

## Endliche Eizellreserve

### Lässt die Pille unsere biologische Uhr schneller ticken?

In der gelungenen Sitcom „Get smart“ gibt es neben vielen köstlichen Szenen auch eine zur ablaufenden Frist fürs Kinderkriegen: Die supertaffe Agentin 99 – perfekt verkörpert von Anne Hathaway – muss sich nach dem Eingeständnis, dass sie etwas älter sei, als ihr Gesicht nach einem Facelifting preisgibt, von dem rührend trottelligen Helden Maxwell sagen lassen, sie solle sich langsam Sorgen um ihre „vertrocknenden Eier“ machen. Das ist die witzige Variante der mahnenden Feststellung von Müttern, dass es langsam Zeit werde fürs Kinderkriegen. Junge und weniger junge Frauen sind verständlicherweise genervt. Aber wirklich unrecht hat Frau Mama nicht, ganz weit hinten im Kopf rumort es bei vielen Frauen deswegen ohnehin. Und die meisten Medien pfeifen es ebenfalls schon lange von den Dächern: Auch wenn „Frau“ sich heute weit jenseits der 30 einen äußerlich jugendlichen Eindruck bewahren kann – ihre Eierstöcke altern dennoch so rasch wie früher.

Die Eizellreserve schrumpft bereits ab etwa dem 25. Lebensjahr. Dies ist der Vorgang, den nicht nur Mediziner mit dem „Ticken der biologischen Uhr“ bezeichnen. Anders als bei Männern, die bis ins hohe Alter zeugungsfähig bleiben können, haben Frauen einen begrenzten Vorrat an Eiern. Das zwingt der natürlichen Nachwuchsplanung feste zeitliche Grenzen auf. Und neben vielen anderen Einflüssen könnte auch die Antibabypille, die vor 60 Jahren erstmals auf den Markt kam, für die Frage nach der Eizellreserve eine Rolle spielen. Was folgt eigentlich daraus, wenn „Frau“ mittels Pille jahrelang den Eisprung

unterdrückt? Was passiert, wenn der Eierstock keine reifen Eier mehr produzieren kann? Jenseits vieler weiterer Nebenwirkungen der Pille wird dies kaum in den öffentlichen Medien diskutiert. Vielen Frauen macht das Sorgen, wenn sie mit der Pille verhüten. Sie sind beunruhigt und wissen nicht, ob die Pille ihre Fruchtbarkeit verändert. Eine Umfrage ergab, dass zwei Drittel der Nutzerinnen sich fragen, was die Hormoneinnahme zur Verhütung in punkto Fruchtbarkeit für Folgen haben kann<sup>1</sup>. Und 28 %, also mehr als ein Viertel, befürchten, dass sich dadurch ihre Eizellreserve oder auch die Eizellqualität dauerhaft vermindern. Ähnliche Unsicherheiten kennt die Reproduktionsmedizin aus Befragungen der Patientinnen mit Kinderwunsch.

### Was ist dran an dem unschönen Ausdruck von den vertrocknenden Eierstöcken

Mit dem eigenen FSH und AMH Wert und der Eizellreserve – Mediziner nennen sie die Ovarreserve, weil die Eierstöcke Ovarien heißen – sollte man sich befassen, denn sie hat eine enorme Bedeutung für ein Frauenleben, für das Kinderkriegen, für die Fruchtbarkeit, für die Zeit, während der „Frau“ ihre Periode hat. Schon unter optimalen Bedingungen und wenn die Frau jung ist, sind Menschen eine vergleichsweise unfruchtbare Spezies – sprich, das Kinderkriegen funktioniert nicht auf Knopfdruck. Dies erschwert sich zusätzlich mit dem Älterwerden der Frau, schon ab ungefähr 30. Die Mehrheit der Frauen denkt hingegen noch immer, dass es eigentlich unproblematisch sei, mit 40 noch ein Kind zu bekommen<sup>2</sup>.

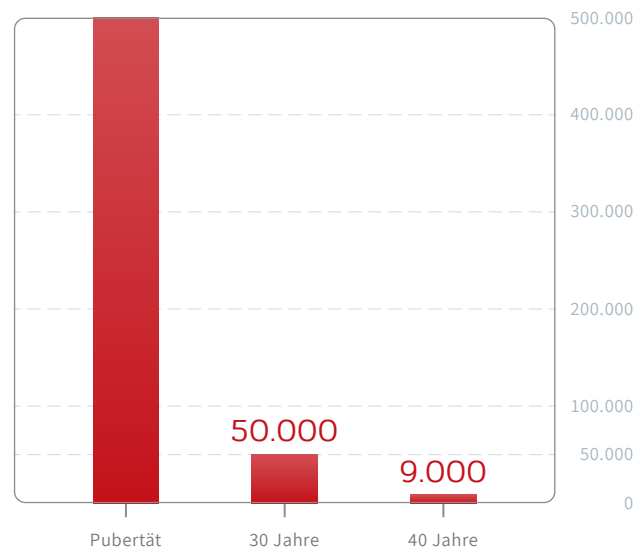


Ab dem 30. Lebensjahr sinkt die Fruchtbarkeit – und dies von Frau zu Frau jedoch sehr unterschiedlich.

Je älter die Frau, desto öfter ist ein unerfüllter Kinderwunsch nicht Folge einer echten Krankheit, sondern es liegt an der verminderten Eizellreserve. Noch 1970 bekam nur jede hundertste Frau das erste Kind im Alter von 35 oder später, im Jahr 2006 war es bereits jede achte.

Das ungeborene Mädchen startet im Mutterleib mit noch 7 Millionen Eizellen. Aber schon während der Schwangerschaft verliert so ein weiblicher Fetus die Mehrzahl davon – bei seiner Geburt hat ein Mädchen nur noch 2 Millionen Eizellen.

Der Verlust verlangsamt sich dann, in der Pubertät sind etwas mehr als eine halbe Million verblieben. Aber mit jedem Zyklus gehen mindestens 50, vermutlich sogar regelmäßig rund 1000 Eizellen verloren. Das liegt daran, dass jeden Monat in den Ovarien mehrere antrale Eizellen heranreifen, die sogenannten Antralfollikel. Nur eine dieser Follikel (hier wechseln sich die Eierstöcke ab) springt: das Eibläschen platzt, sprengt die Oberfläche des Eierstocks auf und hüpfert in den Eileiter. Dort trifft es nach dem Verkehr auf die Spermien oder Samenzellen des Mannes, die das Ei befruchten und es kommt zur Einnistung. Ist die Frau 30, ist ihre Eizellreserve auf knapp 50 000 Eizellen geschrumpft, mit 40 sind es noch 9 000. Wenn die Eizellreserve ganz versiegt, kommen die so genannten Wechseljahre, die Menopause.



## Jede Frau hat ihre eigenen Reserven

Jeder weiß, dass der Eintritt der Wechseljahre, das Ausbleiben der Eisprünge, jede Frau zu ganz verschiedenen Zeiten trifft. Denn das Absterben der Eizellen oder Oozyten vollzieht sich individuell in sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit. Diese variiert im Extrem um den Faktor 10. Etwa eine von 20 Frauen hat eine frühe Menopause vor 45 zu erwarten, eine von 100 sogar den vorzeitigen Eintritt in die Wechseljahre vor dem 40. Geburtstag. Die Mehrzahl hat etliche Jahre länger Zeit – grundsätzlich also eine gute Nachricht für Frauen ab 40 mit Kinderwunsch.

Die Eizellreserve bestimmt nicht nur den Eintritt der Wechseljahre und das Ende der Fruchtbarkeit, sie bestimmt auch, wie leicht es einer Frau noch in späteren Jahren fällt, schwanger zu werden. Oder anders gesagt: Eine Frau mit sehr niedriger Eizellreserve muss vielleicht schon ab den späten zwanziger Jahren damit rechnen, dass es eher mehrerer Anläufe bedarf, um schwanger zu werden. Eine Frau mit sehr großer Eizell-



reserve sollte hingegen jenseits des 40. Geburtstags noch zuverlässig verhüten, wenn sie dann keine Kinder mehr bekommen will.

Zu wissen, wie schnell die eigene biologische Uhr tickt, ermöglicht es Frauen, besser zu planen (s. Text zur Messung der Eizellreserve / LINK). Dazu gehören vor allem Messungen des FSH und AMH Wertes sowie eine Bestimmung der Antralfollikel. Die Anzahl der antralen Follikel korreliert nämlich mit der Eizellreserve und lässt Rückschlüsse auf deren Bestand zu. Je mehr Follikel, umso mehr Eizellen sind noch vorhanden. Wenn sie weiß, dass sie sich womöglich mit dem Kinderkriegen nicht so beeilen muss, kann eine Frau noch den ein oder anderen beruflichen Zwischenspur einlegen. Darüber hinaus sollte aber jede auch wissen, welche Risikofaktoren – ganz unabhängig von dem individuellen Vorrat an Eizellen – die Ovarreserve eventuell verringern.

Da gibt es etwa schädliche Umwelteinflüsse. So lassen unter anderem per- und polyfluorierte Alkylverbindungen (PFAS) die Ovarreserve schmelzen. Plastikverbindungen vom PFAS-Typ sammeln sich seit Jahrzehnten weltweit in Umwelt und Organismen an und haben einen überaus langen Atem – sie sind praktisch unkaputtbar. In einer Studie mit mehr als 1100 Frauen der Universität Michigan zeigte sich, dass das Drittel der Frauen, die einem besonders hohen Anteil an PFAS in der Umwelt ausgesetzt werden, die Menopause um etwa 2 Jahre früher erlebten – im Vergleich zu jenem Drittel der Frauen mit niedrigster Exposition<sup>3</sup>.

Auch die angeborene Genetik oder Lifestyle-Faktoren schlagen zu Buche. So vermindert Rauchen jedes Jahr die Chance auf eine Schwangerschaft um 4%. Bei der assistierten Reproduktion finden sich 45 % weniger

Eizellen bei Patientinnen, die rauchen. Medizinische Behandlungen – etwa eine Chemotherapie – können die Fruchtbarkeitsreserve und auch die Eizellqualität ebenso angreifen, wie ein gesunder Lebensstil mit hochwertiger Ernährung und viel Bewegung vermutlich verlängernd wirkt – obwohl dies nach wie vor als wenig gesichert gilt.

Ob die langjährige Einnahme von hormonellen Verhütungsmitteln Einfluss auf die Fruchtbarkeit hat, ist letztendlich nicht geklärt. Die Beobachtungen sind nicht eindeutig. Was Experten aus der Reproduktionsmedizin aber inzwischen wissen ist, dass man sich beim Testen der Eizellreserve keinesfalls auf das Ergebnis verlassen kann, wenn eine Frau die Pille nimmt. Die hormonelle Verhütung verfälscht das Ergebnis nämlich. Das zeigte erstmals auf dem Europäischen Kongress der Reproduktionsmediziner (ESHRE) 2014 eine viel diskutierte Studie aus Kopenhagen<sup>4</sup>. An der dortigen Universitätsklinik hatte eine Forschergruppe um den Leiter der Fertilitätsklinik, Anders Nyboe Andersen, die Tests von 240 Pillennutzerinnen mit jenen von 593 Frauen ohne Pille verglichen und Folgendes festgestellt:

1. Die Konzentrationen des Anti-Müller-Hormons AMH waren um ein Drittel geringer.
2. Die Zahl der mit Ultraschalluntersuchung gemessenen Eibläschen gewisser Größe (also Follikel, die heranreifende Eizellen enthielten; AFC) war vermindert.
3. Das Volumen der Eierstöcke war bis auf die Hälfte verringert.

Diese drei Messwerte gelten nach manchen Experten als die Hauptkriterien, um Aussagen über die Eizellreserve zu machen. Die Unter-

schiede zwischen den beiden Gruppen glichen sich wieder an, wenn man bei den Frauen drei bis sechs Monate nach Absetzen der Pille noch einmal diese Befunde erhob.

Daher empfehlen Experten, bei der Bestimmung der Fruchtbarkeitsreserve streng darauf zu achten, ob die Patientin hormonell verhütet oder nicht. Mehr noch, manche raten dazu, bereits vor der Einnahme einer Hormonpille zur Verhütung die Eizellreserve zu bestimmen<sup>5</sup>. Dies sollte helfen, Frauen mit geringer Fruchtbarkeitsspanne davor zu bewahren, nach langjähriger Verhütung mit Hormonen davon überrascht zu werden, dass sich nach Absetzen der Pille kein Menstruationszyklus mehr einstellt oder der Zyklus sehr unregelmäßig erfolgt. Ganz frisch ist zudem die Empfehlung, in jedem Fall die Pille abzusetzen, bevor man testet, wie lange eine Frau vermutlich noch fruchtbar ist<sup>6</sup>.

### Zuallerletzt noch eine Nachricht, die aufhorchen lässt:

In Kiew untersuchen Forscher seit einiger Zeit, wie sich die Eierstöcke „verjüngen“ lassen<sup>7</sup>. So konnten sie zeigen, dass Konzentrationen von Blutplättchen, angereichert vom Blutplasma der Frau, die in das Ovar direkt injiziert werden, womöglich ohne invasive Maßnahmen und Hormongaben die Fruchtbarkeit verbessern könnten. Die Prozedur ist vergleichsweise einfach und dient der Behandlung eines frühen Versiegens der Eizellreserve. Für eine Bewertung ist es noch zu früh, gute Daten und eine verlässliche Studie fehlen. Allerdings zeigt das Beispiel, dass die Eizellreserve zum Gegenstand intensiver Forschungsaktivitäten geworden ist, dass man das Problem erkannt hat und es angehen will.

Learn more:

<http://www.daysy.me>

<http://www.lady-comp.com>

#### Autorin: Martina Lenzen-Schulte

- 1) Landersoe SK, Petersen KB, Vassard D, et al. Concerns on future fertility among users and past-users of combined oral contraceptives: a questionnaire survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(5):347-355. doi:10.1080/13625187.2019.1639659
- 2) Nawroth F, Ludwig M, Gnoth C, et al.: Bewertung von ovarieller Reserve und Fertilität mit steigendem Lebensalter Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) e.V. und des Berufsverbandes der Frauenärzte (BVF) e.V. *F. Der Frauenarzt* 2013;54(7):682-688. [https://www.green-ivf.de/templates/media/pdf/gnoth/2013\\_Ovarielle\\_Reserve\\_Frauenarzt.pdf](https://www.green-ivf.de/templates/media/pdf/gnoth/2013_Ovarielle_Reserve_Frauenarzt.pdf)
- 3) Ding N, Harlow SD, Randolph JF, et al. Associations of Perfluoroalkyl Substances with Incident Natural Menopause: The Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):e3169-e3182. doi:10.1210/clinem/dgaa303
- 4) Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL, et al. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. *Hum Reprod*. 2015;30(10):2364-2375. doi:10.1093/humrep/dev197
- 5) Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Ovarian reserve screening before contraception?. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(5):527-529. doi:10.1016/j.rbmo.2014.07.013
- 6) Landersoe SK, Larsen EC, Forman JL, et al. Ovarian reserve markers and endocrine profile during oral contraception: Is there a link between the degree of ovarian suppression and AMH? [published online ahead of print, 2020 May 2]. *Gynecol Endocrinol*. 2020;1-6.
- 7) Through Platelet-Rich Autologous Plasma (PRP)-a Chance to Have a Baby Without Donor Eggs, Improving the Life Quality of Women Suffering from Early Menopause Without Synthetic Hormonal Treatment [published online ahead of print, 2020 Jul 22]. *Reprod Sci*. 2020;10.1007/s43032-020-00266-8. doi:10.1007/s43032-020-00266-8