

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Spektrum der Ovarialfunktion im Klimakterium: Praktische Bedeutung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Würfel W

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (4)

(Ausgabe für Österreich), 6-11

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 25-30

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ07Z007636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Spektrum der Ovarialfunktion im Klimakterium: Praktische Bedeutung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

W. Würfel

Kurzfassung: Die Eizelle nimmt eine Sonderstellung ein, da sie nicht an dem Differenzierungsprozess somatischer Zellen teilnimmt und sich ihre Totipotenz erhält. Diese ist Voraussetzung für die Embryonalentwicklung, die durch Teilung einer Eizelle – gleich ob durch Parthenogenese oder nach Befruchtung – eingeleitet wird. Aufgrund dessen ist eine Selbstvermehrung von Eizellen nicht möglich, weswegen es zu dem Phänomen eines Eizellpools, einer Eizellreserve kommt, die sich mit Beginn der Pubarche sukzessive abbaut. Pro Zyklus werden etwa 2000 Eizellen „investiert“, der eigentliche Reifungsvorgang dauert – ähnlich wie bei der Spermiogenese – etwa 3 Monate. Mit nachlassender ovarieller Reserve bzw. u./o. höherem kalendarischen Alter nehmen genetische Auffälligkeiten zu (Aneuploidien), v. a. durch Chromosomenfehlverteilungen im Rahmen der Reifeteilungen, die erst mit dem Eisprung ausgelöst werden. Diese Gesichtspunkte sind bei Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz besonders bei bestehendem Kinderwunsch zu berücksichtigen. Da bis zum jetzigen Zeitpunkt eine Repopulation des Ovars,

z. B. durch Stammzellen nicht etabliert ist, gibt es für die Behandlung der Patientin mit Ovarialinsuffizienz und Kinderwunsch bislang keinen „Königsweg“, wenngleich durch verschiedene Maßnahmen und geduldige Führung der Patientin Schwangerschaften erzielbar sind. Allerdings besteht bei diesen Schwangerschaften ein erhöhtes genetisches Basisrisiko.

Schlüsselwörter: Ovarielle Reserve, AMH, prä-mature Menopause, L-Arginin, Eizellreifung

Abstract: Spectrum of Ovarian Function in Menopause: Practical Significance for Endocrinology and Reproductive Medicine. The ovum occupies a special position since it is not part of the differentiation process of somatic cells and retains totipotency – the prerequisite for embryonic development, which is launched by division of eggs whether through parthenogenesis or after fertilization. Given this, autoreproduction of oocytes is not possible, thus necessitating the phenomenon of a pool or reserve

of oocytes which diminishes from the onset of puberty. Around 2000 oocytes are „invested“ per cycle; like spermiogenesis, the actual maturation process takes approximately 3 months. As the ovarian reserve dwindles and/or calendar age increases, genetic abnormalities (aneuploidies) increase, primarily due to malfunctions in chromosomal division during meiosis which are only triggered upon ovulation. These aspects must be taken into consideration during diagnosis and treatment of ovarian insufficiency, particularly when infertility treatment is planned. Since repopulation of the ovary, for example, by using stem cells, is not an established procedure, there is yet no “silver bullet” for treating patients with ovarian insufficiency and desire for children, although pregnancy – albeit with an increased basic genetic risk – may be achieved by taking a variety of actions and providing the patient with careful guidance. **J Gynäkol Endokrinol 2010; 20 (4): 6–11.**

Key words: ovarian reserve, AMH (MAH), premature menopause, l-arginine, egg maturation

■ Embryonale und fetale Entwicklung des Eizellpools [1]

Ab der 3. Embryonalwoche entstehen die Primordialzellen aus dem Entoderm und wandern ab der 7. Embryonalwoche durch amöboide Bewegungen in die Genitalleiste. Zu diesem Zeitpunkt beginnen sich Oogonien mittels Meiose und Mitose zu vermehren, so dass in der 20. Fetalwoche etwa 8 Millionen Oogonien vorliegen. Bis zur 32. bzw. 34. Fetalwoche nimmt die Mitoserate kontinuierlich ab, die Atresierate gleichzeitig zu, nach der 34. Fetalwoche sieht man einen zunehmenden Übergang der Oogonien in strukturierte Primordialfollikel. Bis zur Geburt des Feten nimmt die Zahl der Primordialfollikel durch eine kontinuierliche Atresie auf etwa 1–2 Millionen ab, zu Beginn der Pubarche liegen etwa 300.000–500.000 Primordialfollikel vor [2].

Während die somatischen Zellen von Anfang an am Differenzierungsprozess teilnehmen und somit die ursprüngliche Pluri- bzw. Totipotenz verlieren, sind die Eizellen hiervon ausgenommen: Das Genom unterliegt demnach keinen Differenzierungsaktivitäten, die Totipotenz wird in vollem Umfang erhalten,

d. h. aus jeder Eizelle – gleich ob durch Parthenogenese oder nach Befruchtung – kann ein komplettes Lebewesen heranwachsen [1–4].

■ Eizellrekrutierung und -reifung im ovariellen Zyklus

Deskriptiv und funktionell unterscheidet man verschiedene Stadien der Follikelreifung. Am Anfang steht der Primordialfollikel, der durch eine Vermehrung der Granulosazellschicht in den Primärfollikel, und anschließend in den präantralen Follikel (Klasse 1) übergeht. Der darauf folgende frühantrale Follikel (Klasse 2) zeigt bereits eine Lumenentwicklung; durch weiteres Wachstum der Granulosazellschicht und Vermehrung des Lumens entstehen die antralen Follikel der Klassen 3–7, ein Follikel der Klasse 8 wird als präovulatorischer Follikel bezeichnet. Entscheidend ist, dass bis zu einem Durchmesser von 14–16 mm jeder Follikel in die Atresie übergehen kann [1, 5, 6]. Rekrutierung und Wachstum von Follikeln ziehen sich über mehrere Zyklen hin.

Möglicherweise unter dem Einfluss der mittzyklischen FSH-Ausschüttung kommt es zu einer Rekrutierung der Klasse-1-Follikel aus dem Primordialfollikelpool. Ein Wachstum bis zu Klasse-2-Follikeln ist etwa in der Mitte des darauf folgenden Zyklus erreicht, in der Mitte eines weiteren Zyklus sind die Follikel auf der Ebene eines Klasse-4-Follikels angekommen. Erst danach – eigentlich im vierten Zyklus, den man auch als

Eingelangt am 16. Februar 2010; angenommen am 18. Februar 2010

Aus dem Kinderwunsch Centrum München (KCM)

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. habil. Wolfgang Würfel, Kinderwunsch Centrum München (KCM), D-81241 München, Lortzingstraße 26; E-Mail: info@ivf-muenchen.de

Ovulationszyklus bezeichnen könnte – kommt es zur terminalen Reifung der Follikel, die gonadotropinabhängig ist. Gonadotropinabhängig scheint freilich auch schon die Phase ab der Mitte des vorangehenden Zyklus zu sein, während eine Beeinflussung der vorangehenden Follikelreifung durch Gonadotropine nicht belegt und auch nicht wahrscheinlich ist (Fehlen von entsprechenden Rezeptoren). Somit dauert die Eizellreifung im Grunde genommen etwa 3 Monate, was der Spermio-genese entspricht. Von großer Bedeutung ist, dass die Zahl der primär rekrutierten Primordialfollikel bei etwa 2000 liegt, sich also der Eizellpool pro Zyklus um etwa 2000 reduziert [1, 2, 6].

Das führende Gonadotropin bei der Follikelreifung ist das FSH. Entscheidend für seine Konzentration (bzw. Pulsatilität – aufgrund der pulsatilen GnRH-Stimulation) ist u. a. die Struktur des FSH-Rezeptors. Es ist mittlerweile bekannt, dass etwa 10 % der Frauen FSH-Rezeptor-Polymorphismen aufweisen. Dementsprechend sind höhere bzw. niedrigere FSH-Konzentrationen erforderlich; so reagiert z. B. die Asparagin/Asparaginvariante sensibler als die Serin/Serinvariante (klinisch erkennbar an einer schlechten Response bzw. hohen Response) [7, 8].

Offenbar gibt es auch Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit des FSH. Seine biologische Aktivität ist eng mit dem PK-Wert assoziiert; dieser verändert sich offensichtlich mit zunehmendem Alter dahingehend, dass die biologische Aktivität nachlässt. Das dürfte auch für den FSH-Rezeptor selbst gelten [1, 6].

■ Genetik der Eizellen

Im Gegensatz zu den Spermien liegen die Eizellen als vollständige Körperzellen vor, d. h. 46, XX, und sind so gesehen genetisch identisch mit der Frau selbst. Theoretisch wäre es denkbar, dass Eizellen wie Spermien mit nur 23 Chromosomen vorliegen, doch ist es schwer vorstellbar, dass 23 Chromosomen allein die Integrität und den Stoffwechsel einer so großen Zelle wie der Eizelle aufrecht erhalten können [9]. Insofern wird es verständlich, dass die Reifeteilungen erst mit dem mittzyklischen LH-Anstieg einsetzen. Das Ergebnis ist, dass der erste und zweite Polkörper ausgestoßen werden und sich die Eizelle im Idealfall auf genau 23 Chromosomen reduziert (sekundäre Oozyte). Aufgrund der Tatsache, dass die Integrität des Spindelapparates mit zunehmendem Alter der Patientin nachlässt (geringfügig nach dem 30., deutlicher nach dem 35. Lebensjahr) kommt es in der Meta- bzw. Anaphase in zunehmendem Maße zu Chromosomenfehlverteilungen (Aneuploidie) [9, 10]. Dementsprechend ist bei einer 35-jährigen Patientin mit einer 40%igen, bei einer 45-jährigen mit einer etwa 80%igen Aneuploidierate zu rechnen [1, 10, 11]. Die Folge ist die Zunahme aneuploider Embryonen, daraus resultierend eine Abnahme der Implantationsrate, eine Zunahme der Abortrate bei eingetretener Schwangerschaft, auch eine Zunahme von geborenen Kindern (insbesondere) mit Down-Syndrom (Trisomie 21), Patau-Syndrom (Trisomie 13) und Edwards-Syndrom (Trisomie 18).

Führt man die Zunahme der Aneuploidierate der Eizellen (auf der Basis der bekannten zugrunde liegenden Mechanismen)

über das 50. Lebensjahr weiter, dann lässt sich leicht feststellen, dass dann nur noch ganz wenige Eizellen die genetischen Voraussetzungen für eine Schwangerschaft bieten. Insofern darf man darüber spekulieren, dass dies eine der tatsächlichen somatischen Ursachen für die Wechseljahre ist. Mit anderen Worten: Die Ovarialfunktionen erlöschen auch deshalb, weil ein weiteres Vorhalten z. B. bei einer 60- oder 70-jährigen Frau definitiv zu keiner Fortpflanzung mehr führen würde [1].

Unabhängig von diesen genetischen Überlegungen ist zu berücksichtigen, dass die „zelluläre Vitalität“ einer jüngeren Eizelle sicher höher ist als die einer älteren; und zunächst baut der Embryo in seiner Embryonalentwicklung ausschließlich auf der Eizelle auf (Spermien leisten keinen Beitrag zum Zytoplasma; vgl. Mitochondrien). In der Praxis bedeutet dies, dass bei einer Ovarialinsuffizienz der prozentuale Anteil aneuploider Eizellen ansteigt (gleich in welchem Alter diese Ovarialinsuffizienz auftritt), umgekehrt die Prognose für eine Schwangerschaft aber durch das kalendarische Alter der Patientin stark mitbestimmt wird und deshalb deutlich variieren kann. Anders ausgedrückt: Je höher die ovarielle Reserve einer Patientin > 40 Jahre, desto günstiger ist die Prognose und umso geringer das genetische Risiko. Bei einer prämaturren (relativen) Ovarialinsuffizienz (POF) ist die Prognose oft noch günstiger (aufgrund des geringeren Alters), das genetische Risiko aber erhöht [9–12].

■ Dynamik der Ovarialinsuffizienz

Für die Klassifikation der verschiedenen Stadien der Ovarialfunktion bzw. -insuffizienz bieten sich die „Staging Reproductive Aging Workshop“- (STRAW-) Stadien an [1].

Bezogen auf den Zyklus bedeutet dies, dass es bei einer zunehmenden Ovarialinsuffizienz zunächst zu einer verzögerten Follikelreifung mit Spätovulationen und einer nachfolgenden Corpus-luteum-Insuffizienz kommt. Die Zyklen können dabei durchaus noch einen normalen Regeltempus (28 ± 2 Tage) haben. In einer Zwischenphase, die Jahre dauern kann, kommt es oft zu einer Gegenregulation durch erhöhte FSH-Spiegel mit der Folge, dass die Follikelreifung sehr schnell abläuft (oft mit Ovulationen bereits zwischen dem 5. und 9. Zyklastag), aber auch, dass sich oft ein polyfollikuläres Wachstum einstellt (erkennbar an dem „Zwillingsparadoxon“ der Frau > 40 Jahre). Die Corpus-luteum-Insuffizienz freilich besteht weiterhin fort. Nimmt die Responsivität des Ovars weiter ab, kommt es auch unter erhöhten FSH-Spiegeln zu keinem Eisprung mehr, es stellt sich ein polymenorrhöischer anovulatorischer Zyklus ein, oft mit persistierenden Ovarialzysten (zumeist korrumpierte Follikel, die nicht mehr zur Ovulation gekommen sind). Später gehen die Zyklen unter Östradioldominanz in Oligomenorrhöen bzw. Amenorrhöen über [13–15].

Von wesentlicher Bedeutung ist, dass das Auftreten einer Ovarialinsuffizienz nie kontinuierlich erfolgt, sondern erhebliche Zyklus-zu-Zyklus-Variationen bestehen: So können über einen längeren Zeitraum hinweg z. B. eumenorrhöische anovulatorische Zyklen mit solchen abwechseln, in denen eine Corpus-luteum-Insuffizienz oder Frühovulationen bestehen. Dement-

sprechend kann es auch zu einer erheblichen Varianz der FSH-Spiegel von Zyklus zu Zyklus kommen. In der Praxis bedeutet dies, dass die einmalige Diagnose einer Ovarialinsuffizienz (z. B. durch erhöhte FSH-Spiegel) nicht valide ist; solche Bestimmungen müssen stets mehrfach und in zeitlichen Abständen durchgeführt werden [14, 16, 17].

Neben den Zyklusstörungen ist die Ovarialinsuffizienz auch durch „vegetative“ Symptome gekennzeichnet. So führt z. B. die Östrogendominanz zu Wassereinlagerungen und einer Gewichtszunahme, der später auftretende relative Östrogenmangel z. B. zu den bekannten Hitzewallungen, Blasen- und Sexualstörungen etc. [1, 18], wobei es sich bei Symptomen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und dgl. eher um eine typische „Entzugsproblematik“ des zentralen Nervensystems handelt, als einen durch Östrogenmangel ausgelösten genuineffekt.

Nicht vergessen werden darf, dass es jenseits des 45. Lebensjahres auch zu einem Abfall des Testosterons (und schon früher zu einem Abfall des DHEA/-S) kommt, weswegen sich noch typische Androgenmangelsymptome dazugesellen (wie z. B. nachlassende Libido [14, 19]). Insgesamt führt die Abnahme der Steroidhormone zu weiteren bekannten Symptomen wie z. B. der Osteoporose [1, 19, 20].

■ Tests zur ovariellen Reserve (ORT)

Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der ovariellen Reserve ist eine Vielzahl von Tests beschrieben, auch Funktionstests wie z. B. der Clomifen-Test (CCT) oder FSH- bzw. GnRH-Agonisten-Test (FSH-ORT-GAST) [1, 17]. In der Praxis bewährt hat sich die Bestimmung des basalen FSH (zusammen mit Östradiol), die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH) sowie die Zählung der antralen Follikel (AFC = antraler Follikel Count). Für spezielle Fragestellungen ist auch noch die Bestimmung des Inhibin-B zu empfehlen [17, 21, 22].

Wegen der Zyklusabhängigkeit der FSH-Spiegel sollte FSH zwischen etwa dem 5. und 9. Zyklustag bestimmt werden, 2–3 Bestimmungen in einem größeren zeitlichen Abstand (z. B. 4–6 Wochen) sind unabdingbar (siehe oben). Im Gegensatz dazu unterliegt das AMH keinen ausgeprägten Zyklusschwankungen, so dass seine Bestimmung immer möglich ist, doch sollte auch sie öfters erfolgen. Während man bisher davon ausging, dass AMH-Werte relativ konstant sind, scheint es doch Schwankungen zu geben; zudem ist die Standardisierung der Tests bis heute noch nicht befriedigend gelöst [17, 21].

Beim AFC zählt man per Ultraschall die Zahl der Follikel in der frühen Follikelphase, wobei < 5 Follikel/Ovar auf eine latente Ovarialinsuffizienz hinweisen und < 2 Follikel eine massive Einschränkung der ovariellen Reserve (OR) bedeuten.

Insgesamt lässt sich durch diese Tests die ovarielle Reserve gut abschätzen, wenngleich darauf hinzuweisen ist, dass es bis zum heutigen Zeitpunkt keinen zuverlässigen Algorithmus für den späteren, tatsächlichen Eintritt der Menopause gibt [1, 17, 21].

■ Verbesserung der ovariellen Response bzw. Schwangerschaftsrate

Um dieses Ziel zu erreichen, sind verschiedene Strategien und Techniken beschrieben. Zu nennen sind u. a. [1, 24–26]:

- Hochdosierte Gonadotropine
- Vermehrte LH-Gabe
- Rekombinantes (rec-) vs. urinärem FSH
- Clomifencitrat (CC)
- FSH in der Lutealphase
- Östrogen u./o. Progesteronaugmentation in der Lutealphase
- Kurze und ultrakurze Agonistenprotokolle
- Dosisreduzierte Agonistengabe
- GnRH-Antagonistenprotokolle
- Zugabe von Wachstumshormon (GH) oder Pyridostigmin
- Zugabe von Glukokortikoiden
- Zugabe von NO-Donatoren (L-Arginin)
- Supraphysiologische Gabe von DHEA/-S

Bezüglich der Techniken sind die konsequente Anwendung der ICSI, das assistierte Hatching (AHA) sowie die Beschränkung von ART-Maßnahmen auf den Spontanzyklus zu nennen.

Ohne nachweisbaren Effekt sind bislang rec-FSH (vs. urinärem), die Gabe von FSH in der Lutealphase, Progesteronaugmentation in der Lutealphase (d. h. die supraphysiologische) sowie Pyridostigmin geblieben [23]. Demgegenüber ist ein günstiger Effekt für die Östrogenaugmentation in der Lutealphase [27], GnRH-Antagonistenprotokolle (vs. Agonistenprotokolle), die Gabe von Wachstumshormonen, die konsequente Anwendung einer ICSI bei ART-Maßnahmen sowie – mit gewissem Vorbehalt – das assistierte Hatching anzunehmen [23, 24]. Insgesamt sind für die einzelnen Strategien bzw. Techniken folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

Gonadotropine hochdosiert

Ein Nutzen besteht bis zu einer Dosis von ca. 300 i.E./Tag; darüber hinaus ist es zwar möglich, eine noch höhere Mobilisierung der bereits rekrutierten Follikel zu erreichen, die Schwangerschaftsrate lässt sich wohl nicht mehr steigern [13, 23, 24].

Vermehrte LH-Gabe

Eine erhöhte Mobilisierung der Follikelrekrutierung ist nachgewiesen. Insofern ist die LH-Supplementation oder die Gabe von HMG (FSH/LH) anzuraten [13, 23, 24].

Kurzes und ultrakurzes Agonistenprotokoll

Der anfängliche Flare-up-Effekt führt zu einer besseren Mobilisierung der rekrutierten Follikel. Besteht keine Ovarialinsuffizienz, sind die Schwangerschaftsraten bislang allerdings schlechter als beim langen Protokoll (wobei bis heute nicht geklärt ist, ob dies vielleicht auf die Bevorzugung von Agonistenprotokollen bei ovarialinsuffizienten Frauen zurückzuführen ist) [24, 25, 28].

Dosisreduzierte Agonistengabe

Eine Dosisreduktion um 50 (–66,6 %) erhöht die ovarielle Response. Der Hauptgrund dürfte darin bestehen, dass einerseits eine geringere Blockade der ovariellen GnRH-Rezeptoren erfolgt, zudem kommt es zu höheren basalen LH-Spiegeln. Die Dosierung ist individuell anzupassen, vor allem weil die Ge-

fahr von vorzeitigen Luteinisierungen nun häufiger wird [23, 24, 26].

Zugabe von Glukokortikoiden

Niedrig dosiert (unseren Erfahrungen nach bis max. 0,5 mg Dexamethason/Tag bzw. Äquivalent/Tag) erhöhen sie die ovarielle Response und vermindern die Abbruchrate. Höhere Dosen führen zu einer verschlechterten Response [28, 29].

Zugabe von NO-Donatoren (L-Arginin)

Der Hauptwirkungsmechanismus dürfte die Induktion einer Vasodilatation sein bzw. die Wirkung von NO *per se* als Kofaktor bei einer Reihe von Stoffwechselprozessen. Die Dosierung ist hoch (ca. 16 g/Tag) und unseren Erfahrungen nach sollte L-Arginin nicht erst ab Zyklusbeginn, sondern schon 1–2 Zyklen vorher gegeben werden (vgl. Dynamik der Follikelrekrutierung wie oben dargestellt). Unseren Erfahrungen nach (unpubliziert) kommt es nicht unbedingt zur Ausbildung von mehr Follikeln, allerdings ist die Eizellfindungsrate deutlich erhöht, zudem lässt sich die Zahl ausgereifter Oozyten wohl steigern.

DHEA/-S

Da es sich hierbei um ein genuines Intermediärprodukt der Nebennierenrinde handelt, müssen relativ hohe Dosen gegeben werden (beschrieben sind bis zu 75 mg/Tag). Ein evidenter Nachweis einer günstigen Wirkung fehlt bislang, wenngleich wiederholt darüber berichtet wird, dass sich die Mobilisierung der Follikel dadurch verbessern lässt [30]. Wir selbst haben damit wenig Erfahrungen.

Clomifencitrat (CC)

Clomifencitrat wirkt insofern „physiologisch“, da es in erster Linie den Druck der Hypophyse auf das Ovar erhöht (anstelle der unphysiologischen Down-Regulation mit der unphysiologischen einmaligen Bolusinjektion von Gonadotropinen). Mit CC lassen sich meist mehr und reifere Eizellen gewinnen als in ultrahoch dosierten Gonadotropinzyklen (mit Down-Regula-

tion oder Antagonistenprotokoll), vor allem, wenn diese zum Schluss nur noch zur Gewinnung einer Eizelle geführt haben. Im Einzelfall ist es durchaus sinnvoll, CC > 5 Tage zu geben; es ist gut mit Gonadotropinen kombinierbar (sog. „Münchener Protokoll“ [1]). Der immer wieder geäußerte Einwand, dass CC zu einer morphologisch belegbaren verschlechterten Architektur des Endometriums und damit zu schlechteren Implantationsbedingungen führt, lässt sich so nicht aufrecht erhalten [31].

Spontanzyklus/natürlicher Zyklus (Deutsches IVF-Register DIR [1])

Diese Modalität ist oft noch möglich, wenn selbst eine CC-Behandlung negativ ausfällt. Eine Kombination mit Antagonisten und HCG ist möglich, insbesondere, um die Praktikabilität zu erhöhen. Ansonsten müsste man Eizellentnahmen in ART-Zyklen (nach LH-Anstieg, nachgewiesen z. B. im Morgenurin) vornehmen. Die Eizellentnahme ist in ART-Zyklen dann meist ohne Narkose möglich (weswegen diese Vorgehensweise auch sehr kostengünstig ist). Ob ein Eizellpooling erfolgreich möglich ist, wenn z. B. zusätzlich noch eine PKD gewünscht wird, lässt sich derzeit nicht beantworten.

In Abhängigkeit des kalendarischen Alters der Patientin lassen sich in CC-Zyklen (oder in Kombination mit Gonadotropinen, d. h. nach dem „Münchener Protokoll“) noch Schwangerschaftsraten von 10–25 % pro Zyklus erreichen, im Spontanzyklus noch solche von 5–10 % (DIR).

Zugabe von Wachstumshormon (GH = growth hormone)

Diese additive Vorgehensweise war bereits vor ca. 15 Jahren sehr geübt, wurde danach aber wieder verlassen. Eine unlängst erschienene Metaanalyse zeigt jedoch, dass die Zugabe von Wachstumshormon offensichtlich die Schwangerschaftsraten bei Frauen mit einer Ovarialinsuffizienz zu steigern vermag [8]. Gemäß den einzelnen Studien, die hier subsumiert wurden, beträgt die Dosis zwischen 12 und 24 i.E. jeden bzw. jeden zwei-

ten Tag, vereinzelt wird mit der Gabe von Wachstumshormon bereits in der Lutealphase begonnen. Diese Vorgehensweise ist relativ kostspielig.

■ Klinisches Beispiel

Nachfolgend ein Fallbericht, der viele Aspekte der obigen Darstellungen exemplarisch beleuchtet.

Die damals 37-jährige Patientin, geboren im Juni 1970, kam mit seit 2005 bestehendem Kinderwunsch zu uns, zeitgleich war eine Multiple Sklerose (MS) diagnostiziert worden. Im Oktober 2005 kam es bereits zu einer Schwangerschaft, allerdings mit nachfolgendem Abort. Seit 2006 beobachtete die Patientin einen Wechsel von Oligomenorrhöen und Polymenorrhöen, mitgebrachte (auswärts angefertigte Hormonwerte) zeigten FSH-Spiegel bis 50 i.E./l und oft kein Zyklusgeschehen mehr (Östradiol < 20 pg/ml).

Ab 2007 konnten vereinzelt wieder ovulatorische Zyklen nachgewiesen werden (FSH jetzt < 10 i.E./l), teilweise wiederum keine ovarielle Aktivität (FSH max. 58 i.E./l). Nachgewiesen wurde ein konstantes Sinken des AMH von 0,9 ng/ml (2006) auf 0,2 ng/ml (2007).

Nachdem im Juli 2007 wieder einigermaßen stabile Zyklen zu registrieren waren, erfolgte eine Stimulation nach dem „Münchener Protokoll“ (CC 100 mg vom 5.–9. Zyklustag/HMG; 150 Einheiten ab dem 9. Zyklustag; Orgalutran™ 1 Ampulle ab dem 11. Zyklustag). Vorbehandelt wurde ein Monat mit L-Arginin (16 g/Tag) und ab Stimulationsbeginn mit Glukokortikoiden zusätzlich (7,5 mg täglich), d. h. Prednisolon (1/2-0-1).

Hierauf bildeten sich 2 Follikel, es wurden 2 Eizellen unproblematisch und sofort gewonnen, beide befruchteten sich und es erfolgte ein Embryotransfer von 2 Embryonen an Tag 2. Aufgrund der hohen NK-Zell-Konzentrationen im peripheren Blut (durchaus typisch für eine MS-Patientin) erfolgte zusätzlich die Gabe von 10 g Immunglobulin zum Embryotransfer.

Daraufhin konzipierte die Patientin sofort und zwar mit einer Drillingsschwangerschaft, wobei es sich einmal um eineiige Zwillinge handelte (Diamnioten, monochorial). Im Rahmen der später gewünschten und durchgeführten Pränataldiagnostik stellte sich heraus, dass der Einling ein Down-Syndrom aufwies (47, XY + 21), die eineiigen Zwillinge ein Klinefelter-Syndrom (47, XXY). Die Einlingsschwangerschaft terminierte sich mit einem intrauterinen Fruchttod (aufgrund multipler Fehlbildungen) in der 16. SSW selbst, die Zwillinge wurden ausgetragen und sind organisch gesund.

Dieses klinische Beispiel zeigt vielerlei: Zum einen die stark schwankenden Zyklen bei Frauen mit einer Ovarialinsuffizienz und die zum Teil hohen FSH-Werte, die schnell dahingehend interpretiert werden können, dass eine Menopause vorliegt. Des Weiteren zeigt das Beispiel, dass sich bei verschiedenen Behandlungsstrategien tatsächlich noch reife Eizellen gewinnen lassen, die auch zu einer Schwangerschaft führen. Die Prognose für eine Schwangerschaft ist günstiger bei einer Frau mit 37 Jahren als bei einer vergleichsweise ovarialinsuffizienten Frau

mit 45 Jahren; gleichzeitig ist das genetische Risiko bei dieser vorzeitigen Ovarialinsuffizienz erhöht, was sich wiederum deutlich in den Chromosomenfehlverteilungen niederschlägt, die alle Embryonen bzw. Feten aufwiesen. Zugleich ist das Beispiel ein Beleg dafür, dass Frauen mit MS dazu neigen, eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz zu entwickeln.

■ Zukünftige Entwicklungen?

Im Vergleich zur Spermiogenese stellt sich immer wieder die Frage, warum Eizellen sich nicht *de novo* generieren, so wie dies bei der Spermiogenese der Fall ist [32]. Eine wesentliche Antwort auf diese Frage dürfte darin zu sehen sein, dass Eizellen durchaus teilungsfähig sind, dass eine sich teilende Eizelle aber nicht wieder zu 2 Eizellen führt (wie dies üblicherweise bei allen somatischen Zellen der Fall ist), sondern die Teilung sofort Ausdruck eines sich anbahnenden Differenzierungsprozesses hin zu einem neuen Individuum ist. Das bedeutet, dass sich aufgrund der Sonderstellung der Eizelle bei einer Teilung sofort die Existenz eines Embryos (mit allen Konsequenzen) und keine Reduplikation der Ausgangszelle ergibt [1, 2]. Da es zellphysiologisch schwer bis kaum zu regulieren ist, eine Zelle sich einmal in die eine Richtung und dann in die andere teilen zu lassen, dürfte letztlich dazu führen, dass die Eizelle so lange arretiert, bis sie befruchtet ist und die embryonale Entwicklung beginnt.

Anders wäre es, gäbe es so etwas wie ovarielle Stammzellen, man also in der Lage wäre, die „Uhr“ auf die frühe Embryonalentwicklung „zurückzudrehen“. Bis heute ist die Existenz solcher ovarieller Stammzellen nicht geklärt und auch nicht, ob diese tatsächlich in der Lage wären, quasi altersunabhängig den Eizellpool zu (re-) etablieren [33–36]. Zumindest wurde die immer wieder beschriebene Identifikation von ovariellen Stammzellen bislang im Wesentlichen nur von einer Arbeitsgruppe nachgewiesen.

■ Relevanz für die Praxis

Die Ovarialinsuffizienz bei bestehendem Kinderwunsch ist und bleibt auch heutzutage eine ärztliche Herausforderung und bedarf der geduldrigen, empathischen Führung der Patientin bzw. des Paares. Einen „Königsweg“ hin zu einer erfolgreichen und prognostisch günstigen Behandlung in dieser Situation gibt es bislang nicht – zumindest nicht in Hinblick auf das genetisch eigene Kind. Gänzlich anders sind die Verhältnisse dann, wenn die Erfüllung des Kinderwunsches durch eine Eizellspende erfolgt, eine Maßnahme, die auch in höherem kalendarischen Alter einer Frau besonders erfolgreich ist. Freilich handelt es sich dann um ein genetisch „halb eigenes“ Kind und somit um eine grundsätzlich andere Situation.

Besteht kein Kinderwunsch, ist unbedingt auf die vorgezogenen Probleme einer ovarialinsuffizienten Frau zu achten. Wichtig ist, nicht in eine „Pillenverschreibmentalität“ zu verfallen [20], sondern die Patientin im Hinblick auf Ernährung und Lebensführung anzuhalten, ggf. drohende Probleme, wie z. B. die Osteoporose anzugehen [1].

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Feige A, Rempen A, Würfel W (Hrsg). Frauenheilkunde. Verlag Elsevier (Urban & Fischer), München-Jena, 2006.
- Zheng P, Dean J. Oocyte-specific genes affect folliculogenesis, fertilization, and early development. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 243–51.
- Ottolenghi C, Colombino M, Crispini L, et al. Transcriptional control of ovarian development in somatic cells. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 225–63.
- West ER, Shea LD, Woodruff TK. Engineering the follicle microenvironment. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 287–99.
- Richards JS. Genetics of ovulation. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 235–42.
- Pangas SA. Growth factors in ovarian development. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 225–34.
- Layman LC. Mutations in the follicle-stimulating hormone-Beta (FSHB) and FSH receptor genes in mice and humans. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 5–10.
- Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, et al. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 613–22.
- Pellestor F, Anahory T, Hamamah S. The chromosomal analysis of human oocytes. An overview of established procedures. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 333–40.
- Gittlin SA, Gibbons WE, Godsden RG. Oocyte biology and genetics revelations from polar bodies. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 403–9.
- Jones KT. Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 143–58.
- Montag M, van der Ven K, Dorn C, et al. Polkörperdiagnostik. *Gynäkol Endokrinol* 2003; 4: 159–63.
- ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 261–76.
- Hadžiomerović D, Kreienberg R, Weiss JM. Ovarfunktionsstörungen. *Gynäkologie* 2007; 7: 559–68.
- Diedrich K, Griesinger G. Die Lutealphase. *Gynäkol Endokrinol* 2008; 6: 141–64.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 391–410.
- Ludwig M, Hahn T. Mit wenigen Parametern die ovarielle Reserve sicher erheben. *Frauenarzt* 2008; 49: 400–1.
- Stahl S. Effects on estrogen on the central nervous system. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 317–8.
- Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836–45.
- Luzuy F, Auberjonois L. Prämenopause und Hormonersatztherapie: Schutz um welchen Preis? *J Gynäkol Endokrinol* 2009; 19: 20–2.
- Thaler C. Fertilität und Kinderwunsch. *Gyne* 2009; 30: 10–2.
- Luisi S, Florio P, Reis FM, et al. Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 123–35.
- Cordes T, von Otte S, Griesinger G, et al. Poor Response und Überlegungen zu einem modernen Management. *Frauenarzt* 2008; 49: 1002–11.
- Loutradis D, Drakakis P, Pomvolaki E, et al. Different ovarian stimulation protocols for woman with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 597–611.
- Check JH, Katsoff B. Ovulation induction and pregnancy in a woman with premature menopause following gonadotropine suppression with the gonadotropin releasing hormone antagonist, cetrorelix – a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35: 10–2.
- Badaway A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 215–9.
- Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in woman with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007; 87: 858–61.
- Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, et al. On behalf of the Brussels GnRH Antagonist Consensus Workshop Group GnRH: antagonists in ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 333–40.
- Michael AE, Papageorgiou AT. Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Hum Reprod Update* 2008; 5: 479–517.
- Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 629–34.
- Homburg R. Clomiphene citrate – end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2043–51.
- von Wolff M. Können Primordialfollikel nach der Geburt erneuert werden? *Gynäkologie* 2008; 41: 228–9.
- Byskov AG, Faddy MJ, Lemmen JG, et al. Eggs forever? *Differentiation* 2005; 73: 438–46.
- Bukovsky A, Copas P, Virant-Klun J. Potential new strategies for the treatment of ovarian infertility and degenerative diseases with autologous ovarian stem cells. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 341–65.
- Kayisli LA, Seli E. Stem cells and fertility: what does the future hold? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 338–43.
- Bukovsky A. Can ovarian infertility be treated with bone marrow- or ovary-derived germ cells? *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 36.

Prof. Dr. med. Dr. habil. Wolfgang Würfel

Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1981 Promotion. Facharzt-ausbildung an der Frauenklinik Dr. Wilhelm Krüsmann, München. 1987 Facharzt für Frauenheilkunde; Wechsel an die Universitäts-frauenklinik Würzburg. Auslandsaufenthalt an der University of Chicago, USA. 1991 Habilitation und Ernennung zum Privatdozenten; Oberarzt. 1992–2004 Chefarzt bzw. Ärztlicher Direktor der Frauenklinik Dr. Wilhelm Krüsmann, seitdem zusammen mit Klaus Fiedler, Gottfried Krüsmann und Irene von Hertwig Leiter des Kinderwunsch Centrum München (KCM). 1998 Ernennung zum apl. Professor. Fakultätsmitglied der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Anerkannte Schwerpunkte: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin sowie fakultative Weiterbildung Spezielle Operative Gynäkologie. Fachberater der Bayerischen Landesärztekammer (BLÄK). Seit 1992 Mitglied des Facharzt- und Schwerpunktarztprüfungsgremiums.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)