

OvulaRing

Das Cyclofertilogramm (CFG) zur exakten Zyklus- und Fertilitätsdiagnostik

Immer mehr Frauen interessieren sich für den eigenen Zyklus und ihre Zyklusgesundheit. Gerade für die Frau im reproduktiven Alter hat das Zyklusgeschehen eine zentrale Bedeutung. Nicht nur, wenn es um die gezielte Herbeiführung einer Schwangerschaft geht, sondern ebenso beim Wunsch nach einer hormonfreien Verhütung. Die verfügbaren Methoden zur Bestimmung der Zyklusgesundheit und der Ovulation sind wenig zuverlässig, da sie zumeist auf einer täglichen Ein-Punkt-Messung bestehen. Klassisch ist hierbei die Bestimmung der Basaltemperatur, das heißt die Messung der morgendlichen Aufwachtemperatur, bei der rektal, vaginal oder sublingual die Körperkerntemperatur mit einem Thermometer bestimmt wird. Bislang war diese Methode

aber mühsam und die Fehlerquote nicht gering. Die Aussagekraft der Temperaturkurven ist in vielen Fällen mangelhaft, da nicht selten Benutzerfehler auftreten. Außerdem unterliegt die morgendliche Aufwachtemperatur durch äußere Faktoren (wie etwa Nachschichten, Stress, Jet Lag) einer hohen Variabilität. In einer Studie des National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2004 wurde deshalb zur Basaltemperatur festgestellt, dass die Messung der morgendlichen Aufwachtemperatur allein für die Zyklusbeurteilung als nicht ausreichend zuverlässig gelten kann.

Deshalb wurde versucht, mit zusätzlichen Parametern eine Ovulation zu erkennen. Dies erfolgt durch die Bewertung des Zervixschleims. Die symptothermale Methode basiert auf der Auswertung von zwei oder mehr Körperzeichen zur Bestimmung der fruchtbaren Tage im Zyklus. Dazu werden von der Frau täglich die Zervixfaktoren (Menge und Spinnbarkeit des Zervixschleims, Muttermunds-

weite, Portiobeschaffenheit) untersucht. Außerdem misst die Frau die morgendliche Aufwachtemperatur und achtet auf das Auftreten von Brustspannen und Mittelschmerz. Diese Methoden zur Bestimmung der fruchtbaren Tage sind zeitaufwändig und verlangen viel Selbstdisziplin sowie Übung im Erkennen und Notieren von körperlichen Zeichen. Auch wenn es heute auch in Sachsen hervorragende Kursangebote zum Erlernen der Zyklusselbstbeobachtung im Rahmen der natürlichen Familienplanung gibt, zum Beispiel über die Malteser Arbeitsgruppe NFP (www.mynfp.de, www.nfp-zentrum-leipzig.de) und zusätzlich computerbasierte Hilfsmittel wie Apps und elektronische Dokumentierhilfen (zum Beispiel www.sensiplan.de, App MyNFP), so bleibt die Methodensicherheit weiterhin stark von der Anwendung abhängig.

Je unregelmäßiger der Zyklus ist, umso eher versagen die herkömmlichen Methoden. Das trifft auch auf die Urinstreifenmethoden zu, bei

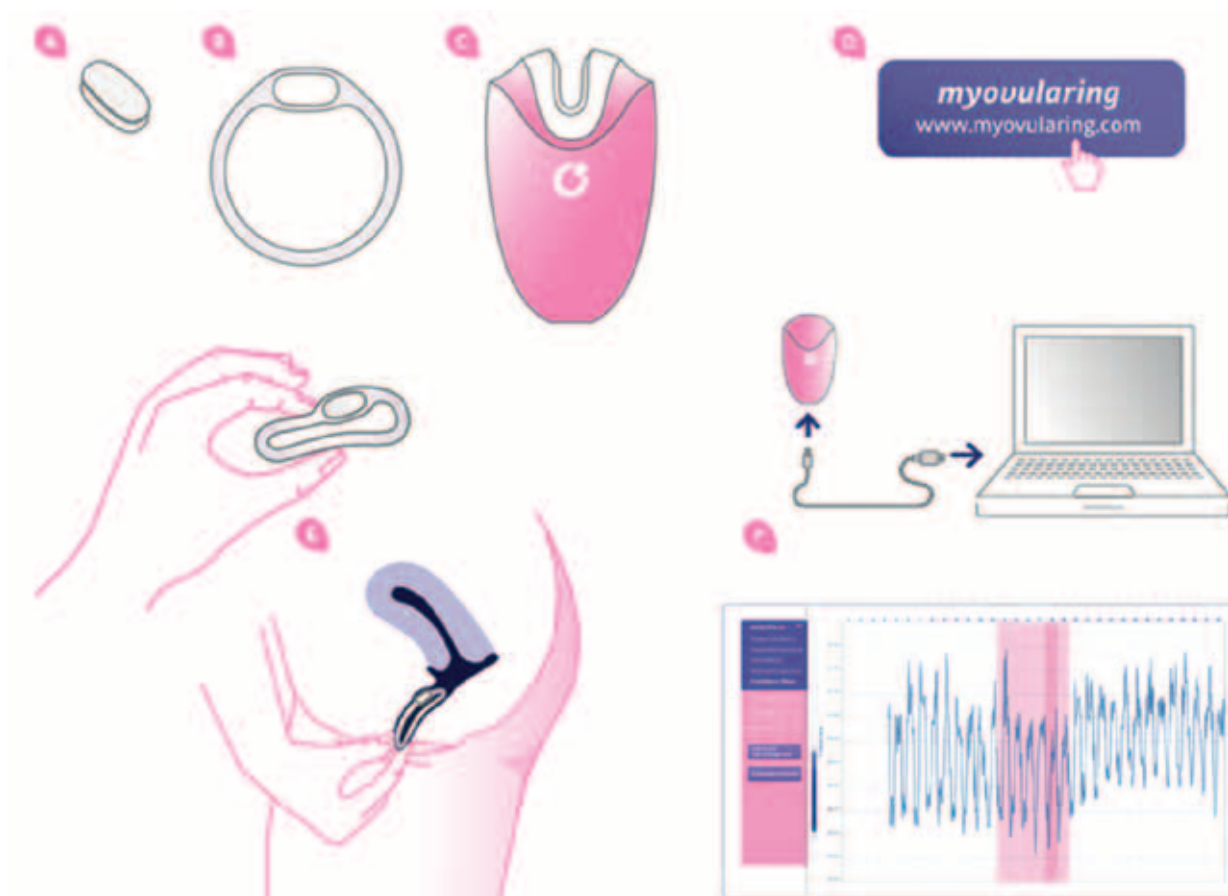


Abb. 1: A Sensor, B Ring, C USB-Lesegerät, D webbasierte Software, E Anwendung, F Datenübertragung



Abb. 2: Präovulatorische Prognose der Ovulation

dem das Abbauprodukt des Östrogens (Östron-3-Glucuronid) sowie das Luteinisierende Hormon (LH) bestimmt werden. Von einer portugiesischen Arbeitsgruppe wurde kürzlich publiziert, dass das Lehrbuchmuster des LH gerade einmal von knapp der Hälfte der Frauen erreicht wird. Neben diesem Verlauf bestehen noch fünf weitere LH-Muster, die somit den Frauen bei der urinären LH-Messung falsche Aussagen zu einem vermeintlich erfolgten Eisprung geben. Die von den Frauen teilweise genutzten sogenannten

Fertilitätsapps sind, wie im April dieses Jahres in einem Artikel des Deutschen Ärzteblattes hervorgehoben wurde, keine Medizinprodukte und von zweifelhafter Qualität. Ihre Aussagekraft ist eingeschränkt und den Frauen werden falsche Einschätzungen gegeben.

Für den Gynäkologen ist es nicht immer leicht, sich ein Bild vom Zyklusgeschehen seiner Patientinnen zu machen. Ihm stehen neben der Ultraschall- nur noch die Hormonbestimmungen zur Verfügung. Diese Methoden können zumeist aus Kapazitätsgründen nicht unbegrenzt eingesetzt werden, was gerade bei unregelmäßigen und langen Zyklen sehr ungünstig ist. So müssen die Frauenärzte oftmals auf ihr Erfahrungswissen zurückgreifen, was wiederum sehr subjektiv ist. Somit ergibt sich die Notwendigkeit, nach neuen Methoden und diagnostischen Ansätzen zu suchen. Dabei erweist es sich als vorteilhaft und sinnvoll, die Körperkerntemperatur als Biomarker zu nutzen. Schon vor mehr als sieben Jahren wurde entdeckt, dass nach einem Eisprung die Körperkerntemperatur ca. 0,3°C bis 0,5°C ansteigt. Dieser Anstieg ist durch den thermogenetischen Effekt des Progesterons bedingt, das nach einem Eisprung vom Gelbkörper gebildet wird. Ebenso wurde über

die Jahre herausgefunden, dass das Temperaturtief bei der Basaltemperaturkurve mit dem präovulatorischen Östrogenpeak assoziiert ist. Aus diesem Grund wurde vor Jahren an der Universitätsfrauenklinik in Leipzig in Zusammenarbeit mit den Firmen inotec FuE GmbH (Markkleeberg) und Datenspiel GmbH (Leipzig) ein mittlerweile europaweit zugelassenes Medizinprodukt entwickelt. Dabei handelte es sich um ein Messsystem (OvulaRing®), das aus einem Kunststoffring mit integriertem Biosensor besteht, einem Lesegerät, das die Temperaturdaten über eine verschlüsselte personenbezogene Datei webbasiert speichert und mit einem Algorithmus auswertet (Abb. 1, S. 539). Der Sensor misst kontinuierlich circadian die Körperkerntemperatur und speichert die gewonnenen Messdaten aller fünf Minuten. Auf diese Weise erhält man 288 Messpunkte pro Tag. Der Messring mit integriertem Temperatursensor wird von der Patientin eigenständig vaginal eingeführt. Er hat dieselbe Größe, wie die seit Jahren verwendeten vaginalen Verhütungsringe. Ausgelesen werden die Daten mit einem speziellen Lesegerät, welches an die USB-Schnittstelle des heimischen Computers angeschlossen wird. Eine webbasierte Software erstellt ein Cyclofertilogramm (CFG), ein Algorithmus errechnet und markiert den Ovulationszeitpunkt und das sogenannte Fruchtbarkeitsfenster. Nach zwei bis drei aufgezeichneten Zyklen kann dann auf der Basis circadianer und circamensualer Temperaturmuster eine Prognose über den Eisprung im Folgezyklus gegeben werden (Abb. 2). Das CFG ist die graphische Darstellung der circadianen und circamensualen Körperkerntemperatur mit algorithmischer Berechnung des Ovulationszeitpunktes und des Fruchtbarkeitsfensters. Mit dem CFG ist eine einfache und schonende Anwenderin-unabhängige Zyklusdiagnostik zur sogenannten fertility awareness sowohl für den Frauenarzt als auch für die Patientin möglich. Ebenso ist es möglich, die Anzahl der untersuchten Zyklen in Form einer Summationskurve darzustellen und zu bewerten (Abb. 3).

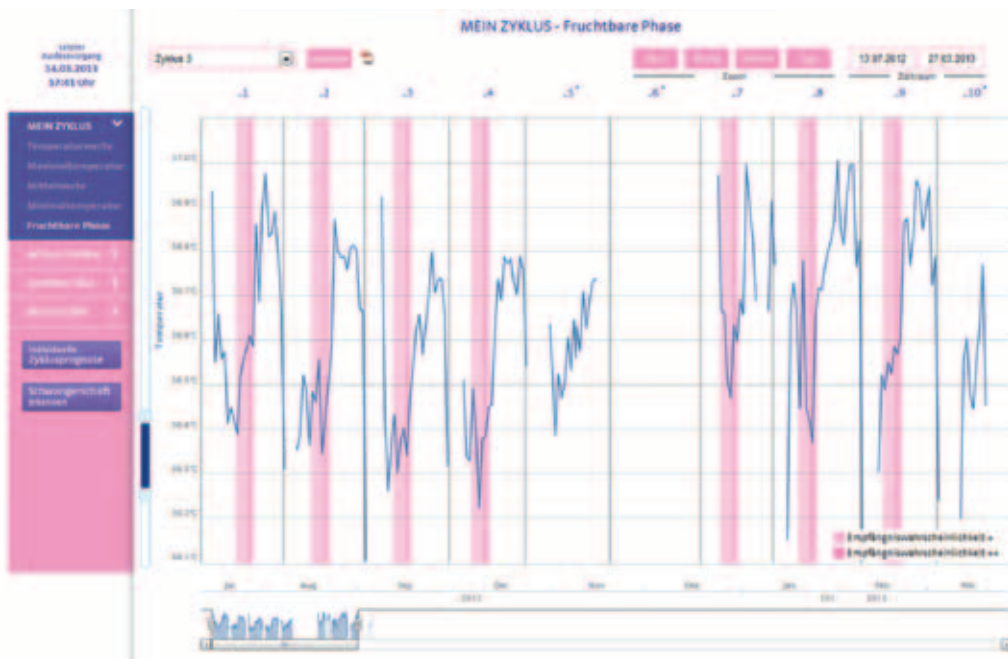


Abb. 3: CFG über 10 Zyklen bei einer Patientin

Durch die Eintragung des Geschlechtsverkehrs können sich die Patientin und der behandelnde Frauenarzt schnell ein Bild davon machen, ob im Untersuchungszyklus durch eine Kohabitation im fruchtbaren Intervall überhaupt eine Schwangerschaft hätte eintreten können. Bei ausbleibender Regelblutung kann mit einem integrierten Schwangerschaftstest eine eingetretene Gravidität angezeigt werden. Auch der Geburtstermin wird errechnet, was besonders bei späten Ovulationen bedeutungsvoll ist.

Der Vorteil einer circadianen und circamensualen Messung der Körpertemperatur besteht darin, dass mit Hilfe des CFG zum ersten Mal der Zyklus objektiv, das heißt ohne subjektive Fehler, abgebildet und optisch dargestellt werden kann. Die Auslesesoftware ermöglicht eine Statistik über mehrere Zyklen und zeigt die Häufigkeit und Schwankung der Ovulation genau an. Äußere Faktoren beeinflussen in keiner Weise die Messung und die Frauen können ungestört ihrer täglichen Routine nachgehen. Ohne zeitintensive Methoden wird mit dem Algorithmus der letzte Eisprung angezeigt und die Ovulation im Folgezyklus einfach und präzise prognostiziert. Auf diese Weise kann das Messsystem nicht nur zur Herbeiführung einer Schwangerschaft, sondern auch zur natürlichen, hormonfreien Verhütung genutzt werden. Zurzeit muss zum Auslesen der Daten der Messring entfernt werden. Eine Funkvariante, die bald zur Marktreife kommt, wird den Komfort des Messsystems weiter verbessern.

Umfangreiche Untersuchungen an den Universitätsfrauenkliniken Leipzig und Dresden lieferten detaillierte Daten zur Ovulation und Variabilität des weiblichen Zyklus. In den nicht-randomisierten Studien sollte nochmals geprüft werden, ob durch die kontinuierliche Messung der Körpertemperatur mit dem Messring im Vergleich zu den herkömmlichen Methoden eine klare Aussage zum Eisprung getroffen werden kann. Dabei konnte beobachtet werden, dass neben einer großen Zyklusvari-



Abb. 4: Monophasischer Zyklus ohne Ovulation

bilität jede Frau ein individuelles Zyklusmuster aufweist. 79 % aller Frauen bewerteten den Tragekomfort mit sehr gut und 19 % mit gut. Lediglich 2 % der Frauen gaben an, den Ring nicht zu vertragen. 470 Zyklen von 158 Frauen im Alter von 18 bis 45 Jahren wurden ausgewertet. 16,6 % erwiesen sich als monophasisch und anovulatorisch (Abb. 4).

Der kürzeste monophasische Zyklus hatte eine Länge von 20 Tagen und

der längste anovulatorische Zyklus eine Länge von 77 Tagen. 10,1 % der anovulatorischen Zyklen hatten eine Länge von >50 Tagen.

Die Durchschnittstemperatur aller monophasischer Zyklen lag bei 36,6°C. 83,4 % konnten als biphasisch und ovulatorisch klassifiziert werden (Abb. 5).

Dabei hatte der kürzeste Zyklus eine Länge von 20 und der längste eine Länge von 58 Tagen. Der Ovulations-



Abb. 5: Normaler biphasischer Zyklus mit fertilem Fenster und einer Ovulation am Tag 18

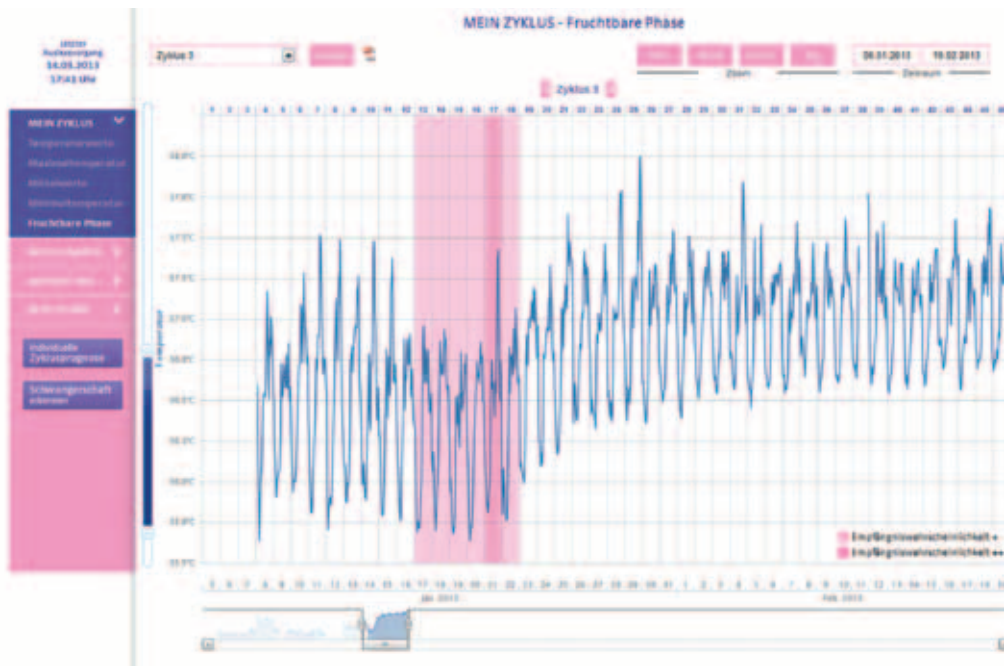


Abb. 6: Schwangerschaftszyklus mit anhaltender Temperaturhochlage

zeitpunkt lag bei 14,6 % vor dem 13. und bei 54,9 % nach dem 15. Tag. Das heißt, dass knapp 70 % außerhalb des erwarteten Ovulationszeitpunktes (Tag 14) ovulierten, aber trotzdem einen gesunden biphasischen Zyklus aufweisen. Bei 17,3 % lag der Eisprung am oder nach dem 20. Zyklastag. 4,5 % hatten im Rahmen eines Polyzystischen Ovarsyndroms einen sehr langen Zyklus mit einer Ovulation nach dem 26. Tag. 24,8 % ovulierten bereits vor dem 14. Tag. Die Durchschnittstemperatur aller biphasischer Zyklen lag bei 36,7°C. Intraindividuell variierte der durchschnittliche Ovulationszeitpunkt um drei Tage. Begleitende Hormon- und Ultraschalluntersuchungen und erfolgreiche Schwangerschaften (Abb. 6) belegten die Korrektheit der Ovulationen, die vom 9. bis zum 36. Tag beobachtet wurden. Wird der Messring kontinuierlich getragen, konnte mit 99%iger Genauigkeit eine Ovulation berechnet und das Fruchtbarefenster im CFG angezeigt werden.

In den durchgeführten Studien wiesen 8 % aller Zyklen eine verkürzte Gelbkörperphase mit einer Länge

von weniger als zwölf Tagen auf. Hier könnte eine Gelbkörperschwäche vorliegen. Für eine Diagnose bestimmt der Frauenarzt normalerweise den Progesteronwert im Blut nach einem Eisprung. Allerdings kann es zu Fehlbewertungen kommen, da zumeist von einem Eisprung zwischen dem 12. und 16. Tag ausgegangen wird. Wie die oben genannten Studienergebnisse zeigen, kann der Tag der Ovulation aber stark variieren. So ist es möglich, dass die Hormonbestimmung zum falschen Zeitpunkt durchgeführt wird und somit kein verlässliches Ergebnis erbringt. Mit Hilfe des CFG ist es möglich, die Dauer der Lutealphase präzise zu beurteilen. Auch kann der Frauenarzt zum richtigen postovulatorischen Zeitpunkt eine Progesteronbestimmung veranlassen. Die circadiane und circamensuale Messung der Körperkerntemperatur mit dem neuartigen Fertilitätsmonitor ermöglicht erstmals, den ovariellen Zyklus graphisch darzustellen, um so das Konzeptionsoptimum zu diagnostizieren. Die einfache Anwendung und die hohe Aussagekraft für die Zyklusdiagnostik wird es ermöglichen, neue Erkenntnisse zur Physiologie

des Zyklus zu erhalten. So konnten wir in den Studien zeigen, dass die niedrigste Körperkerntemperatur durchschnittlich bereits in den späten Nachtstunden erreicht wurde und nicht, wie bisher angenommen, mit der Aufwachphase assoziiert ist. In der Fachliteratur gibt es nur vereinzelt Berichte über die circadiane Temperatur bei der Frau im Zyklus. Die meisten Daten umfassen lediglich ein paar mittzyklische Tage.

Das Messsystem wird auch in weiteren Studien eingesetzt. In einer Sillstudie wird untersucht, wann der Menstruationszyklus in Abhängigkeit vom Stillverhalten sich wieder einstellt. In einer weiteren Studie soll geprüft werden, ob sich durch die Messung der circadianen und circamensualen Körperkerntemperatur der diagnostische Aufwand für eine IVF-Behandlung im natürlichen Zyklus vermindern lässt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine circadiane und circamensuale Messung der Körperkerntemperaturen eine einfache und zuverlässige Methode zur Zyklus- und Fertilitätsdiagnostik ist. Die enthaltenen Daten in Form des CFG können für eine Konzeptionsoptimierung, aber auch für die Kontrazeption genutzt werden. Bei Kinderwunsch kann der Frauenarzt und Reproduktionsmediziner die gewonnenen Untersuchungsbefunde auch für eine individualisierte Kinderwunschbehandlung nutzen. Die Kosten für die Anwendung des Ovularrings können entsprechend der Dauer zwischen 30 und 85 Euro monatlich liegen.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. habil. Henry Alexander, Leipzig

Marta Alicja Kaczmarczyk, E. Schiwiek,
Dr. med. Maren Goeckenjan-Festag
Universitätsklinikum an der
Technischen Universität
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Gynäkologischen Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden