

Die anovulatorische Patientin in der Reproduktionsmedizin

T. Strowitzki, L. Wildt

Einleitung

Die Anovulation als monokausaler Befund in der Sterilitätsbehandlung hat nicht nur viele differenzialdiagnostisch zu erwägende Ursachen, sondern ist meist sehr suffizient auch ohne den Einsatz assistierter Reproduktionstechniken zu behandeln. Ziel ist dabei das Erreichen einer Ovulation, sei es durch direkte Stimulation oder durch Restaurierung eines eigenen spontanen ovulatorischen Zyklus.

Die Ursachen sind vielschichtig. In dieser Übersicht soll diagnostisch und therapeutisch auf folgende Untergruppen näher eingegangen werden:

- hypergonadotrope Störungen: Fehlbildungen, Genetik, POF,
- hypogonadotrope Störungen: hypothalamische Amenorrhö (IHH), Hypophyseninsuffizienz,
- hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz,
- PCO-Syndrom.

Ursachen und Pathophysiologie

Hypergonadotrope Störungen

Die primäre Ovarialinsuffizienz beschreibt eine Störung auf der Ebene des Ovars selbst und zeigt als Hauptkriterium den hypergonadotropen Hypogonadismus und wird deshalb auch als hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz klassifiziert. Zu

unterscheiden ist, ob die Störung schon immer im Sinne einer primären Amenorrhö bestanden oder sich erst sekundär entwickelt hat, wie z. B. in Form des POF-Syndroms (premature ovarian failure) mit einem vorzeitigen Versiegen der Ovarialfunktion vor dem 40. Lebensjahr. Dies ist mit ca. 1% der Frauen unter 40 Jahren relativ häufig [6].

Bei den primär bestehenden Formen der hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz können fehlende oder rudimentär angelegte, hypoplastische Ovarien die Ursache sein. Die möglichen Ursachen sind in ■ Tabelle 6.1 dargestellt. Bei der reinen XX-Gonadendysgenese finden sich allenfalls kleine Ovarien oder bindegewebig umgebaute Keimleisten, so genannte streak gonads bei normalem weiblichen Chromosomensatz. Die XY-Gonadendysgenese basiert oft auf einem Defekt des Androgenrezeptors und führt zum typischen klinischen Bild mit mangelnder Körperbehaarung. Bei weiblichem Phänotyp resultiert eine hypergonadotrope Amenorrhö bei ungestörtem Längenwachstum.

■ **Tabelle 6.1.** Ursachen der primär bestehenden hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz

Ulrich-Turner-Syndrom 45 XO
XX-Gonadendysgenese
Swyer-Syndrom (XY-Gonadendysgenese)
Autoimmunerkrankungen

Auch das Ullrich-Turner-Syndrom, die gonosomale Monosomie 45 X0 führt meist zu primärer Amenorrhö mit hypergonadotropen Werten, typischen Stigmata und nur rudimentär angelegten Ovarien. Bei Mosaiken des Ulrich-Turner-Syndroms sind allerdings auch in wenigen Fällen Ovulationen und Schwangerschaften möglich.

Die Ursachen für ein POF-Syndrom sind vielfältig. Neben genetischen Faktoren spielen iatrogene Formen durch Ovarchirurgie, Chemo- oder Strahlentherapie eine wichtige Rolle (■ Tabelle 6.2). Weitere mögliche Ursachen können autoimmune Erkrankungen, Infektionserkrankungen oder Umwelttoxinen sein.

■ Tabelle 6.2. Ursachen des POF-Syndroms

Autoimmunerkrankungen	Morbus Addison
	Myasthenia gravis
	Morbus Crohn
	Vitiligo
	Lupus erythematoses
	Diabetes Typ I
	Autoimmunthyreoiditis
	Gonadotropinrezeptorantikörper
	Antiovarantikörper
	Autoimmune polyglandular failure syndrome Typ I
Iatrogene Ursachen	Bestrahlung
	Operationen
	Chemotherapie
Infektionen	Varizellen
	Mumps
	Zytomegalie
	Malaria
X-chromosomale Störungen	Shigellose
	X-Deletionen
	Triple X
	Ulrich-Turner-Syndrom (45, X0)
	X-Mosaik
	Fragiles X-Syndrom (Fra(X)-Syndrom, FRAXA)
	X-chromosomale Translokationen
Autosomale Störungen	Galaktosämie
	CDG1
	BPES
	APECED
	FSH-Rezeptor-Mutationen
	Inhibingenmutationen
Sonstiges	Toxine
	Nikotinabusus

Nach Strowitzki u. Vogt [22].

Hypogonadotrope Störungen: hypothalamische Amenorrhö (IHH), Hypophyseninsuffizienz

Der Begriff der hypothalamischen Amenorrhö wurde von Klinefelter, Albright und Griswold vor nahezu 60 Jahren zur Beschreibung von amenorrhöischen Patientinnen geprägt, bei denen auf Grund der Bestimmung von FSH im Urin angenommen wurde, dass die Ursache der Zyklusstörung oberhalb der Hypophyse zu suchen war. Auf Grund der in der Originalarbeit beschriebenen Fälle wurde der Begriff in der Folgezeit auf Patientinnen eingeengt, bei denen eine psychogene Ursache der Zyklusstörung vermutet wurde. Wir gebrauchen den Begriff hier in seinem ursprünglichen Sinn zur Bezeichnung von Ovarialfunktionsstörungen, deren Ursache oberhalb der Hypophyse lokalisiert ist und denen eine reduzierte Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus als einheitlicher Pathomechanismus zu Grunde liegt [15]. Über die Häufigkeit der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz in der Gesamtbevölkerung liegen keine exakten Daten vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass etwa zwischen 10 und 20% aller Frauen zumindest vorübergehend einmal in ihrem Leben unter stressbedingten Zyklusstörungen leiden.

Hypogonadotropen Störungen liegt eine Vielzahl von Auslösemechanismen zugrunde. Dazu gehören Systemerkrankungen, genetische Ursachen, Tumoren, Traumata und stressbedingte Störungen (■ Tabelle 6.3).

Die stressbedingte hypothalamische Ovarialinsuffizienz kann primär als Folge der Aktivierung physiologisch sinnvoller Mechanismen angesehen werden. Die Aktivierung dieser Mechanismen erhält dann Krankheitswert, wenn sie auf nichtadäquate Reize hin erfolgt oder nach Wegfall des adäquaten Reizes persistiert. Die Prognose der sekundären hypothalamischen Amenorrhö hinsichtlich einer spontanen Normalisierung des Zyklus ist bei kurzzeitig bestehender Ovarialinsuffizienz nicht ungünstig. Dies gilt v. a. dann, wenn die auslösende Ursache (Stress) für die Patientin nachvollziehbar und offensichtlich ist. Bei den meisten Patientinnen, die sich wegen Kinderwunsch vorstellen, besteht die Ovarialinsuffizienz jedoch bereits über einige Jahre, die auslösenden Faktoren

■ **Tabelle 6.3.** Ursachen hypogonadotroper Störungen: Ätiologie der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz

Kallmann-Syndrom	
Perinatales Trauma	
Kraniopharyngeom	
Anorexia nervosa	
Anorektische Reaktion	
Stress	Belastende Lebenssituation
	Leistungssport
	Allgemeinerkrankungen
Thalassämie	
Hämochromatose	
Trypanosomiasis	
Schädel-Hirn-Trauma	
Fehlernährung	

sind meist nicht eruierbar, mit einer spontanen Normalisierung ist dann nur in seltenen Fällen zu rechnen. Bei den Patientinnen der Erlanger Ambulanz konnte eine spontane Normalisierung der Ovarialfunktion nur in 5 von 100 Fällen, jeweils nach dem erfolgreichen Abschluss einer Sterilitätsbehandlung, beobachtet werden.

Die endokrine Stressreaktion ist durch die Aktivierung des hypothalamischen CRH-Systems gekennzeichnet, das über eine Steigerung der ACTH-Sekretion einen abrupten Anstieg der Cortisolkonzentration im Serum auslöst. Der Anstieg der ACTH-Sekretion wird von einem äquimolaren Anstieg endogener Opiate begleitet (β -Endorphin, Enkephalin). Vom HVL sezerniertes β -Endorphin kann durch retrograden Blutfluss zwischen HVL und Hypothalamus in die Eminentia mediana gelangen. Dort werden Nervenendigungen identifiziert, die zu Endorphin produzierenden Neuronen gehören und die durch axoaxonale Synapsen mit den GnRH produzierenden Zellen des Nucleus arcuatus verbunden sind. Damit wäre ein funktionell und anatomisch plausibler Mechanismus gegeben, durch den die

Freisetzung endogener Opiate eine Hemmung der GnRH-Freisetzung verursachen könnte.

Zu den Stressoren, welche die Ovarialfunktion unterdrücken, gehören körperliche Belastung, Leistungssport, Anorexie, Gewichtsverlust, Besonderheiten der Ernährung, Bulimie und belastende Lebenssituationen.

Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz

Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz lässt sich grob vereinfachend in adrenale und ovarielle Störungen einteilen. Eine Spezialform der ovariellen hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz ist das PCO-Syndrom mit seinen besonderen Verbindungen zum Glukosemetabolismus. Unter den anovulatorischen Sterilitätspatientinnen findet sich das PCO-Syndrom als häufigste Ursache.

Von den adrenalen Störungen kommt für den Gynäkologen in erster Linie das »late onset AGS« in Betracht, Vollformen des AGS sind eine Domäne der pädiatrischen Endokrinologie. Der häufigste Enzymdefekt beim AGS ist der heterozygote 21-Hydroxylase-Mangel.

PCO-Syndrom

Das PCO-Syndrom (PCOS) ist mit bis zu 10% eine der häufigsten endokrinen Störungen der Frau im fortpflanzungsfähigen Alter. Es gilt als gemeinsame klinische Endstrecke einer sehr heterogenen Pathophysiologie. Die wesentlichen Hypothesen zur Entstehung des PCOS erfassen einerseits einen androgenen Exzess in der Pubertät, andererseits eine Hyperinsulinämie. Entsprechend vielschichtig ist auch die Ausprägung klinischer Befunde, wie Oligo-/Amenorrhö, Hirsutismus, Oligo-/Anovulation, Hyperandrogenämie, die typische Sonomorphologie oder auch eine Insulinresistenz.

Diagnostik

Primäre Störungen manifestieren sich klinisch in der primären Amenorrhö und im mehr oder weni-

ger völligen Fehlen sekundärer Geschlechtsmerkmale. Neben der klinischen Untersuchung sind Sonographie, Bestimmung der Gonadotropine und peripheren Sexualhormone sowie eine zytogenetische Untersuchung wesentlich.

Für das POF-Syndrom werden neben den klinischen Befunden mit Amenorrhö und ggf. klimakterischen Beschwerden meist 2 konsekutive FSH-Werte über 40 mIE/ml Serum als wegweisend eingestuft.

Hypogonadotrope Störungen

Frauen mit primärer hypothalamischer Amenorrhö weisen, sofern bisher keine Behandlung mit Sexualsteroiden erfolgt war, ein infantiles, aber normal angelegtes Genitale auf. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Kallmann-Syndroms müssen Hyposmie und Anosmie durch gezielte Befragung bzw. objektive Olfaktometrie ausgeschlossen werden. Die Patientinnen wissen meist nicht, dass sie nicht riechen können. Erkrankungen des Herzens und der Niere (unilaterale Agenesie) sowie Mittelliniendefekte müssen ausgeschlossen werden. Ebenso ist eine ausführliche Familienanamnese zu erheben, ggf. sind betroffene Angehörige zu identifizieren. Die Agenesie des Bulbus olfactorius lässt sich in der Magnetresonanztomographie des Schädels nachweisen, die aus diesem Grunde und zum Ausschluss von Läsionen im Bereich des Hypophysenstiels, des HVL und des Hypothalamus indiziert ist. Nach dem Schwangerschaftsverlauf und Besonderheiten unter der Geburt sollte gezielt, sofern möglich unter Einbeziehung der Dokumentation im Mutterpass, gefragt werden. Der Ausfall weiterer hypophysärer Partialfunktionen muss bei primärer Amenorrhö vor Beginn einer Therapie durch entsprechende Funktionsdiagnostik (Tagesprofil) gezielt ausgeschlossen werden.

Bei jüngeren Patientinnen stellt sich die Frage, ob eine primäre Amenorrhö oder eine verzögert, aber im Prinzip normal verlaufende Pubertät (Pubertas tarda) vorliegen. Die Differenzialdiagnose ist letztlich nur durch den Verlauf, d. h. die spontan, aber verspätet einsetzende Ovarialfunktion bei Pubertas tarda möglich.

Der body-mass-index liegt meistens im unteren Normbereich oder darunter. Meist besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Zyklusstörungen und Gewichtsverlust.

Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz ist eine Ausschlussdiagnose, die gestellt wird, wenn LH, FSH, LH/FSH-Quotient, Prolaktin, Testosteron und DHEAS im Serum nicht erhöht sind. Zur Ermittlung des Schweregrades können Gestagen-, Clomifen- und GnRH-Test angewendet werden. Die Ermittlung des Schweregrades ist für die Wahl der adäquaten Therapie von Bedeutung. Eine hypophysäre Ovarialinsuffizienz kann durch einen fehlenden Anstieg der Gonadotropine unter einer pulsatilen Applikation des GnRH festgestellt werden. Die Ultraschalluntersuchung der Ovarien und die Bestimmung der Zahl und der Größe der sonographisch nachweisbaren Follikel erlauben ebenfalls Rückschlüsse auf die Schwere der Funktionsstörung. Während bei höherem Schweregrad nur kleine Follikel mit einem Durchmesser unter 5 mm gefunden werden, können bei geringen Graden Follikel bis zu einer Größe von 14 mm nachgewiesen werden. Diese Follikel können akkumulieren und ein sonographisches Bild ergeben, das als multizystisches Ovar bezeichnet wurde. Das multizystische Ovar unterscheidet sich vom polyzystischen durch die Lokalisation der Follikel, die über die gesamte Schnittfläche verteilt sind, und das Fehlen einer dichten Innenzone im Zentrum des Ovars.

Zum Ausschluss einer Raumforderung sollte eine Untersuchung der Hypothalamus-Hypophy-

sen-Region mit Hilfe der Magnetresonanztomographie vorgenommen werden.

Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz

Die endokrine Diagnostik unterscheidet sich nicht von der des PCO-Syndroms. Androgenproduzierende Tumoren müssen ausgeschlossen werden. Zur Bewertung eines möglichen Late-onset-AGS ist der ACTH-Test auf 17OH-Progesteronerhöhung die Methode der Wahl, muss jedoch mit einer molekulargenetischen Diagnostik verbunden werden, insbesondere bei den Patientinnen, die sich in Sterilitätsbehandlung befinden.

PCO-Syndrom

In den Rotterdam-Kriterien ist ein Konsensus zu einer einheitlichen Diagnostik erzielt worden [20]. Hauptkriterien sind Oligo- oder Anovulation, klinische und/oder biochemische Zeichen der Hyperandrogenämie und polyzystische Ovarien im Ultraschallbefund. Ein PCOS gilt als gesichert, wenn 2 dieser 3 Kriterien erfüllt sind. Andere ätiologische Faktoren, wie ein Morbus Cushing, androgenproduzierende Tumoren oder ein AGS, müssen ausgeschlossen sein (■ Tabelle 6.4). Damit ist die ursprüngliche Diagnostik um den sonomorphologischen Befund erweitert worden. Erstaunlicherweise findet aber die Insulinresis-

■ Tabelle 6.4. Rotterdam-Kriterien des PCO-Syndroms (Rotterdam Consensus Workshop 2004)	
Kriterien 1990 NIH-Konsensus-Konferenz (1+2)	Kriterien 2003 (2 von 3)
1. Chronische Anovulation	1. Oligo- oder Anovulation
2. Klinische und/oder biochemische Zeichen der Hyperandrogenisierung nach Ausschluss anderer Ursachen	2. Klinische und/oder biochemische Zeichen der Hyperandrogenisierung
–	3. Polyzystische Ovarien und Ausschluss anderer Ursachen (kongenitale adrenale Hyperplasie, Androgenproduzierende Tumoren, Morbus Cushing)

tenz bislang keine Berücksichtigung in dieser Klassifikation.

Häufig findet sich bei PCOS eine adrenale Hyperandrogenämie, klinisch sind PCOS und late onset AGS nicht zu unterscheiden, weshalb auch das 21-Hydroxylase-Gen bei Patientinnen mit PCOS und Kinderwunsch untersucht werden sollte.

Auszuschließen bei allen Formen des PCOS und der hyperandrogenämischen Störungen sind darüber hinaus Störungen des Prolaktin- und Schilddrüsenhormonhaushalts.

In den letzten Jahren sind die Zusammenhänge zwischen Insulinstoffwechsel und PCOS mehr und mehr in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Je nach Studie wird die Prävalenz der Insulinresistenz bei Patientinnen mit PCOS mit 30–50% angegeben [7].

Zur Diagnostik der Insulinresistenz gibt es jedoch keine einheitlichen Kriterien zur Kategorisierung von Patientinnen als insulinresistent bzw. -sensitiv. Mit hoher Verlässlichkeit kann in der Praxis die Diagnostik jedoch auch problemlos auf die Bestimmung von Glukose und Insulin im nüchternen Zustand reduziert werden. Ein Quotient von Glukose (mg/dl) zu Insulin (μ IE/ml) unter 4,5 ist dabei ein guter Prädiktor für die Insulinresistenz mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 84% für das Vorliegen einer Insulinresistenz bei einer PCOS-Patientin [14]. Ein solcher, möglichst praktikabler Screeningtest im Rahmen der Diagnostik sollte allen PCOS-Patientinnen empfohlen werden, da hieraus Konsequenzen für die Wahl der Therapie abgeleitet werden können.

Therapie

Die Therapie hat das Ziel einer Spontanovulation bei Hyperandrogenämie, PCOS und hypothalamischer Amenorrhö. In der klinischen Praxis finden folgende Therapiekonzepte zur Erzielung eines spontanen Zyklusgeschehens Anwendung:

- Therapie der Insulinresistenz (PCOS),
- Kortikoidtherapie (PCOS),
- Opiatantagonisten (PCOS, hypothalamische Amenorrhö),

- laparoskopisches ovarielles Drilling (PCOS),
- Gewichtsreduktion (PCOS),
- Vorbereitung mit Ovulationshemmern (PCOS).

Opiatantagonisten

Unabhängig vom Schweregrad der Ovarialinsuffizienz kommt es unter Opiatantagonisten zur Normalisierung der pulsatilen Gonadotropinsekretion, Induktion der Follikelreifung und Wiederherstellung ovulatorischer Zyklen mit normaler Lutealfunktion und dem Eintreten von Schwangerschaften. Die Rate der Normalisierung der Follikelreifung und die Ovulationsrate sind jedoch insgesamt geringer als bei der pulsatilen 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 1. Behandlungszyklus zu einer normalen Follikelreifung und Ovulation; der folgende Zyklus ist dann jedoch anovulatorisch. Durch schrittweise Dosiserhöhung lassen sich jeweils wieder ovulatorische Zyklen auslösen. Diese Befunde können als Hinweis auf eine kompensatorische Steigerung des endogenen Opiatonus als Folge der Blockade der Opiatrezeptoren interpretiert werden.

Die kumulative Schwangerschaftsrate der Patientinnen, bei denen durch Naltrexon ovulatorische Zyklen induziert werden können, ist mit der kumulativen Schwangerschaftsrate bei pulsatischer GnRH-Therapie identisch.

Die typischen Nebenwirkungen der Therapie mit dem Opiatantagonisten Naltrexon bestehen in Übelkeit, innerer Unruhe, Schlafstörungen und einem Gefühl des »Neben sich getreten Seins«. Von vielen Patientinnen wird angegeben, dass das subjektive Empfinden dem unmittelbar vor Eintreten einer Periodenblutung entspricht. Diese Nebenwirkungen werden jedoch nur innerhalb der ersten 2–3 Tage der Therapie beobachtet. Bei allen Patientinnen, die die Behandlung wegen Unverträglichkeit absetzen mussten, wurde bei Überprüfung der Diagnose festgestellt, dass sie nicht an einer hypothalamischen, sondern an einer hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz litten.

Kortikoide

Der Erfolg einer alleinigen Glukokortikoidtherapie hängt vom Ausmaß der ovariellen Beteiligung an der Hyperandrogenämie ab. Üblicherweise werden 0,25–0,5 mg Dexamethason oder 5–7,5 mg Prednison abends verabreicht. Nach 6–8 Wochen ist mit der maximal möglichen Wirkung auf die Ovarfunktion zu rechnen. Allerdings wird v. a. bei Frauen mit PCO-Syndrom der Erfolg einer alleinigen Therapie mit Glukokortikoiden zunehmend kritisch gesehen. So kam es beispielsweise unter einer Behandlung mit täglich 0,5 mg Dexamethason über 4 Zyklen bei 36 Frauen mit PCOS zwar bei allen Patientinnen zu einer signifikanten Abnahme der Androgenspiegel, 78% der Zyklen verliefen jedoch weiterhin anovulatorisch, die Hälfte der Patientinnen ovulierte in den 4 überwachten Zyklen gar nicht [1].

Therapeutische Ansätze bei Insulinresistenz

Die Therapie mit Metformin ist ausschließlich bei nachgewiesener Insulinresistenz indiziert und kann auch nur in der Gruppe insulinresistenter Frauen mit PCO-Syndrom günstige Effekte auf das Zyklusgeschehen entfalten [8]. Die Behandlung der Insulinresistenz kann entweder mit dem Biguanid Metformin, oder auch Thiazolidindionen, den Glitazonen, erfolgen. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen wird durch Metformin nicht die Insulinsekretion aus den pankreatischen Betazellen gesteigert, eine Hypoglykämie bei Monotherapie ist deshalb nicht zu befürchten. Die Verminderung der Glukoseausschüttung aus der Leber durch Metformin wird heute als wesentlich für die Senkung erhöhter Blutzuckerspiegel betrachtet. Vor allem auf die Korrektur der Insulinresistenz wirkt die Erhöhung der Insulinsensitivität von Skelettmuskel und Fettgewebe durch Metformin.

Bezüglich der endokrinen Effekte ist die Datenlage nicht einheitlich. Kurzfristig konnten wir keinen Effekt von Metformin auf die Androgene nachweisen. In der längerfristigen Therapie korreliert aber die Steigerung der Insulinsensitivität

mit der Senkung der Testosteronspiegel im Serum. Unter Metformin sinkt weiterhin das LH bei gesteigertem FSH und SHBG, BMI und Taille-Hüfte-Quotient nehmen meist geringfügig ab. Auch der Lipidstoffwechsel wird durch Metformin günstig beeinflusst. Diese Effekte lassen sich bei schlanken und übergewichtigen PCOS-Patientinnen nachweisen.

In einem systematischen Review von insgesamt 30 Studien zu Metformin ist zumindest bei Adipösen eine Verbesserung der Ovulationsrate, aber nicht notwendigerweise der Schwangerschaftsrate belegt [5].

Nicht ganz geklärt ist, wann Metformineffekte bei PCOS einsetzen. In einer eigenen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 45 Patientinnen konnten wir bei nachgewiesener Insulinresistenz bereits nach 4 Wochen Effekte auf die Zykluslänge, jedoch keine Veränderung der endokrinen bzw. metabolischen Parameter oder des BMI nachweisen [8].

Metformin führt bei ca. 1/3 der insulinresistenten Frauen mit PCOS zu einer spontanen Ovulation. Sinnvoll erscheint die Kombination mit Clomifen. Die Konzeptionsrate beträgt für die kombinierte Behandlung 55 vs. 7% bei alleiniger Clomifenbehandlung. Auch eine simultane Anwendung mit Stimulationsprotokollen mit niedrig dosierter Gonadotropinen resultiert in einer signifikanten Verringerung der Überstimulation und somit einer Verringerung des Mehrlingsrisikos. Für niedrig dosierte FSH-Stimulation und auch im Einsatz bei hormoneller Stimulation für IVF ist die Datenlage aber derzeit noch nicht ausreichend gesichert.

Der Insulinsensitizer Rosiglitazon führt ebenfalls zu einer signifikanten Besserung der endokrinen Parameter mit signifikanter Senkung der LH-Sekretion nach 3 Monaten Behandlung mit 4 mg Rosiglitazon täglich und einer Ovulationsrate von ca. 50% [3]. Auch Dosierungen von 2, 4 und 8 mg sind ähnlich effektiv. Pioglitazon in einer Dosierung von 30–45 mg führt ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung der Ovulationsrate im Vergleich zu Placebo [2].

Effekte aller Insulinsensitizer auf die Gewichtsentwicklung bei PCO-Patientinnen sind in einer Cochrane-Analyse von 15 Studien enttäuschend geblieben [4].

Laparoskopisches ovarielles Drilling (LOD) bei PCOS

Das laparoskopische ovarielle Drilling (LOD) hat in den letzten Jahren eine Renaissance erfahren. In die ovarielle Kapsel werden mit verschiedenen Techniken, wie bipolarer Elektrode, Laser, Ultraschallskalpell oder direkter Inzision, bis zu 40 Bohrlöcher angebracht. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist unklar. Bis zu 90% der Patientinnen weisen nach dem Eingriff ovulatorische Zyklen auf, bei einer kumulativen Schwangerschaftsrate von 80% und einer niedrigen Mehrlingsrate von 5%. Bei bis zu 20% der Operationen muss aber mit Adhäsionen gerechnet werden [16]. Dennoch konnte in einer Cochrane-Analyse keine Überlegenheit des LOD im Vergleich zu 3–6 Zyklen niedrig dosierter Gonadotropinstimulation nachgewiesen werden [9]. Als invasive Maßnahme muss das LOD daher eher als Second-line-Therapie nach nicht ausreichendem Ansprechen auf die Insulinresistenztherapie oder ovarielle Stimulation eingestuft werden.

Therapie durch hormonelle Stimulation

Clomifen

Das am häufigsten zur Stimulation der Follikelreifung eingesetzte Präparat ist Clomifen, das seit 1967 in der Bundesrepublik im Handel mit in vielen Studien belegter Wirkung ist [24]. Clomifen besitzt östrogene und antiöstrogene Eigenschaften. Die Behandlung mit Antiöstrogenen erfolgt meist mit , das aufweist. Das Prinzip der Antiöstrogen-therapie besteht in der partiellen Aufhebung der hemmenden Wirkung von Estradiol auf die LH- und FSH- Sekretion am Hypophysenvorderlappen; dadurch kann es zum Anstieg der Gonadotropinsekretion und zu einer Stimulation der Follikelreifung kommen.

Die häufigsten Indikationen für eine Stimulation mit Clomifen sind die luteale Insuffizienz, das PCO-Syndrom und verschiedene Formen der normogonadotropen Oligo-/Amenorrhö. Voraussetzung für die Wirksamkeit der Antiöstrogenbehandlung bei hypothalamischer Amenorrhö ist

allerdings die vorhandene, nur gering reduzierte Sekretion von GnRH durch den Hypothalamus. Auch wird es zum besseren Timing eines ovulatorischen Zyklus z. B. in der Vorbereitung auf eine intrauterine Insemination verwendet.

Die Standarddosierung für Clomifen beträgt 50–100 mg oral vom 5. bis einschließlich 9. Zyklustag.

Eine sonographische Überwachung ist erforderlich, um die seltene multifollikuläre ovarielle Reaktion nicht zu übersehen. Ab einer Größe des Leitfollikels >20 mm und maximal 3 reifen Follikeln sowie einem Endometrium von etwa 10 mm Gesamtdicke kann die Ovulation mit HCG induziert werden. Die Ovulationsrate unter Clomifen wird global mit 70–90% angegeben, die Schwangerschaftsrate mit bis zu 30% (■ Tabelle 6.5). 75% der Schwangerschaften treten während der ersten 3 ovulatorischen Behandlungszyklen ein [23]. Da es nach 6 Clomifenzyklen nur noch sporadisch zu Erfolgen kommt, ist spätestens dann eine Überprüfung des Therapiekonzepts erforderlich. Die Abortrate liegt bei 15–25%, die Mehrlingsrate bei etwa 6%, wovon 95% auf Zwillingschwangerschaften entfallen [11].

Clomifen weist ein geringes Nebenwirkungsspektrum auf. Häufig ist die Ausbildung ovarieller Zysten mit hoher Rate an spontaner Rückbildung, seltener werden Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen, Unterleibsbeschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel und Sehstörungen berichtet. Eine mögliche Erhöhung des Langzeitriskos für gynäkologische Karzinome konnte bis auf eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos für ein Ovarialkarzinom bei Frauen mit 12 oder mehr Behandlungszyklen ohne Schwangerschaft in mehreren Studien nicht gefunden werden [19].

Gonadotropine: Low-dose-Protokolle

Neben der Basisstimulationsbehandlung mit Clomifen haben sich heute Protokolle zur niedrig dosierten Gonadotropinstimulation durchgesetzt.

Auf dem Markt sind Gonadotropine derzeit als aufgereinigte Extrakte aus dem Urin postmenopausaler Frauen oder als gentechnisch hergestellte rekombinante Präparate. Auf die Entwicklung

■ **Tabelle 6.5.** Ovulations- und Schwangerschaftsraten unter Clomifentherapie

Diagnose	Ovulationsrate (%)	Schwangerschaften (%)
Amenorrhö	55,8	17,6
Anovulation	74,8	27,4
Oligomenorrhö	84,8	28,9
Corpus-luteum-Insuffizienz	–	25,9

Nach Schneider et al. 1988 [21]

der Gonadotropinpräparate wird in ► Kap. 7 näher eingegangen. Für die Follikelreifung und Selektion des dominanten Follikels ist in erster Linie die FSH-Wirkung verantwortlich. Indikationen für eine Gonadotropinstimulation sind in ■ Tabelle 6.6 dargestellt.

Ein Vorteil einer FSH-Stimulation im Vergleich zum Einsatz von HMG bei PCOS-Patientinnen bzgl. der Schwangerschaftsrate ist nicht sicher belegt [17], allerdings fand sich unter FSH signifikant seltener ein OHSS (Odds ratio 0,20).

Unterscheiden muss man zwischen sog. konventionellen Stimulationsprotokollen, bei denen die tägliche Stimulationsdosis bei 150 IE HMG oder FSH liegt, und den seit ca. 10 Jahren eingesetzten niedrig dosierten Stimulationsprotokollen mit einer Initialdosis von 50–75 IE. Aufgrund der hohen Rate multifollikulärer Reaktionen, höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften und Überstimulationssyndromen ist die konventionelle Stimulation heute insbesondere bei Frauen mit einem PCO-Syndrom obsolet [12].

Das niedrig dosierte FSH-Protokoll kann entweder als Step up- oder als Step-down-Protokoll eingesetzt werden. Step-up-Protokolle scheinen zu einer signifikant höheren Zahl von Follikeln jeder Größe zu führen. Die Kombination mit GnRH-Analoga hat zu keiner weiteren Verbesserung der ovariellen Stimulation geführt.

Nach spontaner oder mit Gestagenen induzierter Blutung beginnt die Stimulation am 3. Zyklustag mit der täglichen Injektion von 50 oder 75 IE FSH. Ab dem 8. Zyklustag werden Follikelzahl und -größe sonographisch mit Bestimmung von 17- β -Estradiol erfasst. Die zusätzliche Bestimmung von LH und ggf. auch Progesteron gibt Hinweise

■ **Tabelle 6.6.** Indikationen und Kontraindikationen der niedrigdosierten Gonadotropinbehandlung

Indikationen	Kontraindikationen
PCOS	Kein aktueller Kinderwunsch
Clomifenresistente Ovarialinsuffizienz	Kontraindikation für Schwangerschaft
Luteale Insuffizienz	Psychiatrische Erkrankungen
Hypophysäre Insuffizienz	Bestehende Schwangerschaft
Therapieresistente Hyperprolaktinämie	Akute thromboembolische Erkrankung

Aus Strowitzki 2005 [23].

auf eine vorzeitige endogene Ovulationsinduktion bzw. Luteinisierung. Eine Erhöhung der Dosis um 25 bzw. 37,5 IE täglich erfolgt frühestens nach 12–14 Tagen. Die Ovulation wird bei einer Größe des Leitfollikels über 16 mm, adäquatem Estradiolanstieg und einer Endometriumdicke ≥ 10 mm mit HCG induziert. Bei mehr als 3 Follikeln >16 mm sollte der Zyklus abgebrochen und der Patientin zur sicheren Antikonception geraten werden.

Eine luteale Substitution ist bei niedrig dosierten Gonadotropinstimulationen ohne simultane ovarielle Suppression meist nicht notwendig.

Die Erfolge sind mit patientenbezogenen Schwangerschaftsraten von 35% nach 3 Stimulationszyklen gut. Die meisten Schwangerschaften werden innerhalb von 4–6 Behandlungszyklen erreicht.

Pulsatile GnRh-Therapie

Die pulsatile GnRh-Therapie stellt bei hypothalamischer Ovarialinsuffizienz eine echte Substitutionstherapie dar.

Die Verabreichung von GnRh kann entweder subkutan oder intravenös erfolgen. Die Dosierung ist bei der intravenösen Applikation genauer und zuverlässiger. Die Dosierung beträgt bei geringen Störungen initial 5 µg GnRh/Puls im Abstand von 90 min; bei schweren Störungen werden bei s.c. Applikation 20 µg/Puls appliziert.

Eine Ovulationsauslösung durch HCG ist bei der pulsatilen GnRh-Therapie nicht erforderlich und nicht indiziert. Die Substitution der Lutealphase kann z. B. durch 3-malige Gabe von 1500 IU HCG im Abstand von 3 Tagen oder durch Fortführung der pulsatilen Therapie erfolgen. Die Frequenz der GnRh-Pulse kann in der Lutealphase auf einen Puls im Abstand von 4 h erniedrigt werden, was der Pulsationsfrequenz von LH in der Lutealphase des normalen Zyklus entspricht. Die Weiterführung der pulsatilen Therapie ist unserer Auffassung nach vorzuziehen, da im Falle des Nichteintretens einer Schwangerschaft die Therapie einfach weitergeführt werden kann.

Die pulsatile GnRh-Therapie kann ohne Unterbrechung so lange fortgeführt werden, bis eine Schwangerschaft eingetreten ist. Ist der Schwangerschaftstest positiv, kann die Pumpe entfernt werden, die weitere Gabe von GnRh ist nicht mehr erforderlich.

Die kumulative Schwangerschaftsrate ist – sofern die Amenorrhö die einzige Ursache der Sterilität darstellt – identisch mit der von verschiedenen Autoren mitgeteilten Schwangerschaftsrate bei Frauen mit normaler Ovarialfunktion. Sie beträgt in Abhängigkeit vom Alter etwa 30%/Zyklus, die Abortrate ist ebenfalls nicht höher als bei gesunden Frauen. Die Schwangerschaftsverläufe unterscheiden sich nicht von denen spontan eingetretener Graviditäten.

Da selten auch ein multifollikuläres Wachstum beobachtet werden kann, ist eine sonographische Überwachung eine *conditio sine qua non*.

Beratung bei hypergonadotroper Ovarialinsuffizienz und POF

Zur Abschätzung der Prognose werden die sonographische Bestimmung der Follikelreserve, die basale FSH-Bestimmung, das Inhibin B und das Anti-Müller-Hormon AMH diskutiert.

Ganz im Vordergrund steht die Beratung. Nicht immer ist das POF-Syndrom ein irreversibles Geschehen; selbst bei FSH-Werten über 40 IE/l sind spontane Erholungen der Ovarfunktion beschrieben worden. Rebar [18] beschrieb bei 50% der Frauen mit FSH >40 IE/l eine spontane follikuläre Reifung (9/18), 5 Frauen ovulierten und eine Schwangerschaft trat ein.

Langfristig sind Spontankonzeptionen mit ca. 5% aber wenig wahrscheinlich. Bis dato ist kein Therapiekonzept eingeführt, das zu einer Verbesserung der geringen Spontanovulations- und -konzeptionsrate beitragen könnte. Therapieansätze mit HRT-Präparaten oder Ethinylestradiol beschränken sich auf Fallberichte.

Fazit

Die anovulatorische Patientin stellt eine Herausforderung für den Reproduktionsmediziner dar. Neben Formen der hormonellen Stimulation sollten auch therapeutische Ansätze zur Wiederherstellung eines endogenen ovulatorischen Zyklusgeschehens verwendet werden. Ohne begleitende Sterilitätsfaktoren sind Maßnahmen der künstlichen Befruchtung bei der Anovulation primär nicht indiziert.

Literatur

1. Azziz R, Black VY, Knochenhauer ES et al. (1999) Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 946
2. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U (2004) Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3835–3840.

3. Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, Basina M, Fechner PY, Giudice LC, Reaven GM (2006) Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 21:109–20.
4. Cochrane Data base (2003) Insulin sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* (2003) 3, CD003053
5. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003 79:1–13.
6. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF (1986) Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67:604–606
7. Dunaif A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18 (1997) 774–800
8. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Hamann A, Strowitzki T. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 9:946–52.
9. Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R (2003) Laparoscopic »drilling« by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software
10. Filicori M, Flamigni C, Dellai P et al. (1994) Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1215
11. Garcia J, Seegar Jones GS, Wentz AC (1977) The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril* 28, 707
12. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z (1995) A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 63: 729–33.
13. Klinefelter JF jr, Albright F, Griswold G (1943) Experience with a quantitative test for normal or decreased amounts of follicle stimulating hormone in the urine in endocrinological diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 3:529–536.
14. Legro RS, Finegood D, Dunaif A (1998) A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83 2694–2698
15. Leyendecker G, Wildt L, Plotz EJ (1981) Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz. *Gynäkologe* 14:84–103.
16. Liguori G, Tolino A, Moccia G, Scognamiglio G, Nappi C (1996) Laparoscopic ovarian treatment in infertile patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS): endocrine changes and clinical outcome. *Gynecol Endocrinol* 10, 257–264
17. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes e et al. (2000) Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane review)
18. Rebar RW (1982) Hypergonadotropic amenorrhea and premature ovarian failure: a review. *J Reprod Med* 27:179–186
19. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS et al. (1994) Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 331, 771
20. 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. *Fertil Steril* 81 19–25
21. Schneider HPG, Hanker JP, Frantzen C (1988) Behandlung der funktionellen und organischen Unfruchtbarkeit – Sterilität/Infertilität. In: Schneider HPG, Lauritzen C, Nieschlag E (Hrsg) *Grundlagen und Klinik der menschlichen Fortpflanzung*. De Gruyter, Berlin, S 619–746
22. Strowitzki T, Vogt PH (2003) Genetik des POF-Syndroms. *Gynäkologische Endokrinologie* 1 128–134
23. Strowitzki T (2005) Praktisches Vorgehen bei gestörter Ovarfunktion und mit ihr assoziierter Phänomene. In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O (Hrsg) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Springer Verlag , p 561ff
24. Weise W, Honza A, Prügel P (1982) Behandlungsergebnisse bei funktioneller weiblicher Sterilität. *Zentralbl Gynäkol* 104, 9

Das Deutsche IVF - Register 1996 - 2006

10 Jahre Reproduktionsmedizin in Deutschland

Felberbaum, R.E.; Bühler, K.; Ven, H. van der (Hrsg.)

2007, XV, 251 S., Hardcover

ISBN: 978-3-540-37324-7