

28 Tage sind nicht die Regel: den menstruellen Zyklus verstehen und Störungen aufdecken

M. ten Busch, C. Gnoth

Einleitung

Die endokrinologische Situation von Frauen hat sich im Vergleich zu früher stark verändert. Eine hohe Anzahl an Menstruationen infolge früher Menarche und niedriger Kinderzahl und eine zunehmende Tendenz zum Übergewicht führen dazu, dass gynäkologische Krankheitsbilder wie Endometriose, Blutungsstörungen und Regeltempostörungen infolge polyfollikulärer Ovarien eine besondere Bedeutung erlangen. Der unerfüllte Kinderwunsch in den späteren reproduktiven Jahren lässt zudem den Veränderungen im alternden Ovar eine besondere klinische Relevanz zukommen.

Zunächst soll zum Verständnis der ovariellen und menstruellen Zyklus im Detail dargestellt werden. Im Anschluss wird der Komplex der Regeltempostörungen beispielhaft anhand des Polyzystischen Ovar-Syndroms (PCOS) und der ovariellen Alterung bzw. prämaturnen Ovarialinsuffizienz (POF) beleuchtet.

1. Der ovarielle und der menstruelle Zyklus

Grundsätzlich muss zwischen dem ovariellen und dem menstruellen Zyklus unterschieden werden. Der menstruelle Zyklus ist das Intervall zwischen zwei Monatsblutungen, wobei definitionsgemäß der erste Periodentag der erste Zyklustag ist und der Periodenblutung eine Ovulation vorausgegangen sein muss. Andernfalls handelt es sich um eine Zwischenblutung. Nur bei knapp 20 % der Frauen ist der Zyklus fast immer von gleicher Länge mit einer Schwankungsbreite von weniger als 5 Tagen in über 80 % der Zyklen

(► Tab. 1). Bei Adolescentinnen sind die menstruellen Zyklen im Rahmen des sich einregulierenden Zyklusgeschehens meist unregelmäßig und tendenziell länger. Nach Jahren einer stabilen Phase werden mit abnehmender ovarieller Reserve die Zyklen zunehmend kürzer, um in der späten Perimenopause plötzlich vor dem endgültigen Ausbleiben sehr kurz oder sehr lang zu werden [1, 2]. Entscheidende Bedeutung kommt der hormonellen Steuerung über die hypothalamische-hypophysäre-ovarielle Achse zu. Der „zentrale Puls-generator“ sind die Kisspeptin-Neurone im Hypothalamus, die die pulsatile Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) der Neurone im Nucleus praeopticus und in der Eminentia mediana steuern. GnRH steuert über die Pulsamplitude und die Pulsfrequenz die Freisetzung zweier Gonadotropine aus dem Hypophysenvorderlappen, das follikelstimulierende Hormon (FSH) sowie das luteinisierende Hormon (LH).

Dem Ovar selbst kommt dabei eine Taktgeberfunktion zu [3]. Die dort produzierten Sexualsteroiden haben je nach Konzentration sowohl hemmende als auch fördernde Effekte auf die Kisspeptin-Neurone im Hypothalamus. Ab einem gewissen Schwellenwert wird das weniger empfindliche Kerngebiet, der Nucleus periventricularis anteroventralis, erreicht und die positive Rückkopplung auf die gonadotropen Zellen der Hypophyse steht im Vordergrund. Durch den hierdurch bedingten LH-Peak wird die Ovulation ausgelöst [4]. Die entsprechend zeitlich differenzielle Produktion der ovariellen Steroide führt zur Proliferation des Endometriums, seiner Transformation und später zur Abblutung im Falle einer nicht eintretenden Schwangerschaft.

Der ovarielle Zyklus hingegen dauert gegenüber dem Monatszyklus etwa ein Jahr (► Abb. 1). Er beginnt mit der Initiation ruhender Primordialfol-

Schwankungsbreite (in Tagen)	Anteil der Frauen (in Prozent)	Auswertung
≤3	3,3	Nur bei knapp 20 % der Frauen ist der Zyklus immer fast gleich lang.
4–5	16,2	
6–7	22,9	Bei über 80 % der Frauen sind die Zyklen unterschiedlich lang. Meist sind es Unterschiede von ein bis zwei Wochen.
8–9	13,8	
10–11	11,0	
12–13	10,5	
14–15	6,7	
16–17	3,0	
≥18	12,9	

Tab. 1: „Die Regel ist nicht die Regel“. Die Komplexität der hormonellen Zusammenhänge des weiblichen Zyklus lässt Schwankungen im Bereich der Zykluslänge häufig vorkommen.

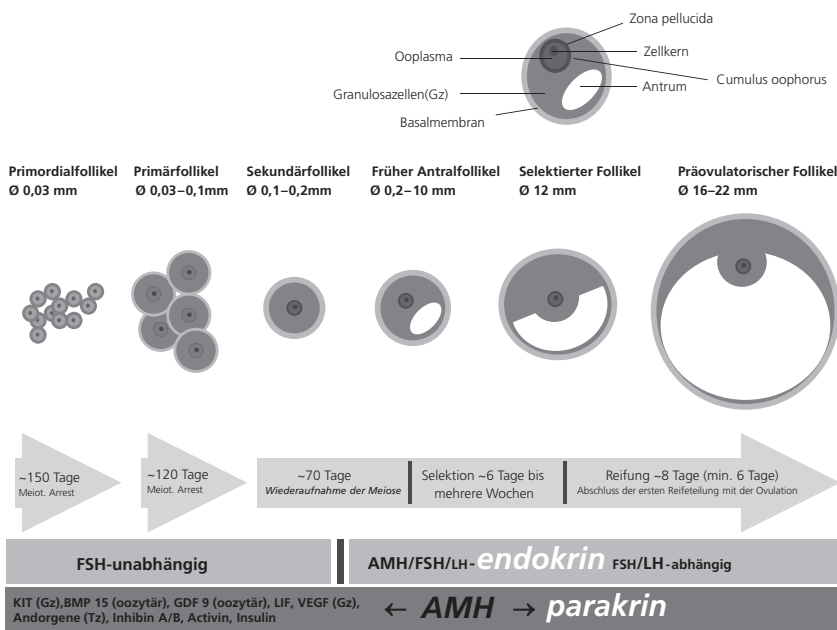


Abb. 1: Der ovarielle Zyklus; im Gegensatz zum menstruellen Zyklus beträgt die Dauer des ovariellen Zyklus von der Rekrutierung vom Primordialfollikel hin zum präovulatorischen Follikel etwa ein Jahr. Dabei kommt dem engen Zusammenspiel von Oozyte und Granulosazellen eine entscheidende Rolle zu. KIT: Rezeptortyrosinkinase Kit, GZ: Granulosazelle, BMP 15: bone morphogenetic protein 15, GDF 9: growth differentiation factor 9, LIF: leukemia inhibitory factor, VEGF: vascular endothelial growth factor, Tz: Thekazellen

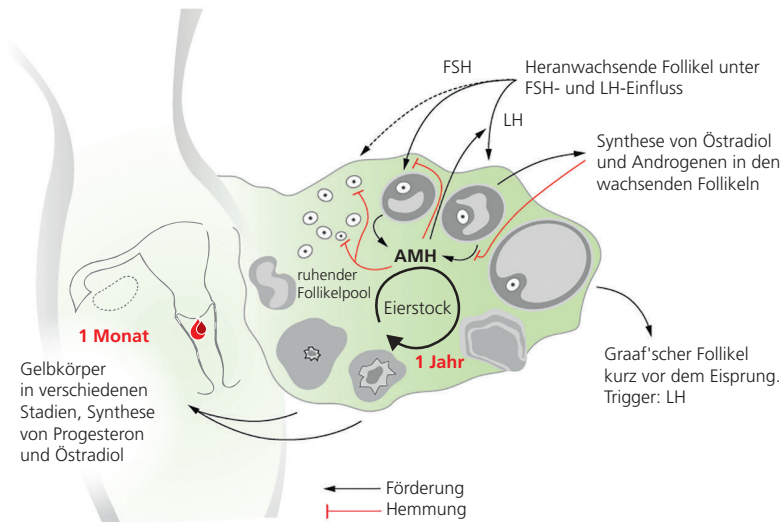


Abb. 2: Der etwa monatlich stattfindenden Periodenblutung geht definitionsgemäß beim menstruellen Zyklus eine Ovulation voran. Entscheidende Bedeutung kommt der hormonellen Steuerung über die hypothalamische-hypophysäre-ovarielle Achse zu. Das AMH agiert als Bindeglied zwischen menstruellem und ovariellen Zyklus (weitere Erklärungen im Text).

likel bis hin zur Ovulation des Graaf'schen Follikels. Die meisten Follikel gehen innerhalb dieses Jahres durch spontane Atresie zugrunde [5]. Die Entwicklung der primordi-

alen Follikel beginnt beim Menschen in der etwa vierten Schwangerschaftswoche. Diese sind am Anfang der ersten Reifeteilung (Meiose, Diktyotän der Prophase I) arre-

tiert. Die Größe des Follikelpools, welche durch mitotische Teilung der Primordialfollikel erreicht wurde, reduziert sich durch programmierten Zelltod drastisch von 5–7 Millionen im zweiten Trimenon bis auf ca. 500.000 zum Pubertätseintritt. Nur etwa einer von 1.000 bei der Geburt vorhandenen primordialen Follikeln kann letztlich nach der Pubertät zur Bildung von ovulierten Oozyten führen [6]. Inwiefern die Arretierung der Oozyten in der Prophase I der Meiose sukzessive aufgehoben wird und die Rekrutierung des Follikelpools beginnt, ist Gegenstand aktueller Forschungen. Die irreversible Transition zum Primärfollikel ist morphologisch durch die Umwandlung vom flachen Prägranulosazelltyp zur kuboiden Morphologie der Granulosazellen mit aktivierten, wachsenden Oozyten ausgezeichnet. Dem engen Zusammenspiel von Oozyte und Granulosazellen kommt eine entscheidende Rolle zu, wobei diverse Wachstumsfaktoren inzwischen identifiziert wurden (► Abb. 1) [6, 7]. Zu dieser Familie gehört auch das Anti-Müller-Hormon (AMH), welches als hormonelles Bindeglied zwischen menstruellem und ovariellen Zyklus agiert [8]. Die Aktivierung primordialer Follikel ist mit signifikanten Veränderungen in der Genexpression verbunden und führt u. a. zur Bildung von AMH in den sekundären und frühen antralen Follikeln [6, 9]. AMH scheint die Rekrutierung von Primordialfollikeln negativ zu regulieren, aber gleichzeitig auch das Wachstum der primären und sekundären frühen antralen Follikeln zu stimulieren und damit zum Gleichgewicht von wachsendem und ruhendem Follikelpool beizutragen [10]. Während der weiteren Differenzierung vom Sekundär- zum Präantralfollikel wird nun auch die Theca interna sichtbar, der Ort der Androgenproduktion [7]. Diese ist mittels Basalmembran von den zunehmend proliferierenden Granulosazellen abgegrenzt, wo wiederum mittels des Enzyms Aromatase aus den Androgenen die Östrogensynthese erfolgt.

Die Zeitspanne der frühzeitigen Follikelrekrutierung bis zum Erreichen des präantralen Stadiums beträgt beim Menschen schätzungsweise zwei bis drei Monate, 70 weitere Tage werden für das Erreichen einer Follikelgröße von 2 mm im frühen Antralstadium benötigt (► Abb. 1). Unter dem Einfluss von FSH erfolgt im Verlauf die Selektion des dominanten Follikels. AMH senkt dabei die FSH-Sensitivität der Follikel und verhindert dadurch eine polyfollikuläre Selektion. Es wird selbst wiederum durch das von den Granulosazellen synthetisierte Östradiol gehemmt (► Abb. 2) [11]. Es ist davon auszugehen, dass derjenige Follikel mit niedrigstem FSH-Schwellenwert durch frühzeitige Anreicherung von Wachstumsfaktoren zu einer raschen Größenzunahme und zunehmenden Differenzierung der Granulosazellen gelangt. Die Dauer der Selektion kann zwischen mindestens 6 Tagen und mehreren Wochen betragen. Es konnte entgegen früherer Annahmen gezeigt werden, dass eine längere oder sogar lange andauernde Follikelreifung keinen negativen Einfluss auf die Eizellqualität und die Konzeptionswahrscheinlichkeit hat, sofern dabei der Ovulationszeitpunkt bekannt ist (► Abb. 3) [12]. Durch die steigende Östrogenproduktion exprimieren die Granulosazellen zunehmend LH-Rezeptoren. Durch negative Rückkopplung des Östrogenspiegels auf die FSH-Ausschüttung ist der dominante Follikel dadurch dennoch in der Lage, unter LH-Einfluss weiter zu reifen [7]. Somit kommt dem LH bereits in der abschließenden Reifung zum präovulatorischen Follikel eine entscheidende Rolle zu. Die fortlaufende Proliferation und Differenzierung der Granulosa- und Thekazellen des selektierten Follikels führen zu einer Zunahme des Oozytenvolumens und der zytoplasmatischen Anreicherung von z. B. Mitochondrien, RNA und Proteinen. Dies ist für das Erreichen der meiotischen Reifungskompetenz und Maturation zur Meta-

Empfängnisbereitschaft an den verschiedenen Zyklustagen in %

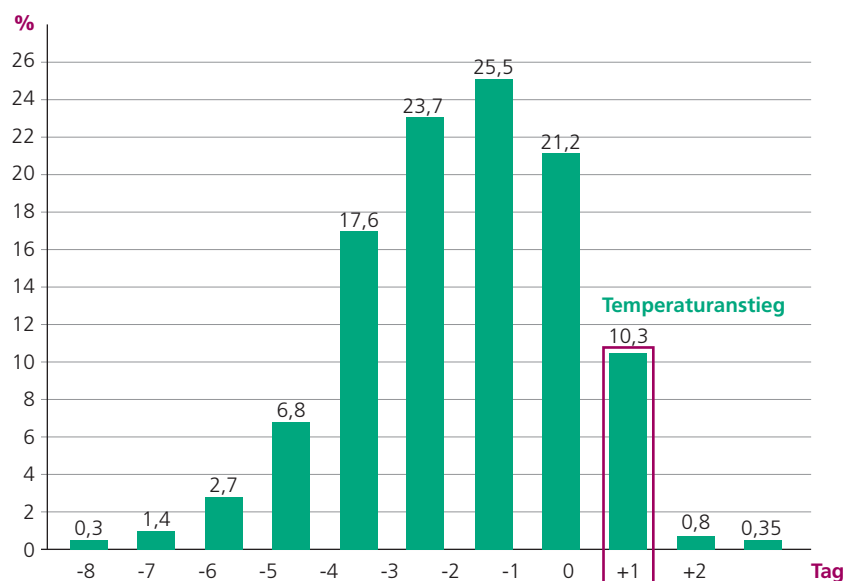


Abb. 3: Darstellung der prozentualen Empfängnisbereitschaft zu verschiedenen Zykluszeitpunkten. Die Wahrscheinlichkeit des Schwangerschaftseintritts ist einen Tag vor der Ovulation am höchsten.

phase II und somit Ovulation einer befruchtungsfähigen Eizelle sowie einer hohen embryonalen Entwicklungskompetenz essenziell [13]. Die Eizelle erhält dementsprechend unter der Kontrolle der Granulosazellen des Cumulus oophorus die Mitgift für den nahezu gesamten Stoffwechsel des Embryos in seiner ersten Lebenswoche bis zur Implantation [14]. Diese abschließende Reifung nach dem ersten signifikanten Östrogenanstieg benötigt etwa 8, jedoch mindestens 6 weitere Tage (► Abb. 1). Durch die LH-induzierte Ovulation wird die erste Reifeteilung der Meiose reinitiiert und mit dem Ausschleusen des ersten Polkörperchens abgeschlossen. Für die Konzeptionsberatung ist zu beachten, dass der LH-Peak in 25 % der Zyklen erst postovulatorisch zu verzeichnen ist [15]. In dieser ersten Reifeteilung werden die homologen Chromosomen getrennt und ein crossing over findet statt. Es schließt sich der 2. Arrest der meiotischen Reduktionsteilung in der Metaphase-II an. Die Dauer des zweiten meiotischen Arrestes bestimmt die Dauer der Befruchtungsfähigkeit einer Eizelle,

welche etwa 12–18 Stunden beträgt. Innerhalb dieses Zeitfensters (MII-Phase) können unbefruchtete Eizellen sehr gut vitrifiziert werden, um beispielsweise eine Fertilitätsreserve aufzubauen (social freezing).

Abgeschlossen wird die Meiose mit der zweiten meiotischen Teilung bei der Fertilisation. Somit kann zusammenfassend betrachtet die Meiose der Oozyte beim Menschen durch die lange Dauer des Arrestes mehrere Jahrzehnte dauern. In dieser sensiblen Phase können sich schädigende Einflüsse auf die chromosomale Integrität der Oozyten aufsummieren.

Nach dem LH-Peak finden grundlegende Veränderungen im präovulatorischen Follikel statt. Progesteronrezeptoren erscheinen auf den Granulosazellen, deren Proliferation nun endet. Kapillaren sprossen seitens der Theca ein, murale und innere Cumulus-Granulosazellen dissoziieren. Durch das Auflösen der Basalmembran erhalten die vormals avaskulären Granulosazellen über den direkten Blutweg Zugang zu Cholesterin, aus welchem das Progesteron

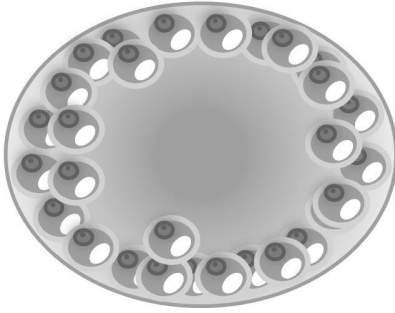


Abb. 4: Klassische Morphologie des PCOS; perlschnurartig angeordnete antrale Follikel einer Größe von 2–9 mm, zentrale Stromavermehrung.

synthetisiert wird [16]. Diese zweite Zyklushälfte ist die Uhr des Zyklus und dauert exakt 13 Tage, bevor das Corpus luteum im Falle des Ausbleibens einer Schwangerschaft durch Apoptose zugrunde geht [17, 18].

Der menstruelle Zyklus ist somit lediglich der vierwöchige Abschluss des etwa einjährigen ovariellen Zyklus und somit ein Produkt von innerovariellen Abläufen und komplexen Steuermechanismen. Das AMH, die ovariellen Androgene, der epidermale Wachstumsfaktor (EGF), die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren und weitere Mitglieder der transforming growth factor β (TGFB)-Familie wie Growth differentiation factor-9 (GDF-9), Vascular endothelial growth factor (VEGF) und Bone morphogenetic protein-15 (BMP-15) spielen dabei eine wichtige Rolle [19]. Man kann darüber nachdenken, warum es einen menstruellen Zyklus (periodische Blutungen) gibt, der sich so sehr vom ovariellen Zyklus (Eizellentwicklung) unterscheidet. Mit dem Eisprung und der nachfolgenden Transformation des Endometriums kommt es zu einer massiven Invasion von natürlichen Killerzellen [20]. Diese spielen eine wichtige Rolle für die immunologische Akzeptanz des semiallogenen Embryos. Mit jeder Menstruation wird also die Möglichkeit zu einer neuen immunologischen Konditionierung in dem anlaufenden Zyklus gegeben.

Die Betrachtung all dieser Faktoren ist wichtig zum Verständnis der Pathophysiologie von z. B. Regeltempostörungen bei Frauen mit polyfollikulären Ovarien bzw. perimenopausalen Blutungsstörungen. Zudem verändert sich mit der Alterung des Ovars nicht nur der Follikelpool, sondern auch die biologischen Eigenschaften der Oozyten und Granulosazellen sowie das Zusammenspiel der an der Follikelrekrutierung und -selektion beteiligten Faktoren.

2. Das Polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) – AMH und LH im Fokus

Das PCOS ist in etwa 75 % der Fälle verantwortlich für eine anovulatorische Sterilität und betrifft ca. 10 % der Frauen im reproduktiven Alter. Die Ätiologie ist weiterhin ungeklärt, das Krankheitsbild sehr heterogen. Charakterisiert ist das PCOS durch eine Oligo-/Amenorrhoe als Ausdruck einer ovariellen Dysfunktion, einer biochemischen Hyperandrogenämie bzw. eines klinisch manifesten Hyperandrogenismus mit Akne, Alopezie und/oder Hirsutismus sowie der sonografisch typischen Morphologie der polyfollikulären Ovarien. In der aktuellen European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Richtlinie wird betont, dass eine frühzeitige Diagnose des PCOS bei sehr jungen Frauen kritisch hinterfragt werden sollte, um eine ggf. unnötige Stigmatisierung zu vermeiden. Regeltempostörungen im ersten Jahr nach Eintritt der Menarche sind keine Seltenheit und als Ausdruck des Pubertätswandels zu betrachten. Auch eine Zyklusvarianz von 21–45 Tagen in den ersten drei Jahren post menarchem sollte nicht pathologisiert werden. Das sonographische Kriterium der polyfollikulären Ovarien mit klassischer zentraler Stromavermehrung sollte frühestens 8 Jahre nach Eintritt der Menarche zur Diagnosestellung hinzugezogen werden (► Abb. 4). Im Falle einer guten Ultraschallqualität mit einer Frequenzbandbreite von 8 MHz gilt ein antraler Follikelcount

(AFC) von je > 20 bzw. ein Ovarialvolumen > 10 ml als Grenzwert für die Morphologie des PCOS. Gemessen werden hierbei die antralen Follikel einer Größe von 2–9 mm [21].

In der Pathophysiologie des PCOS spielen das LH und AMH vermutlich eine zentrale Rolle. Oft zeigt sich laborchemisch ein LH/FSH-Quotient > 1 . Hohe LH-Spiegel führen zur vermehrten Stimulation der Theca interna, der Ort der Androgenproduktion. Ein hoher Androgen-Spiegel begünstigt die Bildung von omentalem Fettgewebe. Häufig entwickelt sich eine Insulinresistenz bis hin zum Vollbild des metabolischen Syndroms. Durch das Insulin als Co-Gonadotropin des LH wird die Hyperandrogenämie durch weitere Stimulation der Theca interna verstärkt. Zudem führt einer Hyperinsulinämie zu einer reduzierten Bildung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) in der Leber, wodurch sich der Anteil freier Androgene wiederum erhöht. Das Insulin selbst als auch das im Fettgewebe gebildete Adiponektin und Leptin unterstützen die abnormale LH-Sekretion der Hypophyse und der Circulus vitiosus schließt sich [22].

Doch auch das AMH zeigt sich beim PCOS häufig deutlich erhöht, ein cut-off Wert von > 6 ng/ml wird diskutiert. Einerseits hemmt es die Follikelselektion vom Primordialfollikel zum Präantralfollikel. Zudem reduziert es die FSH-Sensitivität der heranreifenden Follikel und reduziert die Aromatase-Expression in den Granulosazellen [23]. Unter physiologischen Bedingungen wird hierdurch eine polyfollikuläre Selektion verhindert. Ist das AMH jedoch wie beim PCOS deutlich erhöht, kommt es einer verstärkten Bremswirkung gleich, welches zur Follikelreifungsstörung bis hin zur Anovulation führen kann. Neben dieser parakrinen Wirkung ist das AMH jedoch auch endokrin wirksam. Es verstellt den GnRH-Tonus im Hypothalamus im

Sinne einer GnRH-Frequenzsteigerung über die AMH-Rezeptoren I und II mit der Folge einer Erhöhung des LH [24]. Somit wird der Ciculus vitiosus der Hyper-LH-ämie ebenfalls durch das AMH selbst unterstützt. Ein hoher LH-Tonus scheint neben dem direkten Einfluss auf die Hyperandrogenämie auch eine entscheidende negative Rolle in der Follikelreifung zu spielen. Der Grund liegt in einer vorzeitigen Chromatidensegregation in der Meiose II durch vorzeitige Lockerung des chromosomalen Cohesinrings [25]. Dies wiederum führt zur einer gehäuft chromosomal aberranten postmeiotischen Eizelle, was bei Frauen mit PCOS und vorliegender Hyper-LH-ämie die bekannte, signifikant erhöhte Abortrate erklärt [26].

Bei Patientinnen mit PCOS und Hyper-LH-ämie scheint die Follikelreifung auf ovarieller Ebene gestört zu sein. Es gibt jedoch auch Patientinnen, bei denen polyfollikuläre Ovarien vorliegen, aber eine Hyper-LH-ämie fehlt. Hier ist die Ursache zentral in einer Störung der hypothalamisch-hypophysären Achse zu suchen [27]. Aktuelle Untersuchungen haben ergeben, dass nach GnRH-Applikation ein Abfall des AMH-Wertes nachgewiesen werden kann. Es wird postuliert, dass durch GnRH-Triggerung und entsprechende Gonadotropin-Ausschüttung die Aromatase-Aktivität steigt, vermehrt Östradiol gebildet wird und dieses die bekannten inhibitorischen Effekte auf das AMH ausübt (► Abb. 2). Mit abfallenden Gonadotropinen konnte im Verlauf ein signifikanter Anstieg der AMH-Level verzeichnet werden [28]. Diese Untersuchungen unterstützen das Bild der anovulatorischen Patientinnen mit polyfollikulären Ovarien, welche laborchemisch einen hypogonadotropen Hypogonadismus aufweisen. Diese Patientinnengruppe zeichnet sich im Gegensatz zu denen mit Hyper-LH-ämie durch eine sehr gute Eizellqualität aus. Es sollte deshalb diskutiert

werden, zukünftig zunächst allgemein von einem PCO-like-Syndrom zu sprechen, um der Heterogenität des PCOS gerecht zu werden [27].

3. Ovarielle Alterung

Die wichtigste ovarielle Veränderung mit zunehmendem Alter ist sicherlich die Abnahme der Follikelanzahl, welche insbesondere ab einem Alter von 30 Jahren relevant wird. Parallel hierzu ist eine stetige Abnahme der Oozyten-Qualität zu verzeichnen [29].

Die Entleerung des Follikelpools und die Abnahme der Eizellqualität verlaufen nicht parallel, sondern es bestehen große interindividuelle Unterschiede. Die Größe des Eizellpools als Hinweis auf die ovarielle Funktionsreserve (OFR) kann durch die Bestimmung des AMH eingeschätzt werden, da der AMH-Spiegel positiv mit dem histologischen Primordialfollikelpool korreliert [30]. Entscheidend ist, dass ein Abfall des AMH-Wertes vor allen anderen Veränderungen eine beginnende Entleerung des Follikelpools anzeigt. Hingegen sind andere Variablen wie laborchemische Erhöhung des FSH, Regeltempostörungen und klimakterische Beschwerden erst sehr viel später nachzuweisen. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der AMH-Wert unter hormoneller Kontrazeption durch die somit iatrogen bedingte ovarielle Funktionsruhe um bis zu 30 % erniedrigt sein kann. Gegenstand regelmäßiger Diskussion sind des Weiteren auch intraindividuelle Schwankungen des AMH. In diesen Situationen lässt sich oft auch eine Diskrepanz des AMH-Wertes zum AFC beobachten, wobei diese beiden Parameter bekanntermaßen den aktuellen Funktionszustand der Ovarien verlässlich abschätzen lassen [27]. Untersuchungen haben gezeigt, dass technische Limitationen durch den AMH-Assay für dieses Phänomen nicht verantwortlich gemacht werden können [31, 32]. Höhere AMH-Spiegel als von der AFC-

Beurteilung her erwartet, fallen insbesondere bei verlängerten Zyklen und erhöhtem LH-Tonus auf, welches eine häufige Konstellation beim PCOS darstellt. Niedrigere AMH-Level als mittels sonografischer Korrelation erwartet wurden bei Adipositas, verkürzten Zyklen, niedrigen Testosteron-Spiegeln und FSH-Erhöhung beobachtet. Vermutet wird eine gestörte AMH-Sekretion von defekten Granulosazellen [33]. Offenbar sind intraindividuelle Schwankungen der AMH-Messungen bei Patientinnen mit Regeltempoörung Ausdruck einer gravierenden Follikelreifungsstörung. Bei Eumenorrhoe sind AMH-Messungen interzyklisch und intraindividuell stabil und zeigen lediglich ein periovulatorisches Nadir [34]. Bei bereits signifikant reduzierter OFR kommen zu den niedrigen AMH-Werten weitere Veränderungen hinzu:

- Die Follikelphase verkürzt sich zunehmend.
- Das FSH steigt und
- der luteale Progesteronspiegel sinkt.

Diese FSH-Erhöhungen können zu einer akzelerierten Follikelreifung und damit Zykluslängenverkürzung führen. Die Ovulation findet zu früherem Zykluszeitpunkt statt, es häufen sich doppelte Ovulationen mit dem bekannten Effekt von gehäuften Zwillingsschwangerschaften bei Frauen in den späten reproduktiven Jahren. Diese intrinsische „FSH-Stimulation“ führt oft klinisch zu einem vorübergehenden Hyperöstrogenismus, während in der späten Phase der ausklingenden ovariellen Funktion ein Hypoöstrogenismus mit ausbleibender Ovulation dominiert. Die Hauptursache von Blutungsstörungen im perimenopausalen Übergang sind demzufolge zunächst mit Hyperöstrogenisierungen, persistierenden Follikelzysten und mangelhafter Transformation zu erklären. Dabei sind Hormonschwankungen (FSH, Östradiol und Progesteron) zwischen den einzelnen Zyklen groß.

Eine einzelne, einmalige FSH-Messung oberhalb des Referenzbereiches am 3.–5. Zyklustag ist jedoch bereits kennzeichnend für die reduzierte OFR. Es ist bisher nicht gelungen, aus der Höhe des AMH-Wertes den Menopausenzeitpunkt vorherzusagen. Ein AMH-Wert unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml weist allerdings auf ein Erlöschen der Ovarialfunktion in den nächsten 3–5 Jahren hin [35].

Neben der heterogenen, aber doch physiologischen Abnahme der Follikelreserve gibt es auch pathologische, vorzeitige ovarielle Erschöpfungen (premature ovarian failure, POF). Ursachen können beispielsweise iatrogenen Natur sein und durch operative Exstirpation großer Endometriome bzw. Follikelzysten oder Durchführung einer Chemotherapie bzw. Radiatio hervorgerufen werden. Es gibt zudem Assoziationen zu verschiedenen autoimmunen Erkrankungen [6]. Auch genetische Ursachen im Sinne numerischer oder struktureller X-chromosomaler Veränderungen (u. a. Turner-Syndrom, fragiles X-Syndrom) kommen neben seltenen heterozygoten und homozygoten Mutationen, welche die hormonelle Homöostase beeinflussen, in Betracht [36]. Auch der Lebensstil sowie Umweltfaktoren spielen eine nicht zu unterschätzende Rolle (z. B. Nikotin, metabolisches Syndrom) [37].

Somit kommen dem AMH, dem AFC sowie der frühfollikulären FSH-Bestimmung eine besondere Bedeutung zu, um eine individuell auf das Alter der Frau bezogene über- oder unterdurchschnittliche Funktionsreserve abzuschätzen. Diese Tests spielen vor allem dann eine wesentliche Rolle, wenn für das entsprechende Alter einer Patientin auffällige Befunde erhoben werden wie beispielweise Regeltempostörungen oder das Vorliegen einer Subfertilität. Die Eizellqualität wird weiterhin im Wesentlichen durch das Alter der Frau bestimmt.

Zusammenfassung

Um den weiblichen Zyklus in Gänze zu verstehen, muss der menstruelle vom ovariellen Zyklus abgegrenzt werden. Aufgrund der Komplexität der ineinandergreifenden Mechanismen gibt es diverse Faktoren, die zu Störungen im weiblichen Zyklus führen können, ohne zwangsläufig als Pathologie eingestuft werden zu müssen. Persistierende Regeltempostörungen im Sinne einer Oligo-/Amenorrhoe sind jedoch häufig mit einem PCOS assoziiert. Die Ätiologie dieses heterogenen Syndroms ist bisher nicht vollständig geklärt, wobei der Pathomechanismus zunehmend klarer wird. Insbesondere das LH, AMH sowie das Insulin sind hier als wichtige Marker des Circulus vitiosus zu nennen. Im Falle einer Zykluslängenverkürzung, ggf. in Kombination mit prämenstruellem Spotting als Hinweis einer Lutealphasensuffizienz, muss andererseits an eine reduzierte OFR gedacht werden. Die Follikelquantität kann anhand des AMH sowie des AFC ausgelotet werden, während die Eizellqualität im Wesentlichen durch das Alter der Frau bestimmt wird. Sowohl eine sehr hohe als auch eine sehr niedrige OFR können dennoch unabhängig vom Alter Ausdruck einer beeinträchtigten Follikelreifung und somit Eizellqualität sein. Die Bestimmung der OFR kann für die individuelle Patientin gegebenenfalls weitreichende Konsequenzen nach sich ziehen, weshalb eine kompetente ärztliche Beratung unabdingbar bleibt.

Schlüsselwörter:

Weiblicher Zyklus, Regeltempostörung, PCO-Syndrom, ovarielle Alterung

Literatur:

1. Burger H, Hale G, Dennerstein L, Robertson D. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2008; 15: 603–612
2. den Tonkelaar I, te Velde E, Looman C. Menstrual cycle length preceding menopause in relation to age at menopause. *Maturitas* 1987; 29: 115–123
3. Buffet N, Bouchard. The neuroendocrine regulation of the human ovarian cycle. *Chronobiol Int* 2001; 18: 893–919

4. Smith J, Clifton D, Steiner R. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR 54 signaling. *Reproduction* 2006; 131: 623–630
5. Gourgeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas* 1998; 30: 137–142
6. Eichenlaub-Ritter U. Weibliche Keimzellentwicklung. *Gynäkologische Endokrinologie* 2018; 16: 220–229
7. Gourgeon A. Human ovarian follicular development: From activation of resting follicles to preovulatory maturation. *Annales d'Endocrinologie* 2010; 71: 132–143
8. de Vet A, Laven J, de Jong F. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002; 77: 357–362
9. Ernst E, Franks S, Hardy K et al. Granulosa cells from human primordial and primary follicles show differential global gene expression profiles. *Human Reproduction* 2018; 33: 666–679
10. Kelsey T, Wright P, Nelson S et al. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS ONE* 2016; 6 (7): e22024
11. Dewailly D, Robin G, Peigne M. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Human Reproductive Update* 2016; 22 (6): 709–724
12. Johnson S, Schiffner J, Freundl G et al. Luteinising hormone profiles in conception and non-conception natural cycles. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019; doi:10.1080/13625187.2019.1590697
13. Trounson A, Gosden R, Eichenlaub-Ritter U. *Biology and pathology of the oocyte*. Cambridge University Press, Cambridge 2013; 2nd Edition. doi: 10.1017/CBO9781139135030
14. Desquiere-Dumas V, Clement A, Seegers V. The mitochondrial DNA content of cumulus granulosa cells is linked to embryo quality. *Hum Reprod* 2017; 32: 607–614
15. Roos J, Johnson S, Wedell S. Monitoring the menstrual cycle: Comparison of urinary and serum reproductive hormones referenced to true ovulation. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015; 20: 438–450
16. Amsterdam A, Rotmensch S. Structure-function relationship during granulosa cell differentiation. *Endocrine Reviews* 1987; 8: 309–37
17. Devoto L, Fuentes A, Kohen P. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertility and Sterility* 2009; 92: 1067–1079
18. Vaskivuo T, Tapanainen J. Apoptosis in the human ovary. *Reproductive BioMedicine Online* 2003; 6: 24–35
19. Erickson G, Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. *Fertil Steril* 2001; 76: 943–949
20. Lee JY, Lee M, Lee SK. Role of endometrial immune cells in implantation. *Clin Exp Reprod Med*. 2011 Sep; 38(3): 119–125

21. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2018; 89: 251–268
22. Reinehr T. Das polyzystische Ovarsyndrom im Jugendalter. *Gynäkologe* 2016; 49: 830–837
23. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reproductive BioMedicine Online* 2016; 33: 15–28
24. Cimino I, Filippo C, Xinhua L, Messina A. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nature communications* 2016; doi:10.1038/ncomms10055
25. Nabti I, Grimes R, Sarna A. Maternal age-dependent APC/C-mediated decrease in securin causes premature sister chromatid separation in meiosis II. *Natural communication* 2017; 8: 15346
26. Qiao J, Feng H. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Human Reproductive Update* 2011; 17: 17–33
27. Gnath C, Kundel B, Merino León C, Fehr D. Reproduktionsmedizinische Aspekte der ovariellen Funktionsreserve. *Gynäkologische Endokrinologie* 2018; doi:10.1007/s10304-018-0197-8
28. van Helden J, Evliyaoglu O, Weiskirchen R. Has GnRH a direct role in AMH regulation? *Clinical Endocrinology* 2019; 00: 1–7. doi:10.1111/cen.13967
29. te Velde E, Pearson P. The variability of female reproductive ageing. *Human Reproductive Update* 2002; 8: 141–154
30. Hansen H, Hodnett G, Knowlton N, Craig L. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 170–175
31. Fleming R, Seifer D, Frattarelli J, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive BioMedicine Online* 2015; 31: 486–496
32. Nelson S, Klein B, Arce J. Comparison of anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertility and Sterility* 2015; 103: 923–930
33. Alebic M, Stojanovic N, Dewailly D. Discordance between serum anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts: not only technical issues. *Human Reproduction* 2018; 33: 1141–1148
34. Gnath C, Roos J, Broomhead D. Antimüllerian hormone levels and numbers and sizes of antral follicles in regularly menstruating women of reproductive age referenced to true ovulation day. *Fertility and Sterility* 2015; 104 (6): 1535–1543
35. van Rooij J, Broekmans F, te Velde E. Serum Anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reproductive* 2002; 17: 3065–3071
36. Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A et al. Advances in the molecular pathophysiology, genetics, and treatment of primary ovarian insufficiency. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2018; 29: 400–419
37. Johansson H, Svingen T, Fowler P et al. Environmental influences on ovarian dysgenesis-developmental windows sensitive to chemical exposures. *Nature Reviews Endocrinology* 2017; 13: 400–414

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Mareen ten Busch
green-ivf, Grevenbroicher Endokrinologie-
und IVF-Zentrum
Rheydter Str. 143
41515 Grevenbroich
Tel.: +49 (0) 2181-4915-13
mareen.tenbusch@green-ivf.de

Dr. med. Mareen
ten Busch

