



## Climacterium praecox – Diagnostik und Therapie

# Wenn die Hormonquelle frühzeitig versiegt

CHRISTOPH KECK

Das Durchschnittsalter der Frauen zum Zeitpunkt der Menopause beträgt in Mitteleuropa 51 Jahre. Bei immerhin 1% der Frauen jedoch stellen die Ovarien bereits früher ihre Funktion ein. Dafür gibt es zahlreiche Ursachen, die es im Einzelfall zu klären und – wenn möglich – entsprechend zu behandeln gilt.

**D**ie meisten Autoren definieren eine prämatüre Menopause (pre-mature ovarian failure = POF) als Erlöschen der Ovarialfunktion vor dem 40. Lebensjahr.

Die Diagnose einer prämatüren Menopause wird üblicherweise gestellt, wenn

in mindestens zwei unabhängigen Untersuchungen FSH-Serumkonzentrationen über 30 mIE/ml nachgewiesen wurden (Conway 2000). Die klinischen bzw. laborchemischen Symptome bei Frauen mit Climacterium praecox sind Anovulation, Hypoöstrogenismus, primäre oder

sekundäre Amenorrhoe, Unfruchtbarkeit sowie erniedrigte Östrogen- und erhöhte Gonadotropinserumkonzentrationen (Kalantaridou et al. 1998).

### Epidemiologie

Man muss davon ausgehen, dass in Mitteleuropa etwa 1% aller Frauen frühzeitig ins Klimakterium kommen und somit eine prämatüre Menopause erleiden. Ein POF kann bei 10% bis 30% der Frauen mit primärer Amenorrhoe sowie bei 4% bis 20% der Frauen mit sekundärer Amenorrhoe nachgewiesen werden (Anasti 1998).



**Prämatüre Menopause – nicht nur eine körperliche, sondern auch psychische Belastung.**

Der vorzeitige Verlust der Ovarialfunktion hat nicht nur somatische, sondern auch erhebliche psychosoziale Konsequenzen, dies muss bei der Behandlung berücksichtigt werden.

### Pathophysiologie der prämaternen Menopause

Für die Manifestation eines Climacterium praecox können chromosomale und genetische Ursachen, Autoimmun- oder Stoffwechselerkrankungen sowie Infektionen oder auch iatrogene Einflüsse verantwortlich sein. Bei einem gewissen Prozentsatz der betroffenen Frauen jedoch lässt sich keine eindeutige Ursache eruieren. In diesen Fällen spricht man von der idiopathischen prämaternen Menopause (Laml et al. 2000, Pal an Santoro 2002).

### Genetische Ursachen der prämaternen Menopause

Beim Climacterium praecox ist eine familiäre Disposition bekannt und allein dies legt nahe, dass genetische Faktoren zur Manifestation eines POF führen können. Die meisten der bisher bekannten genetischen Störungen betreffen das X-Chromosom, allerdings gibt es eine immer größer werdende Zahl von Veränderungen autosomaler Chromosomen, die ebenso als Ursache für das vorzeitige Erlöschen der Ovarialfunktion in Betracht kommen (Tab. 1).

#### — Das familiäre POF

Man muss davon ausgehen, dass etwa 4% der Frauen mit vorzeitiger Menopause der Gruppe mit einem sogenannten familiären POF zugerechnet werden können, wobei die Angaben in der Literatur stark schwanken: Vegetti et al. (1998) postulierten beispielsweise, dass sogar bis zu einem Drittel der idiopathischen POF-Patienten an einer vererbten Form leiden und dass ca. 13% dieser Patientinnen einem familiären POF zuzuordnen sind.

#### — X-chromosomale Störungen

Sowohl für familiäre, als auch nicht familiäre Fälle der prämaternen Menopause sind X-chromosomale Störungen beschrieben worden. Hier ist ein breites Spektrum – vom kompletten Fehlen des X-Chromosoms (Turner-Syndrom) über

**Genetische Veränderungen, die mit einer prämaternen Menopause assoziiert sind**

Tabelle 1

Kategorie	Chromosom	Gen	Gen-Locus
Mutationen	X-Chromosom	FMR1	Xq27.3
		FMR2	Xq28
	Autosomale Gene	BMP15	Xp11.2
		FOXL2	3q22-q23
		FSHE	2p21-p16
		LH receptor	2p21
		FSH beta variant	11p13
		LH beta	19q13.32
		Inhibin A	2q33-q36
		GALT	9p13
		AIRE	21q22.3
		EIF2B2, -4 and -5	14q24.3, 2p23.3, 3q27
		NOGGIN	7q22
		POLG	15q25
Kandidaten-Gene	X-Chromosom	DIAPH2	Xq22
		DFFRX	Xp11.4
		XPNPEP2	Xq25
		ZFX	Xp22.3-p21.3
	Autosomale Gene	FSHPRH1	Xq22
		XIST	Xq13.2
		WT1	11p13
		ATM	11q22.3
Mutationen nicht identifiziert	X-Chromosom	AT2	Xq22-q23
		c-kit	4q12
	Autosomale Gene	SOX3	Xq26-q27
		MIS	19p13.3-13.2

partielle Defekte, Isochromosomen und balancierten X-autosomalen Translokationen, bis hin zur Trisomie – denkbar (Zinn 2001, Holland 2001). Translokationen sind insbesondere dann pathophysiologisch bedeutsam, wenn sie den langen Arm des X-Chromosoms zwischen den Region Xq13 sowie Xq26 betreffen (Davison et al. 2000).

#### — POF-Gene auf dem X-Chromosom

Im Rahmen molekulargenetischer Untersuchungen bei Frauen mit prämaturner Menopause sowie in tierexperimentellen Studien konnte eine Reihe von Kandidatengenomen identifiziert werden, die pathophysiologisch für die Entstehung eines POF bedeutsam sind. Allerdings lassen sich solche Mutationen meist bei weniger als 10% der betroffenen Frauen nachweisen (Harris et al. 2002), daher eignen sich diese Parameter nicht als genetische Marker für ein POF.

#### — FMR 1 (fragile site mental retardation 1 gene) und BMP15 (bone morphogenetic protein 15 gene)

Das FMR 1-Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert (Xq27.3). Bisher konnten vier verschiedene Allele identifiziert werden, die für das POF als pathophysiologisch relevant eingestuft werden. Auch für das BMP15-Gen das ebenso auf dem X-Chromosom angesiedelt ist, ließ sich ein Zusammenhang mit der prämaternen Menopause nachweisen. Di Pasquale et al. (2004) fanden bei zwei Schwestern mit prämaturner Menopause eine heterozygote Mutation im BMP15-Gen.

#### — Autosomale Störungen als Ursache der prämaternen Menopause

Eine prämaturne Menopause kann bei zahlreichen autosomal bedingten genetischen Störungen nachgewiesen werden. So findet sich beim Blepharophimosis-Ptoxis-Epicanthus-Inversus-Syndrom



(BPES) eine Assoziation, wobei die BPES Typ I sehr deutlich mit POF assoziiert ist, während es keinen Zusammenhang zwischen der BPES II und einem vorzeitigen Erlöschen der Ovarialfunktion zu geben scheint.

### — FSH-Rezeptorstörungen

Aittomaki et al. (1995) beschrieben eine Missense-Mutation des FSH-Rezeptors bei sechs Familien aus einer finnischen Population. Alle Familien waren von einer hypergonadotropen Ovarialdysgenese betroffen. Neben dieser Missense-Mutation konnten inzwischen eine Reihe anderer Mutationen des FSH-Rezeptors identifiziert werden, die mit einer prämenopausalen Menopause einhergehen (Doherty et al. 2002, Meduri et al. 2003).

### Kandidatengene für die prämenopausale Menopause

Prinzipiell kann jedes Gen, das an der Regulation reproduktiver Funktionen beteiligt ist, bei entsprechenden Störungen zu einer vorzeitigen Menopause führen. Aktuell zählen jedoch vor allem sieben Gene zu den wichtigsten Kandidaten, die mit einer POF in Verbindung gebracht werden (Tab. 2).

### Autoimmunerkrankungen als Ursache der prämenopausalen Menopause

Die Assoziation zwischen Autoimmunerkrankungen und der prämenopausalen Menopause ist seit langem bekannt. Man geht davon aus, dass ca. 20% der Patientinnen mit POF an einer Autoimmunerkrankung leiden, meist an einer Autoimmunthyreoiditis.

Neben den endokrinen Autoimmunopathien (Thyreoiditis, Parathyreoiditis, M. Addison, Diabetes mellitus, Hypophysitis) sind auch Assoziationen zu nicht endokrinen Autoimmunerkrankungen, wie Morbus Crohn, Sjögren Syndrom etc., beschrieben worden (Betterle et al. 2002).

Der diagnostische Nachweis einer Autoimmunerkrankung wird im Allgemeinen über spezifische Antikörper geführt. Auch für das POF wurden spezifische Organantikörper detektiert, allerdings ist deren Spezifität und pathophysiologische Relevanz bisher umstritten.

### Die wichtigsten Kandidatengene, die mit einer POF in Verbindung gebracht werden

Tabelle 2

— DIAPH2:	Diaphanous 2 Drosophila homologue (Bione et al. 1998)
— DFFRX:	Drosophila fat facets related X-linked gene (Sun et al. 1999)
— XPNPEP2:	X-propyl aminopeptidase 2 gene (Prueitt et al. 2000)
— ZFX:	X-linked zinc finger gene (Luoh et al. 1997)
— FSHPRH:	FSH primary response homologue 1 (Roberts et al. 1996)
— XIST:	X inactivation-specific transcript (Brown et al. 1991)
— WT1:	Wilms tumor 1 gene (Rose et al. 1990)

### Iatrogene Ursachen der prämenopausalen Menopause

Neben genetischen und autoimmunbedingten Formen des POF sind im klinischen Alltag insbesondere iatrogene Formen der Ovarialinsuffizienz bedeutsam. Hier ist vor allem an Patientinnen zu denken, die sich aufgrund einer malignen Erkrankung einer Radio- oder Chemotherapie bzw. einer Kombination beider Therapieformen unterziehen müssen.

Die Auswirkungen einer Radio- bzw. Chemotherapie sind von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, u.a. vom Alter der Patientin, von der Dosierung bzw. Fraktionierung und ggf. von der Kombination der eingesetzten Substanzen. Generell kann man davon ausgehen:

- dass die Ovarien präpubertal weniger anfällig für eine Schädigung durch Radiotherapie sind als in der reproduktiven Lebensphase (Beerendonk u. Braat 2005)
- dass bei einer Hochdosis-Chemotherapie ein irreversibler Verlust der Ovarialfunktion eintritt. Bei allen anderen Therapieregimen kann die Gonadotoxizität allenfalls abgeschätzt werden. Eine sichere Vorhersage ist in vielen Fällen nicht möglich.

### Therapie der vorzeitigen Menopause

Das Management der prämenopausalen Menopause hat zwei wesentliche klinische Aspekte dieses Krankheitsbildes zu berücksichtigen:

- Hormonsubstitution bei Hypoöstrogenismus
- Infertilität

Neben diesen eher somatischen Aspekten der Erkrankung dürfen allerdings die emotionalen und psychischen Konse-

quenzen, die eine solche Diagnose für die betroffene Frau mit sich bringt, nicht außer Acht gelassen werden. Hierzu sollten bereits frühzeitig nach Diagnosestellung entsprechende Hilfen angeboten werden.

### Hormonersatztherapie

Bei Frauen mit vorzeitiger Menopause besteht eine klare Indikation zur Hormonersatztherapie, zum einen um die in nahezu allen Fällen auftretenden postmenopausalen Symptome zu lindern (vegetative Syndrome, sexuelle Inappetenz, Stimmungsschwankungen, allgemeine Antriebslosigkeit etc.). Darüber hinaus müssen gerade für diese Frauen die Langzeitriskien eines Östrogenmangels diskutiert und entsprechende Therapiemaßnahmen angeboten werden.

Im Allgemeinen wird heute empfohlen, für Frauen mit vorzeitiger Menopause eine Östrogensersatztherapie bis etwa zum Alter von 50 Jahren durchzuführen. Dann sollte erneut eine Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen (Armitage et al. 2003). Hierbei muss beachtet werden, dass sich Literaturdaten, auf die man sich beziehen kann, um das Risiko einer Langzeitöstrogensubstitution abzuschätzen, meist auf Frauen beziehen, die physiologischerweise in die Postmenopause gekommen sind. Diese Daten lassen sich nicht unmittelbar auf Frauen mit prämenopausaler Menopause übertragen.

Aufgrund der insgesamt doch relativ niedrigen Inzidenz des POF gibt es aber keine aussagekräftigen Langzeitbeobachtungen bei dieser speziellen Gruppe. Umso mehr muss deshalb in der Beratung und auch in der Therapieempfehlung die individuelle Situation der Patientin berücksichtigt werden.

Grundsätzlich gelten für die Hormonersatztherapie im Hinblick auf die verschiedenen Applikationsformen die gleichen Empfehlungen für Frauen mit vorzeitiger Menopause wie für Frauen mit physiologisch eingetretener Menopause. So kann die Östrogensubstitution oral, transdermal, subkutan oder auch vaginal vorgenommen werden. Die Östrogendosis wird im Allgemeinen anhand der vasomotorischen Symptome titriert. Es ist zu beachten, dass für jüngere Frauen mit prämaturner Menopause bisweilen höhere Östrogendosierungen notwendig sind, als für Frauen, die zum typischen Zeitpunkt in die Postmenopause gelangen.

Selbstverständlich gelten für Frauen mit prämaturner Menopause, die noch einen intakten Uterus besitzen, die gleichen Empfehlungen, wie auch sonst, so dass zusätzlich zu Östrogen auch Gestagen gegeben werden muss.

In den letzten Jahren hat gerade zur Behandlung von Frauen mit POF die Androgensubstitution eine Renaissance erfahren, so leiden diese Patientinnen oft unter einer allgemeinen Antriebslosigkeit sowie einer sexuellen Dysfunktion. Hier kann eine niedrig dosierte Androgensubstitution die Beschwerden suffizient lindern (Davis u. Burger 2003, Chu u. Lobo 2004, Shifren 2004).

Zu den übrigen Möglichkeiten der Hormonersatztherapie sei an dieser Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen, da sich die Empfehlungen nicht wesentlich von den Leitlinien der Fachgesellschaften unterscheiden, die für die „klassische HRT“ abgegeben wurden.

Es soll aber an dieser Stelle noch eine Besonderheit erwähnt werden: Gerade junge Frauen empfinden bisweilen die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums als sehr diskrete Form der Östrogenersatztherapie im Vergleich zur klassischen HRT. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass es im pillenfreien Intervall bei dieser Form der Behandlung zu einem Östrogendefizit kommt, was sich bei der klassischen HRT-Behandlung vermeiden lässt.

### **Behandlung der Unfruchtbarkeit bei Frauen mit prämaturner Menopause**

Eine Literaturübersicht zeigt, dass etwa 5% bis 10% der Frauen, nachdem die

Diagnose einer prämaturnen Menopause gestellt wurde, noch eine Schwangerschaft erzielen. Die Abortrate wird in dieser Patientinnengruppe mit 20% angegeben (van Kasteren u. Schoemaker 1999).

Es fehlt in der Literatur keinesfalls an Fallberichten und Untersuchungen – meist jedoch mit einer sehr begrenzten Anzahl von POF-Patientinnen – die verschiedene medikamentöse Stimulationsformen beschreiben, mit deren Hilfe die Fruchtbarkeit wiederherzustellen ist. In einer Übersicht dieser Arbeiten konnte allerdings kein signifikanter Effekt dieser medikamentösen Behandlungen belegt werden (van Kasteren u. Schoemaker 1999). Die einzige Möglichkeit für die betroffenen Frauen, mit realistischen Chancen eine Schwangerschaft zu erzielen, ist die Eizellspende, die allerdings nicht überall angeboten werden kann (van Kasteren 2001).

Da eine Reihe von Patientinnen mit prämaturner Menopause zwischenzeitlich Zyklen mit normaler Eizellreifung aufweisen, ist es nahezu unmöglich vorherzusagen, wie die individuellen Chancen auf den Eintritt einer Schwangerschaft eingeschätzt werden müssen. Taylor et al. (1996) stellten in ihrer Untersuchung fest, dass 17 von 37 Frauen mit prämaturner Menopause über einen Zeitraum von 12 Monaten mindestens einen ovulatorischen Zyklus aufwiesen.

Ein möglicher Therapieansatz bietet sich für Frauen mit prämaturner Menopause, bei denen die Erkrankung mit Autoimmunstörungen verbunden ist, sofern diese Autoimmunerkrankung suffizient therapierbar ist. So werden in der Literatur Fälle beschrieben, in denen die Thymektomie bei Frauen mit Myasthenia gravis und POF wieder zu normalen Zyklen führte und sogar Schwangerschaften eintraten (Chung et al. 1993).

Ebenso gibt es vereinzelte Berichte darüber, dass bei Autoimmunerkrankungen durch Glukokortikoidgabe nicht nur die zugrunde liegende Erkrankung, sondern auch das POF erfolgreich therapiert wurde, so dass im Anschluss die Frauen wieder reguläre Zyklen hatten (Taylor et al. 1989). Vor der breiten Anwendung einer immunsuppressiven Therapie für Patientinnen mit POF muss

jedoch aufgrund fehlender kontrollierter Daten gewarnt werden.

Neuere medikamentöse Ansätze zur Behandlung von Frauen mit POF betreffen den Einsatz von Pentoxifyllin-Tocopherol in einer Dosis von 800 mg Pentoxifyllin täglich kombiniert mit 1.000 EH Vitamin E über einen Zeitraum von neun Monaten (Letur-Konirsch u. Delanian, 2003). Darüber hinaus wurde die Gabe von GH-RH in einer Dosierung von 1.000 mg pro Tag diskutiert (Busacca et al. 1996).

Aufgrund fehlender prospektiver kontrollierter Studiendaten zu den beiden genannten Therapieoptionen kann ihr Einsatz in der klinischen Routine bislang allerdings nicht empfohlen werden.

### **Fertilitätsprophylaxe bei Frauen mit Malignomkrankung**

Die kontinuierliche Weiterentwicklung effektiver antitumoraler Therapiemöglichkeiten hat in den letzten Jahren die Heilungschancen bei Malignomkrankungen deutlich verbessert. Bei Frauen in der reproduktiven Lebensphase jedoch bergen sowohl Radio- als auch Chemotherapie die Gefahr, dass die Ovarialfunktion beeinträchtigt wird oder sogar zum Erliegen kommt. Für diese Frauen, die typischerweise vor Radio- bzw. Chemotherapie eine normale Ovarialfunktion aufweisen, sind in den letzten Jahren verschiedene Behandlungsoptionen zur Fertilitätsprophylaxe entwickelt worden.

Für Frauen in fester Partnerschaft besteht die Option, vor Therapiebeginn Eizellen fertilisieren und anschließend kryokonservieren zu lassen. Für Frauen, die zum Zeitpunkt der Behandlung keinen festen Partner haben, bestehen grundsätzlich folgende Möglichkeiten:

- Entnahme unreifer Eizellen mit konsekutiver Kryokonservierung mit dem Ziel, zu einem späteren Zeitpunkt durch In-vitro-Maturation (IVM) und In-vitro-Fertilisation (IVF) eine Schwangerschaft zu erzielen.
- Entnahme ovariellen Gewebes mit konsekutiver Kryokonservierung mit dem Ziel, zu einem späteren Zeitpunkt eine orthotope oder heterotope Transplantation des Gewebes vorzunehmen.

Die In-vitro-Maturation hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte ge-



macht, so gelingt es inzwischen einigen spezialisierten Zentren, mit dieser Technik reproduzierbare Schwangerschaftsraten in der Größenordnung von 20% zu erzielen.

Der Vorteil liegt vor allem darin, dass die Zellen im unreifen Zustand aus dem Eierstock entnommen und in diesem Stadium eingefroren werden. Erst wenn der Kinderwunsch aktuell wird, werden dann die Zellen aufgetaut und mit den Samenzellen des Partners befruchtet. Auf diese Weise kann dann nach Embryo-transfer eine Schwangerschaft herbeigeführt werden.

Die zweite innovative Möglichkeit einer Fertilitätsprophylaxe besteht in der Entnahme ovariellen Gewebes und Kryokonservierung dieser Proben. Zu einem späteren Zeitpunkt können dann Anteile dieses Ovarialgewebes nach dem Auftauen orthotop oder heterotop transplantiert werden (Oktay u. Karlikaya 2000, Radford et al. 2001, Gook et al. 2001). Die erste Lebendgeburt nach orthotoper Transplantation kryokonservierten ovariellen Gewebes wurde von Donnez et al. 2004 berichtet.

Die Herausforderungen, die derzeit noch mit der Anwendung dieser Technik verbunden sind, bestehen vor allem darin, die Degeneration der Follikel durch den Einfriervorgang zu reduzieren und dadurch die Überlebensraten des Transplantates zu verbessern. Es ist anzuneh-

men, dass diese technischen und methodischen Probleme in naher Zukunft gelöst werden können.

### Zusammenfassung

Etwa 1% aller Frauen leiden unter einem Climacterium praecox definiert als Erlöschen der Ovarialfunktion vor Erreichen des 40. Lebensjahres. Mögliche Ursachen des POF sind genetische Disposition, chromosomale Störungen, Autoimmunerkrankungen, Viruserkrankungen und iatrogene Einflussfaktoren. In vielen Fällen bleibt die Ursache des POF allerdings unklar.

Bei der Behandlung der prämenopausalen Menopause sind vor allem zwei Aspekte zu berücksichtigen:

- Hormonersatztherapie zum Ausgleich des Östrogendefizits
- Behandlung der bestehenden Infertilität

Für die Hormonsubstitution gilt, dass eine Östrogenbehandlung zunächst bis zum 50. Lebensjahr durchgeführt werden sollte, um dann die Therapiestrategie erneut zu überdenken. Grundsätzlich kommen alle bekannten Therapiemodalitäten in Frage. Auch für Frauen mit POF muss berücksichtigt werden, dass bei intaktem Uterus eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Behandlung erfolgen sollte.

Die Behandlung der Unfruchtbarkeit von Frauen mit POF stellt den Arzt vor

besondere Herausforderungen. Eine hormonelle Stimulation der Eierstockfunktion verbessert im Allgemeinen die Fertilitätssituation nicht. Weder die Suppression der endogen erhöhten Gonadotropinkonzentrationen, noch der Einsatz immunmodulatorischer Substanzen zeigt bei breiter Anwendung einen entsprechenden positiven Effekt. Um eine Schwangerschaft zu erzielen, können Patientinnen mit prämenopausaler Menopause in einigen Ländern auf Spenderezellen zurückgreifen, was jedoch nicht überall zulässig ist.

Neue Optionen zur Fertilitätsprophylaxe bei Frauen, die sich aufgrund einer Malignomkrankung einer gonadotoxischen Behandlung unterziehen müssen, bieten die In-vitro-Maturation sowie die Kryokonservierung ovariellen Gewebes. Bei beiden Techniken handelt es sich allerdings derzeit noch um experimentelle Verfahren, die nur von spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollten.

### Literatur unter [www.gynundgeburtshilfe.de](http://www.gynundgeburtshilfe.de)

#### Prof. Dr. Christoph Keck

Leitender Arzt  
PAN-Institut für  
Gynäkologische Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin  
Zeppelinstrasse 1, 50667 Köln  
E-Mail: keck@fertilitycenter-koeln.de