

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



DFP/CME: Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz - ein Update. Teil 2: Hyperprolaktinämische und primäre Ovarialinsuffizienz

Mattle V, Wildt L

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2010; 7 (2), 106-112

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz – ein Update

Teil 2: Hyperprolaktinämische und primäre Ovarialinsuffizienz

V. Mattle, L. Wildt

Die hyperprolaktinämische und primäre Ovarialinsuffizienz kommen bezogen auf die Häufigkeit der 4 verschiedenen Ovarialinsuffizienzen nach der hyperandrogenämischen und hypothalamischen Ovarialfunktionsstörung an 3. bzw. 4. Stelle zu liegen. Es gibt eine Reihe von Ursachen, wie genetische Störungen, Tumore, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Virusinfektionen, Noxen oder auch Enzymdefekte, die diese beiden endokrinen Funktionsstörungen bedingen können. Die zugrundeliegende Pathogenese, Ätiologie, Diagnostik, Klinik und Therapie werden ausführlich in diesem Beitrag dargestellt.

Schlüsselwörter: Prolaktin, Adenom, Galaktorrhö, Dopaminagonisten, Primäre Ovarialinsuffizienz, Gonadotropine, Hitzewallungen

Etiology, Diagnostics and Therapy of Ovarian Insufficiency – Update. Part 2: Hyperprolactinaemic and Primary Ovarian Failure. Hyperprolactinaemic and primary ovarian failure are rare conditions in contrast to hyperandrogenic and hypothalamic ovarian failure. Genetic or thyroid disorders, tumours, viral infections or enzyme defects can lead to these endocrine disorders. The underlying etiology, pathogenesis, diagnostic and therapeutic procedures are presented in the following article. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2010; 7 (2): 106–12.**

Key words: prolactin, adenoma, galactorrhea, dopaminagonists, primary ovarian failure, gonadotropins, hot flushes

■ Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz

Eine Hyperprolaktinämie kann bei ca. 20 % der Patientinnen mit einer Ovarialinsuffizienz nachgewiesen werden.

Ätiologie und Pathogenese

Prolaktin steht im Gegensatz zu allen anderen Hypophysenhormonen primär unter inhibitorischer Kontrolle durch den Hypothalamus. Die Hemmung der Prolaktinsekretion durch den Hypothalamus wird durch das in das hypothalamo-hypophysäre Portalgefäßsystem abgegebene Dopamin vermittelt.

Stimuliert wird die Prolaktinfreisetzung durch sensorische Impulse z. B. von der Brust, durch Östrogene, TRH und unter bestimmten Umständen auch durch GnRH und andere Releasingfaktoren.

Erhöhte Prolaktinspiegel führen über einen Angriff am Hypothalamus zur Hemmung der pulsilen GnRH-Sekretion und damit zur Ovarialfunktionsstörung.

Unter der funktionellen Hyperprolaktinämie wird eine Prolaktinerhöhung verstanden, für die sich keine physiologische, pathoanatomische oder auf Phar-

maka beruhende Ursache nachweisen lässt. Meist liegen die Prolaktinkonzentrationen im Bereich unter 100 ng/ml. Als Ursachen werden Frühstadien von Hypophysenadenomen, die sich mit den zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren (noch) nicht nachweisen lassen, Anomalien der Blutversorgung des Hypophysenvorderlappens oder eine verminderte Freisetzung von Dopamin aus dem Hypothalamus diskutiert.

Zu 50 % ist die Hyperprolaktinämie auf ein Adenom des Hypophysenvorderlappens zurückzuführen. Mit den modernen bildgebenden Verfahren sind Hypophysentumore ab einem Durchmesser von 2–3 mm nachzuweisen. Übereinkunftsgemäß und entsprechend ihrem biologischen Verhalten werden Tumore bis zu einem Durchmesser von 1 cm als Mikroadenome, größere Tumore als Makroadenome bezeichnet. Der Prolaktinspiegel im Plasma korreliert mit der Größe des Adenoms.

Eine Ausnahme stellt die Begleithyperprolaktinämie bei Tumoren, die selbst kein Prolaktin produzieren, jedoch durch Kompression des Hypophysenstiels zu Störungen der Versorgung mit dopaminreichem Blut aus dem Portalgefäßsystem führen, dar [1].

Bestimmte Pharmaka mit psychotroper Wirkung, Medikamente zur Hypertoniebehandlung oder zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen und Antihistaminika führen zur Stimulation der Prolaktinsekretion. Bei Erhebung der Anamnese ist deshalb gezielt nach der Einnahme solcher Medikamente mit dopaminerger Wirkungskomponente zu fragen.

Wichtig ist auch der Ausschluss von Schilddrüsenfunktionsstörungen, vor allem einer Hypothyreose. Häufig ist ein meist leichter Anstieg der Prolaktinkonzentrationen das erste Symptom einer Schilddrüsenunterfunktion.

Sehr seltene Ursachen einer Hyperprolaktinämie stellen chronische Leber- oder Niereninsuffizienz, Traumen der Thoraxwand einschließlich Herpes zoster oder eine Akromegalie dar.

Tabelle 1 stellt die Ursachen einer Hyperprolaktinämie zusammenfassend dar.

Klinik

Ovarialinsuffizienz und Galaktorrhö stellen die Leitsymptome der Hyperprolaktinämie bei der Frau dar.

Eine spontane oder provozierte Galaktorrhö kann bei bis zu 80 % der Frauen

Eingegangen: 17.03.2009; akzeptiert nach Revision: 15.10.2009.

Aus der Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Department für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Verena Mattle, Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: verena.mattle@i-med.ac.at

Tabelle 1: Ursachen der Hyperprolaktinämie.**Hypothalamische Prolaktinstimulation**

Primäre Hypothyreose

MedikamenteAntipsychotika
Antiemetika
Antihypertensiva**Neurologische und physiologische Ursachen**Stillen
Schwangerschaft
Thoraxwandverletzung**Erhöhte Prolaktinproduktion**Hypophysentumore
Polyzystisches Ovarsyndrom**Reduzierte Prolaktinelemination**

Nieren- und Leberinsuffizienz

Makroprolaktinämie

mit hyperprolaktinämischer Amenorrhö nachgewiesen werden.

Eine Hyperprolaktinämie geht von wenigen Ausnahmen abgesehen mit einer Störung der Ovarialfunktion einher. Der Schweregrad der Ovarialfunktionsstörung wird dabei sowohl von der Höhe der Prolaktinspiegel als auch von der Dauer ihrer Erhöhung und der Geschwindigkeit des Anstiegs bestimmt. Wie bei anderen Ursachen der Ovarialinsuffizienz stellt auch die hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz ein pathophysiologisches Kontinuum dar, welches sich von der Corpus luteum-Insuffizienz über den anovulatorischen Zyklus und die Oligomenorrhö bis zur sekundären oder sogar primären Amenorrhö erstreckt.

Vor der Entwicklung hochauflösender bildgebender Verfahren stellte das Auftreten von Sehstörungen, die zeitgleich mit oder einige Zeit nach dem Auftreten von Zyklusstörungen beobachtet wurden, das Erstsymptom einer Hyperprolaktinämie bzw. eines Prolaktinoms oder eines anderen Hypophysentumors dar, weshalb die Diagnose eines Hypophysentumors früher eine Domäne der Ophthalmologen darstellte.

Pathognomonisch ist die bitemporale Hemianopsie, die durch Druck des Tumors bei suprasellärer Ausdehnung auf das Chiasma opticum verursacht wird.

Patientinnen mit Hyperprolaktinämie zeigen nicht selten psychische Veränderungen

in Richtung einer depressiven Verstimmung oder Antriebsminderung sowie Störungen der sexuellen Appetenz [2].

Diagnostik

Die Anamnese, vor allem die Medikamentenanamnese, und der klinische Befund stellen wesentliche Teile der Diagnostik dar.

Die Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgt durch die Bestimmung von Prolaktin im Serum. Die obere Grenze des Normbereichs von Prolaktin in der frühen Follikelphase des Zyklus liegt bei 25 ng/ml. Werden Konzentrationen von mehr als 25 ng/ml gemessen und bei Kontrolle bestätigt, liegt eine Hyperprolaktinämie vor.

Normalerweise zirkuliert Prolaktin vorwiegend als Monomer im Plasma. Differenzialdiagnostische Probleme können sich bei Patientinnen ergeben, bei denen trotz fehlendem klinischem Hinweis auf eine Hyperprolaktinämie deutlich erhöhte Prolaktinspiegel nachgewiesen werden. Dies ist in ca. 30 % der mit Immunoassay nachgewiesenen Hyperprolaktinämien der Fall. Hier ergibt die chromatographische Trennung oder – methodisch einfacher – die Fällung mit Polyethylenglykol (PEG) häufig einen erhöhten Anteil von höhermolekularem Makroprolaktin, das auch als Big-big-Prolaktin bezeichnet wird. Die meist fehlenden klinischen Symptome einer Hyperprolaktinämie werden auf die geringe biologische Aktivität des Makroprolaktins zurückgeführt. Beim Makroprolaktin handelt es sich überwiegend um IgG-Prolaktin-Komplexe.

Makroprolaktin wird von den auf dem Markt befindlichen Immunoassays in unterschiedlichem Ausmaß erkannt. Daher muss jedes Hormonlabor wissen, ob der eingesetzte Prolaktin-Assay ausschließlich monomeres Prolaktin misst oder ob und in welchem Umfang eine Kreuzreaktion mit Makroprolaktin besteht [3–5].

Differenzialdiagnostisch wichtig und erforderlich ist die Abgrenzung der primären Hyperprolaktinämie von der Begleithyperprolaktinämie bei Hyperandrogenämie. Zusätzlich differenzialdiagnostische Probleme ergeben sich aus der Tatsache, dass bei Hyperprolaktinämie häufig erhöhte Werte von DHEA und

DHEAS gemessen werden können. Dies wird durch eine direkte stimulierende Wirkung von Prolaktin auf die adrenale Steroidbiosynthese erklärt.

Nach Sicherung der Diagnose einer Hyperprolaktinämie stellt sich die Frage, ob es sich um eine tumorbedingte oder funktionelle Hyperprolaktinämie handelt. Bei Prolaktinwerten > 200 ng/ml ist das Vorliegen eines Tumors wahrscheinlich.

Der sichere Ausschluss eines Tumors ist nur mit bildgebenden Verfahren möglich. Die empfindlichste Methode stellt dabei die Magnetresonanztomographie dar, der auch wegen der fehlenden Strahlenbelastung der Vorzug gegeben werden sollte. Bei Nachweis eines Hypophysentumors sollte eine augenärztliche Untersuchung mit Bestimmung des Gesichtsfeldes veranlasst werden.

Therapie

Sowohl die funktionelle als auch die tumorbedingte Hyperprolaktinämie stellen eine Indikation zur medikamentösen Therapie dar. Für die Behandlung der Hyperprolaktinämie werden Dopaminagonisten wie Bromocriptin, Lisurid, Quinagolid und Cabergolin eingesetzt, die sich in ihrem pharmakologischen Profil deutlich unterscheiden (Tab. 2).

Die Therapie mit Dopaminagonisten wird zu Beginn monatlich kontrolliert bis die Prolaktinspiegel im Normbereich liegen, im Anschluss genügen viertel- bis halbjährliche Kontrollen. Die Therapie muss meist jahrelang fortgeführt werden, bei Mikroprolaktinomen bis zur Menopause, bei Makroprolaktinomen lebenslang [6].

Aufgrund häufiger Nebenwirkungen der Dopaminagonisten wie Übelkeit, Erbrechen oder orthostatische Beschwerden mit Schwindel, sollte die Therapie einschleichend begonnen werden und die Einnahme mit der Nahrungsaufnahme erfolgen. Es wird empfohlen, die erste Tablette abends einzunehmen. Unter Quinagolid sind die oben genannten Nebenwirkungen geringer ausgeprägt, weil Quinagolid im Gegensatz zu den anderen Dopaminagonisten kein Mutterkornderivat darstellt.

Seit 2004 gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Herzklappenveränderungen unter Therapie mit Cabergolin und

Tabelle 2: Für die medikamentöse Therapie der Hyperprolaktinämie stehen 4 verschiedene Dopaminagonisten zur Verfügung, die sich unter anderem in der Rezeptorspezifität unterscheiden.

Substanz	Chemie	D1-Rezeptor	D2-Rezeptor	5-HAT-2B Rezeptor
Bromocriptin	Ergotderivat	Agonist/Antagonist	Agonist	Agonist
Lisurid	Ergotderivat		Agonist	Antagonist
Cabergolin	Ergotderivat	(Agonist)	Agonist	Agonist
Quinagolid	Kein Ergotderivat		Agonist	–

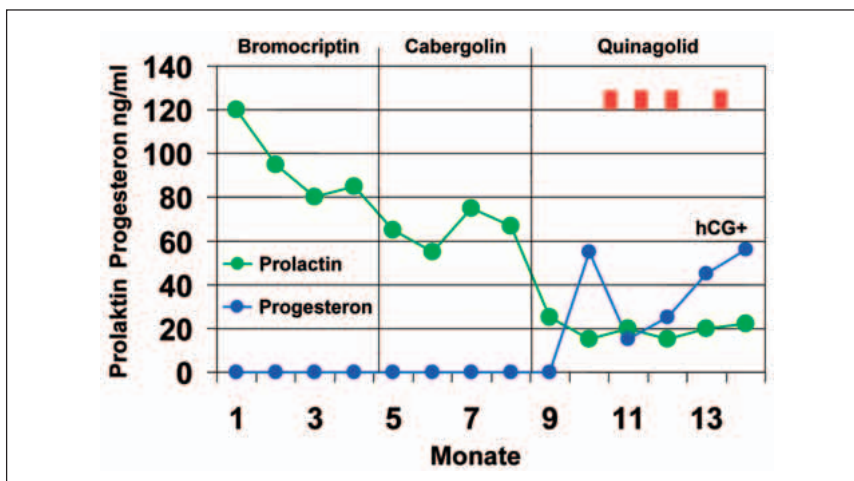


Abbildung 1: 28-jährige Patientin mit Hyperprolaktinämischer Ovarialinsuffizienz mit Amenorrhö seit 5 Jahren. Sowohl unter Bromocriptin als auch unter Cabergolin kommt es zwar zu einem leichten Abfall der Prolaktinserumkonzentrationen, allerdings nicht in den Normalbereich. Erst unter Quinagolid fallen die Prolaktinkonzentrationen in den Normalbereich ab und es kommt zu einem Progesteronanstieg als Zeichen einer stattgefundenen Ovulation. Im Anschluss wird die Patientin schwanger.

Pergolid. Ursprünglich wurde ein erhöhtes Risiko insbesondere bei Dosierungen von mehr als 3 mg Cabergolin pro Tag und einer Therapiedauer über 6 Monate beschrieben, was vor allem bei Patienten mit Morbus Parkinson von Bedeutung ist. Neuere Arbeiten haben jedoch gezeigt, dass dieses Risiko auch bei Dosierungen, die zur Behandlung der Hyperprolaktinämie eingesetzt werden, besteht, sodass regelmäßige Echokardiographien auch vor und während der Cabergolin-Therapie von Hyperprolaktinämien durchgeführt werden sollten [7–12].

Medikamentöse versus neurochirurgische Therapie bei Mikro- und Makroprolaktinom stellten lange Zeit den Gegenstand intensiver Diskussionen dar. Heute besteht weitgehend Konsens darüber, dass eine neurochirurgische Behandlung der Hypophysenadenome mit Hyperprolaktinämie nur bei nicht innerhalb von 6 Monaten erfolgreicher medikamentöser Therapie in Betracht gezogen werden soll.

Ziel der medikamentösen Behandlung ist das Absenken der Prolaktinwerte in

den Normbereich und damit die Normalisierung der gestörten Ovarialfunktion. Ist eine Schwangerschaft eingetreten, sollte die medikamentöse Therapie unterbrochen werden, da über die Teratogenität der genannten Substanzen keine ausreichenden Erfahrungen bestehen. Im Einzelfall kann jedoch eine Fortführung mit Bromocriptin bzw. Quinagolid als Off-label-Therapie diskutiert werden. Jede schwangere Prolaktinompatientin muss während der gesamten Schwangerschaft sorgfältig hinsichtlich der Prolaktinwerte, des ophthalmologischen Befundes und des Tumorwachstums mit bildgebenden Verfahren überwacht werden. Dies gilt besonders für Makroadenome, auch unter dem Aspekt eines postpartal auftretenden Sheehan-Syndroms.

Das Bestehen einer Resistenz gegen dopaminerge Substanzen stellt in ca. 11–24 % ein klinisches Problem dar [13]. Abbildung 1 zeigt den Fall einer 28-jährigen Patientin mit hyperprolaktinämischer Ovarialinsuffizienz, die eine Resistenz sowohl auf Bromocriptin als auch auf Cabergolin zeigt. Erst unter Quina-

golid kam es zu einem regelmäßigen Zyklus und zu einer Schwangerschaft.

Bei Hyperprolaktinämie aufgrund der Einnahme von Psychopharmaka ist eine Behandlung mit Dopaminagonisten kontraindiziert, da eine Antagonisierung der neuroleptischen oder antidepressiven Wirkung durch die Behandlung mit Dopaminagonisten zu erwarten ist. In diesen Fällen und wenn der Zyklus durch Dopaminagonisten nicht zu normalisieren ist (ca. 5 % aller hyperprolaktinämischen Patientinnen), können durch Einsatz der pulsatilen GnRH-Therapie oder durch Naltrexon normale Zyklen induziert werden [14–19].

Die Frage der Kontrazeption bei funktioneller oder tumorbedingter Hyperprolaktinämie ist in den vergangenen Jahrzehnten intensiv diskutiert worden. Unter der Vorstellung einer Stimulation des Tumorwachstums durch ethinylestradiolhaltige orale Kontrazeptiva wurde zunächst von deren Anwendung abgeraten. Diese Befürchtung hat sich jedoch in der klinischen Erfahrung nicht bestätigt, sodass die kombinierte Behandlung mit Dopaminagonisten und oralen Kontrazeptiva als problemlos angesehen werden kann [20, 21].

■ Primäre Ovarialinsuffizienz

Die primäre Ovarialinsuffizienz ist durch fehlende Follikelreifung und geringe Östrogenproduktion bei erhöhten Gonadotropinkonzentrationen im Serum gekennzeichnet. Die Ursache der Störung liegt im Ovar selbst, welches entweder keine Follikel enthält oder die in ausreichender Zahl vorhandenen Follikel sind resistent gegenüber der Stimulation durch Gonadotropine (Resistent-Ovary-Syndrom oder bestimmte Enzymdefekte) [22]. Das Eintreten einer primären Ovarialinsuffizienz vor dem 40. Lebensjahr wird als Climacterium praecox oder vorzeitige Menopause bezeichnet. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Menopausealter von Mutter und Tochter (Abb. 2).

Diese Form der Ovarialinsuffizienz macht zwischen 5 und 10 % aller Fälle von Ovarialinsuffizienzen aus. Die Altersverteilung der Patientinnen zeigt einen Gipfel zwischen dem 18. und 22. Lebensjahr und einen weiteren Gipfel um das 30. Lebensjahr (Abb. 3).

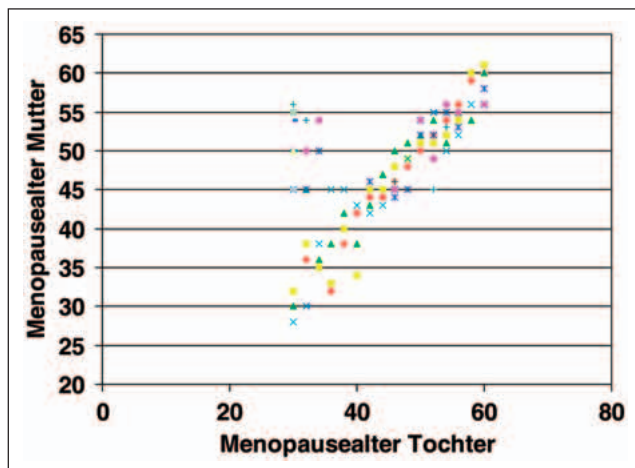


Abbildung 2: Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Menopausealter der Mutter und der Tochter. Die Ausreißer sind durch eine vorzeitige primäre Ovarialinsuffizienz aufgrund von Chemo- oder Radiotherapie bedingt.

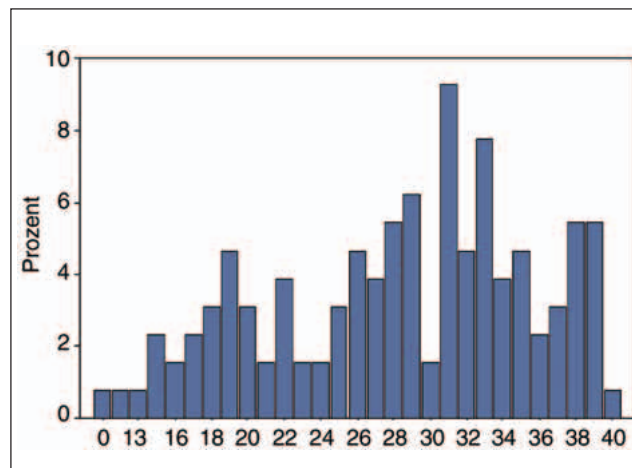


Abbildung 3: Die Altersverteilung der Patientinnen mit primärer Ovarialinsuffizienz zeigt einen Gipfel zwischen dem 18. und 22. Lebensjahr und einen weiteren Gipfel um das 30. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der primären Ovarialinsuffizienz sind heterogen und außerordentlich komplex. Die Differenzialdiagnostik ist aufwendig und kann nur in Zusammenarbeit mit den entsprechenden medizinischen Nachbardisziplinen durchgeführt werden. Im Rahmen dieses Beitrages können zugrundeliegenden Ursachen sowie Diagnostik und Therapie nur cursorisch dargestellt werden.

Gonadendysgenese/chromosomale Störungen

Unter dem Begriff der Gonadendysgenese werden alle Störungen der Anlage und Ausdifferenzierung der Gonaden zusammengefasst. Histologisch sind die Ovarialfollikel vollständig durch Bindegewebe ersetzt. Zu den Gonadendysgenesen zählen das Ullrich-Turner-Syndrom, die Polysomie X, das Swyer-Syndrom und die XX-Gonadendysgenese [23].

Andere genetische Ursachen für eine primäre Ovarialinsuffizienz stellen die Fragile X-Prämutation oder terminale Deletionen am kurzen oder langen Arm des X-Chromosoms dar [24].

Galaktosämie

Die Galaktosämie beruht auf einem Defekt des Enzyms Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase. Eine homozygote Galaktosämie ist in der Mehrzahl der Fälle auch bei guter diätetischer Einstellung mit einer primären Ovarialinsuffizienz verbunden. Hier erfolgt bereits intrauterin eine Schädigung der Ovarien durch

Galaktose, Galactitol und Galaktose-1-Phosphat.

Die Höhe des Risikos für eine primäre Ovarialinsuffizienz bei Galaktosämie ist abhängig von der Art der Mutation des Enzyms Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase [25, 26].

Resistent-Ovary-Syndrom

Dieses Syndrom ist durch hohe LH- und FSH-Spiegel im Serum und Urin bei einer normalen oder vermehrten Zahl von Primordialfollikeln in der Ovarialbiopsie gekennzeichnet. Die der Gonadotropinresistenz zugrundeliegenden Mechanismen sind nur unvollständig bekannt, Mutationen des FSH-Rezeptors werden diskutiert [27].

Enzymdefekte

Bei Vorliegen eines Defektes der 17-alpha-Hydroxylase ist die Biosynthese der Androgene und damit der aromatisierbaren Präkursoren der Östrogene blockiert. Dies führt zu einer Resistenz der Follikel gegenüber Gonadotropinen. Diese Patientinnen weisen erhöhte LH-, FSH- und Progesteron-Spiegel auf, während die Östrogen- und Testosteronspiegel unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Die Histologie zeigt zahlreiche Primordialfollikel in den Ovarien. Enzymdefekte der 17-20-Lyase oder Desmolase können ebenfalls zu einer primären Ovarialinsuffizienz mit zahlreichen Primordialfollikeln im Ovar führen [28, 29].

Autoimmunerkrankungen

Das Polyglanduläre Autoimmunsyndrom Typ 1, Typ 2 und Typ 3 sind selte-

ne Erkrankungen, die mit einer primären Ovarialinsuffizienz einhergehen [30].

Infektionen

Bestimmte Virusinfektionen wie Mumps oder Röteln können durch eine Oophoritis zu einer Schädigung der Ovarien mit der Entwicklung einer primären Ovarialinsuffizienz führen. In Anbetracht der hohen Durchseuchung der Bevölkerung scheint jedoch das Risiko einer ovariiellen Schädigung nicht besonders hoch zu sein.

Noxen

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die bei der Verbrennung von Erdölprodukten entstehen oder auch im Zigarettenrauch enthalten sind, können zu einer Schädigung des Ovars mit Entwicklung einer primären Ovarialinsuffizienz bzw. einer vorzeitigen Menopause führen. Während die Wirkung dieser Substanzen bei der unter normalen Umständen aufgenommenen Menge zwar zu einer statistisch signifikanten, biologisch aber wahrscheinlich nicht relevanten Verkürzung der reproduktiven Lebensphase führen, wurde für organische Lösungsmittel (2-Bromopan) das Auftreten einer akuten primären Ovarialinsuffizienz beschrieben. Auf einer direkten Schädigung der Ovarien beruht auch die durch eine Chemo- oder Radiotherapie induzierte Primäre Ovarialinsuffizienz [31–33].

Idiopathisch

Auch bei sorgfältigster Diagnostik bleibt eine Gruppe von Patientinnen übrig, bei der sich keine der oben genannten Ursa-

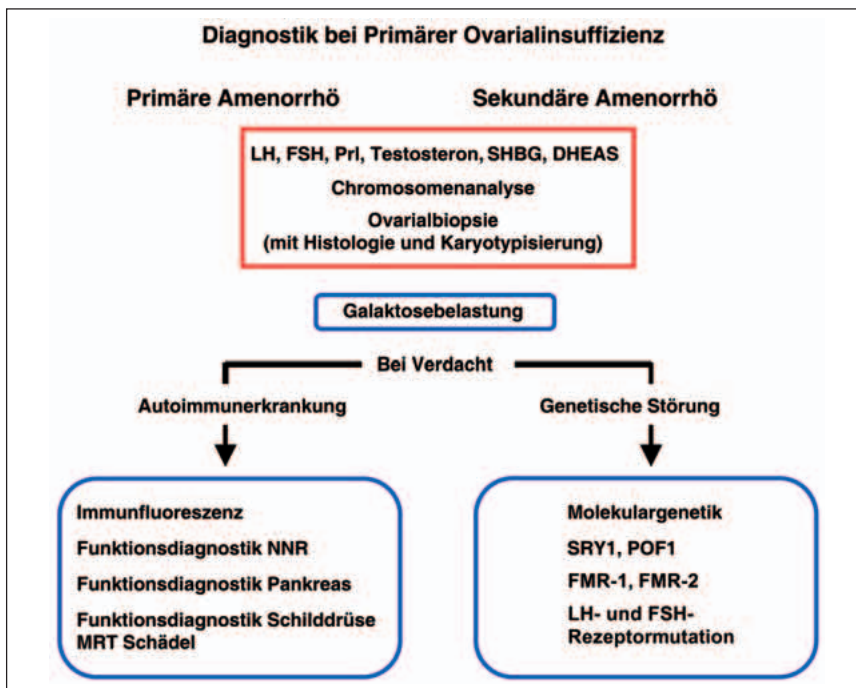


Abbildung 4: Diagnostisches Vorgehen im Falle einer primären Ovarialinsuffizienz. Spezifische Ursachen sind sehr unterschiedlich und für sich genommen insgesamt selten. Die schrittweise Abklärung nach dem oben gezeigten Algorithmus stellt ein zielgerichtetes Vorgehen dar und vermeidet unnötige Diagnostik.

chen einer primären Ovarialinsuffizienz nachweisen lässt.

Klinik

Leitsymptome sind aufgrund des Östrogenmangels Hitzewallungen und andere klimakterische Ausfallerscheinungen. Hitzewallungen treten allerdings nur dann auf, wenn die Patientinnen einmal eine normale Ovarialfunktion zeigten oder mit Östrogenen behandelt wurden. Ohne vorangegangene Östrogenexposition treten Hitzewallungen nicht auf. Die sonstige klinische Symptomatik wird durch die Ätiologie der Ovarialinsuffizienz bestimmt [34].

Diagnostik

Die Diagnose einer primären Ovarialinsuffizienz wird gestellt, wenn die Gonadotropinkonzentrationen im Serum bei mehreren Messungen erhöht und die klinischen Zeichen einer Ovarialinsuffizienz wie Oligomenorrhö und Amenorrhö nachzuweisen sind, bzw. wenn die AMH- und Inhibin-B-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze liegen.

Die Postmenopause stellt eine physiologische Form der primären Ovarialinsuffizienz dar.

Differenzialdiagnostisch wichtig ist der Ausschluss von heterophilen Human-

Anti-Mouse-, Human-Anti-Rabbit-, Human-Anti-Goat- und Antikörpern gegen Gamma-Globuline anderer Spezies, die im verwendeten Assay eingesetzt werden. Vor allem nach Durchführung von Frischzellenbehandlungen, aber auch nach Impfungen scheint es nicht selten zum Auftreten solcher Antikörper zu kommen, die dann das Vorliegen exzessiv hoher Hormonkonzentrationen vortäuschen.

Wichtig ist auch der Ausschluss von seltenen gonadotropinproduzierenden Hypophysenadenomen, die mit hohen LH- und FSH-Spiegeln sowie Oligo-Amenorrhö einhergehen können.

Wenn die primäre Ovarialinsuffizienz durch den Nachweis erhöhter FSH-Konzentrationen bei Patientinnen vor Vollendung des 35. Lebensjahres gesichert ist, muss die Abklärung ihrer Ätiologie erfolgen, da sich aus den Ergebnissen der Untersuchungen unter Umständen weitreichende Konsequenzen ergeben.

Zu den diagnostischen Maßnahmen gehört in diesem Zusammenhang die Karyotypisierung, die diagnostische Laparoskopie mit Ovarialbiopsie und histologischer- und Chromosomenanalyse der Biopsate.

Mithilfe der Laparoskopie kann das innere Genitale überprüft, Tumore bei dysgenetischen Ovarien können ausgeschlossen werden.

Die histologische Untersuchung der Biopsate zeigt, ob Primordialfollikel vorhanden sind und ob bei Verdacht auf ein polyglanduläres Autoimmunsyndrom chronisch lymphozytäre Infiltrate oder Autoantikörper nachweisbar sind.

Zum Ausschluss eines polyglandulären Autoimmunsyndroms oder eines Enzymdefektes sind vor allem bei entsprechendem klinischen Verdacht Funktionsuntersuchungen der Nebenniere, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse und des Pankreas durchzuführen [35]. Die primäre Ovarialinsuffizienz kann das Initialsymptom eines polyglandulären Autoimmunsyndroms darstellen. Abbildung 4 fasst das diagnostische Vorgehen bei primärer Ovarialinsuffizienz zusammen.

Therapie

Bei Patientinnen ohne Kinderwunsch oder mit abgeschlossener Familienplanung kann nach Ausschluss behandlungsbedürftiger Kollateralerkrankungen die Therapie wie in der Postmenopause durch Substitution mit einer Östrogen-Gestagenkombination durchgeführt werden. Ziele der Therapie sind die Freiheit von klimakterischen Ausfallerscheinungen und die Prävention der Osteoporose. Diese Therapie muss mindestens bis zu dem Alter, in dem normalerweise das Klimakterium einsetzt (ca. 50 Jahre) fortgeführt werden.

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch ist ein Therapieversuch nur dann indiziert, wenn in der Ovarialbiopsie Primordialfollikel in ausreichender Zahl nachweisbar sind.

Orale Kontrazeptiva

In einigen Fällen führt die Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen in Form eines Ovulationshemmers zur Wiederherstellung einer normalen zyklischen Ovarialfunktion. Der Wirkungsmechanismus beruht vermutlich auf der Suppression der erhöhten Gonadotropine [36, 37].

Hochdosiertes HMG und FSH

Eine hochdosierte Behandlung mit exogenen Gonadotropinen (bis zu 750 IU HMG oder FSH pro Tag) wird unter der

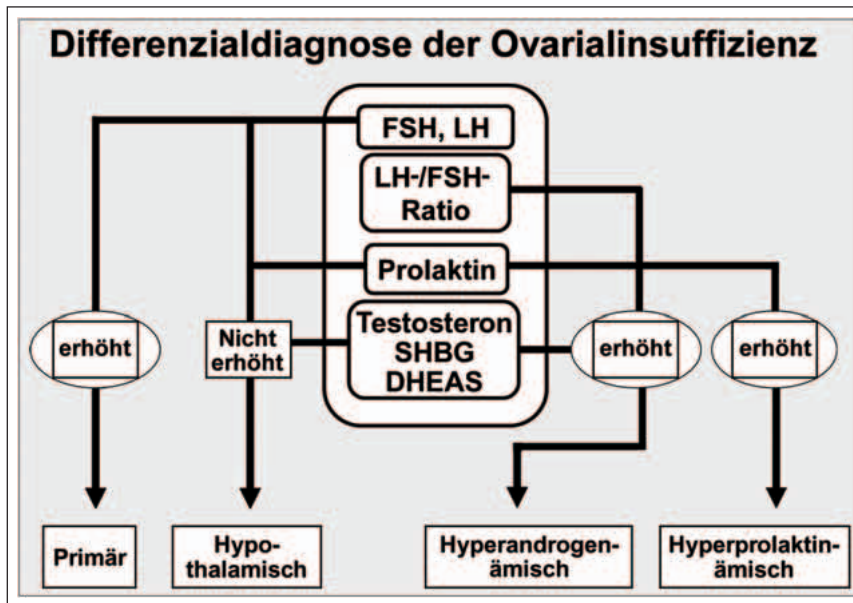


Abbildung 5: Durch Bestimmung von LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, DHEAS und SHBG mit Berechnung des freien Androgenindex kann in mehr als 95 % aller Ovarialinsuffizienzen eine eindeutige Diagnose gestellt werden. Diese Diagnostik wird immer durch die Ultraschalluntersuchung ergänzt, bei Hinweis auf polyzystische Ovarien erfolgt die Bestimmung von Insulin und Glukose und ein ACTH-Test zum Ausschluss einer Insulinresistenz und eines heterozygoten AGS.

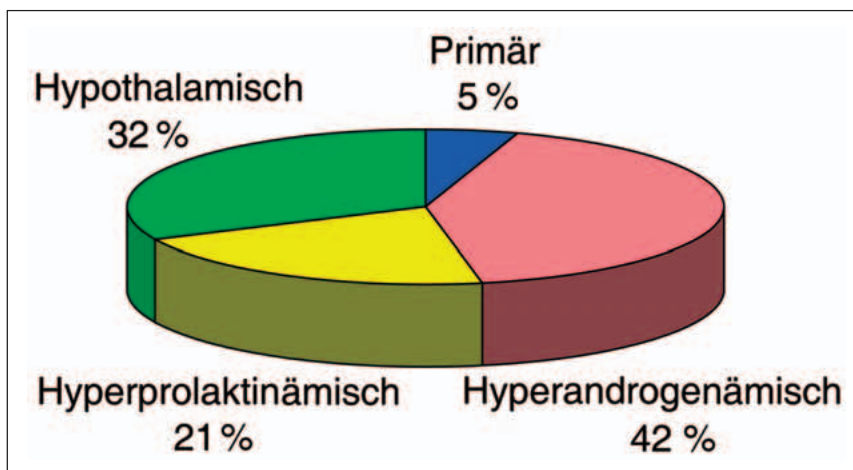


Abbildung 6: Häufigkeit der verschiedenen Ursachen der Ovarialinsuffizienz. Untersucht wurden 2000 Patientinnen an den Unikliniken Bonn, Erlangen und Innsbruck, die sich mit Zyklusstörungen (Oligo-Amenorrhö) vorstellten und nach den im Text dargestellten Kriterien untersucht wurden.

Vorstellung durchgeführt, dass durch Erhöhung der Konzentrationen eine Resistenz gegenüber der gonadotropen Stimulation durchbrochen wird.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Wird die Entwicklung einer primären Ovarialinsuffizienz vor dem vollständigen Verlust aller Primordialfollikel erkannt, stellt die Kryokonservierung von Ovarialgewebe eine mögliche fertilitäts-erhaltende Option dar. Entscheidend für diese Methode ist jedoch die frühzeitige Identifikation gefährdeter Patientinnen.

Dies ist vor allem vor Beginn einer Radio- oder Chemotherapie möglich. Von besonderer Bedeutung ist es, Familienangehörige von Patientinnen mit Climacterium praecox zu identifizieren und die therapeutischen Möglichkeiten rechtzeitig anzusprechen [38].

Embryonen- oder Eizellspende

Sehr gute Chancen auf Erzielung einer Schwangerschaft haben die Embryonen-, oder Eizellspende mittels In-vitro-Fertilisation und Embryotransfer nach entsprechender Vorbehandlung mit Östrogenen und Gestagenen [39].

Tabelle 3: Basale Laboruntersuchungen bei Ovarialinsuffizienz

Hyperandrogenämisch

LH, FSH
LH/FSH-Quotient
Prolaktin
Testosteron
DHEAS
SHBG
Freier Androgen-Index
Nüchtern-Insulin-Glukose
OGTT
ACTH-Test

Hypothalamisch

LH, FSH
Testosteron
DHEAS
Prolaktin
evtl. GnRH-Test

Hyperprolaktinämisch

LH, FSH
Testosteron
Prolaktin
TSH

Primär

LH, FSH
Testosteron
Prolaktin
AMH

Mit dieser Therapie können Schwangerschaftsraten erzielt werden, die nur unwesentlich unter der von Frauen mit intakter Ovarialfunktion liegen.

Zusammenfassender Algorithmus zur Differenzialdiagnostik der Ovarialinsuffizienz

Abbildung 5 und Tabelle 3 stellen das an der Pathophysiologie orientierte diagnostische Vorgehen bei Ovarialinsuffizienz dar.

Es werden prinzipiell folgende 4 Kategorien ovarieller Funktionsstörungen unterschieden: mit hypothalamischer, hyperprolaktinämischer, hyperandrogenämischer und primär ovarieller Pathogenese. Die Häufigkeit der unterschiedlichen Ovarialinsuffizienzen ist in Abbildung 6 dargestellt. Die Vielfalt möglicher Störungen innerhalb der 4 Kategorien kann jeweils als ein Kontinuum pathophysiologisch gleichartiger, nur nach ihrem Schweregrad abgestufter Dysfunktionen zwischen normaler Ova-

rialfunktion einerseits und voll entwickelter Ovarialinsuffizienz mit Amenorrhö andererseits aufgefasst werden. Zu den endokrinologischen Basisuntersuchungen gehören Bestimmungen der Gonadotropine, des Prolaktins und der Androgene. Beim größten Teil der leichten Funktionsstörungen ist es möglich, mit relativ einfachen diagnostischen und therapeutischen Verfahren auszukommen. Bestimmte schwere Formen der ovariellen Dysfunktion erfordern eingehende diagnostische Maßnahmen, um eine sinnvolle Therapie einzuleiten. Eine „blinde“ Anwendung von Hormonen und Medikamenten bringt Schaden, aber keinen Nutzen.

■ Relevanz für die Praxis

Eine Hyperprolaktinämie kann bei ca. 20 % der Patientinnen mit einer Ovarialinsuffizienz nachgewiesen werden. Erhöhte Prolaktinspiegel führen über einen Angriff am Hypothalamus zu einer Hemmung der pulsilen GnRH-Freisetzung und damit zur Ovarialfunktionsstörung. Zu 50 % ist die Hyperprolaktinämie auf ein Adenom des Hypophysenvorderlappens zurückzuführen, dies muss durch bildgebende Verfahren ausgeschlossen werden. Die Leitsymptome stellen Ovarialinsuffizienz und Galaktorrhö dar. Für die Behandlung auch der prolaktinombedingten Hyperprolaktinämie werden als Firstline-Therapie vor allem Dopaminagonisten eingesetzt. Nach neueren Daten sollten dazu, vor allem bei längerer Therapie, keine Ergotabkömmlinge verwendet werden.

Die primäre Ovarialinsuffizienz ist durch fehlende Follikelreifung und geringe Östrogenproduktion bei erhöhten Gonadotropinkonzentrationen im Serum gekennzeichnet. Die Ätiologie und Pathogenese sind heterogen und sehr komplex. Leitsymptom sind aufgrund des Östrogenmangels Hitzewallungen und andere klimakterische Ausfallserscheinungen. Die Postmenopause stellt eine physiologische Form der primären Ovarialinsuffizienz dar. Bei Patientinnen ohne Kinderwunsch wird eine Östrogen-Gestagen Therapie durchgeführt, im Falle von Kinderwunsch ist eine Therapie nur dann indiziert, wenn in der Ovariobiopsie Primordialfollikel in ausreichender Zahl vorhanden sind.

Literatur:

- Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 23–32.
- Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44: 1085–90.
- Hinney B, Wuttke W. Hyperprolaktinämie: Stellenwert der Makroprolaktinämie. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 2: 278–80.
- Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, et al. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Endocrine* 2003; 22: 267–73.
- Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 87: 5410–5.
- Ziegert M, Alexander H. Hyperprolaktinämie: Ursachen, Symptome, Therapiemöglichkeiten und Therapienotwendigkeiten. *Der Gynäkologe* 2001; 34: 161–72.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29–38.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39–46.
- Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007; 6: 826–9.
- Devin IK, Lakhani VT, Byrd BF, Blevins LS. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2008; 14: 672–7.
- Kars M, Pereira AM, Bax II, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 363–7.
- Colao A, Galardi M, Di Sarno A, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas clinically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3777–84.
- Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 2003; 6: 19–27.
- Leyendecker G, Struve T, Plotz EJ. Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhoea. *Arch Gynecol* 1980; 229: 177–90.
- Leyendecker G, Wildt L. From physiology to clinics – 20 years of experience with pulsatile GnRH. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65 (Suppl.) 1: S3–S12.
- Wildt L, Sir-Petermann T, Leyendecker G, Waibel-Treber S, Rabenbauer B. Opiate antagonist treatment of ovarian failure. *Hum Reprod* 1993; 8 (Suppl.) 2: 168–74.
- Berg D, Rijok HK, Janicke F, Von Werder K. Treatment of hyperprolactinemic amenorrhea by pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone. *Geburthsh Frauenheilk* 1983; 43: 686–8.
- Bergh T, Skarin G, Nilius SJ, Wide L. Pulsatile GnRH therapy – an alternative successful therapy for ovulation induction in infertile normo- and hyperprolactinemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 440–4.
- Lecomte P, Lecomte C, Lansac J, Gallier J, Sonier CB, Simonetta C. Pregnancy after intravenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone in a hyperprolactinemic woman resistant to treatment with dopamine agonists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 219–21.
- Christin-Maitre S, Delemer B, Toraine P, Young I. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol* 2007; 68: 106–12.
- Testa G, Vegetti W, Motta T, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* 1998; 58: 69–73.
- Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol* 2003; 64: 87–92.
- Sybert PV. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 1227–38.
- Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 97: 189–94.
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B, Jouve P. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 573–84.
- Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 802–18.
- Meduri G, Touraine P, Beau I. Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3491–8.
- Kater CE, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 341–57.
- Pellicer A, Gómez E, Miró F, Bonilla-Musoles FM, Sampaio M. In vitro fertilization as a diagnostic and therapeutic tool in a patient with partial 17,20-desmolase deficiency. *Fertil Steril* 1991; 55: 970–5.
- Tuohy VK, Altuntas CZ. Autoimmunity and premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 366–9.
- Mattle V, Behringer K, Engert A, Wildt L. Female fertility after cytotoxic chemotherapy – protection of ovarian function during chemotherapy of malignant and non malignant diseases. *J Haematol* 2005; 75: 77–82.
- Mattle V, Zervomanolakis I, Hadziomerovic D, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues in chemotherapy. Eine einfache und effektive Therapie bei Chemotherapie? *Gynäkologische Endokrinologie* 2006; 4: 211–4.
- Mattle V, Wildt L. Ovarialprotektion bei Chemotherapie maligner und nicht maligner Erkrankungen. *Der Gynäkologe* 2004; 37 (Suppl 1): 37–40.
- Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 393–402.
- Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 777–9.
- Check JH, Chase JS, Spence M. Pregnancy in premature ovarian failure after therapy with oral contraceptives despite resistance to previous human menopausal gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 114–5.
- Mueller A, Berkholz A, Dittrich R, Wildt L. Spontaneous normalization of ovarian function and pregnancy in a patient with resistant ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 210–3.
- Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 287–96.
- Lydic ML, Liu JH, Thomas MA, Cedars MI, Rebar RW. Success of donor oocyte in vitro fertilization-embryo transfer in recipient with and without premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 98–102.

Lecture Board:

Dr. med. Max Murtinger, Bregenz
Univ.-Doz. Dr. Dietmar Spitzer, Salzburg
Univ.-Prof. Dr. Herbert Zech, Bregenz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR REPRODUKTIONS MEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungsprogramm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.

CME/DFP

Die gegenseitige Anerkennung von Fortbildungspunkten wurde wieder aufgenommen! Teilnehmer aus Deutschland können sich die erworbenen DFP-Punkte aus Österreich 1:1 anrechnen lassen.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter:

<http://www.meindfp.at>



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