

M. Ludwig

Kinderwunschsprechstunde

M. Ludwig

Kinderwunsch- sprechstunde

Zweite aktualisierte Auflage

Mit 102 Abbildungen und 43 Tabellen

Prof. Dr. med. Michael Ludwig

Endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Reproduktionsmedizin und
Gynäkologische Endokrinologie
Lornsenstraße 6
22767 Hamburg

ISBN-13 978-3-540-70978-7 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. Sabine Höschele

Projektmanagement: Ute Meyer-Krauß

Umschlag: deblik Berlin

Titelbilder: www.photos.com; Patrizia Tilly, www.fotolia.com

SPIN 11847670

Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg

Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

Vorwort zur 1. Auflage

... und noch ein Buch zur Kinderwunschbehandlung. Aber anders!

Es ist ein Buch zur Kinderwunschbehandlung in der täglichen gynäkologischen Praxis. Daher sind zahlreiche Abbildungen enthalten, die es einfacher machen sollen, sich mit dem Kinderwunschpaar in definierten Situationen auseinanderzusetzen. Tabellen helfen, wesentliche Situationen auf einen Blick zu erfassen und in die Beratung umzusetzen.

Das Buch möchte aber andererseits nicht auf die wissenschaftlichen Grundlagen verzichten: wer will, kann das gesamte Buch wahrscheinlich an einem halben Tag durcharbeiten. Wer tiefer in die Thematik einsteigen möchte, wer verstehen möchte, warum die eine oder andere Empfehlung so gegeben wird, kann sich mit den zahlreichen Abbildungen, Tabellen und Studienboxen auseinandersetzen und darüber ein noch besseres Verständnis für die Problematik erhalten. Fallbeispiele sollen helfen, alltägliche Situationen wieder zu erkennen.

Ich wollte ein Buch schreiben, das sich an den täglichen Problemen orientiert, die in einer gynäkologischen Praxis beim Umgang mit Kinderwunschpaaren auftreten können – ich hoffe, das ist mir gelungen.

Allen Kolleginnen und Kollegen, die mir in der täglichen Zusammenarbeit sowie in meinen Vorträgen und zahlreichen Seminaren durch ihre Anmerkungen und Fragen die Motivation gegeben haben, dieses Buch zu schreiben, gilt mein Dank.

Besonders bedanken möchte ich mich ferner bei Frau Christel Stegen, die in akribischer Weise die Texte wieder und wieder korrigiert hat, mich immer wieder auf Fehler oder Fehlendes aufmerksam gemacht hat und so einen wesentlichen Anteil am Gelingen hatte. Frau Cornelia Martinsen hat die Abbildungen aus meinen Dias in druckbare Vorlagen verwandelt – auch dafür vielen Dank. Schließlich hat Frau Dr. Hella Dierking mir bei der Erstellung der Medikamentenanhänge in dankenswerter Weise geholfen.

Ich hoffe, dass das Buch so Verwendung findet, wie ich es mir gedacht habe – in der täglichen Praxis zur optimalen Behandlung Ihrer Patientinnen und Patienten.

Hamburg, im August 2004

Michael Ludwig

Vorwort zur 2. Auflage

Der rasche Ausverkauf der ersten Auflage und der damit verbundene Wunsch des Verlags nach einer Neuauflage haben uns gezeigt, dass für dieses Buch dringender Bedarf besteht. Nun liegt es vor Ihnen.

In dieser zweiten Auflage wurde einiges aktualisiert, zum Beispiel Daten in Tabellen der jüngsten Literatur angepasst und, wo immer möglich, neue Meta-Analysen eingearbeitet sowie fehlende Aspekte ergänzt.

Selbstverständlich lautet das oberste Gebot des Buches weiterhin, praxisnah zu sein. Ich hoffe, dass die »Kinderwunschsprechstunde« auch in Zukunft auf großes Interesse stoßen und so viel Zuspruch finden wird wie bisher.

Hamburg, im April 2007
Michael Ludwig

Inhaltsverzeichnis

1	Physiologische Grundlagen	1		
1.1	Einleitung	2		
1.2	Stadien der Follikelreifung.....	2		
1.3	Aufbau der Gonadotropine.....	4		
1.4	Funktion vom LH und FSH	4		
1.5	Wirkung von LH und FSH bei der Follikelreifung	5		
1.6	Regulationsmechanismen im Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Ovar	8		
1.7	Inhibine, Aktivine und Follistatin	9		
1.8	Lutealphase.....	9		
1.9	Endokrine Lebensphasen der Frau.....	10		
	Literatur	14		
2	Natürliche Familienplanung	15		
2.1	Mittelschmerz.....	16		
2.2	Zervikalschleim	16		
2.3	Basaltemperaturkurve	17		
2.4	Computergestützte Hormonbestimmung und Konzeptionsoptimierung.....	21		
	Literatur	21		
3	Hormonanalytik zur Zyklusdiagnostik	23		
3.1	Follikelphase und Ovulation	24		
3.2	Lutealphaseninsuffizienz	28		
3.3	Eingeschränkte ovarielle Reserve.....	29		
3.4	Hyperprolaktinämie	31		
3.4.1	Hyperprolaktinämie	31		
3.4.2	Makroprolaktinämie.....	33		
3.4.3	Prolaktinome	33		
3.4.4	Medikamentöse Therapie	34		
3.5	Schilddrüse und unerfüllter Kinderwunsch.....	36		
3.6	Hyperandrogenämie	37		
3.6.1	Grundsätze	37		
3.6.2	Seltene Differenzialdiagnosen bei Hyperandrogenämie.....	38		
3.6.3	Adrenaler Enzymdefekt	39		
3.6.4	Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS).....	42		
3.6.5	Therapie der Hyperandrogenämie.....	44		
3.6.6	Metformintherapie bei PCO-Syndrom und kosmetischer Problematik.....	49		
3.6.7	Metformintherapie bei PCO-Syndrom und Kinderwunsch	51		
	Literatur	54		
4	Systematischer Ansatz zur Diagnostik und Therapie bei Kinderwunschaaren	57		
4.1	Einleitung	58		
4.2	Anamneseerhebung	58		
4.3	Infektionsscreening.....	61		
4.4	Bedeutung des männlichen Faktors – Spermogramm.....	62		
4.5	Amenorrhoe	64		
4.6	Normales Spermogramm und Oligo-/ Amenorrhoe, Hyperandrogenämie, PCO-Syndrom.....	65		
4.7	Abklärung des Tubenfaktors: wann und wie?	69		
4.8	Bedeutung der Endometriose im Rahmen der Kinderwunsch- behandlung	72		
4.8.1	Einleitung.....	72		
4.8.2	Bedeutung der Endometriose per se als Sterilitätsfaktor	74		
4.9	Myome.....	79		
4.10	Pathologischer Tubenfaktor	82		
4.11	Idiopathische Sterilität.....	87		
4.11.1	Einleitung und Begriffsbestimmung	87		
4.11.2	Ursachen der idiopathischen Sterilität	88		
4.11.3	Therapie der idiopathischen Sterilität	91		
4.12	Auffälliges Spermogramm	94		
4.13	Einfluss des Faktors »Alter« auf die Therapieentscheidung	100		
4.14	Einfluss der »Kinderwunschdauer« auf die Therapieentscheidung	103		
	Literatur	109		
5	Lebensführung und Konzeptionschancen	111		
5.1	Einflussfaktor »Nikotinabusus«.....	112		
5.2	Einflussfaktor »Übergewicht«	112		
	Literatur	115		

6 Grundlagen der ovariellen Stimulation 117

6.1 Einleitung 118

6.2 Finale Follikelmaturation/
Ovulationsinduktion 118

6.3 Beurteilung des Endometriums 118

6.4 Möglichkeiten der Stimulation 120

6.4.1 Clomifen-Zitrat 120

6.4.2 Gonadotropin-Stimulation 121

6.4.3 Überwachung des Stimulationszyklus ... 125

6.4.4 Protokolle unter Verwendung von
GnRH-Agonisten 126

6.4.5 Protokolle unter Verwendung von
GnRH-Antagonisten 128

6.4.6 Lutealphasenunterstützung 128

6.5 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom .. 132

6.5.1 Einleitung 132

6.5.2 Pathogenese des OHSS 134

6.5.3 Therapie des OHSS 134

Literatur 136

7 Aufklärung zu Schwangerschaft und Geburt nach assistierter Reproduktion 137

7.1 Einleitung 138

7.2 Risiko von entzündlichen
Komplikationen, ektopen und
heterotopen Schwangerschaften 138

7.3 Abortrate nach Sterilitätsbehandlung... 140

7.4 Mehrlingsrisiko 140

7.5 Schwangerschaftserkrankungen 142

7.6 Geburtsrisiken für die Kinder 143

7.7 Fehlbildungsrate 144

7.8 Bedeutung des unerfüllten
Kinderwunsches als Risikofaktor
für Schwangerschaft und Geburt 145

Literatur 148

8 Individuelle Therapieentscheidung 149

8.1 Einleitung 150

8.2 Beispiele zur Entscheidungsfindung 154

8.2.1 Beratung vor und während der
Entscheidungsfindung für eine
IVF-/ICSI-Behandlung 154

8.2.2 Aufbau eines langfristigen
Entscheidungsbaumes 156

8.2.3 Langdauernder Kinderwunsch 157

8.2.4 Negative Begleitfaktoren 157

8.2.5 Ablehnung der Behandlung aufgrund
gesundheitlicher Risiken 158

8.2.6 Akute prämatüre Ovarialinsuffizienz
(POF; »premature ovarian failure«) 160

8.2.7 Alternative Beratung bei mehreren
Optionen 162

Literatur 162

Anhang 165

A1 Antiandrogene Medikamente 166

A2 Prolaktinhemmende Medikamente 166

A3 Prolaktinfreisetzende Medikamente 167

A4 Gesetzliche Grundlagen für die
Beratung und Durchführung einer
Kinderwunschbehandlung 171

A5 Umgang mit statistischen Angaben
bei der Entscheidungsfindung 172

A6 Richtlinien des Bundesausschusses
der Ärzte und der Krankenkassen über
ärztliche Maßnahmen zur künstlichen
Befruchtung (»Richtlinien über
künstliche Befruchtung«) 174

A7 Anamnesebögen für Frau und Mann 182

Stichwortverzeichnis 191

Physiologische Grundlagen

- 1.1 Einleitung – 2
- 1.2 Stadien der Follikelreifung – 2
- 1.3 Aufbau der Gonadotropine – 4
- 1.4 Funktion von LH und FSH – 4
- 1.5 Wirkung von LH und FSH bei der Follikelreifung – 5
- 1.6 Regulationsmechanismen im Regelkreis
Hypothalamus-Hypophyse-Ovar – 8
- 1.7 Inhibine, Aktivine und Follistatin – 9
- 1.8 Lutealphase – 9
- 1.9 Endokrine Lebensphasen der Frau – 11
- Literatur – 14

1.1 Einleitung

▼ Kurzübersicht

Für das Verständnis reproduktionsmedizinischer Fragestellungen sind einige grundlegende Definitionen hinsichtlich der Kinderwunschbehandlung selbst sowie auch hinsichtlich der physiologischen Grundlagen notwendig. Nur so kann ein tieferes Verständnis für die physiologischen und die pathologischen Abläufe entstehen.

1.2 Stadien der Follikelreifung

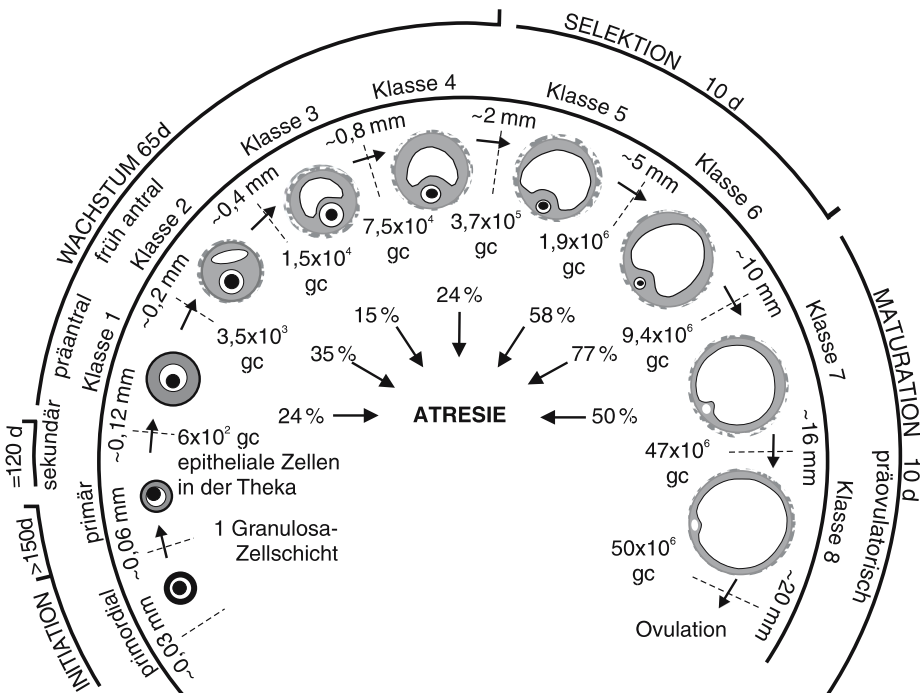
Bei der Follikelreifung unterscheidet man im Ovar vier unterschiedliche Stadien der Follikelentwicklung (■ Abb. 1.1). Am Anfang steht der **Primordialfollikel**, eine Eizelle, umgeben von einem plattenförmigen Epithel. Dieser entwickelt sich weiter zum **Primärfollikel**, der mit einem kubischen einschichtigen Epithel ausgestattet ist.

Im **Sekundärfollikel** besteht das kubische Epithel aus mehr als einer Schicht. Um den Follikel

herum beginnen sich fischschwarmartig Zellen anzuordnen, die die spätere Thekazellschicht bilden. Das zweite Kompartiment bildet die mehrschichtige kubische Granulosazellschicht, die direkt der Eizelle angelagert ist.

Sobald der Follikel Hohlräume ausbildet, spricht man von einem **Tertiärfollikel**. Diese Hohlräume entstehen im Bereich der Granulosazellen, also des mehrschichtigen kubischen Epithels, und konfluieren zunehmend mit der Reifung des Follikels. Es sind die antralen, weitentwickelten Follikel, die man sonographisch im Ovar als echoarme Strukturen erkennen kann. Eine Sonderform des Tertiärfollikels ist der **Graaf-Follikel**. Er ist der direkt sprungbereite, präovulatorische Follikel. Histologisch findet man den **Cumulus oophorus**, eine am Rand gelegene Anhäufung von Granulosazellen, die die Eizelle direkt umschließt. Der Hohlraum im Bereich der Granulosa ist komplett konfluiert. Ein Graaf-Follikel hat einen Durchmesser von 18–20 mm.

Dieses Schema, welches nunmehr fast 20 Jahre alt ist, mag man stets im Kopf behalten, wenn man



■ Abb. 1.1 Einteilung der Follikulogenese. (Nach Gougeon 1986)

über eine ovarielle Stimulation oder die Beratung von Kinderwunschaaren nachdenkt.

Studienbox

Fraglich ist, warum überhaupt die Follikel zu reifen beginnen. Verschiedentlich wurde in experimentellen Tierversuchen der Einfluss bekannter Faktoren geprüft. So konnten Oktay et al. (1998) zeigen, dass bei Ausschaltung der FSH-Wirkung bei der Maus die Follikelreifung über den Primordial- zum Primär- und Sekundärfollikel unter Ausbildung eines mehrschichtigen kubischen Epithels fortschreitet, allerdings wird sich niemals ein tertiärer, also antraler Follikel entwickeln können. Die FSH-Wirkung – das follikelstimulierende Hormon – ist also für die ersten Schritte der Follikelreifung, die bis zum Sekundärfollikel gehen, und somit etwa zwei Drittel der Gesamtreifung betragen, nicht essentiell notwendig.

In dem Schema nach McGee und Hsueh (2000) sind verschiedene andere Faktoren aufgezeigt, die für die Follikelreifung als relevant diskutiert werden (Abb. 1.2). Sie müssen nicht gelernt oder behalten werden, sondern sollen lediglich die Vielfalt der Einfluss nehmenden Faktoren demonstrieren. Insgesamt unterscheiden diese Autoren zwischen

einer gonadotropin-responsiven und einer gonadotropin-abhängigen Phase, die letztendlich die Ergebnisse von Oktay et al. (1998) widerspiegeln. Das Schema von Hillier (2001) zeigt noch einmal in einer Übersicht den wechselnden Einfluss der Gonadotropine LH und FSH auf die Follikelreifung (Abb. 1.3).

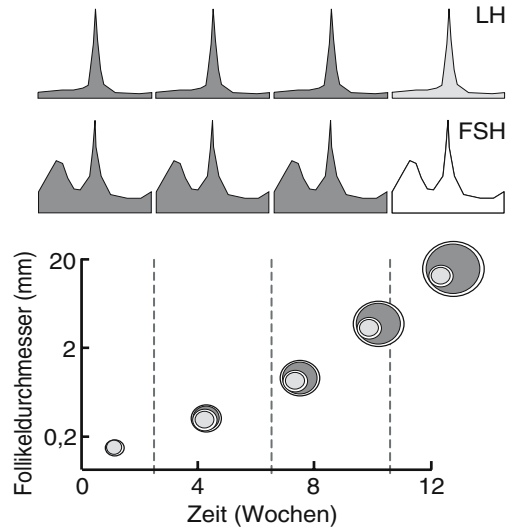


Abb. 1.3 Zeitlicher Ablauf der Follikulogenese. (Nach Hillier 2001)

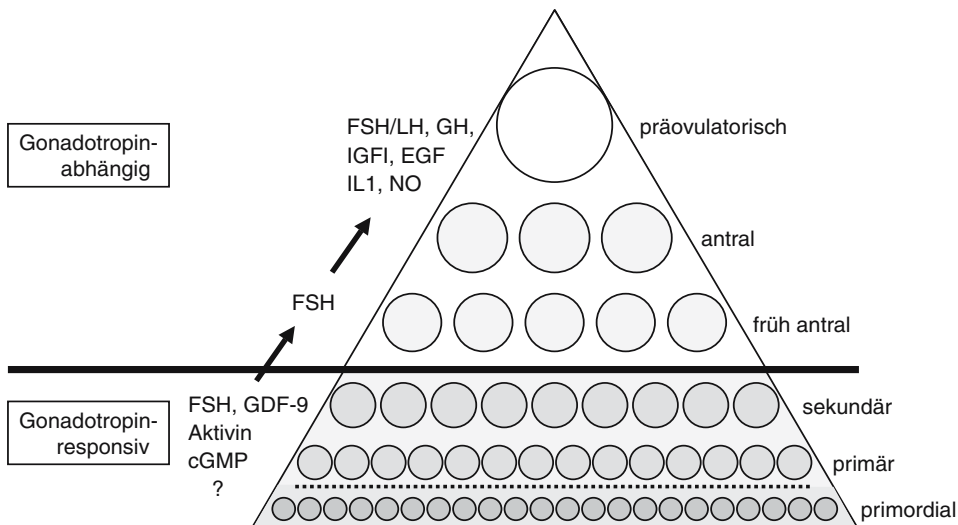


Abb. 1.2 Steuerung der Follikulogenese, GH: Wachstumshormon, IGFI: insulin like growth factor I, EGF: epidermal growth factor, IL1: Interleukin 1, NO: Stickoxid, GDF-9: growth differentiation factor -9, cGMP: zyklisches Guanosin-Monophosphat. (Nach McGee u. Hsueh 2000)

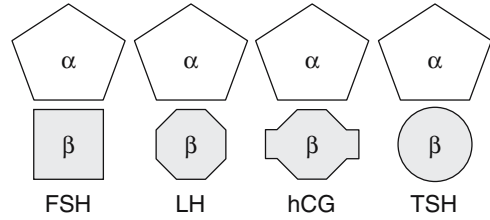
1.3 Aufbau der Gonadotropine

Bevor auf die eigentliche Wirkung der Gonadotropine eingegangen wird, soll an dieser Stelle noch einmal deren prinzipieller Aufbau erklärt werden (■ Abb. 1.4). Grundsätzlich sind die Gonadotropine **FSH** (follikelstimulierendes Hormon), **LH** (luteinisierendes Hormon), **HCG** (humanes Choriongonadotropin) sowie das **TSH** (Thyreoida-stimulierendes Hormon) aus einer α - und β -Untereinheit aufgebaut. Die α -Untereinheit ist dabei jeweils dieselbe. Die β -Untereinheit unterscheidet sich und bestimmt die spezifische Wirkung des einzelnen Hormons. Wesentlich ist hierbei, dass sich die Strukturen der LH- β -Kette und der HCG- β -Kette stark ähneln, sodass auch das HCG am LH-Rezeptor binden kann und somit in der Lage ist, zum Beispiel eine Ovulation auszulösen. Ebenso ist die Struktur von HCG und TSH sehr ähnlich, sodass in der Frühschwangerschaft nicht selten eine vermehrte Schilddrüsenstimulation durch das ansteigende HCG auftreten kann, die dann zu einer für die frühe Schwangerschaft typischen hyperthyreoten Situation führen kann:

HCG stimuliert die Schilddrüse, diese schüttet vermehrt Schilddrüsenhormone aus, die Steigerung der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentration führt zu einer Unterdrückung des TSH.

1.4 Funktion vom LH und FSH

Im Wesentlichen funktioniert die LH- und FSH-Wirkung nach dem **Zweizell-Zweigonadotropin-Konzept**. Dies bedeutet, dass LH auf die Thekazelle wirkt und dort zu einer vermehrten Androgenproduktion führt. Die Androgene werden dann in der Granulosazelle zu Östrogenen aromatisiert. Das geschieht unter dem Einfluss von FSH, welches die Aromataseaktivität in der Granulosazelle direkt beeinflusst. Dieses klassische Zweizell-Zweigonadotropin-Konzept ist nur insofern begrenzt richtig, als die Granulosazelle im weiteren Verlauf ihrer Differenzierung zunehmend eigene LH-Rezeptoren ausbildet und somit der weiterentwickelte antrale Follikel (ab ca. 10 mm) auch auf LH reagiert. In diesem Sta-



■ Abb. 1.4 Aufbau der Gonadotropine

dium hat also LH eine FSH-ähnliche Wirkung! Dies ist für die differenzierte hormonelle Stimulationsbehandlung von außerordentlicher Bedeutung. Ferner wird zunehmend klar, dass **neben der endokrinen Wirkung** verschiedener Hormone, die **parakrine Wirkung**, das heißt, die Wirkung von Hormonen auf direkt benachbarte Zellen, eine wesentliche Funktion der physiologischen Regulation hat. So konnte man zum Beispiel zeigen, dass sich die Aromataseaktivität durch die zur Verfügung gestellte Androgen (Testosteron)-Konzentration positiv beeinflussen lässt. Ferner führt die Inkubation mit Androgenen in den frühen Phasen des Follikelwachstums zu einer Stimulation der Follikelzahl im Tierexperiment (Vendola et al. 1998).

Im Zusammenspiel der Gonadotropine mit der Follikulogenese sind drei Phasen in der abschließenden Reifung während des menstruellen Zyklus zu unterscheiden:

- **Rekrutierung:** Dies bedeutet, dass aus der vorhandenen Zahl antraler Follikel einige ein weiteres Wachstum sowie eine weitere Reifung aufnehmen. Aus welchen Gründen eben diese Follikel selektiert werden, ist komplett unklar.
- **Selektion:** Ein einzelner Follikel wird während des Wachstums und der Reifung die »Oberhand« gewinnen und wahrscheinlich vorwiegend durch parakrine, aber auch endokrine Wirkung zu einer Atresie der kleineren Follikel führen. Die endokrine Wirkung beruht wahrscheinlich vor allem darauf, dass durch die steigende Östrogen- und Inhibin-B-Konzentration des reifenden Follikels die FSH-Sekretion der Hypophyse unterdrückt wird, sodass sich das endokrine Milieu in den kleineren Follikeln ungünstig verändert.

- **Ovulation:** Aufgrund welcher Parameter der Körper entscheidet, wann eine Ovulation ausgelöst werden soll, ist bisher komplett ungeklärt. Sicherlich spielt eine steigende Östrogenkonzentration mit steigender Inhibin-B-Konzentration eine Rolle, wahrscheinlich existiert ein »Oocyte maturation Inhibitor« (OMI), dessen Konzentration sich ebenfalls verändert. Der letztlich maßgebliche Mechanismus, der die endogene Ovulation bedingt, ist jedoch nicht bekannt.

überstieg die Zahl der Follikel von > 10 mm in der Gruppe mit 75 IE rh-LH diejenige in der Gruppe mit 225 IE rh-LH. Insofern wird daraus der möglicherweise nachteilige Effekt einer zu hohen LH-Dosis deutlich. Konsequenterweise wurde eine optimale Endometriumdicke nur unter Einsatz von 75 bzw. 225 IE rh-LH gesehen. Bei den niedrigeren Dosierungen zeigte sich ein Endometrium von max. 4 mm. Aus dieser Studie wird klar, dass nur mit einer Konzentration von mindestens 75 IE rh-LH täglich eine suffiziente Follikelreifung zu erwarten ist.

1.5 Wirkung von LH und FSH bei der Follikelreifung

Bereits seit über 10 Jahren ist klar, dass die LH-Aktivität in einer bestimmten Konzentration für eine Follikelreifung und eine suffiziente Eizellqualität absolut notwendig ist. Die Patientin mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus baut weder eine ausreichende endogene LH- noch eine endogene FSH-Konzentration auf und ist insofern ein gutes Modell für das Studium der Follikelreifung unter artifiziellen Gonadotropinkonzentrationen.

Studienbox

■ Abbildungen 1.5, 1.6 und 1.7 zeigen die wesentlichen Ergebnisse der »European Recombinant Human LH Study Group« (1998). Dabei wurden hypogonadotrope hypogonadale Patientinnen mit rekombinantem humanem (rh-) FSH stimuliert. Zusätzlich wurde rekombinantes humanes (rh-)LH in verschiedenen Konzentrationen [0 IE (internationale Einheiten), 25 IE, 75 IE und 225 IE] gegeben. Die Grafiken spiegeln die Ergebnisse der multinationalen, multizentrischen, prospektiv-randomisierten, doppelblinden Studie wider. Es wurde deutlich, dass bei Gabe von 25 IE rh-LH oder keinem LH keine ausreichende Östradiolbildung zu erwarten war. Es fanden sich kaum Unterschiede bei Gabe von 75 oder 225 IE. Allerdings unterschied sich auch die Follikelzahl deutlich, wenn entweder nur 0 oder 25 IE bzw. 75 oder 225 IE rh-LH gegeben wurden. Am Tag der Ovulationsauslösung



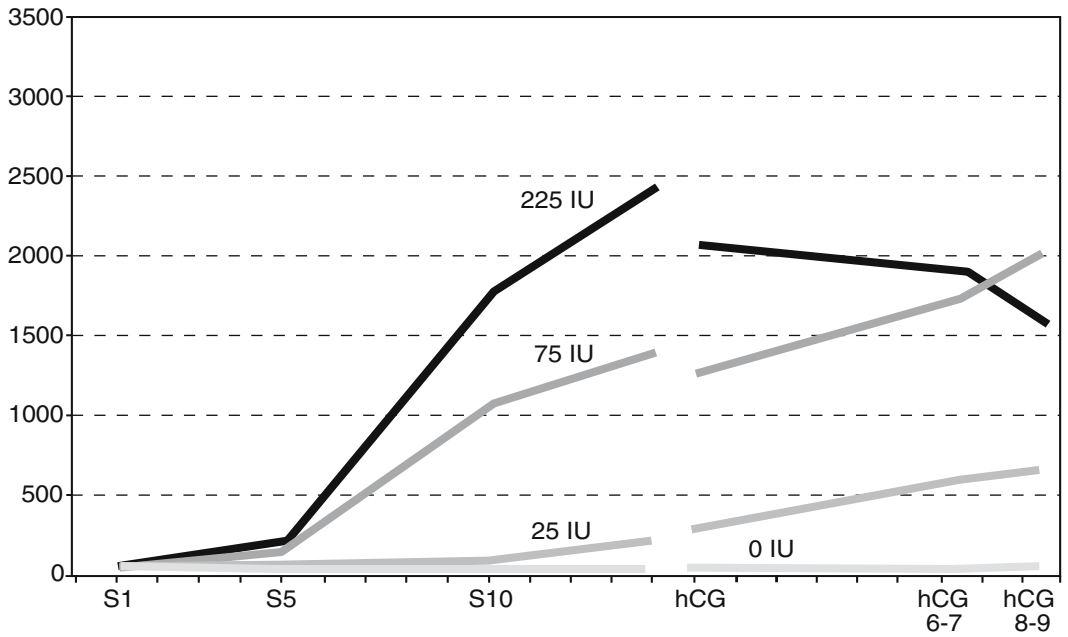
Hillier (2001) spricht im Zusammenhang mit den niedrigst notwendigen LH-Spiegeln von der sog. »**Threshold«-Hypothese**. Das heißt, es ist ein gewisser Spiegel notwendig, um eine suffiziente Follikelreifung zu erhalten (z.B. 75 IE). Allerdings wird oberhalb eines bestimmten Spiegels durch die LH-Wirkung eine Atesie von Follikeln eingeleitet. Dies bezeichnet man als »**Ceiling«-Hypothese**. Da aber der dominante, selektierte Follikel ab einer bestimmten Größe in den Granulosazellen neben den FSH- auch LH-Rezeptoren ausbildet, ist dieser gegenüber einer erhöhten LH-Wirkung resistent. Hier wirkt das LH/FSH ähnlich und unterstützt die weitergehende Follikelreifung. Konsequenterweise bedeutet dies, dass man bei der Follikelreifung ab einem bestimmten Stadium (ca. 10 mm) die FSH-Wirkung durch LH ersetzen kann.

Studienbox

Dies wurde kürzlich durch ein sehr elegantes Experiment des Italiensers Filicori belegt (Filicori et al. 2002). In einer prospektiv-randomisierten Studie wurde mit 150 IE rh-FSH pro Tag stimuliert. Ab dem 7. Tag wurden 4 Gruppen per Zufall (randomisiert) gebildet. In Gruppe A wurde mit 150 IE rh-FSH weiter stimuliert. Gruppe B erhielt 50 IE rh-FSH und 50 Einheiten HCG. Gruppe C erhielt 25 IE rh-FSH und 100 Einheiten HCG. Gruppe D erhielt 200 Einheiten HCG ohne jede zusätzliche FSH-Gabe. Hierbei sollte das HCG aufgrund der oben genannten Ausführungen die LH-Wirkung simulieren. Bei diesem Experiment zeigte sich kein Nachteil für die fortschreitende Follikelreifung. In ■ Abb. 1.8 sind diese Zusammenhänge nochmals dargestellt.

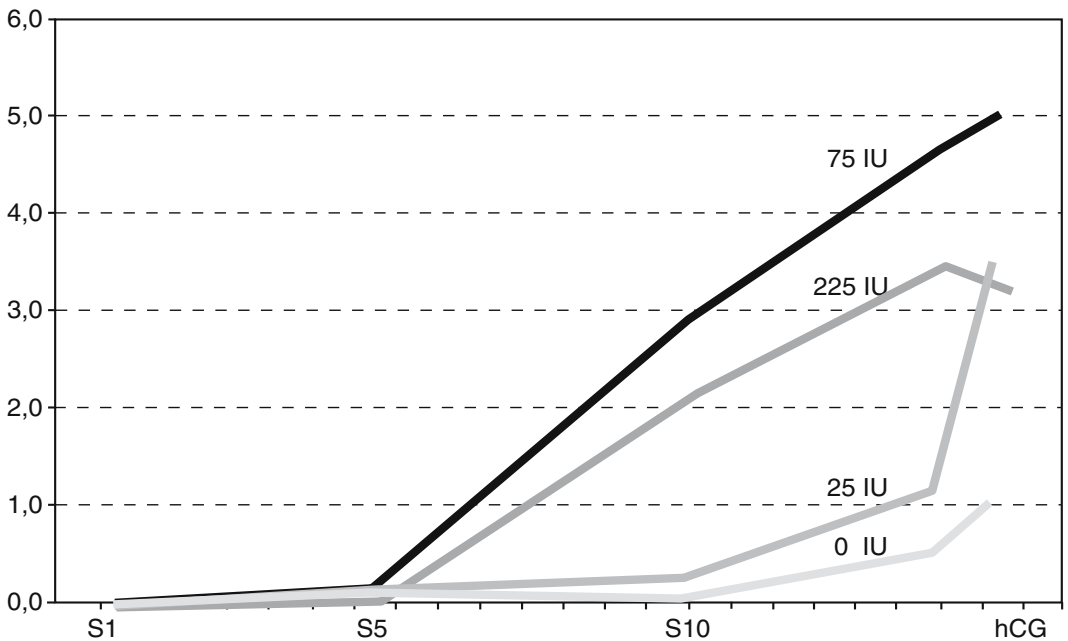
1

Östradiol [pmol/L] (Mittelwert ± SEM)



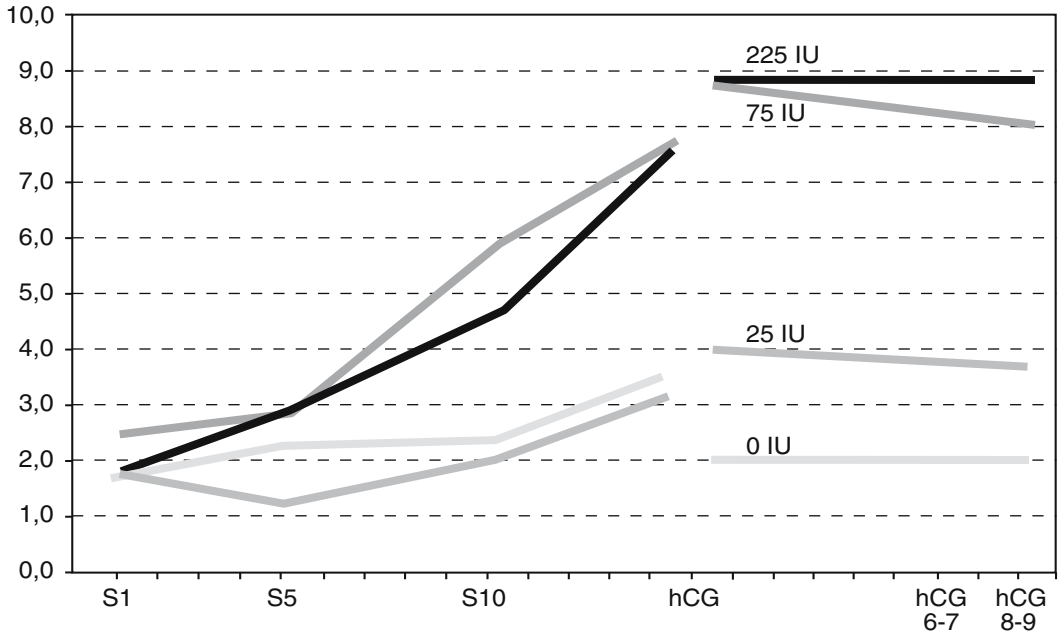
■ **Abb. 1.5** Notwendigkeit von LH bei ovarieller Stimulation bei WHO-Patientinnen, SEM: standard error of mean. (Nach »European Recombinant Human LH Study Group« 1998)

Anzahl Follikel > 10 mm (Mittelwert ± SEM)

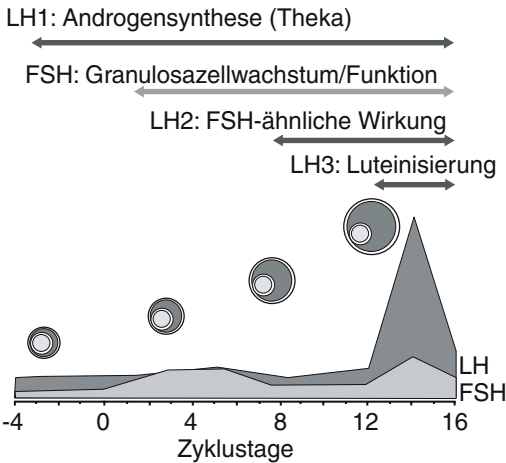


■ **Abb. 1.6** Notwendigkeit von LH bei ovarieller Stimulation bei WHO-Patientinnen, SEM: standard error of mean. (Nach »European Recombinant Human LH Study Group« 1998)

Endometriumdicke [mm] (Mittelwert ± SEM)



■ **Abb. 1.7** Notwendigkeit von LH bei ovarieller Stimulation bei WHO-Patientinnen, SEM: standard error of mean. (Nach »European Recombinant Human LH Study Group« 1998)



■ **Abb. 1.8** Wirkung von LH und FSH in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium

LH hat **drei** verschiedene **Wirkungsmechanismen**.

1. Zum einen unterstützt LH die Androgensynthese in den Thekazellen durch die dort ausgebildeten LH-Rezeptoren.
2. Mit zunehmender Follikelreifung wird eine FSH-ähnliche Wirkung dadurch möglich, dass die Granulosazellen ebenfalls LH-Rezeptoren ausbilden. Die LH-Sekretion führt zu anderen dann zu einer Aromataseaktivierung in den Granulosazellen dieser weiterentwickelten Follikel.
3. Zum Dritten schließlich löst das zu Zyklusmitte ansteigende LH die Ovulation aus. FSH hat eine Wirkung auf Granulosazellwachstum sowie die Granulosazellfunktion (Aromataseaktivität).

1.6 Regulationsmechanismen im Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Ovar

An der Regulation des Ovars sind neben weiteren Faktoren insbesondere Hypothalamus und Hypophyse beteiligt. Auf diese »Mitspieler« konzentrieren sich die **Abb. 1.9a** und **1.9b**, die schematisch in Kürze die Zusammenhänge bei der Wirkung darstellen sollen. Sie erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sollen jedoch für das grundsätzliche Verständnis der Regulationszusammenhänge, wie sie für die Lektüre dieses Buches notwendig sind, genügen.

Durch die **pulsatil, circhoral freigesetzte GnRH-Sekretion** aus dem Hypothalamus wird die Hypophyse zur Ausschüttung von LH und FSH stimuliert. Wird die GnRH-Pulsatilität durch eine dauerhafte Sekretion ersetzt, führt dies innerhalb weniger Tage zu einer Blockade der Hypophyse. Dies macht man sich therapeutisch, z.B. beim Einsatz von GnRH-Agonisten, zu Nutze. Unter physiologischen Umständen stimuliert der Hypothalamus die Hypophyse zur Ausschüttung von LH und FSH. Diese führen zu einem Wachstum und zu einer Reifung von Follikeln im Ovar. Die Follikel sezernieren Östradiol sowie Inhibine. Hierbei ist insbesondere das Inhibin-B interessant. Beide wirken zurück auf die Hypophyse, und insbesondere das Inhibin B hemmt die Ausschüttung von FSH (**Abb. 1.9a**). Dies ist der wesentliche Mechanismus, der zunächst zu einer Reifung (Rekrutierung, Selektion) mehrerer Follikel führt, dann aber durch die abnehmende LH-/FSH-Konzentration nur noch den großen, dominant wachsenden Follikel unterstützt.

Hat der dominante Follikel eine gewisse Größe erreicht, so kommt es durch die dauerhaft hohe Östradiolkonzentration neben wahrscheinlich anderen, bisher nicht bekannten Mechanismen, zu einer akut einsetzenden Ausschüttung von LH und FSH. Man spricht in diesem Zusammenhang davon, dass der zuvor bestehende **negative Rückkopplungsmechanismus** (Östradiol und Inhibin B unterdrücken v.a. die FSH-Sekretion) zu einem **positiven Rückkopplungsmechanismus** umgepolt wird (es kommt zu einer Stimulation der LH- und FSH-Ausschüttung) (**Abb. 1.9b**). Der

genaue Grund dafür ist aber, wie gesagt, unklar. Durch die Ovulation wird die Eizelle freigesetzt und durch die Tube aufgenommen.

Nach der Ovulation **steigt die Progesteronkonzentration** an und führt zu einer **Unterdrückung der GnRH-Pulsatilität**. GnRH wird dann nicht mehr alle 60–90 Min., sondern alle 120–180 Min. ausgeschüttet (**Abb. 1.9c**). Sobald die Luteolyse einsetzt und die Progesteronwirkung wegfällt,

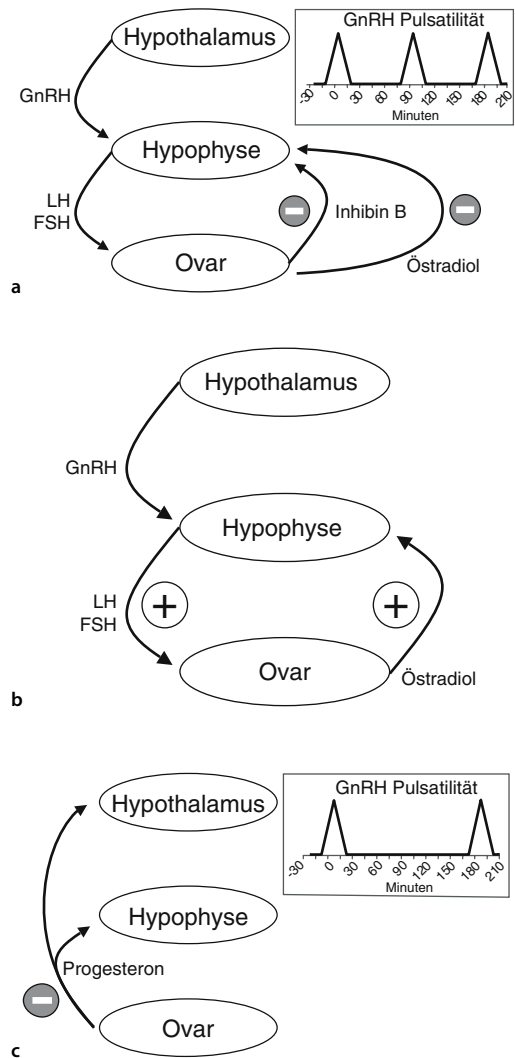


Abb. 1.9a–c. Regulationsmechanismen im Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Ovar

wird die GnRH-Pulsatilität mit der circhoralen Sekretion (alle 60–90 Min.) wieder hergestellt, und die Rekrutierung und Selektion von Follikeln des nächsten Menstruationszyklus beginnt.

1.7 Inhibine, Aktivine und Follistatin

Der Vollständigkeit halber sei dargestellt, dass weitere regulierende Substanzen bei der Follikelreifung eine ganz wesentliche Rolle spielen. Sie greifen insbesondere in die Kommunikation zwischen Ovar und Hypophyse ein (■ Abb. 1.10).

Auch die Inhibine und Aktivine sind aus α - und β -Ketten aufgebaut, wobei sich die β -Ketten geringfügig unterscheiden. Inhibine wirken hemmend auf die FSH-Sekretion. Aktivine steigern die FSH-Sekretion.

Follistatin wirkt wahrscheinlich durch Bindung von Aktivin und damit durch Inaktivierung hemmend auf die Follikelbildung.

1.8 Lutealphase

Leithormon der Lutealphase ist das **Progesteron**. Neben dem Progesteron erreicht auch Östradiol einen zweiten Peak in seiner Konzentration.

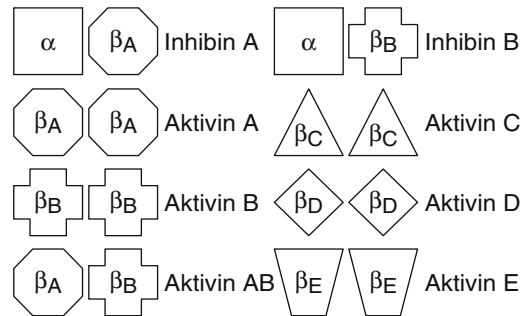
Wie entsteht das Corpus luteum?

Das Corpus luteum ist ein direkter Abkömmling der sich entwickelnden Follikel in der vorangehenden Follikelphase. Deshalb kann auch nur ein suffizienter Follikel ein suffizientes Corpus luteum bilden. Ist die Follikelreifung gestört, wird man nicht selten auch eine Lutealphaseninsuffizienz beobachten können. Das Corpus luteum ist für sich genommen ein komplett neues funktionelles Organ, welches eine Lebensdauer von 14 Tagen hat, sofern keine Schwangerschaft eintritt. Wahrscheinlich sind neben Östradiol und Progesteron auch andere Hormone und Substanzen an der Funktionalität des Corpus luteum beteiligt. Sie sind jedoch momentan noch nicht im Einzelnen bekannt und können daher nicht in ihrer genauen Wirkung auf die Corpus-luteum-Funktionen bzw. die Möglichkeit des Eintritts einer Schwangerschaft beurteilt werden.

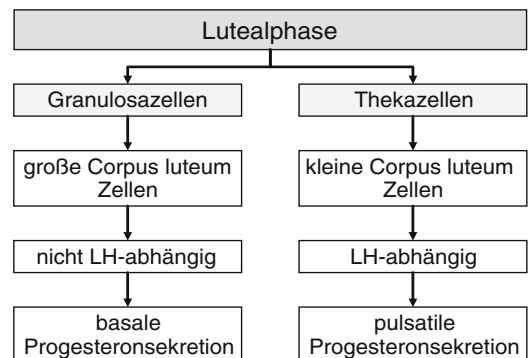
Wesentliche Funktionen im Corpus luteum übernehmen **die großen Corpus-luteum-Zellen**, die aus den Granulosazellen entstehen, sowie **die kleinen Corpus-luteum-Zellen**, die aus den Thekazellen entstehen. Dabei sind die großen Corpus-luteum-Zellen nicht LH-abhängig und führen zu einer basalen Progesteronsekretion. Die Thekazellen sind LH-abhängig und führen zu einer pulsatischen Progesteronsekretion (■ Abb. 1.11).

Neben der **Umwandlung des Endometriums** zur implantationsbereiten Struktur hat das Progesteron auch systemische Auswirkungen. Diese äußern sich unter anderem in einer **Veränderung der Basaltemperatur**, auf die noch eingegangen wird.

Sehr häufig wird von einer **Corpus-luteum-Insuffizienz** gesprochen. Auch diese wird an entsprechender Stelle noch behandelt werden (s. Seite 28). Wesentlich für das Verständnis der Thera-



■ Abb. 1.10 Inhibine, Aktivine und Follistatin



■ Abb. 1.11 Lutealphase

pie einer Corpus-luteum-Insuffizienz ist aber die Kenntnis der Physiologie des Corpus luteum selbst. ■ Abbildungen 1.12 und 1.13 demonstrieren eine Corpus-luteum-Insuffizienz, beruhend auf dem Defekt der großen bzw. der kleinen Corpus-luteum-Zellen.

Gezeigt wird die Messung des endogenen LH sowie Progesterons während einer Corpus-luteum-Phase. Man erkennt in ■ Abb. 1.12, dass mit dem LH-Peak, der auf der linken Seite bei etwa 14:00 Uhr deutlich sichtbar ist, auch die Progesteron-Konzentration, die bis dahin abgefallen ist, wieder ansteigt. Die kleinen Lutealzellen sind also intakt, die pulsatile Progesteron-Sekretion funktioniert, allerdings ist hier die basale Progesteron-Konzentration sehr niedrig. Wird eine dauerhafte HCG-Gabe durchgeführt, so wird durch die dauerhafte Stimulierung der kleinen Lutealzellen auch eine suffiziente Progesteron-Sekretion erreicht und die Corpus-luteum-Insuffizienz somit korrigiert.

Bei der Patientin in ■ Abb. 1.13 hat während der Lutealphase die pulsatile LH-Sekretion keinen Einfluss auf die unten gemessene Progesteron-Konzentration. Es liegt ein Defekt der kleinen Lutealzellen vor (LH-abhängige Sekretion). Die basale Progesteron-Sekretion durch die großen Lutealzellen ist erhalten geblieben. Wird nunmehr HCG gegeben, so ändert sich dadurch die Progesteron-Konzentration nicht, da eben die kleinen Lutealzellen, die LH-abhängig sind, nicht funktionieren. Es ist lediglich die basale Progesteron-Sekretion intakt.

❗ Somit wird verständlich, dass mit einer HCG-Gabe nur der Defekt der großen Corpus-luteum-Zellen korrigiert werden kann. Vielmehr stellt die Progesteron-Gabe in diesem Fall die physiologische Substitution im Rahmen der Corpus-luteum-Funktion dar.

Andererseits kann aber natürlich das HCG die Gesamtfunktion des Corpus luteum stimulieren und somit zur Sekretion weiterer, bisher unbekannter und nicht substituierbarer Substanzen führen. Damit kann unter bestimmten Umständen die Corpus-luteum-Funktion durch die HCG-Gabe besser als durch die alleinige Progesteron-Gabe korrigiert werden. Diese Einzelsituationen sind jedoch im Vorhinein nicht klärbar.

❗ Es ist zu berücksichtigen, dass jede HCG-Gabe während der Corpus-luteum-Phase das Risiko einer Überstimulation, insbesondere bei multifollikulärer Entwicklung ansteigen lässt.

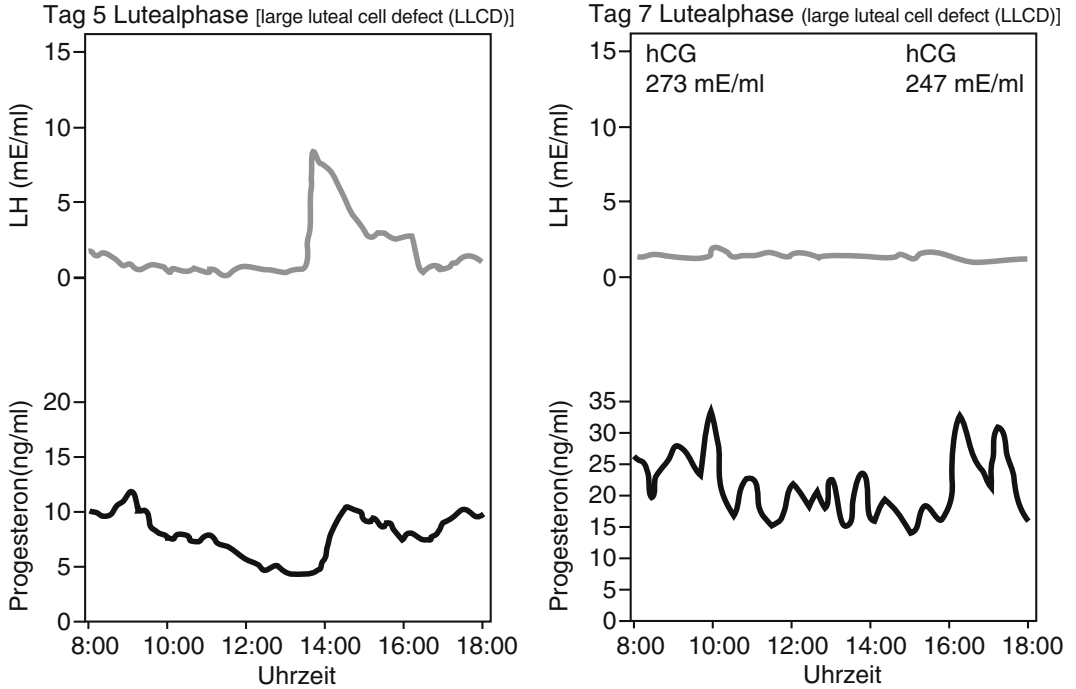
Von der HCG-Gabe während der Corpus-luteum-Phase sollte daher nur in Ausnahmefällen Gebrauch gemacht werden. Die Gabe von z.B. 90 mg mikronisiertem Progesteron (Crinone 8% Vaginalgel, Serono, Unterschleißheim) oder in anderer Darreichungsform von 600 mg mikronisiertem Progesteron (Utrogest Kps., Dr. Kade, Berlin) wären hier zu nennen.

1.9 Endokrine Lebensphasen der Frau

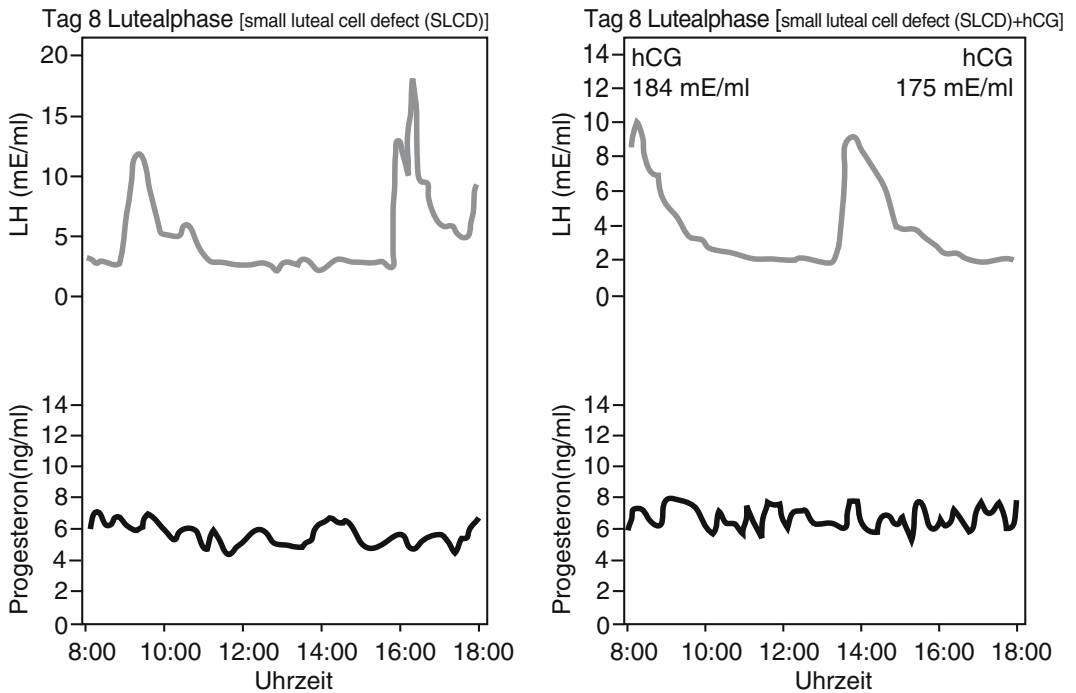
Ergänzend sei an dieser Stelle kurz der Übergang von der Adoleszenz zum reproduktionsfähigen Alter im Rahmen der Pubertät sowie der Übergang vom reproduktionsfähigen Alter zum Senium im Rahmen des perimenopausalen Übergangs erwähnt.

Das **Einsetzen der Pubertät** ist bisher in seinen Mechanismen nicht geklärt. Offenbar ist es so, dass sich die **negative Rückkopplung** zwischen Ovar und Hypophyse verändert. Während beim jungen Mädchen bereits geringste Östradiolkonzentrationen des Ovars ausreichen, um die hypophysäre Sekretion von LH und FSH sofort zu supprimieren, ändert sich dies wesentlich im reproduktionsfähigen Alter. Eine Veränderung dieser negativen Rückkopplung kann dazu führen, dass vermehrt FSH sezerniert wird, das Ovar mehr stimuliert wird und überhaupt erst eine Follikelreifung einsetzen kann. Des Weiteren kommt es im Rahmen der Pubertät – aus bisher nicht geklärten Ursachen – zu einer geregelten GnRH-Sekretion und damit auch Gonadotropin-Sekretion. Nicht nur auf hypophysärer, sondern auch auf hypothalamischer Ebene müssen also Veränderungen stattfinden.

Ein wesentlicher Trigger scheint in diesem Zusammenhang die Leptin-Konzentration zu sein. **Leptin** ist eine Substanz, die im Wesentlichen vom Fettgewebe sezerniert wird. Sie zeigt dem Körper, vereinfacht gesagt, den Körperfettgehalt an. Der Leptin-Spiegel ist direkt proportional der




■ Abb. 1.12 Defekt der großen Corpus-luteum-Zellen. (Nach Wuttke u. Hinney 1998)



■ Abb. 1.13 Defekt der kleinen Corpus-luteum-Zellen. (Nach Wuttke u. Hinney 1998)


Körperfettmasse. Es ist offenbar eine gewisse Körperfettmasse und damit ein gewisser Leptin-Spiegel notwendig, um die Pubertät zu initiieren. Wird dieser Spiegel nicht erreicht, so bleibt die Pubertät aus. Wird der Leptin-Spiegel während der reproduktiven Phase zu einem bestimmten Zeitpunkt unterschritten, sistiert das normale Zyklusgeschehen. Dies ist klinisch zum Beispiel im Rahmen der **Anorexia nervosa** bei Unterschreiten eines kritischen Körpergewichts bekannt. Normkurven, die einen Zusammenhang zwischen einem bestimmten Körpergewicht und dem Einsetzen der Pubertät darstellen, existieren bisher jedoch nicht. Insofern wird man individuell entscheiden müssen, wenn man mit einem untergewichtigen Mädchen und einer zum Beispiel primären Amenorrhoe konfrontiert wird. Wesentliche Definitionen im Rahmen der Pubertät sind nachfolgend aufgelistet:


Definition
Pubertät: Phase, in der ein Individuum reproduktive Fähigkeiten entwickelt, verbunden mit endokrinen und physischen Veränderungen
Gonadarche: Beginn der vermehrten Sekretion von Sexualsteroiden durch die Gonaden
Adrenarche: Beginn einer vermehrten Androgenproduktion
Pubarche: Beginn des Auftretens der Axillar- und Pubesbehaarung
Thelarche: Beginn des Brustwachstums
Menarche: Auftreten der ersten Menstruationsblutung

Während der reproduktiven Phase der Frau wird der **Pool primordialer Follikel** zunehmend kleiner, und zwar durch die Initiierung der Follikelreifung und das weitere Follikelwachstum. Nur wenige Follikel erreichen dabei, wie  Abb. 1.14 zeigt, die Ovulation.

Veranschaulicht ist die Zahl der zur Verfügung stehenden Primordialfollikel bzw. derjenigen Follikel, die bis zur Ovulation kommen, in Abhängigkeit von verschiedenen Lebensaltern. Nur ein Bruchteil der ursprünglich angelegten Primordial-

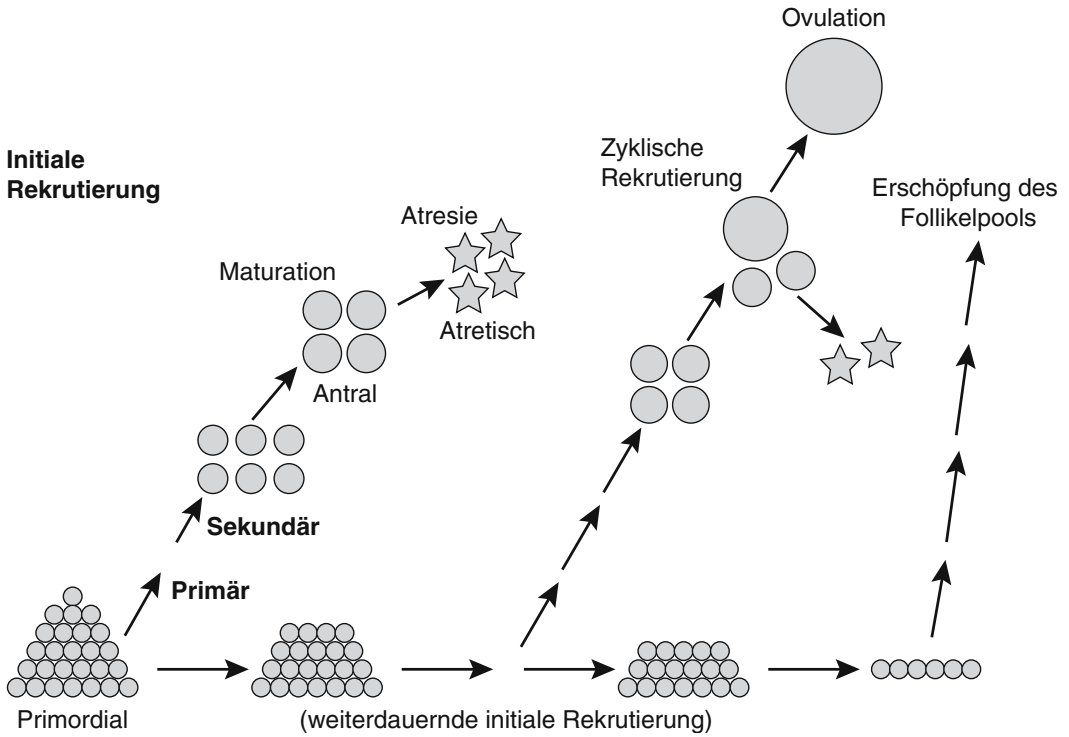
follikel erreicht die Ovulation. Interessanterweise werden bei jedem weiblichen Feten in der 20. SSW zahlreiche Follikel gefunden, die unter bestimmten Umständen allerdings nicht einmal das Pubertätsalter überleben (z. B. Turner-Syndrom, Climacterium praecox). Die Ursache dafür ist in den meisten Fällen ungeklärt.

Grafisch ist der Follikelverlust während des Lebens auch noch einmal in  Abb. 1.15 dargestellt.

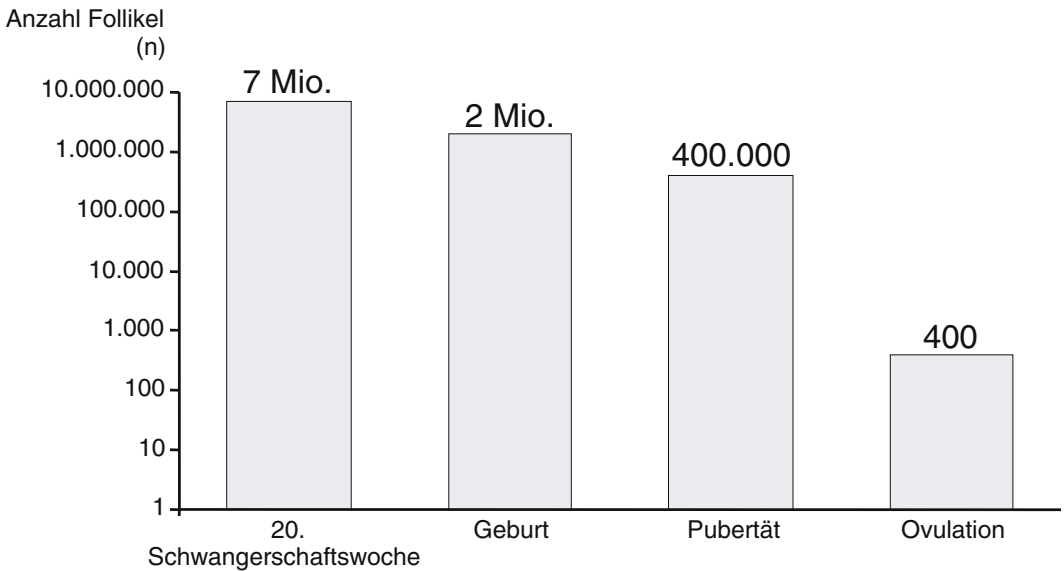
 Daraus wird sehr eindrucksvoll deutlich, dass das normale Schicksal des Follikels nicht die Ovulation, sondern vielmehr die Atresie ist. Nur die allerwenigsten Follikel werden mit ihrer Eizelle zur Reproduktionsfähigkeit der Frau beitragen! Warum dies so ist und eine Großzahl der Follikel verloren geht, ist unklar.

Möglicherweise liegt hierin jedoch die Begründung, dass auch mit den modernsten Verfahren der Reproduktionsmedizin, bei denen eine ovarielle Stimulation zur polyfollikulären Reifung führt, die Schwangerschaftsraten nicht höher sind als im natürlichen Zyklus auch. Die Hypothese lautet, dass im normalen Zyklus mehrere hundert Follikel heranwachsen und auch im aktuellen Zyklus noch 10 oder mehr Follikel rekrutiert werden, allerdings nur einer zur Ovulation kommt. Wird durch die ovarielle Stimulation das Wachstum und die Reifung aller 10 rekrutierten Follikel unterstützt, so kann dann doch in den meisten Fällen nur der eine Follikel – bzw. dessen Eizelle – der auch unter normalen Umständen zur Ovulation gekommen wäre, zur Schwangerschaftschance beitragen. Diese Theorie ist jedoch experimentell nur schwer zu belegen.

Mit zunehmendem Alter wird die **Follikelreserve** kleiner. Dadurch steht weniger Granulosazellmasse und damit eine geringere Inhibin-B-Konzentration zur Verfügung. Dies führt im Zusammenhang mit einer geringeren Östradiolsekretion der Granulosazellen zu einem Anstieg von FSH. Rein klinisch führt das zu einer Follikelreifungsstörung und Lutealphaseninsuffizienz mit teilweise verkürzten, teilweise verlängerten Zyklen, wobei initial im perimenopausalen Übergang verkürzte Zyklen prädominant sind. Erst im weiteren



■ Abb. 1.14 Follikulogenese während des Lebens. (Nach McGee u. Hsueh 2000)



■ Abb. 1.15 Follikelverlust während des Lebens