

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

WIRTHNER D, DE GRANDI P, GERMOND M
Die prämatüre Menopause

Journal für Menopause 2000; 7 (1) (Ausgabe für Schweiz), 15-20

Journal für Menopause 2000; 7 (1) (Ausgabe für Deutschland)

14-20

Journal für Menopause 2000; 7 (1) (Ausgabe für Österreich)

14-20

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



DIE PRÄMATURE MENOPAUSE

Premature ovarian failure

Summary

The premature ovarian failure (POF) is defined as a amenorrhoea with elevated levels of serum gonadotropins before the age of 40. It occurs in 1 % of women. The aetiology of this disorder is still unknown in the majority of cases. Generally, ovarian failure is an irreversible state but there are examples of spontaneous recovery and fertility in such cases. The initial concern of patients with POF is the need for hormone replacement therapy to relieve symp-

toms of estrogen deficiency, to maintain bone density and to reduce the risk of cardiovascular disease. The psychological aspect is important to consider. Ovum donation is the effective treatment for women with POF who desire a pregnancy and who can accept the idea of donated gametes. Nevertheless this procedure will be not allowed in Switzerland.

Key words: premature ovarian failure, ovarian dysgenesis, ovarian dysfunction, amenorrhoea

rhoe, die mit einem hypergonadotropen Hypogonadismus assoziiert ist (FSH > 40 IE/L). Lange Zeit wurde dieser Zustand als definitiv angesehen. Mehrere Forscher beobachteten hingegen einzelne Ovulationen bei Frauen mit diagnostiziertem Versagen der Ovarialfunktion [3–5].

PHYSIOLOGIE

Die höchste Anzahl von Oozyten wird im 5. Monat des intrauterinen Lebens erreicht und beträgt 7 Millionen Oozyten, die in einem Prophase-Stadium der ersten meiotischen Teilung blockiert bleiben. Bei der Geburt beträgt die Zahl der Primärfollikel nur mehr 1 bis 2 Millionen. In der Pubertät geht diese Zahl bis auf 400.000 zurück. Von diesen 400.000 Follikeln gelangen nur 400 im Laufe des Lebens einer Frau zur Ovulation [6]. Dieser Vorgang eines programmierten Zelltodes wird mit der Apoptose in Verbindung gebracht [7]. Man kennt heute mehrere Substanzen, wie z. B. Gonadotropine, Östrogene, Wachstumsfaktoren, Zytosine und Salpetersäure, die die Oozyten vor diesem programmierten Zelltod schützen können. Andere Faktoren hingegen, wie das TNF-Alpha und die Androgene, beschleunigen diesen Apoptose-Prozess [3].

Die prämatüre Ovarialinsuffizienz ist ein noch wenig bekanntes Syndrom und kann nur in etwa 1/3 der Fälle eindeutig erkannt werden (Tab. 1).

Die pathophysiologischen Mechanismen einer prämatüren Menopause lassen sich nach ih-

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorzeitige Ovarialinsuffizienz (prämatüre Menopause oder Climacterium praecox) ist charakterisiert durch eine vor dem 40. Lebensjahr auftretende, mit einem hypergonadotropen Hypogonadismus assoziierte, sekundäre Amenorrhoe. Sie betrifft ungefähr 1 % aller Frauen. Die Ätiologie ist vielfältig, aber in der Mehrzahl der Fälle ist keine Ursache nachweisbar. Die Diagnose der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz ist jedoch nicht immer definitiv, da sich die Ovarialfunktion bei manchen Frauen vorübergehend wieder normalisieren kann. Die Behandlung beinhaltet eine psychologische Betreuung und das Verschreiben einer Hormonsubstitution. Diese Therapie zielt darauf ab, die Folgen des Östrogenmangels, insbesondere im Bereich des kardiovaskulären Systems und der Knochen, zu

vermeiden. Bei bestehendem Kinderwunsch weist die Oozytenspende den besten Behandlungserfolg auf. Sie ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt in der Schweiz untersagt.

Einleitung

Bei der europäischen Frau tritt die Menopause durchschnittlich im Alter von 50 Jahren ein [1]. Sie ergibt sich aus der quasi kompletten Reduktion des Follikelguts. Tritt diese Menopause bereits im Alter von 40 Jahren ein, spricht man von einer prämatüren Menopause oder genauer gesagt von einer prämatüren Ovarialinsuffizienz (POF), d. h. von einem vorzeitigen Versagen der Ovarialfunktion. Die Häufigkeit wird auf 1 % im Alter von 40 Jahren und auf 0,1 % im Alter von 30 Jahren geschätzt [2]. Das vorzeitige Versagen der Ovarialfunktion ist charakterisiert durch eine Amenor-

Tabelle 1: Klassifizierung der prämaternen Ovarialinsuffizienz (POF)

Dysfunktion der Ovarfollikel	Autoimmune Vorgänge Pathologische Vorgänge im Bereich der Gonadotropin-Rezeptoren Enzymatische Defekte (Cholesterindesmolase, 17 α -Hydroxylase, 17-20-Desmolase) Idiopathische Dysfunktion
Beschleunigter Abbau der Follikel	Anomalien des X-Chromosoms Galaktosämie Virale Faktoren Toxische Faktoren (chemotherapeutische Substanzen, Bestrahlung) Iatrogene Ursachen Idiopathische Ursachen
Seltene Syndrome	Blepharophimose Perrault-Syndrom

ren Ursachen in zwei Kategorien einteilen. Einerseits handelt es sich um eine Dysfunktion der Ovarfollikel, d. h. eine gestörte Tätigkeit der Ovarien, und andererseits um einen beschleunigten Abbau der Follikel.

DYSFUNKTION DER OVARFOLLIKEL

Man spricht von Patientinnen mit Dysfunktion der Ovarfollikel, wenn noch zahlreiche Follikel erhalten sind, die Follikelgenese jedoch unvollständig abläuft.

Autoimmunvorgänge als Ursache

Es ist bekannt, daß Autoantikörper eine entscheidende Rolle bei der Hashimoto-Thyreoditis, bei der Nebenniereninsuffizienz (Addison'sche Erkrankung) und bei einigen Diabetes-Erkrankungen spielen [8]. Viel schwieriger lassen sich antiovarielle Autoantikörper bei Patientinnen diagnostizieren, weil bis heute keine standardisierte Methode existiert, mit der sich diese Autoantikörper nachweisen lassen [9].

Mehrere Argumente sprechen für einen Autoimmunvorgang als Ursache beim vorzeitigen Versagen der Ovarialfunktion:

- Es gibt eine Korrelation zwischen der Nebenniereninsuffizienz und dem vorzeitigen Versagen der Ovarien; sie wird auf 2–10 % geschätzt [10, 11]. Diese Ovarialinsuffizienz kann auch bei bestehender autoimmuner Polyendokrinopathie vom Typ I oder II auftreten. Beim Typ I wird die Häufigkeit einer POF auf 60 % und beim Typ II auf 10 % geschätzt [12].
- Ein weiteres Element, das für eine Ursache im Bereich der Autoimmunvorgänge spricht, ist der Nachweis von Antikörpern im Serum und in Ovarialbiopsien von Patientinnen mit vorzeitigem Versagen der Ovarialfunktion [13]. Bis heute weiß man noch nicht genau, welche Antigene mit diesen Autoantikörpern zusammenhängen. Diese Antikörper richten sich zum Teil in den Ovarien gegen die steroidproduzierenden Zellen. Analog zu den Vorgängen in der Schilddrüse könnten hier Antikörper gegen

die Gonadotropin-Rezeptoren, insbesondere gegen den FSH-Rezeptor, gerichtet sein [14].

- Ein drittes Argument für eine Autoimmunursache liefert das Vorhandensein einer lymphoplasmazytischen Infiltration, die bei Ovarialbiopsien entdeckt wurde. Diese entzündliche Reaktion findet sich in erster Linie in den Follikeln im Entwicklungsstadium [13]. Bei Mäusen, denen die Thymusdrüse an ihrem dritten Lebensstag entfernt worden war und die mit Cyclosporin behandelt wurden, konnten eine Nebenniereninsuffizienz und eine Ovarialinsuffizienz künstlich herbeigeführt werden. Bei einer in diesem Zusammenhang durchgeführten Ovarialbiopsie konnte eine lymphoplasmazytische Ovarialentzündung festgestellt werden [15].

Demzufolge gibt es keine nicht-invasive Untersuchung, mit der man mit Sicherheit eine POF mit Autoimmunphänomenen als Ursache diagnostizieren kann. Es gibt keine randomisierte, prospektive Studie, aufgrund der man eine wirksame Behandlung dieser Patientinnengruppe mit Wiederherstellung der Fruchtbarkeit vorschlagen könnte [16]. Sowohl für die Patientinnen als auch für den Arzt ergibt sich dadurch eine frustrierende Situation. Dennoch darf man nicht darauf vergessen, daß bei etwa 20 % dieser Frauen ein sporadischer bzw. spontaner Eisprung stattfinden kann [17] und daß auch schon mehrere Fälle, in denen eine spontane Schwangerschaft zustande kam, beschrieben wurden [18, 19].

Pathologie der Gonadotropin-Rezeptoren

Die beiden Hormone FSH und LH sind heterodimere Glykoproteine mit zwei Alpha- und Beta-Subeinheiten, die in den Zellen des Hypophysenvorderlappens hergestellt werden. Genetische Anomalien, die sich auf die Synthese der Gonadotropine und deren Rezeptoren auswirken, sind selten. Bis dato wurden nur einige wenige Fälle beschrieben, bei denen solche Krankheiten festgestellt wurden. Die FSH-Rezeptoren befinden sich bei der Frau lediglich auf der Zellmembran der Granulosazellen. Das für den FSH-Rezeptor kodierende Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 2 [20].

In einer Studie an sechs finnischen Familien, in denen mindestens eine Frau mit hypergonadotropem Hypogonadismus unter 20 Jahren vorkam, stellten Aittomäki et al. [21] 1995 anhand von histologischen Untersuchungen der Ovarien fest, daß die Follikel bis zum Primärstadium normal entwickelt waren. Erst kürzlich fanden Beau et al. [22] bei einer 30jährigen Frau mit hypergonadotropem Hypogonadismus zwei Mutationen am Gen des FSH-Rezeptors. Die Ovarien dieser Frau hatten eine normale Größe, und ihre Biopsien zeigten eine Follikelgenese, die bis zum Stadium kleiner antraler Follikel erhalten war. Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß die Entwicklung der Follikel bis zum Stadium der Primärfollikel unabhängig vom FSH verläuft, während dieses Hormon allerdings für die Weiterentwicklung des Follikels in der Spätphase unerlässlich ist.

Enzymatische Defekte

Mehrere Enzymmangelzustände können die Östrogensynthese behindern, wodurch es zu einem späten Eintreten der Pubertät, zu einer primären oder sekundären Amenorrhoe mit einhergehender Erhöhung der Gonadotropine kommt. Enzymatische Defekte, wie jene, die die Cholesterindesmolase, die 17- α -Hydroxylase, die 17-20-Desmolase und die Aromatasen betreffen, sind bekannt dafür, daß sie einen hypergonadotropen Hypogonadismus zur Folge haben [3].

BESCHLEUNIGTER ABBAU DER FOLLIKEL

Galaktosämie

Die Galaktosämie ist eine Krankheit, die auf einen Mangel an Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase, des Enzyms, das die Umwandlung von Galaktose-1-P in Glukose-1-P steuert, zurückzuführen ist. Die dieser Krankheit zugrundeliegenden Mutationen befinden sich am Chromosom 9. Patientinnen, die unter dieser Krankheit leiden, weisen entweder eine primäre Amenorrhoe oder eine POF auf, die in der 2. oder 3. Lebensdekade auftreten [23]. Der genaue Mechanismus, der das Auftreten einer POF erklärt, ist derzeit nicht bekannt.

Toxische Ursachen

Von bestimmten chemo- oder strahlentherapeutischen Behandlungen weiß man, daß sie zu einem vorzeitigen Versagen der Ovarialfunktion führen. Je älter die Frau ist, desto zerstörerischer

wirken sich diese Behandlungen auf die Ovarialfunktion [24] aus.

So wurde z. B. bei Frauen, die jünger als dreißig waren und die während 6–24 Monaten mit Doxorubicin behandelt wurden, keine Amenorrhoe festgestellt, während mit der gleichen Behandlung 33 % der Frauen zwischen 30 und 39 Jahren eine POF entwickelten [25].

Alkylierende Mittel (Stickstoff-Lost, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Busulfan) sind für die Oozyten besonders toxisch [12], im Gegensatz zu Methotrexat, Fluoruracil (5FU), 6-Mercaptopurin oder Vincristin [12]. Perez et al. [26, 27] gelang es, bei mit Doxorubicin behandelten Mäusen nachzuweisen, daß die Atresie der Ovarfollikel (Apoptose) beschleunigt wurde. Dieser Vorgang liefert die Erklärung für das vorzeitige Versagen der Ovarien. Bei einer Strahlentherapie steht die Ovarialinsuffizienz in direktem Zusammenhang mit der verabreichten Strahlendosis, mit dem Alter der Patientin und mit der Größe des bestrahlten Bereichs. Bei $\frac{2}{3}$ der Fälle führt eine Bestrahlung mit 200–250 Rad zu einer POF, während eine Bestrahlung mit 800 Rad oder mehr praktisch in 100 % der Fälle zur POF führt [28]. Allerdings konnte festgestellt werden, daß bei jugendlichen Patientinnen eine Bestrahlung mit fraktionierten Dosen von 1000 Rad nur bei 23 % zu einer Ovarialinsuffizienz führte.

Genetische Ursachen

Beschreibungen zufolge kann eine POF auf eine Veränderung mehrerer Chromosomen zurückzuführen sein. Es gilt als gesi-

chert, daß mehrere auf dem Chromosom X lokalisierte Gene für eine normale Funktion der Ovarien unabdingbar sind. Beim Turner-Syndrom (X0) führt das Fehlen eines Chromosom X fast immer zu einer POF und zu einer primären Amenorrhoe [30]. Anhand von Untersuchungen der Ovarien von X0-Foeten konnte nachgewiesen werden, daß die Anzahl der Follikel im Primärstadium erhalten ist. Hingegen wird ihre Zerstörung stark beschleunigt und somit das rasche Entstehen einer POF [8]. Das Studium mehrerer Fälle mit verändertem X-Chromosom erlaubte die Feststellung, daß der Bereich Xq13–q26 für die Beibehaltung der Ovarialfunktion von erstrangiger Bedeutung ist [31, 32]. Bone et al. [33] konnten nachweisen, daß die Veränderung des DIA-Gens (aufgrund der Homologie mit dem Drosophila-DIA-Gen identifiziertes Gen) eine POF bewirkt.

Das „Syndrom des fragilen X-Chromosoms“ entspricht einer anormalen Wiederholung des CGG-Triplets auf dem mutierten sogenannten FMR1-Gen. Dieses Gen befindet sich auf dem Xq27.3-Teil des langen Armes von Chromosom X [34]. Dieses Syndrom entspricht der nach dem Down-Syndrom am zweithäufigsten auftretenden erworbenen geistigen Behinderung [35]. Bei den betroffenen Personen ist das CGG mehr als 200mal wiederholt, während es bei Trägern eines prämutierten Gens, d. h. eines gesunden Gens, nur 50- bis 200mal vorhanden ist. Bei den gesunden Trägern wurde eine größere Häufigkeit von frühzeitigem Versagen der Ovarien festgestellt [36]. Ein Zusammenhang zwischen der Follikelentwicklung

und dem Vorhandensein der Prämutation FMR1 ist derzeit nicht bekannt.

Ein weiteres in Frage kommendes Gen ist das ZFX-Gen mit der Position Xp22.3–p21.2. Tatsächlich weisen Mäuse, bei denen dieses Gen nicht exprimiert ist, ein frühzeitiges Versagen der Ovarien auf [37]. Bei der Frau scheint diese Erkrankung jedoch die Ausnahme zu sein [12].

Auch das Chromosom 3 enthält Gene, die am Entstehen einer POF beteiligt sein können. Eine Frau mit einem seltenen Mißbildungssyndrom, bei der ein inverser Epikanthus, eine Blepharophimose gepaart mit einer palpebralen Senkung sowie einer Läsion des Chromosoms 3 festgestellt wurde, entwickelte eine POF [38].

Auch das Chromosom 11 ist ein Chromosom, das am Entstehen einer POF beteiligt sein kann. Die Mutation des Gens ATM in Position 11q22–23 liegt einer Ataxie-Telangiektasie zugrunde. Der Phänotyp umfaßt ein Kleinhirnsyndrom, Telangiektasien, d. h. eine Immunschwäche. Dabei sind die Ovarien anormal klein und ohne Primärfollikel [39].

Viren als Auslöser

Wieviele Fälle einer POF mit einer viralen Oophoritis zusammenhängen, ist nicht bekannt. Anlässlich einer systematischen Befragung von Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz stellten Bebar et al. [40] fest, daß 3,5 % dieser Frauen im Laufe ihres Lebens an Windpocken, Bakterienruhr oder Malaria erkrankt waren. Bei immunodepressiven Patientinnen wurden mehrere Fälle von

„Mumpsoophoritis“ oder von Zytomegalie-Viruserkrankungen beschrieben [3].

SONSTIGE URSACHEN (IATROGENE, SELTENE SYNDROME ...)

Seltenere Ursachen können eine Erklärung für das Auftreten einer POF liefern, z. B. das Perrault-Syndrom (autosomal-rezessive Krankheit, bei der eine POF mit Taubheit einhergeht) [41].

DIAGNOSE

Die Diagnose einer POF wird angesichts einer bereits seit mindestens 4 Monaten bestehenden Amenorrhoe gestellt, wobei mindestens 2 gemessene FSH-Werte über 40 IE/L [3, 8] liegen müssen, und wenn die Frau jünger als 40 Jahre ist.

ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGEN

Nach Erhebung der Anamnese und der Durchführung einer sorgfältigen klinischen Untersuchung ermöglichen uns die Laboruntersuchungen eine Bestätigung der Diagnose einer POF und die Ermittlung der Ätiologie in 1/3 der Fälle (Tabelle 2), wobei die Ergebnisse dieser Untersuchungen für das Verschreiben einer Hormonsubstitution sehr nützlich sind. Diese Aufzählung ist nicht als vollständig anzusehen und je nach Anamnese und klinischer Untersuchung zu ergänzen.

Tabelle 2: Zusätzliche Untersuchungen bei Verdacht auf prämatüre Menopause

Blutanalysen	FSH, Östradiol, TSH Hb, Ht, Leukozyten, Thrombozyten, Na, K, Blutzucker, Kreatinin, HDL-, LDL- und Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride, ASAT, ALAT, alk. Phosphatase Antinebennieren-Antikörper, Antithyro- globulin, TSH-Antirezeptoren
Genetische Untersuchungen	Karyotyp (Alter < 35 Jahre)
Röntgenologische Untersuchungen	Vaginalsonographie, Knochendichtemessung (bei > 6 Monate anhaltender Amenorrhoe)

Eine systematische Ovarialbiopsie konnte niemals als nützlich bezüglich der Prognose nachgewiesen werden. Es gibt Fälle, in denen bei der Biopsie keine Follikel vorgefunden wurden, es aber zu einer Schwangerschaft kam [3].

BETREUUNG DER PATIENTIN

Für die Frau ist die Bekanntgabe der Diagnose von großer Bedeutung. In den meisten Fällen betrifft sie junge Frauen, die sich gesund fühlen und eine Familie gründen wollen. Der psychologische Aspekt darf daher nicht außer acht gelassen werden, und es ist wichtig, die Patientin auch auf dieser Ebene zu betreuen. Man darf dabei nicht vergessen, daß eine spontane Besserung auftreten kann und daß man niemals sicher sein kann, daß überhaupt keine Follikel mehr vorhanden sind [17]. Diese Patientinnen sind unbedingt mit einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Substitution (HRT) zu behandeln. In erster Linie zielt diese Behandlung darauf ab, die Symptome in Zusammenhang mit dem Östrogenmangel (Hitzewallungen, Ausfall der vaginalen Lubrikation, Veränderung des Gemütszustandes ...) zu behandeln und einer Osteoporose [39]

sowie kardiovaskulären Krankheiten vorzubeugen. Meistens wird das Wiederauftreten der Menstruation – im Gegensatz zur Postmenopause – positiv aufgenommen. Die Hormonsubstitution kann auf oralem bzw. auf transdermale Weg verabreicht werden. Vorzugsweise setzen wir natürliche Östrogene ein, denen während 10 oder mehr Tagen ein Gestagen beigemischt wird (außer in den selteneren Fällen, in denen kein Uterus mehr vorhanden ist). Häufig muß bei diesen jungen Frauen zur Linderung der Symptome eine höhere Östrogendosis verabreicht werden, als dies in der Menopause der Fall wäre (z. B. 1,25 mg konjugierte Östrogene kombiniert mit 100 µg transdermale Östradiol). Nicht vergessen darf man dabei, daß diese Behandlung nicht empfängnisverhütend wirkt [40, 42]. Wenn die Patientin keine Schwangerschaft wünscht, auch wenn dieses Risiko eher minimal ist, so ist zusätzlich ein orales Kontrazeptivum zu verabreichen.

FRUCHTBARKEIT

Patientinnen mit Kinderwunsch müssen darauf hingewiesen werden, daß in etwa 5–10 % der Fäl-

le eine spontane Schwangerschaft auftreten kann [40, 42]. Mit Hilfe der hochdosierten FSH-Stimulation konnte keine wesentlich höhere Schwangerschaftsrate erreicht werden [43]. Bei einigen Therapieformen (Östrogen, antigonadotrope Progestativa, GnRH-Agonisten), die zum Zweck der Reduktion der zirkulierenden Gonadotropine mit gleichzeitiger Gabe einer FSH-Stimulation geprüft wurden, konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden [44–46].

Für diese Frauen mit Kinderwunsch ist auch die Oozytenspende eine Möglichkeit, den Wunsch zu erfüllen. Beim Oozytentransfer liegt die durchschnittliche Schwangerschaftsrate zwischen 25 und 35 % [8, 47]. Diese Behandlung wird in der Schweiz verboten werden (§ 4 des Gesetzes über die Methoden der medikamentös unterstützten Fortpflanzung).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bezüglich der Ursachenerforschung der POF gibt es noch zahlreiche Unbekannte. Zweifellos werden die fortschreitenden Kenntnisse im Bereich der Molekularbiologie die Anzahl der POF-Erkrankungen unbekannter Ursache reduzieren. Mit dem Ziel, die mit der POF einhergehenden Krankheitszustände zu lindern, müssen Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz unbedingt eine Hormonsubstitution erhalten. Kürzlich wurde von einer Patientin berichtet, bei der eine Ovartransplantation gelungen war; das Ovar war vorher tiefgefroren worden. Man kann sich nun vorstellen, daß in einigen Jahren bei

Frauen, von denen man annimmt, daß sie eine frühzeitige Menopause entwickeln, Teile des Ovars entnommen werden könnten, die man dann tiefrieren und erst nach Eintritt der Menopause wieder einsetzen würde. Nach der Diagnose einer POF ist die Betreuung der hormonsubstituierten Patientin von besonderer Wichtigkeit, wobei auch darauf zu achten ist, daß Autoimmunstörungen des endokrinen Haushaltes auftreten können (Schilddrüsenunterfunktion, Nebenniereninsuffizienz).

Literatur:

1. Barlow DH. Premature ovarian failure. In: Barlow DH (ed). The menopause: Key issues. Baillere's, London, 1996; 361–84.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604–6.
3. Anasti JN. Premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1998; 70: 1–15.
4. Conway GS, Kaltas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337–41.
5. Mehta AE, Matwijiw I, Lyons EA, Faiman C. Noninvasive diagnosis of resistant ovary syndrome by ultrasonography. *Fertil Steril* 1992; 57: 56–61.
6. Mauvais-Jarvis P, Schaison G, Touraine P. *Médecine de la reproduction*. 3rd ed. Flammarion, Paris, 1997; 3–624.
7. Hsueh AJ, Billig H, Tsafirri A. Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocr Rev* 1994; 15: 707–24.
8. Kalantaridou SN, Davis S, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 989–1006.
9. Wheatcroft NJ, Salt C, Ward-Milford A, Cooke ID, Weetman AP. Identification of ovarian antibodies by immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay or immunoblotting in premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1997; 12: 2617–22.
10. Irvine WJ, Chan MMW, Scarth L, Kolb FO, Hartog M, Bayliss RIS, Drury MI. Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1968; 2: 883–7.
11. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16: 115–22.
12. Vasseur C, Christin-Maitre S, Bouchard P. Physiopathologie de l'insuffisance ovarienne prématurée: faits et perspectives. *Med Sci* 1999; 15: 204–11.
13. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18: 107–34.
14. Luborsky JL, Visitin I, Boyers S, Asari T, Caldwell B, De Cherney A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 69–70.
15. Teuscher C, Wardell BB, Lunceford JK, Michael SD, Tung KS. Aod2, the locus controlling development of atrophy in neonatal thymectomy-induced autoimmune ovarian dysgenesis, colocalizes with Il2, Fgfb, and Idd3. *J Exp Med* 1996; 183: 631–7.
16. Kalantaridou SN, Braddock DT, Patronas NJ, Nelson LM. Treatment of autoimmune premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1999; 14: 1777–82.
17. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, Shower TH, Merino MJ. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1470–5.
18. Oshawa M, Wu MC, Masahashi T, Asai M, Narita O. Cyclic therapy resulted in pregnancy in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 66 (Suppl): 64–7.
19. Alper MM, Jolly EE, Garner PR. Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67 (Suppl): 59–62.
20. Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Loosfelt H, Atger M, Milgrom E, Berger R. The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar to that of the luteinizing hormone gene. *Genomics* 1990; 15: 222–4.
21. Aittomäki K, Diegez Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskikari R, Sankila EM, Lehtväslaiho H, Reyes Engel A, Nieschlag E, Huhtaniemi IT, De la Chapelle A. Mutation in the follicle stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82: 959–68.
22. Beau I, Touraine P, Meduri G, Gougeon A, Desroches A, Matuchansky C, Milgrom E, Kuttent F, Misrahi M. A novel phenotype related to partial loss of functions of the follicle stimulating hormone receptor. *J Clin Invest* 1998; 102: 1352–9.
23. Kaufman FR, Kogut MD, Donnel GN, Goebelsmann U, March C, Koch R. Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. *N Engl J Med* 1981; 304: 994–8.
24. Bines J, Oleske DM, Melody A, Cobleigh A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1718–29.
25. 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. *Natl Cancer Inst Monogr* 1986; 1: 105–9.
26. Perez GI, Knudson CM, Leykin L, Korsmeyer SJ, Tilly JL. Apoptosis-associated signaling pathways are required for chemotherapy-mediated female germ cell destruction. *Nat Med* 1998; 3: 1228–32.
27. Perez GI, Tao XJ, Tilly JL. Fragmentation and death (a.k.a. apoptosis) of ovulated oocytes. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 414–20.
28. Damewood M, Grochow LB. Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. *Fertil Steril* 1986; 45: 443–59.
29. Stillman RJ, Schinfeld SJ, Schiff I. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 62–6.
30. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966; 155: 369–83.
31. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 1990; 85: 455–61.
32. Sala C, Arrigo G, Tori G, Martinazzi F, Riva P, Larizza L, Philippe C, Jonveaux P, Sloan F, Labella T, Toniolo D. Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21. *Genomics* 1997; 40: 123–31.
33. Bione S, Sala C, Manzini C, Arrigo G, Zuffardi O, Banfi S, Borsani G, Jonveaux P, Philippe C, Zuccotti M, Ballabio A, Toniolo D. A human homologue of the *Drosophila melanogaster* diaphanous gene is disrupted in a patient with premature ovarian failure: evidence for conserved function in oogenesis and implications for human sterility. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 533–41.

Dr. med. Daniel Wirthner

Geb. 1958 in Pully, Schweiz. Studium an der medizinischen Fakultät der Universität Lausanne mit Abschluß des Medizinstudiums 1985. Nach drei Jahren chirurgischer Ausbildung beginnt er 1989 seine Tätigkeit als Frauenarzt und Geburtshelfer an der Abteilung für Gynäkologie/ Geburtshilfe in der Universitätsklinik (CHUV) Lausanne. Ab 1994 ist er stellvertretender Oberarzt der Klinik und anschließend Oberarzt, erhält für seine Doktorarbeit einen Preis der Fakultät sowie 1996 seinen Facharzt in Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Weitere Kenntnisse erwirbt er in einem Fortbildungsjahr in gynäkologischer Endokrinologie bei Professor Bouchard in Paris. Nach seiner Rückkehr nach Lausanne wird er Leitender Arzt in Endokrinologie-Gynäkologie sowie in Fortpflanzungsmedizin.



Korrespondenzadresse:

Dr. med. Daniel Wirthner
Département gynécologie-obstétrique
CH-1011 Lausanne, Av. Pierre Decker
E-Mail: Daniel.Wirthner@hospvd.ch

34. Verheij C, Bakker CE, De Graaff E, Keulemans J, Willemsen R, Verkerk AJ, Galjaard H, Reuser AJ, Hoogeveen AT, Oostra BA. Characterization and localization of the FMR-1 gene product associated with fragile X syndrome. *Nature* 1993; 363: 722-4.

35. Fauser BCJM, Conway GS, Franks S. Genetics of female reproductive dysfunction. In: Fauser BCJM (ed). *Molecular biology in reproductive medicine*. Parthenon Publishing Group, New York, 1999; 471-8.

36. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X

premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 1184-7.

37. Luoh SW, Bain PA, Polakiewicz RD, Goodheart ML, Gardner H, Jaenisch R, Page DC. Zfx mutation results in small animal size and reduced germ cell number in male and female mice. *Development* 1997; 124: 2275-84.

38. Amati P, Chomel JC, Nivelon-Chevalier A, Gilgenkrantz S, Kaplan J, Bonneau D. A gene for blepharophymosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome maps to chromosome 3q22-q23. *Hum Genet* 1995; 96: 213-5.

39. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 12-5.

40. Rebar RW, Conolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990; 53: 804-10.

41. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama M, Kawamura I. The Perrault syndrome: Clinical report and review. *Am J Med Genet* 1988; 31: 623-9.

42. Kreiner D, Drosch K, Navot D, Scott R, Rosenwaks Z. Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 926-8.

43. Rebar RW, Cedars MI. Hypergonadotropic forms of amenorrhea in young women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 173-91.

44. Buckler HM, Healy DL, Burger HG. Does gonadotropin suppression result in follicular development in premature ovarian failure? *Gynecol Endocrinol* 1993; 7: 123-8.

45. Ledger WL, Thomas EJ, Browning D, Lenton EA, Cooke ID. Suppression of gonadotrophin secretion does not reverse premature ovarian failure. *Brit J Obstet Gynecol* 1989; 96: 196-9.

46. Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, White B, Nelson LM. A controlled study of danazol for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian. *Fertil Steril* 1994; 62: 726-30.

47. Sauer MV, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA. Three hundred cycles of oocyte donation at the university of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11: 92-6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)