

Referat

Die normoprolaktinämische sekundäre Ovarialinsuffizienz Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

G. Leyendecker, Bonn

Normoprolaktinämische sekundäre Ovarialinsuffizienz bedeutet, daß das Ovar prinzipiell funktionsfähig ist, ihm lediglich eine ausreichende Stimulation durch hypophysäre Gonadotropine fehlt und eine Hyperprolaktinämie als Ursache der ovariellen Funktionsstörung ausgeschlossen ist.

Zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der sekundären Ovarialinsuffizienz sei ein kurzer Exkurs in die Physiologie der Ovarialfunktion vorausgeschickt.

Steuerung der normalen folliculären Reifung

Abbildung 1 ist eine schematische Darstellung der endokrinen Vorgänge, die zu Eireifung und Ovulation führen. Vom Hypothalamus wird LH-RH in pulsatorischer Weise an die Hypophyse abgegeben, welches dort Synthese und Sekretion von LH und FSH stimuliert (Dierschke et al., 1970; Yen et al., 1972; Carmel et al., 1976). Das pulsatorische Profil der LH-Serumkonzentrationen während der Proliferationsphase läßt erkennen, daß die zentralen LH-RH-Impulse etwa in Abständen von jeweils 90 min auftreten.

Infolge einer adäquaten hypophysären Abgabe von FSH und LH werden die Ovarien stimuliert, welches sich endokrin in einem Anstieg von Östradiol im Serum bemerkbar macht. Östradiol (möglicherweise auch Inhibin) des funktionell und morphologisch reifenden Follikels übt eine differenzierte Rückwirkung auf die Hypophyse aus, indem es sowohl Synthese als auch Sekretion von FSH drosselt, jedoch lediglich die Sekretion von LH einschränkt (Baraclough u. Haller, 1970; Yen u. Tsai, 1971). Bei im wesentlichen ungehinderter Synthese von LH führt dessen Sekretionseinschränkung parallel zur funktionell-morphologischen Reifung des Follikels zu einer gewaltigen Füllung der Hypophyse mit LH, welches zum Zeitpunkt der vollen folliculären Reife für die Auslösung der Ovulation zur Verfügung steht (Leyendecker u. Nocke, 1976). FSH wird wegen der östradiolbedingten Synthesehemmung nur in geringem Maße in der Hypophyse angehäuft.

Das Signal zur Auslösung der Ovulation kommt vom Follikel selbst (Leyendecker et al., 1972). Es besteht darin, daß die Östradiolkonzentration im Serum ausreichend lange eine gewisse Schwelle überschreitet (Knobil, 1974). Dies führt zu einer abrupten Entleerung der mit LH und zu einem geringeren Maße mit FSH gefüllten Hypophyse. Die Vorgänge, die hierbei auf zellulärer Ebene stattfinden, sind

Die hypothalamisch-hypophysär-ovarielle Achse während der Follikelreifung

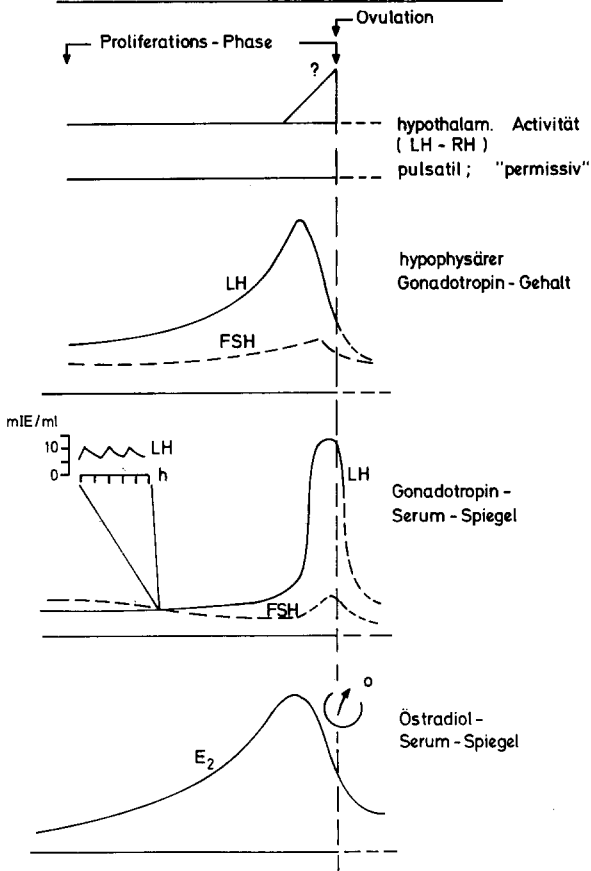


Abb. 1. Schematische Darstellung der endokrinen Regulation der hypothalamo-hypophysär-ovariellen Achse während der Proliferationsphase des normalen menstruellen Zyklus (mod. nach Leyendecker u. Nocke, 1976)

bisher noch nicht geklärt. Aufgrund direkter experimenteller Beweise an der Rhesusäffin und indirekter Hinweise aus Beobachtungen bei der Frau ist zur Entleerung der Hypophyse nicht eine Steigerung der hypothalamischen LH-RH-Abgabe notwendig (Lasley et al., 1975; Nakai et al., 1978). Die regulatorischen Vorgänge finden lediglich auf der Ebene der Hypophyse statt (Nakai et al., 1978). In diesem Sinne besitzt daher die hypothalamische LH-RH-Sekretion lediglich einen „permissiven“ Charakter (Knobil, pers. Mitt.).

Auf der Ebene des Ovars (Abb. 2) ist der folliculäre Reifungsprozeß mit dem sukzessiven Auftreten von Rezeptorbindungsstellen zunächst für FSH, Östradiol, Testosteron und dann zusätzlich für LH, Prolaktin und Prostaglandine begleitet (Richards et al., 1976; Schreiber u. Ross, 1976; Erickson, 1978). Das frühe Auftreten von FSH-Rezeptoren demonstriert die grundsätzliche Bedeutung dieses Hormons für die normale folliculäre Entwicklung (Jones et al., 1969; McNatty u. Sowers, 1975). Die Pathophysiologie wird zeigen, daß häufig gerade ein Mangel an FSH der entscheidende Faktor für die Ausbildung einer sekundären Ovarialinsuffizienz ist (*vide infra*).

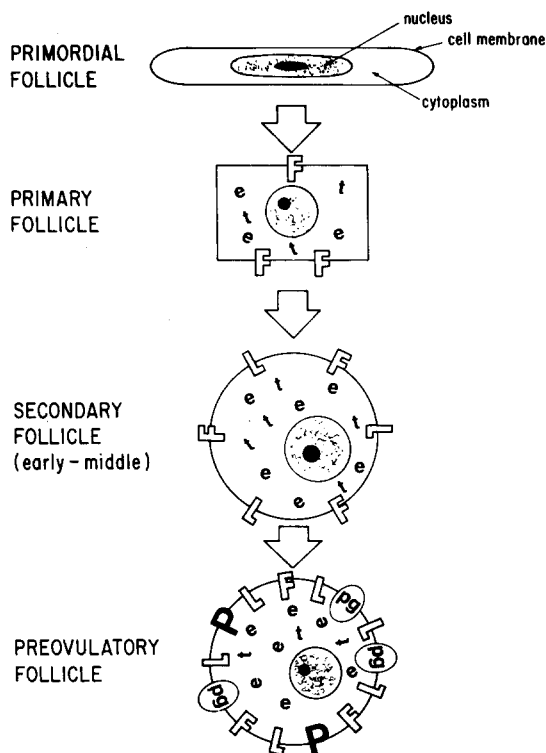


Abb. 2. Vorstellung über das sukzessive Auftreten von Hormonrezeptoren in der Granulosazelle während der follikulären Entwicklung. *F, L, P* und *pg* = membranständige Rezeptoren für FSH, LH, Prolaktin und Prostaglandine; *e* und *t* = zytosolische Rezeptoren für Östradiol und Testosteron (nach Erickson, 1978)

Pathophysiologie

Das Zentralnervensystem ist seit langem als ein Ort erkannt, von welchem Störungen der Ovarialfunktion ihren Ausgang nehmen. Aus diesem Grund sind Begriffe wie Streß-Amenorrhoe, psychogene Amenorrhoe, Situationsamenorrhoe u. a. geprägt worden, um diese Zusammenhänge zu charakterisieren. Sogar in weniger offenkundigen Situationen konnte eine sorgfältige psychologische Analyse Beziehungen zwischen Persönlichkeitsstruktur und Auftreten von Ovarialinsuffizienzen herstellen (Reifenstein, 1946; Tietze, 1948; Fries u. Nillius, 1973; Frick, 1974).

Was auch immer der primäre Grund, sei es Streß oder eine gewisse Disposition, und welcher Art auch immer die zentralnervösen Verbindungen seien, der Rückgang oder das völlige Verschwinden des pulsatorischen Verhaltens der hypophysären LH-Sekretion weist darauf hin, daß die hypophysär-ovarielle Achse schließlich durch eine Beeinträchtigung der hypothalamischen LH-RH-Sekretion in Mitleidenschaft gezogen wird. Anamnese und sorgfältige Beobachtung solcher Patientinnen zeigen häufig, daß Corpus luteum-Insuffizienz, anovulatorischer Zyklus und Oligomenorrhoe Durchgangsphasen in der Entwicklung zu oder in der Genesung von einer Amenorrhoe sind. Es wird daher vorgeschlagen, Corpus luteum-Insuffizienz, den anovulatorischen Zyklus, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe im Rahmen der sekundären Ovarialinsuffizienz als eine pathophysiologische Einheit auf dem Boden einer mehr oder weniger reduzierten hypothalamischen Sekretion von LH-RH zu betrachten.

Corpus luteum-Insuffizienz. Abbildung 3 zeigt die Serumkonzentrationen von LH, FSH, Östradiol und Progesteron bei vier Frauen mit Corpus luteum-Insuffizienz im

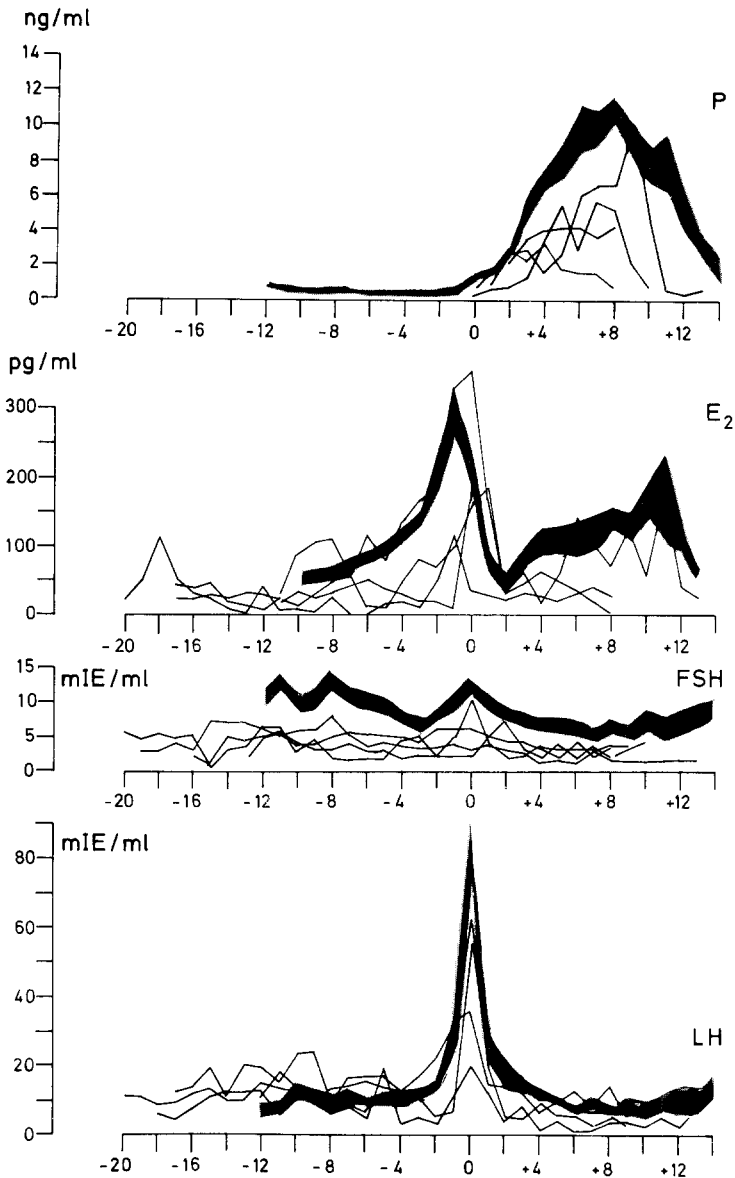


Abb. 3. Der Verlauf der Serumkonzentrationen von LH, FSH, Progesteron und Östradiol während des Zyklus bei 4 Frauen mit Corpus luteum-Insuffizienz im Vergleich zu den entsprechenden Hormonwerten 8 normaler Zyklen (*schattierter Bereich* = Mittelwerte \pm SEM) (nach Leyendecker et al., 1975)

Vergleich zu Normalzyklen. Klinisch können bei der CLI verkürzte, normal lange sowie verlängerte Zyklen beobachtet werden. Bei sorgfältiger Messung der Basaltemperatur können ein sog. „Klettertyp“ der BTK, eine verkürzte und/oder wenig ausgeprägte hypertherme Phase in Erscheinung treten. Hormonanalytisch lassen sich bei der CLI deutlich gegenüber der Norm erniedrigte Progesteronwerte im Serum nachweisen (Strott et al., 1970; Sherman u. Korenman, 1974; Leyendecker et al., 1975; Wilks et al., 1976).

Bei den Gonadotropinen fällt bei normalen LH-Werten eine deutliche Erniedrigung der FSH-Konzentrationen gegenüber der Norm vor allem während der Proliferationsphase auf. Schon 1970 haben daher Strott u. Mitarb. die Ansicht geäußert, daß die CLI die Folge einer nicht adäquaten Stimulation des heranreifenden Follikels mit FSH sei. Infolge der mangelhaften Stimulation des Follikels liegen die Östradiolspiegel im Serum unterhalb der Norm und da das wiederum eine verminderte Speicherung von LH in der Hypophyse zur Folge hat, steht zum Zeitpunkt der Ovulationsreife eine verminderte Menge an ausschüttbarem LH zur Verfügung. Auf ovarieller Ebene kann zusätzlich die mangelhafte FSH-Stimulation zu einer verminderten Ausstattung des Follikels mit Rezeptoren führen. Die unzureichende Stimulation des Follikels mit FSH hat somit eine funktionelle Unreife sowohl auf hypophysärer als auch auf ovarieller Ebene zur Folge, Faktoren, die für die Ausbildung eines insuffizienten Corpus luteum verantwortlich sind.

Amenorrhoe. Abbildung 4 zeigt die Resultate einer hormonalen Analyse von Amenorrhoeen als Folge sekundärer Ovarialinsuffizienzen. Bei 18 amenorrhoeischen Frauen wurden i.v. Infusionen mit LH-RH (12,5 µg/h) für die Dauer von 4 h durchgeführt. Während eines Zeitraumes von 4 h vor Beginn der Infusion bis zu deren Ende wurde in Abständen von 20 min Blut entnommen und die hypophysären Gonadotropine LH und FSH bestimmt. Je nach Ausfall des Gestagen- und Clomiphentests wurden die Patientinnen in 3 Gruppen eingeteilt. In der 1. Gruppe befanden sich die Gestagen- und Clomiphen-negativen Frauen, in der 2. jene Patientinnen, die zwar nach Entzug des Gestagens, jedoch nicht nach Clomiphen bluteten, und in der 3. Gruppe befanden sich die Gestagen- sowie Clomiphen-positiven Frauen.

Charakteristisch für alle 3 Gruppen der Amenorrhoe waren die unter der Norm liegenden basalen FSH-Spiegel. Die vielfach geäußerte Ansicht, die Gestagen-negative Amenorrhoe stelle in erster Linie eine Störung der tonischen und die Gestagen-positive Amenorrhoe lediglich eine solche der zyklischen Gonadotropinsekretion dar, ist offenbar nicht zutreffend, da bei allen 3 Gruppen und auch bei der Corpus luteum-Insuffizienz die basale, d. h. „tonische“ Sekretion von FSH eingeschränkt ist.

Die basalen LH-Spiegel sind extrem niedrig in der Gestagen-negativen Gruppe. In der 2. Gruppe sind sie deutlich angestiegen und erreichen in der 3. Gruppe Werte im oberen Normbereich.

Die durch LH-RH freisetzbare hypophysäre „FSH-Reserve“ ist in allen 3 Gruppen etwa gleich. Die hypophysäre „LH-Reserve“ liegt in der 2. Gruppe leicht über derjenigen der ersten und erreicht in der 3. Gruppe ein starkes Ausmaß.

Pathophysiologisches Konzept der normoprolaktinämischen sekundären Ovarialinsuffizienz. Bisher ist es noch nicht möglich, endogenes LH-RH in der peripheren Zirkulation nachzuweisen, womit der direkte Beweis für die Richtigkeit des oben genannten Konzeptes erbracht werden könnte. Die Beweisführung stützt sich daher lediglich auf Indizien, und im folgenden soll gezeigt werden, daß die bei der sekundären Ovarialinsuffizienz erhobenen Befunde mit dem vorgeschlagenen Konzept vereinbar sind, nach welchem die verschiedenen Formen der sekundären Ovarialinsuffizienz eine pathophysiologische Einheit auf dem Boden einer mehr oder weniger stark eingeschränkten hypothalamischen LH-RH-Sekretion bilden.

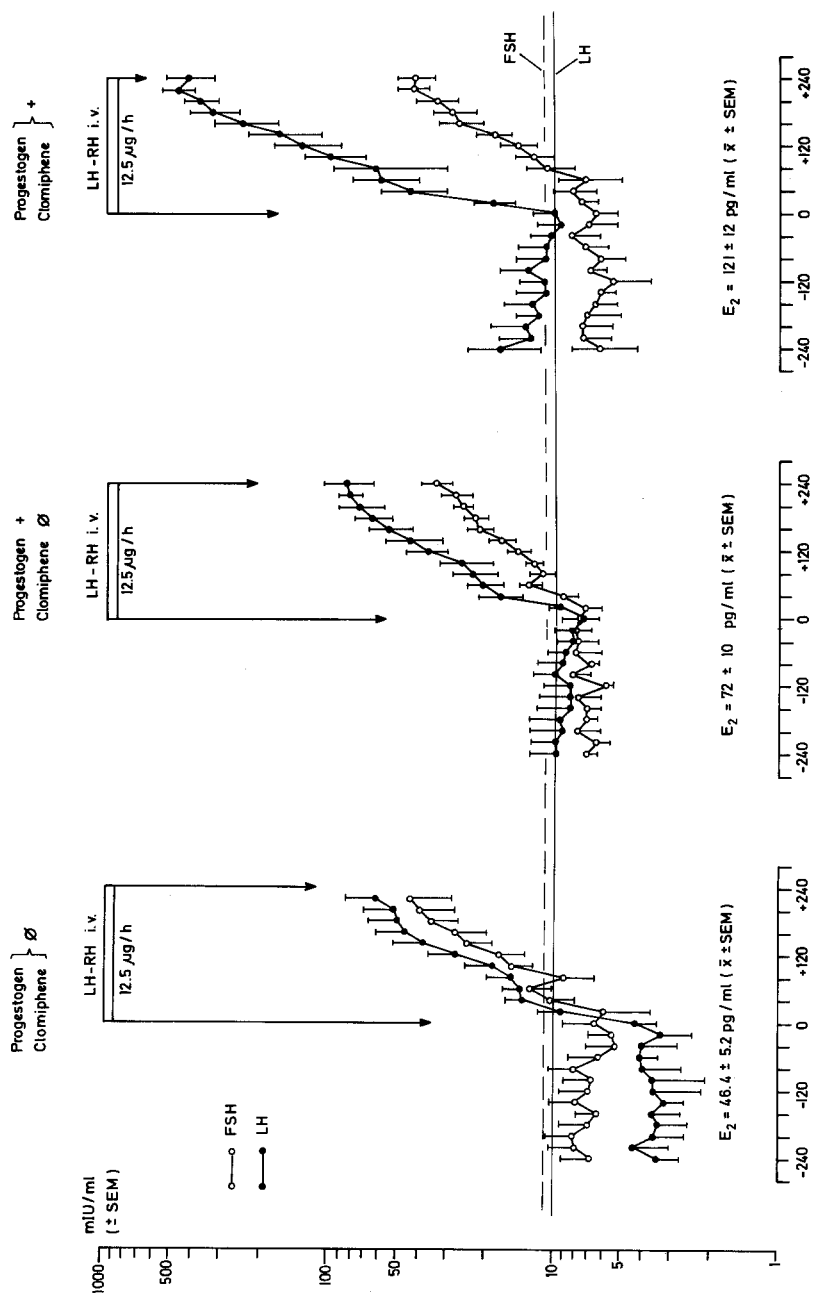


Abb. 4. FSH und LH im Serum vor und während einer vierstündigen Infusion von LH-RH (12,5 µg/h) bei Blutentnahmen in Abständen von jeweils 20 min bei 18 Patientinnen mit hypothalamischer Amenorrhoe. Unterteilung der Patientinnen in 3 Gruppen je nach Ausfall des Gestagen- und Clomiphene-Tests. Zahl der Patientinnen in den jeweiligen Gruppen: Gestagen-/Clomiphene-negativ: n = 6; Gestagen-positiv/Clomiphene-negativ: n = 5; Gestagen-/Clomiphene-positiv: n = 7. E_2 : Basale Konzentration von Östradiol im Serum. Mittelwerte für FSH (---) und LH (—) während der normalen Proliferationsphase

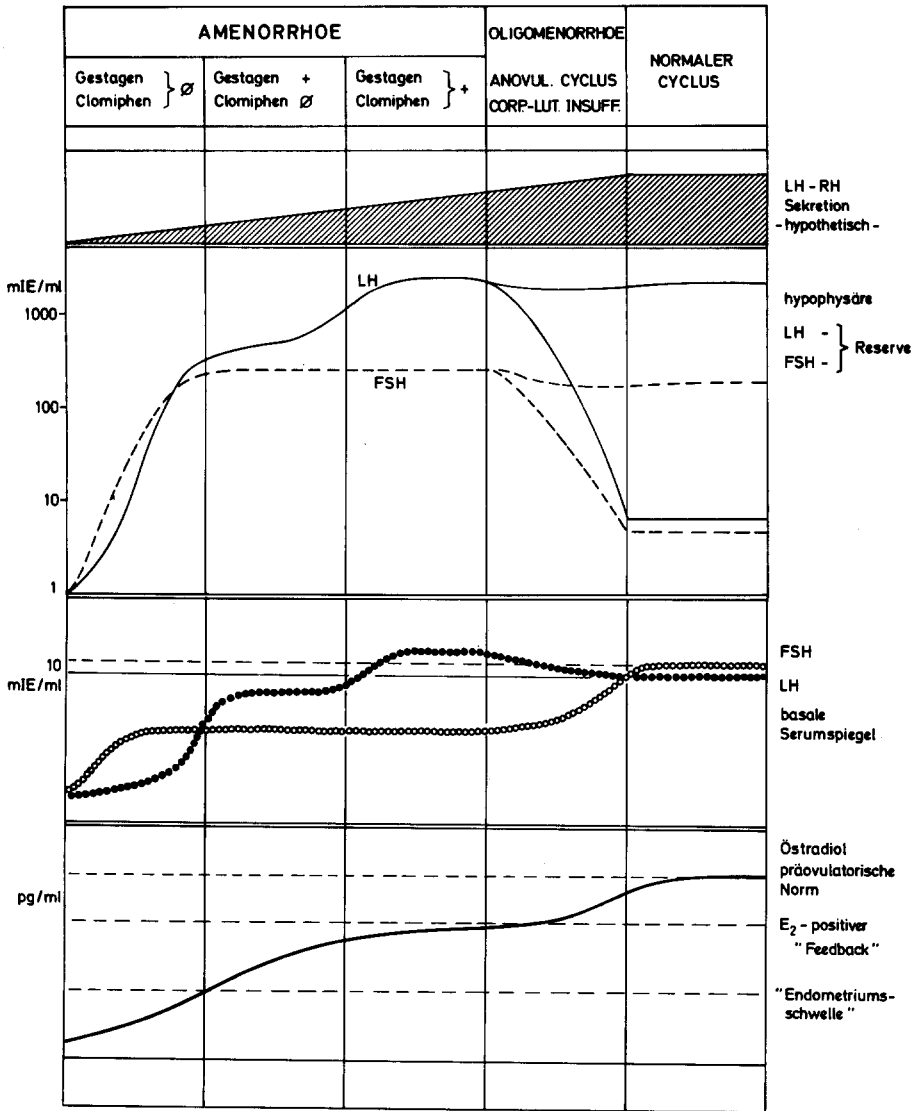


Abb. 5. Schematische Darstellung der Pathophysiologie der normoprolaktinämischen sekundären (hypothalamischen) Ovarialinsuffizienz. Die hypophysäre Reserve wurde dargestellt als kumulativer Nettoanstieg der Gonadotropinspiegel im Serum unter der LH-RH-Infusion. Die auseinanderstrebenden Linien der hypophysären Reserve in der Gruppe „Oligomenorrhoe“ etc. und „normaler Zyklus“ sollen den zyklischen Wechsel der hypophysären Reserve darstellen

Abbildung 5 ist eine schematische Darstellung dieses Konzepts. Ein normaler Zyklus läuft ab, wenn die LH-RH-Sekretion aus dem Hypothalamus in einem adäquaten Maß erfolgt. Die FSH- und LH-Spiegel sind im Normbereich, die Östradiolspiegel im Serum erreichen infolge ausreichender gonadotroper Stimulation der Ovarien ein präovulatorisches Niveau und die hypophysäre Gonadotropin-Reserve schwankt entsprechend der zyklischen Entleerung der Hypophyse.

Es wird nun angenommen, daß die sekundäre Ovarialinsuffizienz durch eine Abnahme der adäquaten LH-RH-Sekretion bedingt ist. Das veränderliche Verhalten der FSH/LH-Spiegel bei den verschiedenen Formen der sekundären Ovarialinsuffizienz läßt sich dadurch erklären, daß nicht nur während des normalen Zyklus, sondern auch bei allen Formen der sekundären Ovarialinsuffizienz eine Rückkopplung des mehr oder weniger stimulierten Ovars auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion stattfindet, welche LH und FSH in einer unterschiedlichen Weise betrifft: FSH ist einer wesentlich stärkeren negativen Feedback-Wirkung durch das Ovar unterworfen als LH.

Bei völlig fehlender oder stark eingeschränkter LH-RH-Sekretion sezerniert die Hypophyse nur geringe Mengen von Gonadotropinen. Das Ovar wird kaum stimuliert; der Gestagen-Test ist negativ. Bei somit praktisch nicht vorhandener ovarieller Rückkopplung überwiegt die Sekretion von FSH. Die Hypophyse entspricht in dieser Situation der *in vitro* perfundierten und nicht stimulierten Hypophyse (Dowd et al., 1975), bei der bei insgesamt niedrigen Gonadotropinsekretion ebenfalls eine gegenüber der LH-Sekretion leicht bevorzugte Abgabe von FSH beobachtet wird.

Bei den gestagen-positiven/clomiphen-negativen und clomiphen-positiven Formen der Amenorrhoe wird die Hypophyse etwas stärker stimuliert, und der damit als Folge der ovariellen Stimulation verbundene Anstieg von Serumöstradiol und möglicherweise auch von Inhibin läßt eine zunehmende ovarielle Rückkopplung auf die Hypophyse wirksam werden, die im wesentlichen nur FSH betrifft. Die hypophysäre FSH-Sekretion pendelt sich demnach jeweils auf ein Gleichgewicht zwischen hypothalamischer Stimulation einerseits und ovarieller Inhibition andererseits ein. Der LH-Spiegel im Serum – von der ovariellen Hemmung weniger betroffen – ist in seiner Höhe Ausdruck der jeweiligen hypothalamischen Stimulation der Hypophyse. Die FSH-Spiegel im Serum bleiben unter der Norm, solange die hypothalamische LH-RH-Sekretion nicht ausreicht, um die ovarielle Inhibition auf die FSH-Sekretion zu überwinden. Erst wenn diese ausreichend ist, kann FSH trotz ovarieller Inhibition weiter im Serum ansteigen und zu einer weiteren folliculären Reifung führen. Überschreitet im Verlaufe der ovariellen Reifung Östradiol die „positive Feedbackschwelle“, so können zyklische Entleerungen der Hypophyse und Ovulationen erfolgen.

Diagnose

Nach Ausschluß einer Hyperprolaktinämie durch Messung von Prolaktin und einer primären Ovarialinsuffizienz durch Bestimmung der FSH-Spiegel im Serum läßt sich bei Vorliegen einer Amenorrhoe ihr Schweregrad leicht durch die kombinierte Anwendung des Gestagen- und Clomiphentests ermitteln (Abb. 6). Wie Abbildung 4 und das pathophysiologische Schema (Abb. 5) zeigen, gelingt auf diese Weise eine feine Abschätzung der Funktionseinschränkung der hypothalamisch-hypophysären Einheit. Die LH-RH-Tests in der gewöhnlichen „single shot“ Ausführung geben keine darüber hinausgehende Information. In dieser Ausführung erlaubt der LH-RH-Test außerdem entgegen früherer Auffassung in keiner Weise eine Klassifizierung hinsichtlich der primären Lokalisation der Störung (hypophysär versus suprahypophysär), denn sowohl eine primär defekte als auch normale, aber über eine längere Zeit nicht stimulierte Hypophyse würde auf einen einzelnen LH-RH-Stoß nicht mit einer Gonadotropinausschüttung reagieren.

Therapeutische Gesichtspunkte und Aspekte einer Substitution mit LH-RH

Keine Form der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz ist, wie Abbildung 5 verdeutlicht, *normogonadotrop*. Dennoch wird eine Substitutionstherapie in der Praxis lediglich bei den Clomiphen-negativen Formen der Amenorrhoe und bei den sog. „Clomiphenversagern“ angewendet. Bei weniger starken Formen der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz besteht das therapeutische Vorgehen in der Regel in der Mobilisierung der endogenen Gonadotropine durch Zufuhr von antiöstrogen wirksamen Substanzen, deren Wirkung durch die zeitlich sorgfältig abgestimmte zusätzliche Gabe von LH-RH, HCG und Östrogenen unterstützt werden kann (Abb. 6). Aus der pathophysiologischen Analyse (Abb. 5) ist ersichtlich, daß bei der Mobilisierung der endogenen Gonadotropine die Anhebung der FSH-Serumspiegel den für die folliculäre Reifung entscheidenden Faktor darstellt. Der Anstieg von vorwiegend FSH induziert einen Wachstumsschub einer neuen Follikelgeneration (Insler u. Lunenfeld, 1976). Der weitere ovarielle Reifungsprozeß wird dann nach Wiederabsinken der Gonadotropinspiegel durch die insuffiziente Gonadotropinstimulation unterhalten, und es ist daher nicht erstaunlich, daß bei Clomiphentherapie häufig nur Ovulationen mit anschließend insuffizientem Corpus luteum erfolgen (Van Hall u. Mastboom, 1969).

In Anbetracht der Vorstellung von der hypothalamischen Amenorrhoe als Folge einer insuffizienten endogenen LH-RH-Sekretion war es vorhersehbar, daß LH-RH im Sinne einer Substitutionstherapie eingesetzt werden würde, sobald es in ausreichenden Mengen zur Verfügung stand. Einige wenige positive Beobachtungen wurden mitgeteilt und es stellte sich bald heraus, daß mit LH-RH-Gabe ovarielle Stimulationen oder sogar Ovulationen nur bei den weniger schweren Formen von sekundärer Ovarialinsuffizienz zu erzielen waren (Gual u. Lichtenberg, 1976; Nillius, 1976; Breckwoldt, Czygan, Lehmann u. Bettendorf, 1974). Während bei Patientinnen mit hypogonadotroper Ovarialinsuffizienz (Breckwoldt u. Mitarb., 1974) mit der Gabe von 2mal täglich 100–200 µg LH-RH s.c. keinerlei ovarielle Reaktionen erzielen konnten, gelang es allerdings Nillius et al. (1975), bei 4 Frauen mit Anorexia nervosa durch parenterale Gabe von täglich 3mal 500 µg LH-RH Ovulationen auszulösen. Drei der 4 Frauen zeigten jedoch Gelbkörperinsuffizienzen unter der Therapie.

Angesichts der äußersten Feinheit der endokrinen Regulation der hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Achse ist es verständlich, daß die wenigen Erfolge bei der bisherigen, die Physiologie nur wenig berücksichtigenden Form der LH-RH-Substitution, lediglich einen zufälligen Charakter hatten.

Neuere experimentelle Ergebnisse über die Feinsteuerung der hypothalamo-hypophysären Einheit führten zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden regulatorischen Prinzipien und bilden die Basis für neue, mehr die Physiologie berücksichtigende therapeutische Ansätze.

Eine pulsatile hypothalamische Sekretion von LH-RH im Abstand von etwa 1 h pro Puls steht heute außer Zweifel (Dierschke et al., 1970, Yen et al., 1972; Carmel et al., 1976). Beim Rhesusaffen, dessen Hypothalamus zerstört und dessen endogene LH-RH-Sekretion damit aufgehoben war, konnte nur durch pulsatorische Gabe von LH-RH die erloschene Hypophysenfunktion wieder stimuliert werden. Fortsetzung der pulsatorischen Therapie durch eine kontinuierliche Applikationsform ohne Änderung der Dosis/Zeiteinheit führte zu einem sofortigen Zusammenbruch der gonadotropen Hypophysenfunktion (Belchetz et al., 1978).

Jeder einzelne Stoß der hypothalamischen LH-RH-Sekretion induziert nicht nur die Ausschüttung von Gonadotropinen, sondern auch deren Neusynthese, welche etwa 1 h in Anspruch nimmt. Die nächste LH-RH-Ausschüttung trifft dann auf eine wieder ausreichend mit Gonadotropinen angefüllte Hypophysenzelle (Römmler et al., 1978; Römmler, 1978). Neben Freisetzung und Neusynthese werden durch LH-RH aber auch Vorgänge des Gonadotropinabbaus in der Hypophysenzelle induziert (Römmler et al., 1978).

Diese Beobachtungen zeigen, daß die gonadotropen Zellen der Hypophyse LH-RH-induzierten funktionellen Zyklen unterworfen sind, die aus eng miteinander korrelierten Prozessen, wie Freisetzung, Synthese, Speicherung und intrazellulärem Abbau der Gonadotropine bestehen. Darüber hinaus führt die circhorale Sekretion von LH-RH zu einer funktionellen Synchronisation aller oder zumindest eines großen Teiles der gonadotropen Zellen, so daß ein großer Teil der Zellen jeweils optimal sezernieren kann, wenn aus dem Hypothalamus ein neuer LH-RH-Stoß kommt. Dadurch wird die hypothalamo-hypophysäre Einheit zu einem höchst ökonomischen System.

In Anbetracht dieser Beobachtungen und Erörterungen stellt die circhorale pulsatile Abgabe von LH-RH eine physiologische Notwendigkeit für eine normale Hypophysenfunktion dar. Dies mag auch als Erklärung dafür dienen, daß die Langzeitgabe von langwirksamen LH-RH-Analogen nicht zu einer Verbesserung, sondern eher zu einer Beeinträchtigung der hypophysären Funktion führt (Dericks-Tan et al., 1977; Hanker et al., 1978).

Nakai u. Mitarb. (1978) waren in der Lage, bei der hypothalamus-zerstörten und kastrierten Rhesus-Äffin durch circhoral-pulsatile Substitution von LH-RH und gleichzeitiger Gabe von Östradiol ein Verhalten der Gonadotropine im Serum ähnlich dem während des normalen menstruellen Zyklus zu erzielen. Diese Erfolge bildeten die Basis für den Versuch einer circhoralpulsatorischen Substitutionstherapie bei der schweren hypothalamischen Amenorrhoe (Leyendecker, in Vorber.).

Bei einer jungen Frau mit gestagen- und clomiphen-negativer Amenorrhoe (Abb. 7) führte die einmalige Gabe einer Testdosis von 100 µg LH-RH i.v. zu keiner nennenswerten Ausschüttung von LH und FSH aus der Hypophyse. Während der Behandlung mit LH-RH (10 µg i.v. alle 90 min für die Dauer von 19 Tagen) stiegen die Serumwerte von Östradiol kontinuierlich an und markierten damit eine Verbesserung der Hypophysenfunktion unter der Therapie. Ein Ausschnitt aus Tag 10 der Therapie zeigt ein die normale Physiologie völlig imitierendes Verhalten der hypophysären Gonadotropinsekretion. Ohne Veränderung der LH-RH-Dosis kommt es nach weiterem Anstieg von Östradiol im Serum zwischen Tag 16 und 19 zu einem Mittzyklusgipfel-ähnlichen Anstieg von LH und FSH im Serum. Ein Ausschnitt aus Tag 19 zeigt das typische pulsatorische Verhalten eines solchen LH-Gipfels.

Diese vorläufigen Resultate (Leyendecker, in Vorber.) unterstützen das oben entwickelte pathophysiologische Konzept der sekundären Ovarialinsuffizienz als Resultat einer eingeschränkten hypothalamischen LH-RH-Sekretion. Sie unterstützen die Beobachtungen von Belchetz et al. (1978) beim Rhesusaffen, daß mit einer pulsatilen LH-RH-Substitution eine Wiederherstellung der gonadotropen Hypophysenfunktion möglich ist. Darüber hinaus unterstützen sie das Konzept, daß die hypothalamische LH-RH-Sekretion lediglich einen permissiven Charakter hat und die zyklische Regulation von Eireifung und Ovulation lediglich auf hypophysärer und ovarier Ebene abläuft.

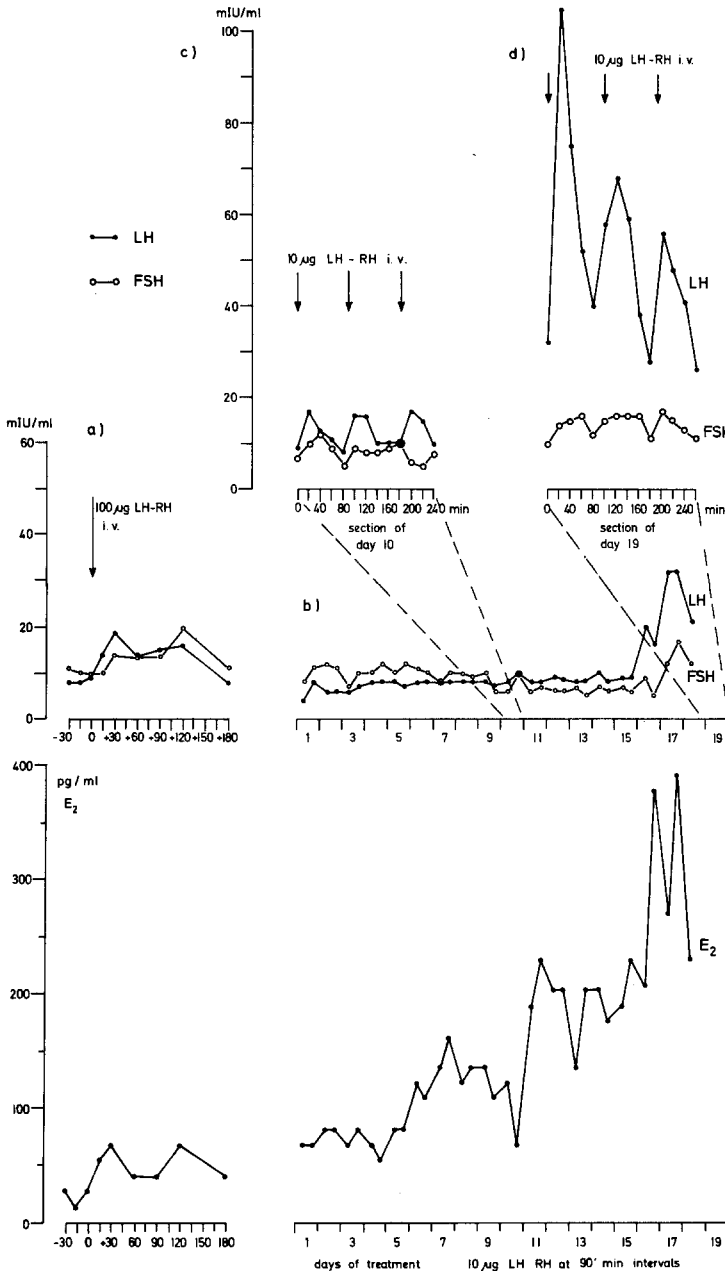


Abb. 7. FSH, LH und Östradiol im Serum bei einer 22jährigen Patientin mit gestagennegativer sekundärer Amenorrhoe. Nach einem LH-RH-Test mit einer Testdosis von 100 µg LH-RH i.v. wurde die Patientin für die Dauer von 19 Tagen mit LH-RH behandelt (10 µg i.v. im Abstand von 90 min)

Es besteht kein Zweifel, daß die Notwendigkeit einer pulsatilen Applikation von LH-RH bei der langfristigen Substitutionstherapie einer breiten Anwendung in Klinik und Praxis im Wege steht. Eine verfeinerte Technologie der LH-RH-Applikation wird diese Schwierigkeiten überwinden helfen.

Schlußbemerkungen

Die normoprolaktinämische, sekundäre oder hypothalamische Ovarialinsuffizienz beruht in allen ihren Schweregraden offenbar auf einer mehr oder weniger starken Einschränkung der hypothalamischen LH-RH-Sekretion. Ihre kausale Genese ist letztlich nicht geklärt, obwohl Beobachtungen darauf hinweisen, daß sie mit exogenen (Notstandsamenorrhoe) und endogenen Konfliktsituationen (psychogene Amenorrhoe) in einem auch für die Patientin mehr oder weniger offenkundigen Zusammenhang stehen kann. Obwohl diese wie auch andere Formen ovarieller Funktionsstörungen für die betroffenen Patientinnen schließlich Krankheitscharakter haben können, neigt der Verfasser aus einer *heuristischen* Sicht zu der Auffassung, die hypothalamische Ovarialinsuffizienz nicht als Störung, sondern als phylogenetisch ererbte, beim Menschen allerdings nicht mehr situationsadäquate Fähigkeit zur Infertilität anzusehen, die bei verschiedenen Individuen in einem unterschiedlichen Maß „gebahnt“ sein kann (Disposition). Der Nutzen einer solchen Sicht liegt in der daraus resultierenden möglichen Verfügbarkeit von Tiermodellen (saisonale Unfruchtbarkeit, Regulation der Fertilität bei Überpopulation etc.), mit deren Hilfe die zugrundeliegenden neuroendokrinen Regulationsmechanismen und ihre Beeinflussbarkeit durch Neuropharmaka untersucht werden können.

In der täglichen Praxis steht allerdings der Arzt häufig vor der Notwendigkeit, eine hypothalamische Ovarialinsuffizienz ungeachtet ihrer tieferen kausalen Genese zu beseitigen. Eine sichere Diagnose und klare Abgrenzung gegenüber anderen ovariellen Funktionsstörungen sowie eine klare Vorstellung ihrer Pathophysiologie erlauben es ihm, aus der großen Palette heutiger therapeutischer Möglichkeiten (Gonadotropinsubstitution, Mobilisation endogener Gonadotropine mit und ohne Zusatztherapie; Psychotherapie) das im Einzelfall adäquate Verfahren auszuwählen. Intensive Forschung auf dem Gebiet von Physiologie und Pathophysiologie der Ovarialfunktion werden dazu beitragen, diese Palette zu erweitern.

Literatur

- Barraclough, C. A., Haller, E. W.: Positive and negative feedback effects of estrogens on LH pituitary synthesis and release in normal and androgen sterilized female rats. *Endocrinology* **86**, 542 (1970)
- Belchetz, P. E., Plant, T. M., Nakai, Y., Keogh, E. J., Knobil, E.: Hypophyseal responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone (GnRH). *Science* **202**, 631 (1978)
- Breckwoldt, M., Czygan, P. J., Lehmann, F., Bettendorf, G.: Synthetic LH-RH as a therapeutic agent. *Acta Endocrinol. (Kbh.)* **75**, 209 (1974)
- Carmel, P. W., Araki, S., Ferin, M.: Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkey: Evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). *Endocrinology*, **99**, 243 (1976)
- Czygan, P. J., Reich, W.: Der akute Rückkoppelungseffekt exogen zugeführter Oestrogene auf die Serum-Gonadotropinspiegel in der Prä- und Postmenopause. *Arch. Gynäk.* **215**, 17 (1973)
- Dericks-Tan, J. S. E., Hammer, E., Taubert, H.-D.: The effect of D-Ser (TBU)⁶ - LH-RH-EA¹⁰ upon gonadotropin release in normally cyclic women. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **45**, 597 (1977)
- Dierschke, D. J., Battacharya, A. N., Atkinson, L. E., Knobil, E.: Circhoval oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology* **87**, 850 (1970)
- Dowd, A. J., Barofsky, A. L., Chandhuri, N., Lloyd, C. W., Weisz, J.: Patterns of LH and FSH release from perfused rat pituitaries in response to infusions of hypothalamic extract. *Endocrinology* **96**, 243 (1975)

- Erickson, G. F.: Normal ovarian function. *Clin. Obstet. Gynecol.* **21**, 31 (1978)
- Frick, V.: Psychological aspects of secondary amenorrhea. In: *The family: 4th Int. Congr. of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. Hirsch, H. (ed.), p. 246. Basel: Karger 1974
- Fries, H., Nillius, S. J.: Psychological factors, psychiatric illness and amenorrhea after oral contraceptive treatment. *Acta Psychiatr. Scand.* **49**, 653 (1973)
- Gual, C., Lichtenberg, R.: Follicle maturation and ovulation by a sequential clomiphene/LH-RH/HCG therapy in patients resistant to clomiphene or clomiphene/HCG regimens. In: *Ovulation in the human*. Crosignani, P. G., Mishell, D. R. (eds.), p. 243. London: Academic Press 1976
- Hanker, J. P., Bohnet, H. G., Mühlenstedt, D., Nowack, C., Schneider, H. P. G.: Gonadotropin-release during chronic administration of D-Ser (TBU)⁶ LH-RH-EA in functional amenorrhea. *Acta Endocrinol.* (in press)
- Inslar, V., Lunenfeld, B.: Monitoring of single agent and combined clomiphene therapy. In: *Ovulation in the human*. Crosignani, P. G., Mishell, D. R. (eds.), p. 217. London: Academic Press 1976
- Jones, G. S., Ruehsen, M. D., Johanson, A. J., Raiti, S., Blizzard, R. M.: Elucidation of normal ovarian physiology by exogenous gonadotropin stimulation following steroid pituitary suppression. *Fertil. Steril.* **20**, 14 (1969)
- Knobil, E.: On the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Rec. Progr. Horm. Res.* **30**, 1 (1974)
- Lasley, B. L., Wang, G. F., Yen, S. S. C.: The effect of estrogen and progesterone on the functional capacity of the gonadotrophs. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **41**, 820 (1975)
- Leyendecker, G., Wardlaw, S., Nocke, W.: Experimental studies on the regulations during the periovulatory phase of the human menstrual cycle. *Acta Endocrinol. (Kbh.)* **71**, 160 (1972)
- Leyendecker, G., Hinckers, K., Nocke, W., Plotz, E. J.: Hypophysäre Gonadotropine und ovarielle Steroide im Serum während des normalen menstruellen Zyklus und bei Corpus luteum-Insuffizienz. *Arch. Gynäk.* **218**, 47 (1975)
- Leyendecker, G., Nocke, W.: Die endokrine Regulation des menstruellen Zyklus. *Fortschr. Med.* **94**, 1910 (1976)
- McNatty, K. P., Sawers, R. S.: Relationship between the endocrine environment within the Graafian follicle and the subsequent rate of progesterone secretion by human granulosa cells in vitro. *J. Endocrinol.* **66**, 391 (1975)
- Nakai, Y., Plant, T. M., Hess, D. L., Keogh, E. J., Knobil, E.: On the sites of the negative and positive feedback actions of estradiol in the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology* **102**, 1008 (1978)
- Nillius, S. J.: Induction of follicular maturation and ovulation with human gonadotrophins and the gonadotrophin-releasing hormone. In: *Ovulation in the human*. Crosignani, P. G., Mishell, D. R. (eds.), p. 275. London: Academic Press 1976
- Nillius, S. J., Fries, H., Wide, L.: Successful induction of follicular maturation and ovulation by prolonged treatment with LH-releasing hormone in women with anorexia nervosa. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **122**, 921 (1975)
- Reifenstein, E. C.: Psychogenic or „hypothalamic“ amenorrhea. *Med. Clin. North Am.* **30**, 1103 (1946)
- Richards, J. S., Ireland, J. J., Rao, M. C., Bernath, G. A., Midgley, A. R., Reschert, L. E.: Ovarian follicular development in the rat: Hormone receptor regulation by estradiol, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. *Endocrinology* **99**, 1562 (1976)
- Römmler, A.: Short-term regulation of LH and FSH secretion in cyclic women. *Acta Endocrinol.* **87**, 248 (1978)
- Römmler, A., Seinsch, W., Hasan, A. S., Haase, F.: Ultrastructure of rat pituitary gonadotrophs in relation to serum and pituitary LH levels following repeated LH-RH stimulation. *Cell Tiss. Res.* **190**, 135 (1978)
- Schreiber, J. R., Ross, G. T.: Further characterization of rat ovarian testosterone receptor with evidence for nuclear translocation. *Endocrinology* **99**, 590 (1976)
- Shaw, R. W., Butt, W. R., London, D. R., Marshall, J. C.: The oestrogen provocation test. *Clin. Endocrinol.* **4**, 267 (1975)
- Sherman, B. M., Korenman, S. G.: Measurements of plasma LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle: The short luteal phase. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **38**, 89 (1974)
- Strott, C. A., Cargille, C. M., Ross, G. T., Lipsett, M. B.: The short luteal phase. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **30**, 246 (1970)

- Tietze, K.: Zur Genese und Prognose der Notstandsamenorrhoe. *Zbl. Gynäk.* **70**, 377 (1948)
- Vanhall, E. V., Mastboom, J. L.: Luteal phase insufficiency in patients treated with clomiphene. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **103**, 165 (1969)
- Wilks, J. W., Hodgen, G. D., Ross, G. T.: Lutealphase defects in the rhesus monkey: the significance of serum FSH: LH ratios. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **43**, 1261 (1976)
- Wyss, H. J., Del Pozo, E., Huber, P., Eppenberger, U., Werner, I., Campana, A.: Corpus luteum-Insuffizienz bei Hyperprolaktinämie. *Gynäkologe* **10**, 109 (1977)
- Yen, S. S. C., Tsai, C. C.: The biphasic pattern in the feedback action of ethinyl estradiol on the release of pituitary FSH and LH. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **34**, 298 (1971)
- Yen, S. S. C., Tsai, C. C., Naftolin, F., Van Den Berg, G., Ajabar, L.: Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **34**, 671 (1972)