

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

ULRICH U, DORN C, SCHMOLLING J, VAN DER VEN H
Prämatüre Menopause - eine Übersicht

Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Schweiz), 7-15

*Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Deutschland)
7-16*

Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Österreich), 7-15

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



PRÄMATURE MENOPAUSE – EINE ÜBERSICHT

Premature ovarian failure – an overview

Summary

Premature ovarian failure (POF) is defined as the cessation of endocrine and reproductive ovarian function before the age of 40 years. The condition is characterized by hypergonadotropic, hypoestrogenic oligo- or amenorrhoea with FSH levels being > 40 mIU/ml. While a number of disorders may lead to POF, the cause remains unclear in the majority of cases. There is an estimated incidence of 1 per 1000 in 30-year-old women. Besides their fertility problems, the patients need medical care for the physical (e.g., osteoporosis) and psychological sequelae of chronic estrogen deficiency. Chemo- or radiotherapy-induced POF is another important issue concern-

ing young patients suffering from malignant tumors with breast cancer being especially relevant to gynecologists. In patients with infertility, efficacy of any treatment over expectant management has not been shown. Infertility patients with POF have an estimated 5–10 % chance to conceive after the diagnosis has been made. Even 80 % of them will give birth to a healthy infant. Whether or not this rate may be increased by any treatment remains to be seen. POF patients (except those with breast cancer) should receive proper hormone replacement therapy.

Key words: premature ovarian failure, osteoporosis, breast cancer, chemotherapy, infertility

wird der Terminus „premature ovarian failure = POF“ bevorzugt. Anasti schlug in seiner aktuellen Übersicht den Begriff „prämatüre ovarielle Dysfunktion“ („premature ovarian dysfunction“) vor [1]. Die klinische Bezeichnung „prämatüre Menopause“ beinhaltet sinnvollerweise, daß vorher zumindest eine gewisse ovarielle Funktion bestanden hat, weshalb wir ihn – im Gegensatz zu anderen Autoren [1] – bei Patientinnen mit ausgebliebener Pubertät und primärer Amenorrhoe nicht benutzen [3]. Wichtig ist daher die Abgrenzung von der Gonadendysgenese [4].

Daten aus den USA legen eine Inzidenz der prämatürten Menopause in der Größenordnung von 1 auf 100 bei 40jährigen und 1 auf 1000 bei 30jährigen Frauen nahe [5]. Unter Frauen mit Kinderwunsch mag die Rate höher sein. Neben dem Problem der Sterilität bedürfen die betroffenen Patientinnen der ärztlichen Aufmerksamkeit wegen der körperlichen und seelischen Folgen des frühen Estrogenmangels.

ZUSAMMENFASSUNG

Die prämatüre Menopause (PM) ist als das Erlöschen der endokrinen und generativen Ovarialfunktionen vor dem 40. Lebensjahr definiert. Die Situation ist durch eine hypoestrogene, hypergonadotrope Oligo- oder Amenorrhoe charakterisiert. In der Regel wird dabei ein FSH von > 40 IE/l zugrundegelegt. Obwohl viele Störungen denkbar sind, die zur PM führen können, bleibt die Ursache in aller Regel unklar. Die Inzidenz der PM wird auf 1 pro 1000 bei 30jährigen Frauen geschätzt. Neben dem Problem des unerfüllten Kinderwunsches bedürfen die betroffenen Patientinnen der ärztlichen Aufmerksamkeit wegen der körperlichen (z. B. Osteoporose) und seelischen Folgen des chronischen Estrogenmangels. Wichtig sind ebenfalls die Folgen der chemo- oder radiotherapieinduzierten PM bei Patientinnen mit Malignomen, wobei das Mammakarzinom für die Gynäkologie

hervorzuheben ist. Bezüglich der Sterilität ist nicht klar, ob eine Therapie gegenüber abwartendem Verhalten von Vorteil ist. Nach Diagnosestellung dürfen 5–10 % der Patientinnen mit PM mit einer Schwangerschaft rechnen, 80 % davon werden ein gesundes Kind gebären. Ob sich diese Zahlen durch irgendeine Behandlung erhöhen lassen, ist nicht bewiesen. Patientinnen mit PM (ohne Mammakarzinom) sollten eine adäquate Estrogen-Gestagen-Substitution erhalten.

EINLEITUNG

Die prämatüre Menopause (PM) ist als das Erlöschen der endokrinen und generativen Ovarialfunktionen – charakterisiert durch eine hypoestrogene, hypergonadotrope Amenorrhoe – vor dem 40. Lebensjahr definiert [1–3]. Viele Autoren geben dabei ein FSH von > 40 IE/l an [1]. Im angelsächsischen Sprachraum

PATHOPHYSIOLOGIE UND KLINIK DER PRÄMATÜREN MENOPAUSE

Eine einheitliche Ursache der PM ist nicht bekannt, aber es sind verschiedene Situationen denkbar, die zum vorzeitigen Erlöschen der Ovarialfunktion führen. Letztlich ist die Pathogenese häufig unklar, und in der täglichen Praxis hat man in der Regel keine schlüssige Erklärung parat. Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der publizierten Theorien. Bevor man jedoch von einer „idiopathischen“ Form ausgeht – und das betrifft, wie gesagt, die meisten Fälle [2] –, sollten einige differentialdiagnostische Möglichkeiten abgearbeitet werden. Manche Autoren bevorzugen die prinzipielle Unterteilung der PM in 2 Gruppen: Patientinnen

mit *Follikeldepletion* und solche mit *Follikeldysfunktion* [1]. Für den klinischen Alltag hat das jedoch selten eine Konsequenz.

Es sei bereits hier erwähnt, daß es immer wieder Fälle gibt, bei denen die PM – zumindest temporär – reversibel ist; d. h., auch ausgetragene Schwangerschaften nach wiederholten FSH-Spiegeln von z. B. >100 IE/l sind beschrieben worden [6, 7]. Darüber hinaus korreliert die Höhe des FSH-Spiegels nicht notwendigerweise mit dem Grad der ovariellen Funktionsstörung [8].

Genetische Ursachen

Eine Reihe von Arbeitsgruppen hat sich der Mühe unterzogen, nach genetischen bzw. chromosomalen Ursachen für die PM zu suchen [1, 2]. Dabei sind in einer Studie X-chromosomale Anomalien in 63 % der Fälle gefunden worden [9]. Es gibt ebenfalls Hinweise für eine familiäre Häufung der PM [10]. Neben X-chromosomalen Anomalien sind Mosaik möglich, wobei hier Übergänge zur Gonadendysgenese bestehen können [4]. Daneben kommen Formen des fragilen X-Syndroms [11] und balancierte Translokationen [12, 13] vor. Wird im Rahmen der Diagnostik eine genetische Untersuchung durchgeführt (Fluoreszenz-*In-situ*-Hybridisierung, FISH), was einige Autoren als Routinemaßnahme bei betroffenen Frauen *mit positiver Familienanamnese für PM* empfehlen [2], ist auf Y-chromosomales Material zu achten, da hier wegen des erhöhten Entartungsrisikos der Gonaden eine (laparoskopische) Exstirpation angezeigt ist [14]. *Per definitionem* liegt dann allerdings keine echte PM vor. Manche Arbeitsgruppen empfehlen eine genetische Untersuchung bei PM in *jedem* Fall [1].

Daß genetische Ursachen bei der PM eine Rolle spielen können, wird durch Assoziationen mit anderen Erkrankungen unterstützt. So wird eine erhöhte Rate an PM bei Achondro-

plasie [15] und Galaktosämie beobachtet [16].

Enzym- und Signaldefekte

Weitere potentielle Ursachen der PM sind Enzymdefekte der Estradiolsynthese, wie z. B. der Cholesterin-desmolase, 17- α -Hydroxylase, 17-20-Desmolase und Aromatase [1, 17]. Defekte der Gonadotropine selbst oder der FSH- und LH-Rezeptoren sind ebenfalls identifiziert worden [1]. Einer finnischen Arbeitsgruppe gelang der Nachweis von FSH-Rezeptor-Mutationen bei 22 Patientinnen [18].

Autoimmunologische Ursachen

In den letzten Jahren sind autoimmunologische Mechanismen zur Erklärung der PM favorisiert worden. In diesem pathophysiologischen Konzept spielen vor allem Autoantikörper gegen Ovarstrukturen eine Rolle [1, 2]. Solche Antikörper werden häufiger bei Frauen mit PM als bei Kontrollen gefunden. Trotzdem ist der Nachweis dieser Antikörper noch kein Beweis für eine kausale Verknüpfung mit der PM in einem Individuum [19]. Die Assoziation der PM mit verschiedenen Formen der polyglandulären Insuffizienz (Typ I

Tabelle 1: Pathogenese der prämenopausalen Menopause und die relevanten Publikationen

Pathogenese der prämenopausalen Menopause	Relevante Publikationen
Idiopathisch	[1–3, 63–67]
Genetische Ursachen	[68–70]
c-kit-Gen am W-Lokus	[71]
Mutation Chromosom 11	[72]
X-chromosomale Störung	[9, 64, 73–76]
Fragiles X-Syndrom	[11, 75, 77]
Balancierte X-autosome Translokation	[12, 13]
Autosomale Störungen	[10]
Chondrodystrophie	[15]
Thymushypoplasie und Thymusaplasie	[78]
Enzymdefekte	
Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) Galaktosämie	[16, 79, 80]
17 α -Hydroxylase, 17-20-Desmolase	[17, 81]
Aromatase	[82]
Signaldefekte	
FSH, Inhibin	[83, 84]
FSH-Rezeptor	[18, 85]
LH-Rezeptor	[86]
Pseudohypoparathyroidismus	[87]
Immunologie	[88–92]
Antiovarien-Steroidzellantikörper	[93]
Addison'sche Erkrankung	[94]
SLE	[91]
Hypoparathyroidismus	[90]
Myasthenia gravis, M. Crohn, Hypothyreose	[13, 15]
Antikörper gegen FSH-Rezeptor	[21]
Antikörper der Zona pellucida	[20]
Antikörper gegen Granulosazellkomponenten	[94–96]
Immunologische Eizellentzündung	[22, 23, 97]
Virale, parasitäre und bakteriologische Infektion	[92, 98]
Iatrogene Ursachen	
Chemotherapie	[25–30, 66, 99]
Bestrahlung	[31, 100]
Operation	[32, 33]

und II) spricht ebenfalls für die Theorie der Autoimmungenese [1]. Andere Autoimmunerkrankungen, bei denen gehäuft eine PM beobachtet wird, sind: Autoimmunhypothyreose, Myasthenia gravis, M. Crohn, Perniziöse Anämie, Lupus erythematoses und Rheumatoidarthritis [1].

Antikörper gegen Granulosazell-komponenten wurden von verschiedenen Autoren beschrieben [2], ebenso Antikörper gegen Zona-pellucida-Antigene [20] und gegen Strukturen der ovariellen Gonadotropinrezeptoren [21].

Die Autoimmunoophoritis ist gelegentlich als Entität charakterisiert worden [22, 23]. Dabei finden sich typischerweise Infiltrate von Plasmazellen, B- und T-Lymphozyten und Makrophagen. Multiple Zysten gelten ebenfalls als hinweisend [24]. Zur Sicherung der Diagnose ist eigentlich eine Ovarbiopsie erforderlich, aber damit sollte man äußerst zurückhaltend sein, weil sich daraus keine wesentliche therapeutische Konsequenz ergibt. Die Autoimmunoophoritis wird zuweilen zusammen mit einer Addison'schen Erkrankung gefunden [2]. Oophoritiden, die zu einer PM führen können, sind auch bei Mumps, Zytomegalie, Shigellose und Malaria beschrieben worden [1].

Prämenopause als Folge einer Karzinomtherapie

Neben der alten klinischen Erfahrung, daß bösartige Erkrankungen *per se* offenbar einen negativen Effekt auf die Gonaden ausüben können, ist ein hypergonadotroper Hypogonadismus leider häufig die Folge einer Chemotherapie und/oder pelvinen Bestrahlung. Das betrifft z. B. die Therapiefolgen beim Mammakarzinom. Als die am besten untersuchte Substanz gilt in diesem Zusammenhang das Cyclophosphamid. So ist eine sekundäre Amenorrhoe von etwa 70 % nach Cyclophosphamid-Chemotherapie zu erwarten [25]. Nach Doxorubicin sind

sogar 80 % Amenorrhoe zu veranschlagen [26]. Dieser Effekt ist jedoch einmal deutlich altersabhängig, d. h., je jünger die Patientin ist, umso größer ist ihre Chance, daß die Ovarialfunktion partiell oder völlig erhalten bleibt. Zum anderen korreliert das Ausmaß der ovariellen Funktionseinbuße mit der Dauer und der Dosis der Chemotherapie. In der Doxorubicin-Studie (s. o.) zeigten die Frauen unter 30 Jahren kaum menstruelle Auffälligkeiten, während in der Gruppe zwischen 40 und 49 Jahren die sekundäre Amenorrhoe in 96 % auftrat. Das Erlöschen der Ovarialfunktion war bei den meisten Patientinnen über 40 irreversibel, aber bei 50 % der unter 40jährigen reversibel [26]. Auf der anderen Seite zeigte sich in einer weiteren Studie, daß bei Patientinnen mit Mammakarzinom in der Prämenopause die Rezidivrate nach Chemotherapie bei Frauen, die eine therapieinduzierte Amenorrhoe aufwiesen, geringer war [27].

Ähnliche Daten gibt es bei Lymphomen (M. Hodgkin, NHL) und Leukämie. Auch hier gilt die Erfahrung, daß das Risiko einer permanenten PM umso geringer ist, je jünger die Patientin bei Therapiebeginn war. Die beste Prognose bezüglich der Entwicklung einer PM besteht offenbar bei Erkrankungen im Kindesalter [28–30]. Neben der direkten Schädigung der Gonaden durch die Chemotherapie ist eine zusätzliche toxische Beeinflussung des hypothalamisch-hypophysären Systems denkbar.

Eine komplette pelvine Bestrahlung im Kindesalter führt in ca. 70 % der Fälle zur ovariellen Schädigung [31].

Reduzierung der ovariellen Reserve nach chirurgischen Eingriffen

Dieser Aspekt wird unserer Erfahrung nach unterschätzt [3]. Bei jungen Frauen mit rezidivierenden Zysten – und das gilt in besonderem Maße bei

ovariellen Endometriomen – muß darauf geachtet werden, daß nicht zuviel intaktes ovariell Gewebe anläßlich der Operation entfernt wird. Wir haben häufiger junge Frauen mit Kinderwunsch und Endometriose gesehen, bei denen im Laufe mehrerer Operationen sukzessive soviel ovariell Gewebe geopfert wurde, bis eine hypergonadotrope Situation vorlag.

Die Diskussion, ob eine Hysterektomie ohne Adnexe über die notwendige Durchtrennung bzw. Unterbindung des Ramus ovaricus im Lig. ovarii proprium letztlich zu einer Minderperfusion des Ovars und damit zu einer vorzeitigen Reduktion der ovariellen Reserve führt, ist alt. Da die Menstruation als Zeichen der ovariellen Funktion in diesen Fällen nicht mehr herangezogen werden kann, ist die Situation klinisch über klimakterische Symptome, Vaginalzytologie und/oder erhöhte FSH-Spiegel zu erfassen. Umfangreiche Daten gibt es offenbar nicht, aber in einer Studie fand sich bei Frauen nach Hysterektomie ohne Adnexe ein um durchschnittlich 4 Jahre früheres Erlöschen der Ovarialfunktion verglichen mit Frauen, die eine natürliche Menopause erfuhren [32].

Andere Arbeitsgruppen untersuchten die Knochendichte – letztlich ein Maß für die kumulative Estrogenmenge – nach Hysterektomie ohne Adnexe. Hier fanden sich widersprüchliche Ergebnisse: z. B. eine signifikante Erniedrigung der Knochendichte bei Frauen nach einfacher Hysterektomie verglichen mit Kontrollen in einer britischen Studie [33], was in einer ähnlich angelegten dänischen Untersuchung nicht bestätigt werden konnte [34].

Auch nach Sterilisation durch Tubenkoagulation und/oder -durchtrennung ist gelegentlich über eine vorzeitige Menopause berichtet worden, wobei ebenfalls eine verringerte Durchblutung des Ovars nach Koagulation bis in den Hilus ovarii hin-

ein verantwortlich gemacht wird. Das Risiko diesbezüglich ist jedoch als äußerst gering zu bezeichnen; die Datenlage ist schwach [35].

Klinik

Klinisch präsentiert sich die Patientin mit (sekundärer) Amenorrhoe. Man schätzt, daß etwa 10 % der Fälle mit sekundärer Amenorrhoe durch eine PM bedingt sind [3]. Häufig ist unerfüllter Kinderwunsch der Grund für die Konsultation. Klimakterische Symptome und andere klassische Zeichen des Estrogenmangels, wie trockene Scheide, Dyspareunie, Dysurie etc., sind typisch, aber nicht immer vorhanden. Vorausgegangene Chemotherapie und/oder Radiotherapie lassen schnell an eine induzierte PM denken. Im Rahmen der hormonellen Abklärung führt das hohe FSH dann zur Verdachtsdiagnose der PM. Da es klinisch keine Konsequenz hat, ob eine *Follikeldepletion* oder eine *Resistenz* gegenüber den Gonadotropinen vorliegt, ist man in der klinischen Routine davon abgekommen, Ovarbiopsien zur Suche nach Primordialfollikeln durchzuführen [2, 3]. Außerdem wäre eine negative Biopsie nicht unbedingt beweisend, daß an anderer Stelle im Ovar nicht vielleicht doch noch Follikel nachgewiesen werden könnten. Wichtige Punkte bei der klinischen Untersuchung und den Labortests im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung bei Verdacht auf PM ergeben sich aus den dargestellten möglichen Ursachen (Tab. 1).

Entscheidend sind für die jungen Patientinnen die seelischen und körperlichen Folgen des Estrogenmangels – z. B. Osteoporose – und der ungewollten Kinderlosigkeit.

Die Folgen des Estrogenmangels auf die Knochendichte sind gut dokumentiert und an anderer Stelle ausführlich dargestellt worden [36, 37]. In einer Studie der Universitäts-Frauenklinik Ulm fand sich eine um 20 % erniedrigte lumbale Knochen-

dichte bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe verglichen mit normal menstruierenden gleichaltrigen Kontrollen, wobei der Grad der Demineralisierung mit der Dauer der Amenorrhoe korrelierte [38]. Eine amerikanische Untersuchung kam zu gleichen Ergebnissen [39]. Aber es geht dabei letztlich nicht nur um eine Quantifizierung der Knochenmasse; auch bei jungen Frauen kommen osteoporotische Frakturen durchaus vor, wahrscheinlich häufiger, als danach gesucht wird [40]. Studien, in denen ausschließlich Patientinnen mit „reiner idiopathischer“ PM (d. h. nicht sekundär nach Chemotherapie) in Bezug auf die Knochendichte untersucht wurden, sind uns nicht bekannt, aber man kann sicherlich Daten, die an anderen gemischten Kollektiven mit verschiedenen Formen der Estrogenmangel-Amenorrhoe gewonnen wurden, heranziehen.

THERAPIE DER PRÄMATUREN MENOPAUSE

Es gibt keine kausale Therapie der PM. Die ärztlichen Bemühungen sind auf die Prävention der Folgen des chronischen Estrogenmangels und gelegentlich auf die Reduzierung der ovariellen Schädigung durch Krebstherapien gerichtet.

Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie

Der rechtzeitige Beginn einer adäquaten Substitution der fehlenden Sexualsteroiden ist das A und O der Behandlung der PM. Neben der Beseitigung klimakterischer Symptome (häufig nicht vorhanden!), der trockenen Scheide und anderer unmittelbarer Estrogenmangelsymptome, gilt das Augenmerk der Verhinderung eines substantiellen Knochenmasseverlustes. Wenn man bedenkt, daß nach nur 6 Monaten GnRH-Analoga-The-

rapie bei Patientinnen mit Endometriose signifikante Knochenmasseverluste mit vielleicht irreversiblen Zerstörungen der trabekulären Mikroarchitektur auftreten können [41], dann ist die gleiche Situation nach 6 Monaten Amenorrhoe zumindest denkbar [42]. Die Behandlung des Knochenmineraldefizits mit Substitutionsdosen führt bei jungen Patientinnen mit Estrogenmangel-Amenorrhoe selten zur kompletten Normalisierung der Knochendichtewerte [43], so daß der Prävention die größere Bedeutung zukommt. Längere Phasen (d. h. > 6 Monate) mit ausgeprägtem Estrogenmangel ohne Substitution sollte man bei diesen jungen Frauen daher nicht verstreichen lassen.

Da Substitutionsdosen wahrscheinlich keine komplette Kompensation des einmal eingetretenen Knochenmineraldefizits erlauben, sind therapeutische Versuche mit höheren Estrogendosen unternommen worden. In britischen Studien mit estrogenfreisetzen subkutanen Implantaten wurden bei Frauen in der Postmenopause größere Knochendichtegewinne als durch Substitutionsdosen erreicht [44, 45]. Unseres Wissens gibt es aber keine großen Erfahrungen mit dieser Applikationsform bei jungen Frauen mit Amenorrhoe. Hohe, intramuskuläre Estrogen- und Hydroxyprogesteronkaproat-Dosen [46] (Pseudogravidität nach Lauritzen) führten bei jungen Frauen mit primärer (Gonadendysgenese) und sekundärer Amenorrhoe sowie bei Frauen in der Postmenopause mit Osteopenie zu raschen und dramatischen Knochendichteanstiegen. Hierzu liegen aber nur Daten einer kleinen Pilotstudie mit kurzer Nachbeobachtungszeit vor [46].

Die Estrogendosis richtet sich bei jungen Patientinnen mit PM nach der kumulativen Estrogenmenge pro Zyklus, während bei Frauen in der Postmenopause in der Regel minimaleffektive Dosen bevorzugt

werden. Neben der Osteoporoseprävention kann durch eine adäquate Substitutionstherapie wahrscheinlich auch kardiovaskulären Komplikationen durch Estrogenmangel vorgebeugt werden – interessanterweise existieren hierzu jedoch kaum adäquate prospektive, placebokontrollierte Studien mit großen Fallzahlen [47, 48]. Experimentell sind wiederholt positive Effekte von Estrogenen auf kardiovaskuläre Einzelparameter beschrieben worden. Weiterhin zeigten bestimmte Doppler-Indizes eine Abhängigkeit von der Estradiolblutkonzentration [49]. Umgekehrt führte im Tierexperiment eine Oophorektomie zur Intimahyperplasie der Aorta, Estrogensatz hob diese Wirkung auf [50].

Bei Frauen mit PM und Antikonzptionswunsch sollten hormonale Antikonceptiva eingesetzt werden, da unter Substitutionspräparaten – wenn gleich selten – spontane Schwangerschaften vorkommen (s. u.). Allerdings ist nicht gesichert, ob hormonale Antikonceptiva bezüglich einer Osteoporoseprävention genauso sicher wie Substitutionspräparate sind [51]. Bisphosphonate werden zur Osteoporoseprävention bei jungen Frauen mit PM nicht empfohlen [52]. Ausnahmen sind Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen die Estrogensubstitution in der Primärtherapie prinzipiell nicht durchgeführt wird (s. u.).

Patientinnen mit Malignom

Eine begleitende, osteoprotektive Estrogen-Gestagen-Substitution zur geplanten Chemotherapie, z. B. bei Lymphomen oder Leukämien, ist bereits vielerorts Praxis. Damit kann auch den oft zu beobachtenden Blutungsstörungen unter einer solchen Polychemotherapie vorgebeugt werden, die häufig nur mit Gestagenen behandelt werden, welche allerdings ohne basale Estrogenaktivität (Progesteronrezeptorinduktion) in der Regel nicht adäquat wirken können.

Ob eine parallele GnRH-Analogatherapie die Ovarien vor einer chemotherapieinduzierten Schädigung zu bewahren vermag, ist nicht gesichert, auch wenn dies von einigen Klinikern empfohlen wird [2]. Die Effektivität der operativen Transposition der Ovarien vor einer geplanten pelvinen Radiatio zur Verhinderung einer strahleninduzierten PM, z. B. anlässlich einer Wertheim-Meigs-Operation oder bei anderen Malignomen durch einen laparoskopischen Eingriff vor der Bestrahlung, ist dagegen in einigen Studien nachgewiesen worden [2, 53] (eigene Beobachtungen). Dabei gelingt es in etwa 50 % der Fälle, die endokrine Ovarialfunktion zu erhalten. Die transponierten Ovarien neigen gelegentlich zur Zystenbildung. Die laparoskopische Gewinnung von Ovarialgewebe oder sogar der kompletten Ovarien vor einer geplanten Chemo- oder Radiotherapie mit zu erwartender Schädigung der Gonaden zur Kryokonservierung und späteren Verwendung für eine *In-vitro*-Fertilisierung hat bisher rein experimentellen Charakter, da es bis jetzt nicht möglich ist, humane Primordialfollikel *in vitro* zur Maturation zu bringen. Im Einzelfall führen wir das nach ausführlichem Gespräch mit der Patientin auf ihren Wunsch hin durch.

Bei Hochrisikopatientinnen mit Mammakarzinom wird neuerdings eine adjuvante Bisphosphonattherapie diskutiert. Neben der Verringerung der Skelettkomplikationen bei nachgewiesenen Knochenmetastasen [54] kann möglicherweise auch eine Primärprävention von Knochenmetastasen – vielleicht auch von viszeralen Filiae – durch Bisphosphonate erreicht werden [55]. Einige Autoren fanden sogar einen Trend zur Lebensverlängerung durch adjuvante Bisphosphonate [56]. Diesen Befunden ist durch die Ergebnisse einer aktuellen finnischen Studie widersprochen worden, so daß hier noch keine abschließende Beurteilung erfolgen kann [57]. Die Amerikani-

sche Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) empfiehlt in ihren Richtlinien im Augenblick noch keine adjuvante Bisphosphonattherapie beim Mammakarzinom außerhalb von Studien [58]. Leit- oder Richtlinien diesbezüglich fehlen in Europa. Sicherlich läßt sich aber durch Bisphosphonatgaben die Inzidenz der (chemo)therapieinduzierten Osteoporose bei Patientinnen mit Mammakarzinom verringern [52]. Patientinnen, die Tamoxifen erhalten, haben einen gewissen Osteoporeschutz [59]. Alternativen sind im Einzelfall – auch bei Patientinnen ohne Malignom, die Estrogene/Gestagene aus irgendwelchen Gründen nicht vertragen oder erhalten können – Tibolon und Raloxifen sowie nichtendokrine Pharmaka. Hier ist jedoch nicht der Ort, das Pro & Contra dieser Substanzen beim Mammakarzinom ausführlich zu diskutieren.

Patientinnen mit Kinderwunsch

Die Behandlung von Patientinnen mit PM und Kinderwunsch ist für Patientin und Arzt gleichermaßen frustrierend. Eine FSH-Therapie, auch in hohen Dosen, ist nicht effektiv und führt zu keiner höheren als der spontanen Schwangerschaftsrate in solchen Fällen. Schwangerschaften kommen bei Frauen mit „idiopathischer“ PM immer wieder vor, wie überhaupt die PM temporär bzw. in „Schüben“ auftreten kann [1, 2]. Einige Autoren meinen, daß die Fälle mit Autoimmunogenese eher auf eine hochdosierte FSH-Behandlung ansprechen [60]. Nach unserer Erfahrung kann eine solche Behandlung nicht empfohlen werden. Die Applikation von GnRH-Analoga vor der FSH-Gabe erwies sich ebenfalls als enttäuschend [2].

Man wird betroffenen Frauen mit Kinderwunsch ebenfalls eine Estrogen-Gestagen-Substitution zukommen lassen. Es gibt mehrere Berichte von spontanen (und auch ausgetragenen) Schwangerschaften unter

Substitution [3, 61]. Wir haben in den letzten 5 Jahren 3 solcher Fälle gesehen, wobei es allerdings zum Frühabort kam. Diskutiert wird eine gewisse Restauration der ovariellen FSH- und LH-Rezeptoren durch die hypothalamisch-hypophysäre Hemmung unter Substitution [61].

Bei Autoimmungenese bzw. bei Autoimmunerkrankungen mit assoziierter PM sind gelegentliche Therapieerfolge mit Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und Plasmapherese gesehen worden [1].

Obwohl in Deutschland und Österreich nicht zugelassen, sei der Vollständigkeit halber die Eizellspende als *ultima ratio* erwähnt. Einigen Berichten zufolge, soll die Schwangerschaftsrate nach Eizellspende bei Frauen mit chemo- oder radiotherapieinduzierter PM weniger effektiv sein [62].

In ihrer aktuellen Übersicht fassen van Kasteren und Shoemaker [3] die bisherigen therapeutischen Versuche, bei PM eine Schwangerschaft zu erzielen, wie folgt zusammen: Keine der Therapiestrategien ist irgendeiner anderen überlegen. Da randomisierte Studien mit einem Placeboarm nicht vorliegen, ist vor allem nicht klar, ob eine Therapie gegenüber abwartendem Verhalten überhaupt von Vorteil ist. Nach Diagnosestellung dürfen 5–10 % der Patientinnen mit PM mit einer Schwangerschaft rechnen – 80 % davon werden ein gesundes Kind gebären. Ob sich diese Zahlen durch irgendeine Behandlung erhöhen lassen, ist nicht bewiesen [3].

Der seelische Aspekt der betroffenen Patientinnen ist in dieser Übersichtsarbeit zu kurz gekommen; wir wollen deshalb damit schließen, auf die psychischen und sozialen Probleme dieser jungen Frauen hinzuweisen, die mit der Tatsache konfrontiert sind, daß – sagen wir mit 30 Jahren – die „Wechseljahre“ hinter ihnen liegen, sie vielleicht nie das sehnlich gewünschte eigene Kind haben wer-

den oder sich mit der Diagnose „Krebs“ auseinandersetzen müssen. Wir sollten versuchen, in der Sprechstunde vor allem auch diesen Aspekten der prämenopausalen Menopause gerecht zu werden.

Literatur:

1. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998; 70: 1–15.
2. Barlow DH. Premature ovarian failure. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10: 361–84.
3. van Kasteren YM, Shoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Human Reprod Update* 1999; 5: 483–92.
4. Ulrich U, Haverkamp F, Wolf AS. Gonadendysgenese: Klinik, Diagnostik und Therapie. *Gynäkologe* 1998; 31: 645–58.
5. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604–6.
6. Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982; 37: 35–41.
7. Kreiner D, Driesch K, Navot D, Scott R, Rosenwaks Z. Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 926–8.
8. O'Herlihy C, Pepperell RJ, Evans JH. The significance of FSH elevation in young women with disorders of ovulation. *Br Med J* 1980; 281: 1447–50.
9. McDonough PG, Byrd JR, Tho PT, Mahesh VB. Phenotypic and cytogenetic findings in eighty-two patients with ovarian failure – changing trends. *Fertil Steril* 1977; 28: 638–41.
10. Mattison DR, Evans MI, Schwimmer WB, White BJ, Jensen B, Schulman JD. Familial premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 1984; 36: 1341–8.
11. Conway GS, Hettiarachchi S, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutations in familial premature ovarian failure. *Lancet* 1995; 346: 309–10.
12. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, White BJ. Molecular and cytogenetic studies of an X-autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994; 52: 19–26.
13. Prueitt RL, Ross JL, Zinn AR. Physical mapping of nine Xq translocation breakpoints and identification of XPNPEP2 as a premature ovarian failure candidate gene. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 89: 44–50.
14. Ulrich U, Keckstein J, Buck G. Removal of gonads in Y-chromosome-bearing gonadal dysgenesis and in androgen insensitivity syndrome by laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1996; 10: 422–5.
15. Allanson JE, Hall JG. Obstetric and gynecologic problems in women with chondrodystrophies. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 74–8.
16. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 802–18.
17. Yanase T, Sanders D, Shibata A, Matsui N, Simpson ER, Waterman MR. Combined 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency due to a 7-basepair duplication in the N-terminal region of the cytochrome P45017 alpha (CYP17) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1325–9.
18. Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta O, de la Chapelle A. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3722–6.
19. Gleicher N, Pratt D, Dudkiewicz A. What do we really know about autoantibody abnormalities and reproductive failure: a critical review. *Autoimmunity* 1993; 16: 115–40.
20. Smith S, Hosid S. Premature ovarian failure associated with autoantibodies to the zona pellucida. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39: 316–9.
21. Chiauzzi V, Cigorraga S, Escobar ME, Rivalola MA, Charreau EH. Inhibition of follicle-stimulating hormone receptor binding by circulating immunoglobulins. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1221–8.
22. Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR. Autoimmune oophoritis: a histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6: 73–81.
23. Leidenberger F. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1992.
24. Lonsdale RN, Roberts PF, Trowell JE. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology* 1991; 19: 77–81.
25. Samaan NA, deAsis DN, Buzdar AU, Blumenschein GR. Pituitary-ovarian function in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1978; 41: 2084–7.
26. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, Smith TL. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *NCI Monogr* 1986; 1: 105–9.
27. Reyno LM, Levine MN, Skingley P, Arnold A, Abu Zahra H. Chemotherapy induced amenorrhoea in a randomised trial of adjuvant chemotherapy duration in breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 1: 21–3.
28. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term

follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981; 71: 552–6.

29. Specht L, Hansen MM, Geisler C. Ovarian function in young women in long-term remission after treatment for Hodgkin's disease stage I or II. *Scand J Haematol* 1984; 32: 265–70.

30. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 813–8.

31. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, Jaffe N, Li FP. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 62–6.

32. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987; 47: 94–100.

33. Watson NR, Studd JW, Garnett T, Savvas M, Milligan P. Bone loss after hysterectomy with ovarian conservation. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 72–7.

34. Ravn P, Lind C, Nilas L. Lack of influence of simple premenopausal hysterectomy on bone mass and bone metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 891–5.

35. Westhoff C, Davis A. Tubal sterilization: focus on the U.S. experience. *Fertil Steril* 2000; 73: 913–22.

36. Christiansen C. The different routes of administration and the effect of hormone replacement therapy on osteoporosis. *Fertil Steril* 1994; 62 (6 Suppl 2): 152S–156S.

37. Notelovitz M. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Fertil Steril* 1993; 59: 707–25.

38. Ulrich U, Pfeifer T, Buck G, Lauritzen C. Osteopenia in primary and secondary amenorrhea. *Horm Metab Res* 1995; 27: 432–5.

39. Cann CE, Martin MC, Genant HK, Jaffe RB. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 1984; 251: 626–9.

40. Fahy UM, Cahill DJ, Wardle PG, Hull MG. Osteoporotic fractures in young amenorrheic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 417–9.

41. Compston JE, Yamaguchi K, Croucher PJ, Garrahan NJ, Lindsay PC, Shaw RW. The effects of gonadotrophin-releasing hormone agonists on iliac crest cancellous bone structure in women with endometriosis. *Bone* 1995; 16: 261–7.

42. DeCherney AH, Dawood Y, Chesnut CH III. Endometriosis therapy: What impact on bone mass? *Contemp Obstet Gynecol* 1993; 38: 62–74.

43. Gulekli B, Davies MC, Jacobs HS. Effect of treatment on established osteoporosis in young

women with amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 275–81.

44. Studd J, Savvas M, Watson N, Garnett T, Fogelman I, Cooper D. The relationship between plasma estradiol and the increase in bone density in postmenopausal women after treatment with subcutaneous hormone implants. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1474–9.

45. Studd JW, Holland EF, Leather AT, Smith RN. The dose-response of percutaneous oestradiol implants on the skeletons of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 787–91.

46. Ulrich U, Pfeifer T, Lauritzen C. Rapid increase in lumbar spine bone density in osteopenic women by high-dose intramuscular estrogen-progestogen injections. A preliminary report. *Horm Metab Res* 1994; 26: 428–31.

47. Herrington D. Role of estrogens, selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens in cardiovascular protection. *Can J Cardiol* 2000; 16 (Suppl E): 5E–9E.

48. Peterson LR. Estrogen replacement therapy and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 223–31.

49. Gerhardt U, Hillebrand U, Mehrens T, Hohage H. Impact of estradiol blood concentrations on skin capillary Laser Doppler flow in premenopausal women. *Int J Cardiol* 2000; 75: 59–64.

50. Selzman CH, Gaynor JS, Turner AS, Whitehill TA, Horwitz LD, Harken AH. Estrogen replacement inhibits intimal hyperplasia and the accumulation and effects of transforming growth factor beta1. *J Surg Res* 1998; 80: 380–5.

51. Hänggi W, Casez J-P, Birkhäuser M, Lippuner K, Jäger P. Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: Limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel. *Osteoporosis Int* 1993; 4: 99–103.

52. Bisphosphonate in der Onkologie: Expertenworkshop. Potsdam, 15.–17. Februar 2001.

53. Owens S, Roberts WS, Fiorica JV, Hoffman MS, LaPolla JP, Cavanagh D. Ovarian management at the time of radical hysterectomy for cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 349–51.

54. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785–91.

55. Die IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Bastert G. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357–63.

56. Bachmann GA. Nonhormonal alternatives for the management of early menopause in

younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 161–7.

57. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa II. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 10–7.

58. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowski RT, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378–91.

59. Fritsch M, Jordan VC. Long-term tamoxifen therapy for the treatment of breast cancer. *Cancer Control* 1994; 1: 356–66.

60. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, Shmuel Z, Golan D, Makler A, Brandes JM. Premature ovarian failure—the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril* 1993; 59: 750–5.

61. Laml T, Huber JC, Albrecht AE, Sintenis WA, Hartmann BW. Unexpected pregnancy during hormone-replacement therapy in a woman with elevated follicle-stimulating hormone levels and amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 89–92.

62. Pados G, Camus M, Van Waesberghe L, Liebaers I, Van Steirteghem A, Devroey P. Oocyte and embryo donation: evaluation of 412 consecutive trials. *Hum Reprod* 1992; 7: 1111–7.

63. Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A, Caliani I, Taborelli M, Tibiletti MG, Dalpra L, Crosignani PG. Premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161: 53–7.

64. Davis SR. Premature ovarian failure. *Maturitas* 1996; 23: 1–8.

65. Falsetti L, Scalchi S, Villani MT, Bugari G. Premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 189–95.

66. Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe JM. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6: 229–39.

67. Laml T, Schulz-Lobmeyr I, Obruca A, Huber JC, Hartmann BW. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292–302.

68. Bondy CA, Nelson LM, Kalantaridou SN. The genetic origins of ovarian failure. *J Womens Health* 1998; 7: 1225–9.

69. Christin-Maitre S, Vasseur C, Portnoi MF, Bouchard P. Genes and premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 75–80.

70. Tibiletti MG, Testa G, Vegetti W, Alagna F, Taborelli M, Dalpra L, Bolis PF, Crosignani PG. The idiopathic forms of premature menopause and early menopause show the same genetic pattern. *Hum Reprod* 1999; 14: 2731–4.

71. Manova K, Bachvarova RF. Expression of c-kit encoded at the W locus of mice in developing embryonic germ cells and presumptive melanoblasts. *Dev Biol* 1991; 146: 312–24.
72. Duncan MK, Lieman J, Chada KK. The germ cell deficient locus maps to mouse chromosome 11A2-3. *Mamm Genome* 1995; 6: 697–9.
73. Davison RM, Fox M, Conway GS. Mapping of the POF1 locus and identification of putative genes for premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 314–8.
74. Devi A, Benn PA. X-chromosome abnormalities in women with premature ovarian failure. *J Reprod Med* 1999; 44: 321–4.
75. Partington MW, Moore DY, Turner GM. Confirmation of early menopause in fragile X carriers. *Am J Med Genet* 1996; 64: 370–2.
76. Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N. Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet* 1999; 36: 767–70.
77. Macpherson J, Murray A, Webb J, Jacobs P. Fragile X syndrome: POF and premutations. *J Med Genet* 1999; 36: 171–2.
78. Healy DL, Bacher J, Hodgen GD. Thymic regulation of primate fetal ovarian-adrenal differentiation. *Biol Reprod* 1985; 32: 1127–33.
79. Guerrero NV, Singh RH, Manatunga A, Berry GT, Steiner RD, Elsas LJ. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. *J Pediatr* 2000; 137: 833–41.
80. Fraser IS, Russell P, Greco S, Robertson DM. Resistant ovary syndrome and premature ovarian failure in young women with galactosaemia. *Clin Reprod Fertil* 1986; 4: 133–8.
81. Rabinovici J, Blankstein J, Goldman B, Rudak E, Dor Y, Pariente C, Geier A, Lunenfeld B, Mashiach S. In vitro fertilization and primary embryonic cleavage are possible in 17 alpha-hydroxylase deficiency despite extremely low intrafollicular 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 693–7.
82. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689–98.
83. Shelling AN, Burton KA, Chand AL, van Ee CC, France JT, Farquhar CM, Milsom SR, Love DR, Gersak K, Aittomaki K, Winship IM. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2000; 15: 2644–9.
84. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnour AB, Vu KV, van Lingen BL, Gray MR, McDonough PG, Reindollar RH, Jameson JL. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 1997; 337: 607–11.
85. Conway GS, Conway E, Walker C, Hoppner W, Gromoll J, Simoni M. Mutation screening and isoform prevalence of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syn-



Priv.-Doz. Dr. med. Uwe Ulrich

Geboren 1962. Studium der Medizin an den Universitäten Greifswald und Rostock. Promotion 1988. Facharztausbildung an der Universitäts-Frauenklinik Ulm/Donau. 1994 Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe. 1994–1996 Fellow am Department of Obstetrics and Gynecology, University of Washington, Seattle, Washington. 1998 Habilitation und Erteilung der venia legendi für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universität Bonn. Seit 1997 Oberarzt, seit 2001 Leitender Oberarzt und kommissarischer Leiter der Universitäts-Frauenklinik Bonn.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: gynäkologische Aspekte des Knochenstoffwechsels (Osteoporose, Knochenmetastasen), technische Fragen der laparoskopischen Chirurgie, Endometriose, Geschichte der Frauenheilkunde und Chirurgie; zu diesen Themen über 50 wissenschaftliche Publikationen und zahlreiche Vorträge. **Klinische Schwerpunkte:** abdominale gynäkologische Tumorchirurgie, Therapie der Endometriose, laparoskopische Chirurgie.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Uwe Ulrich
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Abteilung für Frauenheilkunde und Gynäkologische Onkologie, Universitätsklinikum Bonn
D-53105 Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, E-Mail: UweUlrich@AOL.com

- drome and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 97–9.
86. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJ, Rapaport R, Mendonca BB, Bloise W, Castro M, Tsigos C, Chrousos GP. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1996; 334: 507–12.
87. Wolfsdorf JI, Rosenfield RL, Fang VS, Kobayashi R, Razdan AK, Kim MH. Partial gonadotrophin-resistance in pseudohypoparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 88: 321–8.
88. Yan G, Schoenfeld D, Penney C, Hurxthal K, Taylor AE, Faustman D. Identification of premature ovarian failure patients with underlying autoimmunity. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9: 275–87.
89. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18: 107–34.
90. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, Caretto A. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 35–43.
91. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16: 115–22.
92. Moncayo HE, Moncayo R. Perspectives on ovarian dysfunction and autoimmunity. *Horm Metab Res* 1995; 27: 544–6.
93. Rabinow SL, Ravnkar VA, Dib SA, George KL, Dluhy RG. Premature menopause: monoclonal antibody defined T lymphocyte abnormalities and antiovarian antibodies. *Fertil Steril* 1989; 51: 450–4.
94. McNatty KP, Short RV, Barnes EW, Irvine WJ. The cytotoxic effect of serum from patients with Addison's disease and autoimmune ovarian failure on human granulosa cells in culture. *Clin Exp Immunol* 1975; 22: 378–84.
95. van Weissenbruch MM, Hoek A, van Vliet-Bleeker I, Schoemaker J, Drexhage H. Evidence for existence of immunoglobulins that block ovarian granulosa cell growth in vitro. A putative role in resistant ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 360–7.
96. Winqvist O, Gebre-Medhin G, Gustafsson J, Ritzen EM, Lundkvist O, Karlsson FA, Kampe O. Identification of the main gonadal autoantigens in patients with adrenal insufficiency and associated ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1717–23.
97. Bannatyne P, Russell P, Shearman RP. Autoimmune oophoritis: a clinicopathologic assessment of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 191–207.
98. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990; 53: 804–10.
99. Reichman BS, Green KB. Breast cancer in young women: effect of chemotherapy on ovarian function, fertility, and birth defects. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 125–9.
100. Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989; 62: 995–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung