, Wildt L. Induction of ovulation and pregnancy by pulsatile administration of Gn-RH; an analysis of 213 treatment cycles. *Pulsatile GnRH* 1986; 1: 97–108.
24. Mattle V, Leyendecker G, Wildt L. Side effects of pulsatile GnRH therapy. *Expert Reviews* 2008; in press.
25. Leyendecker G, Waibel-Treber S, Wildt L. Pulsatile administration of gonadotrophin releasing hormone and oral administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 1993; 8 (Suppl 2): 184–8.
26. Wildt L, Leyendecker G. Induction of ovulation by the chronic administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhoea. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1334–5.

Lecture Board:

Dr. med. Max Murtinger, Bregenz
Univ.-Doz. Dr. Dietmar Spitzer, Salzburg
Univ.-Prof. Dr. Herbert Zech, Bregenz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungsprogramm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert werden.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter:
<http://www.meindfp.at>



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)