

Störungen der Ovulation

Teil 3*: Luteal-Out-Of-Phase-Syndrom (LOOP-Syndrom)

Als Ursache eines unerfüllten Kinderwunsches spielen Ovulationsstörungen eine wesentliche Rolle. Meist wird eine Anovulation infolge einer gestörten Follikulogenese genannt. Möglich sind aber auch Ovulationsstörungen trotz Bildung eines sprungreifen Follikels. Aus der konservativen Kinderwunschtherapie sowie aus der In-vitro-Fertilisation lassen sich Pathologien der Ovulation ableiten, die auch für Spontanzyklen von Relevanz sind. Diese Artikelserie* soll dem Leser die drei wichtigsten Ovulationsstörungen näherbringen.

JESSICA LAUE, MICHAEL VON WOLFF



Jessica Laue

Das Luteal-Out-Of-Phase-Syndrom (LOOP-Syndrom) stellt keine Störung der Ovulation im eigentlichen Sinne dar, sondern eine sehr frühe Ovulation infolge einer verfrüht einsetzenden Follikulogenese. Aufgrund dessen ist das Endometrium gegebenenfalls noch nicht ausreichend proliferiert und somit nach der Ovulation «out of phase». Das LOOP-Syndrom ist eine Ursache der Subfertilität, insbesondere bei Frauen mit einer sehr niedrigen Ovarialreserve und erhöhten Konzentrationen des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH). Somit tritt das LOOP-Syndrom per Definition bei Frauen in der späten reproduktiven Phase und in der menopausalen Transition auf (Tabelle).

Das LOOP-Syndrom tritt in 20 bis 37% der ovulatorischen Zyklen der menopausalen Transition (im Alter von ca. 40–49 Jahren) auf (1).

Ursachen

Das LOOP-Syndrom kommt vorwiegend in der menopausalen Transition vor. Hale und Kollegen (1)

* Teil 1: Luteinized-Unruptured-Follicle-(LUF-)Syndrom, siehe GYNÄKOLOGIE 2021; 2: 24-27.

Teil 2: Empty-Follicle-Syndrom, siehe GYNÄKOLOGIE 3.2021: 29-31.

www.ch-gynaekologie.ch – Ausgaben 2 und 3/2021

zeigten, dass sich während des menopausalen Wandels erhöhte Gonadotropin- sowie Östradiol-, hingegen aber tiefe Progesteron-Werte in der Lutealphase nachweisen lassen.

Aufgrund der mit dem Alter einhergehenden abnehmenden antralen Follikelanzahl und der dadurch bedingten Reduktion der Granulosazellen wird weniger Inhibin sezerniert. Das bedingt eine erhöhte frühzyklische Ausschüttung von FSH mit einem Follikelwachstum (2). In der späten reproduktiven Phase kann bereits ein Anstieg des FSH während der Menstruation beobachtet werden. Der Menstruationszyklus verkürzt sich um 2 bis 3 Tage durch die früher einsetzende Ovulation, die Zyklen bleiben jedoch zunächst noch regelmässig. In den «STRAW-Stadien 2 und 1» nehmen die FSH-Werte kontinuierlich und bereits in der Lutealphase zu und können dadurch zu einem LOOP-Ereignis führen. In der Lutealphase zeigt sich folglich ein Anstieg der Östradiolkonzentration.

Mit voranschreitendem Alter der Frau kommt es ebenfalls zu einer Abnahme des Anti-Müller-Hormons (AMH), welches unter anderem für die Hemmung der Follikelrekrutierung und für die Herabsetzung der Follikelsensibilität gegenüber FSH verantwortlich ist (3). Es wird angenommen, dass eine zweite Follikelrekrutierungswelle in der Lutealphase stattfindet, aufgrund deren die «Out-of-phase»-Selektion eines dominanten Follikels bereits in der Lutealphase erfolgt (Abbildung).

Führt das LOOP-Syndrom zu einer Ovulation, ist der Zyklus verkürzt. Findet keine Ovulation statt, beispielsweise durch die Suppression des LH-Anstiegs aufgrund der erhöhten E2-Konzentrationen, ist der Zyklus verlängert (1). Somit ist das LOOP-Syndrom Ursache einer grossen Zyklusvariabilität.

Mit fortschreitendem Alter und Abnahme der ovariellen Antwort auf FSH entstehen sogenannte Lag-

Merkmale

- Die Prävalenz des LOOP-Syndrom ist in der menopausalen Transition am höchsten.
- Charakteristisch ist eine Zyklusvariabilität mit verkürzten, aber auch verlängerten Zyklen.
- Endokrinologisch zeigen sich erhöhte FSH- und E2-Konzentrationen in der frühen Follikelphase und erniedrigte Progesteronwerte in der Lutealphase.
- Therapeutisch kann die Gabe von Gestagenen und Östrogenen in der Lutealphase zur Unterdrückung des FSH-Anstiegs versucht werden.

Phasen mit zunehmenden intermenstruellen Intervallen, welche den Beginn der späten menopausalen Transition markieren.

Diagnostik

Anamnestisch können oft verkürzte Zyklen, gegebenenfalls unterbrochen durch verlängerte Zyklen, erhoben werden. Ultraschografisch zeigen sich bereits frühzyklisch grosse Follikel.

Endokrinologisch kann gemäss Hale und Kollegen (1) eine Hormondiagnostik durchgeführt werden. Sie empfehlen u. a. eine Hormonanalyse im Serum während zweier aufeinanderfolgender Zyklen mit dem Nachweis von frühzyklisch erhöhten FSH- und Östradiol-Konzentrationen und erniedrigten Progesteron-Konzentrationen ($< 13 \text{ nmol/l}$) in der mittleren Lutealphase.

Therapie

Eine Therapie des LOOP-Syndroms ist in der Regel nicht erforderlich, solange die Variabilität der Menstruationsblutungen nicht störend ist. Bei einer Infertilität könnte hingegen eine Therapie erwogen werden. In der Literatur finden sich bisher jedoch keine Studien zur Behandlung des LOOP-Syndroms.

Basierend auf der Endokrinologie des LOOP-Syndroms, könnte die Unterdrückung des lutealen oder frühzyklischen FSH-Anstiegs zielführend sein. Demnach wäre die Gabe eines kombinierten Kontrazeptivums (z. B. $30 \mu\text{g}$ Ethinylestradiol plus Levonorgestrel) für 10 bis 20 Tage, beginnend bei der Menstruation, zur effektiven Suppression der Gonadotropin-Ausschüttung eine Option. Allerdings geht bei diesem Verfahren jeder zweite Zyklus durch die Ovulationshemmung während der Einnahme des Kontrazeptivums verloren, und es zeigt sich ein erhöhtes Thromboserisiko.

Eine andere Möglichkeit wäre die Gabe von Gestagenen und Östrogenen in der Lutealphase, da der Abfall dieser Hormone die Freisetzung des FSH triggert. Gestagene sollten sicher besser oral und nicht vaginal verabreicht werden, da die vaginale Gabe aufgrund der vaginalen Depotwirkung zu einer verspäteten Menstruationsblutung führen kann. Als Gestagen bietet sich Dydrogesteron an, da orales mikronisiertes Progesteron eine grössere Müdigkeit bewirken kann. Östrogene sollten eher transkutan verabreicht werden, um das Thromboserisiko zu mindern.

Denkbar ist die Gabe von *Dydrogesteron* $1 \times 10 \text{ mg/Tag}$ (Dosiserhöhung auf $2 \times 10 \text{ mg}$, falls erforderlich) plus $50 \mu\text{g}$ transkutanes Östrogen (Dosiserhöhung auf $75\text{--}100 \mu\text{g}$, falls erforderlich). Die Medikation kann einige Tage nach der Ovulation begonnen werden, sollte aber zirka 13 Tage nach der Ovulation abgesetzt werden (physiologische Länge der Lutealphase: $13 \pm 1\text{--}2$ Tage). ■

Stadium	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologie	REPRODUKTIVE PHASE				MENOPAUSALER ÜBERGANG		POSTMENOPAUSE			
	Früh	Peak	Spät		Früh	Spät	Früh			Spät
Dauer	variabel				variabel	1-3 Jahre	2 Jahre (1+1)	3-6 Jahre	verbleibende Lebensspanne	
HAUPTKRITERIEN										
Menstruationszyklus	variabel bis regelmässig	regelmässig	regelmässig	geringe Schwankungen in Stärke und Länge	Variable Zykluslänge, persistierend ≥ 7 Tage	Amenorrhoe-Intervall > 60 Tage				
ERGÄNZENDE ODER UNTERSTÜTZENDE KRITERIEN										
endokrine FSH AMH Inhibin B			Niedrig Niedrig	Variabel* Niedrig Niedrig	\uparrow Variabel* Niedrig Niedrig	$\uparrow >25$ IU/L** Niedrig Niedrig	\uparrow Variabel Niedrig Niedrig	Stabil sehr niedrig sehr niedrig		
antrales Follikel			Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	sehr niedrig	sehr niedrig		
DESKRIPTIVE CHARAKTERISTIKA										
Symptome							Vasomotorische Symptome wahrscheinlich	Vasomotorische Symptome sehr wahrscheinlich		zunehmende Symptome urogenitaler Atrophie

** Ungefähr zu erwartender Wert basierend auf aktuell verwendeten internationalen Hypophysenstandard-Assays

Tabelle: Hormonelle Lebensphasen der Frau gemäss der STRAW-Einteilung (Stages of Reproductive Aging Workshop) (adaptiert nach [2]).

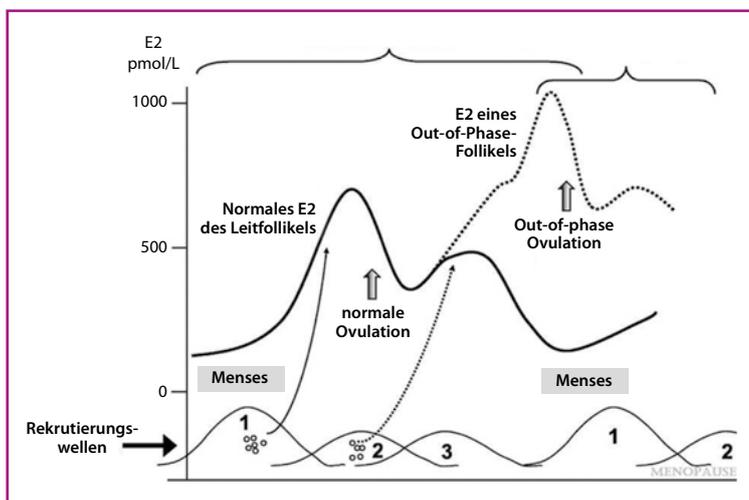


Abbildung: Schematische Darstellung der Endokrinologie des LOOP-Syndroms (adaptiert nach [1]).

Dr. med. Jessica Laue
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
E-Mail: jessica.laue@insel.ch

Prof. Dr. med. Michael von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern

Quellen:

- Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS.: Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause.* 2009 Jan-Feb;16(1):50-9. doi: 10.1097/GME.0b013e31817ee0c2. PMID: 18978637.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ (STRAW + 10 Collaborative Group): Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1159-68. doi: 10.1210/jc.2011-3362. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22344196; PMCID: PMC3319184.
- Victoria M, Labrosse J, Krief F, Cédric-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M.: Anti Müllerian Hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019 Jan;48(1):19-24. doi: 0.1016/j.jogoh.2018.10.015. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30352309.