

Nr. 2:

## Die prämatüre Ovarialinsuffizienz

Die junge Frau (unter 40 Jahren), die sich eigentlich gesund fühlt, eventuell jetzt oder später eine Familie gründen möchte und deren Menstruation ausgeblieben ist, erfährt mit der Diagnose «prämatüre Ovarialinsuffizienz» eine unerwartete, die Lebensplanung einschneidend verändernde Diagnose. Eine kausale Therapie ist nicht möglich.

### Definition, Charakteristik und Prävalenz

Die Nomenklatur der prämaturen Ovarialinsuffizienz ist vielfältig: Primary Ovarian Insufficiency (POI), Premature Ovarian Insufficiency (POI), Primary Ovarian Failure (POF), Primary Ovarian Deficiency

(POD), hypergonadotroper Hypogonadismus bei Frauen < 40 Jahre, vorzeitige Menopause, Climacterium praecox.

Kernaussage bleibt das Versagen auf Ovariebene, erstmals 1942 von Albright als «primary ovarian insufficiency» beschrieben. Wir bedienen uns des Begriffs der prämaturen Ovarialinsuffizienz (POI). Unter diesem Arbeitstitel (premature ovarian insufficiency) werden aktuell neue Guidelines von der ESHRE erarbeitet, deren Publikation noch in diesem Jahr zu erwarten ist.

Die folgende Trias ist charakteristisch für die POI:

- sekundäre Amenorrhö während mindestens 4 Monaten
- Sexualsteroidhormonmangel: E2 i.S. < 30 pg/ml (110 pmol/l)
- Sexualsteroidhormonmangel: 2 x FSH i.S. > 25 IU/l.

Die Prävalenz der POI beträgt zirka

- 1:100 im Alter < 40 Jahre (1%)
- 1:250 im Alter < 35 Jahre (ca. 0,3%)
- 1:1000 im Alter < 30 Jahre (0,1%) (1, 2).

### Ursachen

Unterschieden werden die Pathomechanismen des vorzeitigen Follikelverlustes respektive der vorzeitigen Follikelatresie und die fehlende (gestörte) Follikelreifung beziehungsweise -dysfunktion. Die häufigsten Ursachen sind in der Tabelle aufgelistet (3). Eine weitere Ursache für eine POI ist die iatrogene Insuffizienz nach beidseitiger Ovarektomie (Endometriose, Karzinom, BRCA-Trägerinnen etc.). In der überwiegenden Zahl (75–90%) bleibt die Ursache jedoch unklar.



In dieser Serie stellen  
**Dr. med. Gesa Otti-Rosebrock,**  
**PD Dr. med. Petra Stute** und  
**Prof. Dr. med. Michael von Wolff**  
als Team der Abteilung für  
Gynäkologische Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin am Inselspital  
Bern wichtige Themen aus ihrem  
Fachbereich für die Praxis vor.

### Symptomatik und Risiken

Vielfältig sind die Symptome, wegweisend ist die Amenorrhö. Diese kann plötzlich oder langsam mit Phasen der Oligomenorrhö einsetzen. Vorgängig findet sich meistens eine normale Pubertät mit Etablierung regelmässiger Zyklen (4). Am häufigsten mit 75% sind klimakterische Beschwerden (Hitzewallungen, Ausfall der vaginalen Lubrifikation, Libidomangel, Veränderung des Gemütszustandes, Depressionen [5], Schlafstörungen). Einschneidend bei der Lebensgestaltung und mit einer Häufigkeit von 90 bis 95% ist der Verlust der Fertilität (6, 7).

Mittel- bis langfristig besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose (8–11) und für kardiovaskuläre Erkrankungen (12–14). Das metabolische Syndrom (15, 16), Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und der Nebennierenrinde (17, 18) können mit einer POI assoziiert sein und häufiger als im «Normalkollektiv» auftreten. Selten ist die assoziierte Taubheit (Perrault-Syndrom) (19).



Johanniskraut bringt Licht ins Dunkel



Kasten 1:

#### Rückblick in die Medizingeschichte

Therapieansätze bei sekundärer Amenorrhö im 18. und 19. Jahrhundert:

- 1744 Jüncken: «Nimm esels-koth, vermische ihn mit heydelbeer-sirup und wegerich-wasser, und trink davon morgens etliche tage nacheinander.»
- 1841 Siebold: «Dampfbäder und Blutegel an die Geburtstheile, die Schröpfköpfe an die innere Seite der Schenkel, Tragen eines Strumpfes oder Beinkleides von Flanell, Senfumschläge oder Blasenpflaster und die Anwendung der Elektrizität.»
- 1863 Scanzoni: Blutzufuhr in den Uterus. Die Gebärmutter soll so lange mit Blut angereichert werden, bis die Gefässe dem Druck nicht standhalten können, platzen und auf diese Weise die Blutung hervorgerufen wird.
- 19. Jahrhundert, Gebhard: «... und bringt die Tiere, mit der Pincette im Nacken gefasst, an die gewünschte Stelle hin. Da ein Hineinkriechen der Egel in den Cervicalkanal nicht ausgeschlossen ist, so befestigt man dieselben der Sicherheit halber an einem Faden ...»
- 1942 Albright: Er prägt als Erster den Begriff der Ovarialinsuffizienz.

## Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- **Anamnese:** Sorgfältige Erhebung der Krankengeschichte unter Einbezug der Familienanamnese. Bei 10% findet sich eine familiäre Disposition (Korrelation Menopausenalter Mutter/Tochter), bei 6 bis 10% sind Hinweise auf genetische Erkrankungen (geistige Behinderung, Autismus, Demenz, Ataxie) vorhanden.
- **Körperliche Untersuchung mit ergänzender gynäkologischer Sonografie:** Beurteilung des äusseren und inneren Genitales mit Bestimmung des antralen Follikelcounts. Hierbei zählt man per Ultraschall die Zahl der Follikel (2–10 mm) in der frühen Follikelphase, wobei das Vorhandensein von weniger als 5 Follikel pro Ovar auf eine latente Ovarialinsuffizienz hinweist und weniger als 2 Follikel pro Ovar eine massive Einschränkung der ovariellen Reserve bedeuten.
- **Labordiagnostik:**
  1. Basisdiagnostik der sekundären Amenorrhö (Schwangerschaftstest, Prolaktin, TSH, FSH, E2)
  2. Entsprechend den Prävalenzen weiterführende spezifische Untersuchungen
    - Kortisol, adrenale und 21-Hydroxylase-Antikörper (AK) i.S. (Prävalenz: 3%) zum Ausschluss einer Nebennierenrindensuffizienz
    - TSH, ft3, ft4, Thyroidea-Peroxidase-AK, Thyreoglobulin-AK i.S. (Prävalenz: 14–27%)
    - Glukose: Diabetes Typ 1 (Prävalenz: 2,5%).

Je nach Anamnese und klinischer Untersuchung sind ergänzend eine Knochendichtemessung (DXA), eine Bestimmung des Karyotyps bei Frauen unter 35 Jahren und der Ausschluss einer FMR1-Prämutation sinnvoll, gegebenenfalls auch eine humangenetische Beratung. Eine Ovariobiopsie wird nicht mehr empfohlen (Kasten 2 zu Diagnostik und Therapie).

## Folgen

Der erniedrigte Östrogenspiegel erhöht

Tabelle:

Beschleunigte Follikelatresie	Follikeldysfunktion
<b>Genetische Defekte</b>	<b>Genetische Defekte</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Turner-Syndrom (45, X0)</li> <li>■ FMR1-Prämutation</li> <li>■ X-chromosomale Deletionen und Translokationen</li> <li>■ Galaktosämie</li> </ul>	Intraovarielle Modulatoren <ul style="list-style-type: none"> <li>■ BMP15</li> <li>■ FOXL2</li> <li>■ NR5A1</li> </ul>
<b>Ovarielle Toxine</b>	<b>Enzymdefekt der Steroidsynthese</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chemotherapie (v.a. Alkylanzien)</li> <li>■ Bestrahlung</li> <li>■ Viren: Mumps oder Zytomegalie-Virus (CMV)</li> <li>■ Nikotin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CYP17-Mangel</li> <li>■ StAR-Mutation</li> <li>■ Aromatase-Genmutation</li> </ul>
<b>Autoimmunerkrankungen</b>	<b>Gonadotropinrezeptorfunktionsstörungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ isolierte Erkrankungen</li> <li>■ Teil des Polyglandulären Autoimmunsyndroms (PAS) Typ I und II</li> <li>■ Evtl. Myasthenia gravis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ FSH-Rezeptormutation</li> <li>■ LH-Rezeptormutation</li> </ul>

das kardiovaskuläre Risiko (vaskuläre endotheliale Dysfunktion), wodurch sich die Lebenserwartung verkürzen kann. Es gilt: Die Mortalität sinkt mit jedem Jahr, dass die Menopause später eintritt, um 2% (20).

Ausserdem ist die Prävalenz der Osteoporose, des metabolischen Syndroms, der Demenz, der Parkinson-Erkrankung, der Depression, der Sexual- und Angststörung (21) sowie der Sterilität erhöht.

## Therapie

### Allgemeine Massnahmen

Je nach Symptomatik wird sich die Patientin primär bei ihrem Hausarzt, einem Psychologen oder einem Psychiater oder bei ihrem Frauenarzt vorstellen. Die Mitteilung der Diagnose sollte einfühlsam in einem direkten Gespräch erfolgen. Es ist wichtig, dass der Frau der genaue Pathomechanismus erläutert und auch die Be-

deutung der Östrogenwirkung auf andere Organsysteme wie auf das Gehirn (Stimulation der serotonergen Aktivität) und das kardiovaskuläre System aufgezeigt wird. So entsteht ein anderes Verständnis für die Symptome und eine bessere Akzeptanz für eine hormonelle Therapie und den Einsatz von Psychopharmaka.

Individuell gilt zu entscheiden, welche weiteren Fachärzte miteinbezogen werden sollten (Frauenarzt, Psychiater/Psychologe, Endokrinologe, Reproduktionsmediziner, Genetiker). Auf Selbsthilfegruppen wie das Daisy-Network ([www.daisynetwork.org.uk](http://www.daisynetwork.org.uk)) kann hingewiesen werden.

### Hormontherapie

- **Östrogen:** Die Östrogen-Substitution sollte bis zum Erreichen des mittleren physiologischen Menopausenalters



Kasten 2:

### Durchblick

- ausführliche persönliche und Familienanamnese, gynäkologische Untersuchung, Sonografie des kleinen Beckens und Bestimmung des antralen Follikelcounts
- Labordiagnostik (HCG, Prolaktin, TSH, FSH, E2), ggf. erweiterte Diagnostik
- Sterilitäts- und Kontrazeptionsberatung
- Hormonsubstitution, psychologische Betreuung
- regelmässige Verlaufskontrollen

(51 Jahre) erfolgen (22). Empfohlene Tagesdosis: Östradiol 2 mg oral oder (vorzugsweise) 50 µg transdermal.

- **Gestagen:** Bei intaktem Uterus ist die Gestagen-Gabe additiv zum Östrogen zu kombinieren. Dieses kann zyklisch (sofern noch Kinderwunsch, zur Zykluskontrolle, bei Wunsch der Frau nach einer Menstruation) zum Beispiel vom 1. bis zum 12. Kalendertag eines Monats mit natürlichem Progesteron 200 mg/Tag, mit Dydrogesteron 10 mg/Tag oder kontinuierlich in niedriger Dosierung erfolgen. Auch die Einlage eines Levonorgestrel-Release-Intrauterinsystems ist eine Möglichkeit.
- **Androgene:** Diese sind primär nicht indiziert. Ausnahmen sind eine gleichzeitige Nebennierenrindensuffizienz und Sexualfunktionsstörungen, die gehäuft und rascher bei iatrogenem POI auftreten (23, 24).
- Persistieren unter der Hormontherapie psychische Symptome, sollten diese fachspezifisch angegangen werden.

### Komplementärmedizin

#### Phytotherapie

- Cimifuga racemosa (Traubensilberkerze) bei klimakterischen Beschwerden (25)
- pflegende Öle/Vaginalovula (z.B. Granatapfelkern-/Rosenöl bei vaginaler Trockenheit)
- Hypericum perforatum (Johanniskraut) bei leichten bis mittelschweren Depressionen (26)
- Silexan (Lavendula augustifolia) bei Angststörungen und angstbezogenen Unruhezuständen (27)
- Akupunktur (28–30).

### Kontrazeption/Sterilität

Eine passagere Follikulogenese bei POI ist möglich (5–10%). Bei definitiv fehlendem Kinderwunsch ist folglich eine Kontrazeption indiziert. Alle klassischen kombinierten Kontrazeptiva mit 0,035 mg Ethinylestradiol oder Estradiol erfüllen sowohl die Anforderungen an den Kontrazeptionsschutz sowie an die empfohlene Hormondosis.

Vor Eingriffen, die optional eine verminderte Ovarreserve nach sich ziehen könnten, wäre vorab eine Vorstellung in einem Zentrum für Reproduktionsmedizin sinnvoll, um Fragen der Kryokonservierung von Oozyten oder Ovargewebe und weitere Themen mit der Patientin zu diskutieren. Die bescheidenen Erfolge der Reproduktionsmedizin bei POI veranlassen immer mehr Frauen, sich für eine Eizellspende an Zentren im Ausland zu wenden, da diese in der Schweiz verboten ist. Ein besonderes Augenmerk gilt den Frauen mit Turner-Syndrom. Ihr erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil (Aortendissektion, Aortenisthmusstenose) bedarf einer Abklärung in einem spezialisierten Zentrum vor der Planung einer Schwangerschaft.

### Fazit

Stellt sich die Diagnose einer POI erst bei unerfülltem Kinderwunsch, ist das Leid der Frauen gross, und die therapeutischen Möglichkeiten sind klein. Gesellschaftlich betrachtet haben die Erfolge der Kontrazeption in den letzten 60 Jahren den Frauen ein unbeschwertes Sexualeben und eine Steuerung der Familienplanung ermöglicht. Ausbildungsziele, eine Optimierung der Lebensumstände inklusive Partnerwahl rücken den Wunsch nach Familienbildung zunehmend in die Ferne (31). Eine natürlich reduzierte Follikelreserve ist die Folge. Müssen wir uns fragen, ob wir durch langjährige Kontrazeption mit resultierender iatrogenen Oligo- oder sekundärer Amenorrhö (Levonorgestrel-Spirale, Levonorgestrel-Implantat, Pille im Langzyklus) den letzten Moment der Reproduktivität verpassen?

Die einschneidende Diagnose einer POI mit ihren möglichen Folgen und Risiken ist für viele Frauen ein Schock. Hier braucht es einen einfühlsamen Umgang, eine zunächst engmaschige und, um die Spätfolgen nicht zu verpassen, auch langfristige Betreuung. Wie schon Venzmer zu Beginn des 20. Jahrhunderts festhielt: *«Deine Hormone sind dein Schicksal.»*



### Ausblick

Neue Therapieansätze bei POI werden zurzeit in diversen Studien untersucht (<http://www.clinicaltrials.gov>):

- **Autologe Stammzelltransplantation:** Kann durch die Injektion von autologen Knochenmarkstammzellen in das ovarielle Stroma von Frauen mit POI die ovarielle Funktion wiederhergestellt werden?
- **Steroidtherapie:** Ist eine ovarielle Funktionsverbesserung durch eine Kortikosteroidtherapie bei einer Autoimmun-Oophoritis induzierten POI möglich?
- **Kryokonservierung von Ovargewebe und Transplantation:** Ist durch die Transplantation von zuvor kryokonserviertem Ovargewebe eine Verschiebung der Menopause mit einem physiologischen Hormonprofil möglich?
- **Androgentherapie:** Verbessert die Gabe von Androgenen bei einer klassischen In-vitro-Fertilisationstherapie bei niedriger Ovarreserve die Follikelrekrutierung und somit die Schwangerschaftschance?

Erstautorin: Dr. med. Gesa Otti-Rosebrock

Korrespondenzadresse:

**PD Dr. med. Petra Stute**

Gynäkologische Endokrinologie

und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital  
3010 Bern

E-Mail: [petra.stute@insel.ch](mailto:petra.stute@insel.ch)

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Christin-Maitre S, Braham R.: General mechanisms of premature ovarian failure and clinical check-up. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36: 857–61.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.: Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604–06.
3. De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM.: Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376: 911–21.
4. von Wolff M, Stute P.: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. *Das Praxisbuch*, Schattauer-Verlag 2013.
5. Stahl S.: Effects of estrogen on the central nervous system. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 317–18.
6. Rebar RW, Conolly HV.: Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990; 53: 804–10.
7. Kreiner D, Drosch K, Navot D, et al.: Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 926–28.
8. Seifert-Klauss V, Link T, Heumann C, et al.: Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone

loss: results from a 6-year prospective longitudinal study. *Maturitas* 2006; 55: 317–24.

9. Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, et al.: Risks of perimenopausal fractures – a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 624–28.

10. Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, et al.: Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1172–80.

11. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, et al.: Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 12–15.

12. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, et al.: Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265–79.

13. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.

14. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al.: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363–66.

15. Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, et al.: Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-29). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 377–83.

16. Vasseur C, Christin-Maitre S, Bouchard P.: Physiopathologie de l'insuffisance ovarienne prématurée: faits et perspectives. *Med Sci* 1999; 15: 204–11.

17. Irvine WJ, Chan MMW, Scarth L, et al.: Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1968; 2: 883–87.

18. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, et al.: Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16: 115–22.

19. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama M, et al.: The Perrault syndrome: Clinical report and review. *Am J Med Genet* 1988; 31: 623–29.

20. Ossewarder et al.: Epidemiology 2005 Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005; 16: 556–62.

21. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, et al.: Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA*. 2006 22; 295: 1374–76.

22. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. (on behalf of the International Menopause Society): HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11: 267–72.

23. Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al.: Correlates of circulating androgens in midlife women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836–45.

24. Davis S, Papalia M, Norman RJ, et al.: Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating

decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 148: 569–77.

25. Drewe J, Zimmermann C, Zahner C.: The effect of a Cimicifuga racemosa extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. *Phytomedicine* 2013; 20: 659–66.

26. Segedi A, Kohlen R, Diemel A, et al.: Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS5570. *BMJ* 2005; 330: 503–06.

27. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, et al.: Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 859–69.

28. Borud EK, Alraek T, White A, et al.: The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause* 2010; 17: 262–68.

29. Borud EK, Alraek T, White A, et al.: The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 484–93.

30. Kim KH, Kang KW, Kim DI, et al.: Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women – a multicenter randomized clinical trial. *Menopause* 2010; 17: 269–80.

31. Baird DT, Collins J, Egozcue J, et al. (ESHRE Capri Workshop Group): Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005; 11: 261–76.