

Juliane Raddatz  
Dr. med.

## **Bestimmung der Ovarialtoxizität von Chemotherapien und des ovarialprotektiven Effekts von GnRH-Analoga mit Hilfe von Anti-Müller-Hormon und Inhibin B**

Geboren am 15.09.1977 in Heidelberg  
Staatsexamen am 09.06.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. von Wolff

Die vorliegende Untersuchung widmet sich der Beurteilung der Ovarialtoxizität von Chemotherapien und der Frage nach dem ovarialprotektiven Effekt von Gonadotropin-Releasinghormon-Analoga (GnRHa). Im Fokus unserer Untersuchung standen zwei Hormone: Anti-Müller-Hormon (AMH) und Inhibin B. Für eine differenzierte Beurteilung der Ovarialreserve sind die bisher gebräuchlichen Parameter, wie die Amenorrhoeerate oder die FSH-Bestimmung, unzureichend. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Etablierung neuer Parameter zur präzisen Bestimmung der Ovarialfunktion. Das Anti-Müller-Hormon und das Inhibin B könnten eine Feststellung geringer ovarieller Funktionsstörungen ermöglichen. Diese beiden Parameter müssen allein aus Gründen der Praktikabilität und Reproduzierbarkeit der Untersuchungen einige Kriterien hinsichtlich Stabilität in der Sekretion im weiblichen Zyklus, bei Transport, Lagerung oder Kryokonservierung von Blutproben erfüllen. Daraufhin wurden sie zusätzlich untersucht. GnRH-Analoga als medikamentöse Fertilitätsprotektion werden seit einiger Zeit im Klinikalltag als Begleitbehandlung zur Chemotherapie eingesetzt, obwohl große randomisierte Studien hierzu noch fehlen.

Diese sorgfältig angelegte Pilotstudie wurde mit dem Ziel durchgeführt, erstens schon geringere Zytostatika-induzierte Funktionseinschränkungen des Ovars mittels AMH und Inhibin B aufzuzeigen, und zweitens den ovarialprotektiven Nutzen einer GnRHa-Behandlung zu untersuchen.

Zehn Patientinnen (Ø 24J), die bei Hodgkin-Lymphom eine Chemotherapie mit begleitender GnRHa-Gabe erhalten hatten (Gruppe A), wurden mit zehn gleichaltrigen Hodgkin-Lymphom Patientinnen, die exakt die gleiche Chemotherapie ohne zusätzliche GnRH-Analoga Begleittherapie erhalten hatten (Gruppe B) und mit zehn gesunden Frauen gleicher Altersklasse (Kontrollgruppe) verglichen. Von allen Frauen wurden zweimalig zwischen dem 2.- und 5. Zyklustag die Serumkonzentrationen von FSH, AMH und Inhibin B bestimmt, sowie beide Ovarien mittels Ultraschall zur Bestimmung des Antralen Follikelcounts (AFC) und des Ovarialvolumens untersucht.

10 % der Frauen aus den Gruppen A und B hatten eine sekundäre Amenorrhoe nach Chemotherapie. Eine FSH-Erhöhung fand sich bei 15 %, eine Erniedrigung von AMH und Inhibin B jeweils bei 75 % der Frauen. Der Vergleich der Patienten nach Hodgkin-Lymphom (Gruppe A+B) mit gleichaltrigen gesunden Frauen (Gruppe C) zeigt deutliche Unterschiede: Die FSH-Werte der Hodgkin-Lymphom Patienten sind signifikant erhöht, die AMH- und Inhibin B-Werte sind im Vergleich zu gesunden Frauen signifikant niedriger. Bei Lagerung und Kryokonservierung der Serumproben zeigten sich AMH und Inhibin B stabil. Der Vergleich mit und ohne GnRHa-Begleitbehandlung zeigte hinsichtlich der Ovarialreserve keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Die Bestimmung von AMH und Inhibin B erlaubt eine weit bessere Beurteilung der Ovarialreserve nach Chemotherapie als die Amenorrhoeerate oder die FSH-Bestimmung. Die Funktionsparameter sind auch erniedrigt bei Chemotherapien, die als wenig ovarotoxisch gelten. Ein Effekt einer Ovarialprotektion mit GnRH-Analoga konnte in dem kleinen Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden. Somit liegen erstmals systematisch erhobene Daten zur Bestimmung der Ovarialreserve nach Chemotherapie vor, die neben der Überprüfung der Ovarialtoxizität verschiedener Chemotherapien den Einsatz ovarialprotektiver Maßnahmen beeinflussen könnte. Die Einführung der Ovarialfunktionsmarker AMH und Inhibin B in die hormonale Routinediagnostik erscheint sinnvoll, um Patienten nach zytostatischer Therapie mit Kinderwunsch besser beraten zu können.