

Tab 1 WHO-Klassifikation der Amenorrhö

WHO-Gruppe	Charakteristika
I	Hypogonadotrope, normoprolaktinämische Amenorrhö
II	Normogonadotrope, normoprolaktinämische Amenorrhö
III	Hypergonadotrope Amenorrhö
IV	Uterine Amenorrhö
V	Hyperprolaktinämische Amenorrhö bei Prolaktinom
VI	Hyperprolaktinämische Amenorrhö ohne Hypophysentumor
VII	Amenorrhö durch raumfordernden Prozess in der hypothalamisch-hypophysären Region ohne Beeinträchtigung der Prolaktinfreisetzung

Zusammenfassung

Eine Ovarialinsuffizienz kann durch eine primäre gonadale Störung oder sekundär durch eine Dysregulation der ovariellen Funktion bedingt sein. Bei der Differenzialdiagnose der genetisch bedingten primären Ovarialinsuffizienz, die durch einen hypergonadotropen Hypogonadismus charakterisiert ist, sind Chromosomenstörungen, XX- und XY-Gonadendysgenesien, Mutationen der Gonadotropinrezeptorgene, Störungen der Steroidhormonproduktion, Agonadismus und Autoimmunerkrankungen zu berücksichtigen. Ferner werden genetisch bedingte Störungen der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse besprochen, die zu einer hypogonadotropen Ovarialinsuffizienz führen.

Schlüsselwörter:

hypergonadotrope und hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz, genetische Faktoren

Summary

Ovarian failure can be caused by primary gonadal disorders or several different regulation disorders of the ovarian function. Genetic factors of primary ovarian failure leading to hypergonadotropic hypogonadism are chromosome aberrations, XX- and XY-gonadal dysgenesis, mutations of the gonadotropin receptor genes, disorders of steroid hormone biosynthesis, agonadism, and some autoimmune diseases. Furthermore, genetic disorders of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis leading to hypogonadotropic hypogonadism are discussed.

Key words

hypergonadotropic and hypogonadotropic ovarian failure, genetic factors

Einleitung

Eine Ovarialinsuffizienz kann sich klinisch je nach Schweregrad und zeitlichem Auftreten durch das Ausbleiben oder verzögerte Auftreten der Pubertät, Zyklusstörungen wie Oligomenorrhö bis hin zur Amenorrhö, Sterilität und ein Climacterium praecox, das als Menopause vor dem 40. Lebensjahr definiert wird, manifestieren. Pathophysiologisch kann eine Ovarialinsuffizienz u. a. durch fehlende oder verminderte Anzahl von Follikeln, primäre Funktionsstörung der Granulosa- und Theka-Zellen sowie Störungen der Ovarregulation bedingt sein.

Nachdem in der 5. Entwicklungswoche die Urkeimzellen die Gonadenanlagen erreicht haben, vermehren sie sich zunächst durch Mitosen. In der 8. Entwicklungswoche wird dadurch eine Zahl von ca. 600.000 Oogonien erreicht. Die Zahl der Keimzellen wird dann durch folgende drei Prozesse bestimmt: die weitere mitotische Teilung von Oogonien, der Eintritt in die erste meiotische Teilung, die im Diktyotänstadium unterbrochen wird und erst während der Geschlechtsreife im Rahmen eines Ovulationszyklus fortgeführt wird, und die Atretisierung von Oogonien infolge physiologischer Apoptose. Durch das Zusammenspiel dieser drei Faktoren wird in der 20. Gestationswoche die maximale Anzahl von 6–7 Millionen Oogonien erreicht. Von da an kommt es zu einem stetigen Abfall, so dass bei der Geburt nur noch ca. 1,3 Millionen und bei der Pubertät ca. 300.000 Follikel vorhanden sind (Anasti et al., 1998). Bei der Regulation der Ovarialfunktion ist die hy-

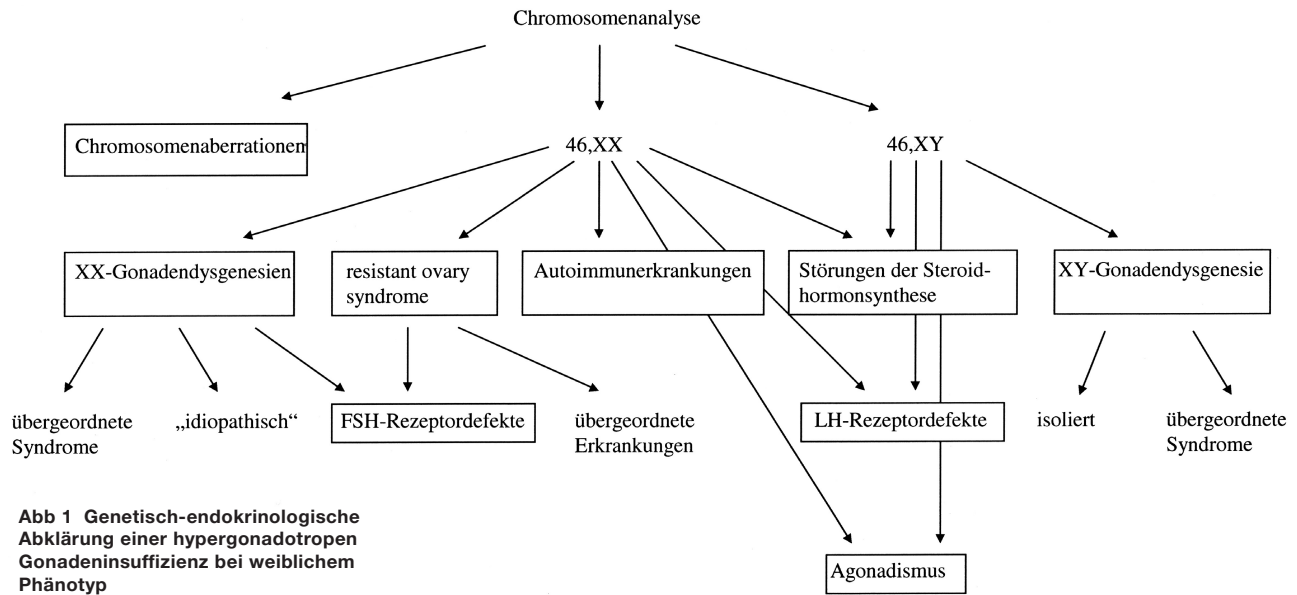


Abb 1 Genetisch-endokrinologische Abklärung einer hypergonadotropen Gonadeninsuffizienz bei weiblichem Phänotyp

pothalamisch-hypophysär-gonadale Achse von zentraler Bedeutung. GnRH wird vor allem im Hypothalamus unter der Kontrolle von Steroidhormonen, Neurotransmittern und unterschiedlichen Proteinen sezerniert. GnRH bewirkt rezeptorvermittelt die Ausschüttung von FSH und LH. FSH stimuliert im Ovar die Granulosa-Zellen, LH die Theka-Zellen sowie die Granulosa-Zellen reifer Follikel.

Entscheidend zum bisherigen Verständnis der genetischen Mechanismen der Ovarialinsuffizienz haben Studien zur Genotyp/Phänotyp-Korrelation sowie Mausmodelle (Übersicht bei Simpson und Rajkovic, 2000) beigetragen.

Nach der WHO-Klassifikation, die sich am Leitsymptom der Amenorrhö orientiert, werden 7 Gruppen unterschieden (Tab. 1). Genetische Ursachen der Ovarialinsuffizienz finden sich in unterschiedlichen Gruppen dieser Klassifikation. Zum Beispiel kann ein Prolaktinom mit nachfolgender Hyperprolaktinämie selten durch eine Multiple Endokrine Neoplasie vom Typ 1 (MEN1) bedingt sein, oder eine Hyperandrogenämie mit nachfolgender Ovarialinsuffizienz der Gruppe II kann durch ein late-onset-AGS (adrenogenitales Syndrom) verursacht werden. Die meisten genetischen Ursachen der Ovarialinsuffizienz finden sich allerdings bei den Formen mit Hyper- oder Hypogonadotropismus. Aus diesem Grund wird ein diagnostisches Vorgehen vorgeschlagen, das sich nach diesen endokrinen Parametern richtet.

1. Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz

Den meisten Fällen von hypergonadotropem Hypogonadismus liegt eine primäre Ovarialinsuffizienz zugrunde, wobei es infolge des negativen feedback-Mechanismus zu einer erhöhten Ausschüttung von FSH und LH kommt. Bei einem hypergonadotropen Hypogonadismus ist nach Ausschluss exogener Faktoren (z. B. Infektionen wie Mumps-Oophoritis, Chemotherapie- oder Strahlentherapiefolgen) eine Chromosomenanalyse indiziert (Abb 1).

1.1 Chromosomenaberrationen

Je nach Studie werden Chromosomenaberrationen bei primärer Amenorrhö in durchschnittlich 46 % und bei sekundärer Amenorrhö in bis zu 25 % der Fälle beobachtet (Midro et al., 1990). Dabei stehen das Turner-Syndrom (Häufigkeit bei Neugeborenen: 1 : 2500) mit den typischen Symptomen Hypogonadismus und Kleinwuchs sowie unterschiedlichen morphologischen Auffälligkeiten und dessen Varianten zahlenmäßig im Vordergrund. Beim typischen Turner-Syndrom sind die Ovarien aufgrund einer beschleunigten Atretisierung der Follikel zu Stranggonaden degeneriert, so dass bei der Geburt meistens keine Follikel mehr vorhanden sind. In etwa 55 % der Fälle liegt eine Monosomie des X-Chromosoms vor, wobei das paternale Gonosom in 85 % der Fälle fehlt. In ca. 30 % der Fälle besteht ein chromosomales Mosaik, wobei neben einer X-monosomen Zelllinie eine oder weitere Zelllinien mit z. B. 2 X-Chromosomen, X-Polysomie, einem struk-

turell veränderten X-Chromosom, einem Y-Chromosom oder einem Y-Derivat vorliegen können. Bei der X/XX-Konstellation findet man in Abhängigkeit vom Verhältnis der Zelllinien zueinander einen fließenden Übergang vom typischen Turner-Syndrom bis hin zu einem unauffälligen Phänotyp. Andererseits kann ein Turner-Mosaik mit unauffälligem Karyotyp in Lymphozyten eine XX-Gonadendysgenese vortäuschen. Zum Beispiel konnten wir bei einer Patientin mit primärer Amenorrhö bei hypergonadotropem Hypogonadismus, normaler Körpergröße und einem 46,XX-Karyotyp in Lymphozyten ein X/XX-Mosaik (rechts 65 %/35 %; links 60 %/40 %) in beiden Stranggonaden nachweisen. Im Falle eines Mosaiks mit einer Y-Zelllinie, das in ca. 4 % aller Fälle vorkommt, können – abhängig von der Verteilung der Zelllinien – drei phänotypische Gruppen unterschieden werden. In der ersten Gruppe findet man ein eindeutig weibliches Genitale und Turner-Stigmata, wobei die Stranggonaden ein Malignitätsrisiko von ca. 20 % aufweisen. In der zweiten Gruppe liegt ein intersexuelles Genitale vor, wobei eine asymmetrische oder gemischte Gonadendysgenese mit Testisgewebe vorliegen kann. Die dritte Gruppe umfasst Personen mit männlichem äußeren Genitale. Grundsätzlich kann bei einer X-Monosomie das Vorliegen einer kryptischen Zelllinie mit einem Y-Chromosom nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn die Suche nach solchen Zelllinien mit PCR-Untersuchungen teilweise widersprüchliche Ergebnisse erbracht hat, dürfte die Wahrscheinlichkeit einer

Tab 2 Häufigkeit von primärer (PA) und sekundärer (SA) Amenorrhö bei strukturellen Aberrationen des X-Chromosoms (nach Ogata und Matsuro, 1995)

Karyotyp	PA	SA oder Zyklus- anomalien
46,X,del(X)(p22.3)	-	-
46,X,del(X)(p21)	13 %	25 %
46,X,del(X)(p11)	50 %	45 %
46,X,del(X)(q13-21)	69 %	31 %
46,X,del(X)(q22-25)	31 %	56 %
46,X,del(X)(q26-28)	8 %	67 %
46,X,i(Xp)	73 %	27 %
46,X,i(Xq)	91 %	9 %
46,X,t(X;A)	28-38 %	24-35 %

solchen zytogenetisch nicht erkennbaren Mosaik-Zelllinie bei Patientinnen mit 45,X-Karyotyp ohne Virilisierungerscheinungen gering sein (Jakubiczka et al., 1998).

Strukturelle Aberrationen des X-Chromosoms ohne erkennbare Mosaik-konstellation werden bei ca. 15 % aller Fälle von Turner-Syndrom festgestellt. Die Karyotyp/Phänotyp-Korrelation vermag in diesen Fällen Hinweise auf die Lokalisation von Genen zu geben, die für die Erhaltung des Follikellapparats erforderlich sind. Die Häufigkeit von primärer und sekundärer Amenorrhö bzw. Zyklusunregelmäßigkeiten bei unterschiedlichen strukturellen Aberrationen des X-Chromosoms ist in Tab. 2 angegeben. Demnach scheinen Gene, die für die Ovarerhaltung von Bedeutung sind, vor allem in den proximaleren Regionen des kurzen und langen Arms des X-Chromosoms lokalisiert zu sein (Ogata und Matsuo, 1995). Inzwischen konnten Bione et al. (1998) ein Kandidatengen aus dieser Region identifizieren. Das DIAPH2-Gen, das bei einer Patientin mit Climacterium praecox aufgrund einer Translokation mit dem einen Bruchpunkt in Xq22 unterbrochen war, ist homolog zum Drosophila-Gen diaphanous, das bei Drosophila im männlichen Geschlecht zur Infertilität führt.

Beim Triple X-Syndrom werden eine primäre Amenorrhö in ca. 4 % und eine sekundäre Amenorrhö oder Zyklus-anomalien in ca. 37 % der Fälle beobachtet (Ogata und Matsuo, 1995).

Stranggonaden können auch bei unterschiedlichen autosomalen Aberrationen auftreten. Sie werden häufig bei den Trisomien 18 und 13 und gelegentlich bei folgenden Aberrationen beobachtet: dup(3)(q21-qter), del(4)(p16), dup(9)(pter-q21), del(10)(q25), del(11)(p13), del(12)(p12), dup(17)(pter-q21) und Trisomie 22-Mosaik (Schinzel, 1984).

1.2. XY-Karyotyp

Ein XY-Karyotyp wird in ca. 3–4 % der Fälle mit primärer Amenorrhö gefunden (Joseph und Thomas, 1982). Bei weiblichem Phänotyp, Hypogonadismus und männlichem Karyotyp kommen differenzialdiagnostisch vor allem eine XY-Gonadendysgenese, die als isolierte Störung oder im Rahmen eines übergeordneten Syndroms vorkommen kann, ein Agonadismus, bei dem es während der Embryonalentwicklung zur Regression der Testes gekommen ist, bestimmte Störungen der Steroidhormonsynthese sowie Mutationen des LH-Rezeptor-Gens in Frage (s. entsprechende Beiträge dieses Hefts).

1.3. Ovarialinsuffizienz bei XX-Karyotyp

1.3.1. XX-Gonadendysgenesien

Die XX-Gonadendysgenese ist ein klinisch und genetisch heterogenes Krankheitsbild. Trotz eines unauffälligen weiblichen Karyotyps kommt es zur Degeneration der Ovarien mit Bildung von Stranggonaden, die keine oder eine deutlich verminderte Anzahl von Follikeln enthalten.

Dementsprechend unterbleibt die Pubertätsentwicklung. Die Müllerschen Strukturen sind vorhanden, wobei der Uterus infolge des Östrogenmangels hypoplastisch ist. Die Gonaden weisen kein erhöhtes Malignitätsrisiko auf. Die Körpergröße ist im Normbereich. Die Therapie der Wahl ist die Östrogen-Gestagen-Substitution.

Die reine XX-Gonadendysgenese wird autosomal-rezessiv vererbt, wobei das Krankheitsbild innerhalb einer Familie variieren kann. In einigen Familien wurden sowohl beidseitige Stranggonaden als auch eine Stranggonade auf der einen Seite und ein hypoplastisches Ovar auf der anderen Seite festgestellt (z. B. Boczkowski et al., 1970).

Inzwischen konnte eine Form der XX-Gonadendysgenese abgegrenzt werden, die durch autosomal-rezessive Mutationen des FSH-Rezeptor-Gens auf 2p21 bedingt ist (Aittomaki et al., 1996). Bei dieser Störung sind Follikelstrukturen sonographisch teilweise erkennbar. Aus diesem Grund ist in einigen Fällen noch eine Ovarialfunktion zu verzeichnen, wobei es allerdings früh zur sekundären Amenorrhö kommt. Interessanterweise kann bei homozygoten Männern die Fertilität erhalten sein (Tapanainen et al., 1997).

Eine XX-Gonadendysgenese kann auch im Rahmen übergeordneter Erkrankungen vorkommen. Dominant-negative Mutationen des WT1-Gens, die bei männlichem Karyotyp je nach Mutation zum Denys-Drash- oder Fra-

sier-Syndrom führen, bewirken bei weiblichem Karyotyp eine Gonadendysgenese und Niereninsuffizienz. Das Perrault-Syndrom, das autosomal-rezessiv vererbt wird, ist durch XX-Gonadendysgenese und Hörstörungen charakterisiert. Eine Gonadendysgenese kann ferner im Rahmen des Marinesco-Sjögren-Syndroms auftreten (Skre et al., 1976). In zum Teil einzelnen Familien wurde eine Assoziation von Gonadendysgenese mit Minderwuchs, Mikrozephalie und Arachnodaktylie (Maximilian et al., 1970), epibulbären Dermoiden und präaurikulären Anhängseln (Quayle and Copeland, 1991), Kardiomyopathie (Malouf et al., 1985) oder Minderwuchs und metabolischer Azidose (Pober et al., 1998) beschrieben.

In einigen Familien wurden bei Frauen eine XX-Gonadendysgenese und bei Männern eine Keimzellaplasie im Sinne eines Sertoli-cell-only-Syndroms beschrieben (Granat et al., 1983). Eine solche Keimzellaplasie, die in beiden Geschlechtern auftreten kann, wurde auch in Assoziation mit anderen Symptomen wie Hypertonie und Hörstörungen (Hamet et al., 1973), Alopezie (Al Awadi et al., 1985) oder Mikrozephalie und Kleinwuchs (Mikati et al., 1985) beobachtet.

Ferner können Störungen des DNA-Reparatursystems mit einer Gonadendysgenese im weiblichem Geschlecht einhergehen, wie dies z. B. bei der Ataxia teleangiectasia (Edition 1; Verlag Medizinische Genetik), dem Nijmegen-Chromosomeninstabilitätssyndrom, Bloom-Syndrom, Werner-Syndrom und Cockayne-Syndrom der Fall ist.

1.3.2. Resistant ovary syndrome

Das resistant ovary syndrome ist ein heterogenes Krankheitsbild, das zunächst von Jones und Moraes-Ruheisen (1969) bei drei Patientinnen beschrieben wurde. Sie wiesen eine primäre Amenorrhö bei normaler Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale auf. Die Gonadotropine waren erhöht, die peripheren Östradiolwerte erniedrigt. Bei der histologischen Untersuchung der Ovarien zeigten sich Follikel unterschiedlicher Reifegrade, vor allem aber Pri-

mordialfollikel. Konzeptionen nach hMG/hCG-Behandlung wurden beschrieben. In einigen Fällen könnte ein FSH-Rezeptor-Defekt die Ursache sein.

Das resistant ovary syndrome kann auch im Rahmen übergeordneter Syndrome vorkommen, wie z.B. beim Rothmund-Thomson-Syndrom, das durch Atrophie, Hyperpigmentation und Teleangiektasien der Haut, Katarakt und Knochendefekte wie Sattelnase (Wieacker et al., 1988) oder beim Blepharophimose-Ptosis-Epicanthus-inversus-Syndrom Typ 1 (Graf et al., 1986).

1.3.3. Störungen der Steroidhormonproduktion

Die Steroidhormonproduktion findet vor allem in den Gonaden, Nebennierenrinden und der Plazenta statt. Entsprechende Enzymdefekte können zu einer verminderten oder vermehrten Produktion bestimmter Sexualhormone führen, die je nach Störung und chromosomalem Geschlecht einen Hypogonadismus oder Pseudohermaphroditismus zur Folge hat. In diesem Zusammenhang werden nur Störungen des Cytochroms P450C17 besprochen, die bei der Differenzialdiagnostik der XX-Gonadendysgenese zu berücksichtigen sind. P450C17, dessen Gen (CYP17) auf Chromosom 10 identifiziert wurde (Chung et al., 1987), hat sowohl eine 17 α -Hydroxylase- als auch eine 17,20-Lyase-Aktivität. Durch die 17 α -Hydroxylase-Wirkung werden Pregnenolon in 17 α -Hydroxypregnenolon und Progesteron in 17 α -Hydroxyprogesteron umgewandelt. Durch die 17,20-Lyase-Aktivität werden 17 α -Hydroxypregnenolon zu Dehydroepiandrosteron und 17 α -Hydroxyprogesteron zu Androstendion umgewandelt (s. Hiort). Bei CYP17-Mutationen, die zum Ausfall beider Aktivitäten führen, sind sowohl Glucocorticoid- als auch Sexualsteroidproduktion gestört. Mineralcorticoide werden vermehrt gebildet, so dass eine Hypertonie resultiert. Bei weiblichem Karyotyp unterbleibt aufgrund des Östrogenmangels die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Es besteht eine primäre Amenorrhö. Durch Gonadotropinbehandlung wurde allerdings eine Follikelreifung

mit anschließender In-vitro-Fertilisation beschrieben (Rabinovici et al., 1989). Bei männlichem Karyotyp liegt ein intersexuelles Genitale vor. Da die Gonaden AMH produzieren, sind die Müllerschen Strukturen zurückgebildet. Wegen der fehlenden Testosteronproduktion sind die Wolffschen Strukturen nicht ausgebildet. In der Pubertät kommt es zur Gynäkomastie. Bei isolierter 17,20-Lyase-Defizienz besteht die oben beschriebene hypogonadale Symptomatik, während die Mineralcorticoide annähernd normal sind.

1.3.4. LH-Rezeptor-Defekte

Beim LH-Rezeptor-Gen, das in der Region 2p21 lokalisiert ist, sind sowohl aktivierende als auch inaktivierende Mutationen bekannt. Inaktivierende Mutationen, die autosomal-rezessiv vererbt werden, führen bei männlichem Karyotyp zu einem weiblichen äußeren Genitale oder einer schwach ausgeprägten Virilisierung aufgrund einer Leydig-Zell-Aplasie bzw. -Hypoplasie (Kremer et al., 1995). Müllersche Strukturen fehlen, da die AMH-Produktion ungestört ist. Inaktivierende Mutationen des LH-Rezeptor-Gens bei weiblichem Karyotyp bewirken bei rechtzeitiger Pubertät eine Ovarialinsuffizienz mit sekundärer Amenorrhö (Latronico et al., 1996). Die LH-Konzentration kann erhöht sein, FSH ist dagegen im Normbereich. Während aktivierende Mutationen, die autosomal-dominant vererbt werden, bei männlichen Personen zu einer Pubertas praecox führen, scheinen sie im weiblichem Geschlecht symptomlos zu bleiben.

1.3.5. Agonadismus

Beim Agonadismus kommt es zur Regression der gonadalen Strukturen während der Embryonalentwicklung. Bei den meisten bis jetzt beschriebenen Fällen handelt es sich um chromosomal männliche Personen, wobei das Genitale je nach Zeitpunkt der Testisregression männlich, intersexuell oder weiblich sein kann. Erwartungsgemäß besteht ein hypergonadotroper Hypogonadismus. Einige Fälle von Agonadismus bei 46,XX-Karyotyp sind berichtet worden, wobei teilweise ein Agonadismus bei Schwestern mit männlichem und weiblichem

Tab 3 Symptome des autoimmunen Polyendokrino-pathie-Syndroms (nach Ahonen et al. 1990)

Symptome	Häufigkeit
Hypoparathyreoidismus	79%
Nebennierenrindeninsuffizienz	72%
Primäre Ovarialinsuffizienz	60%
Insulinabhängiger Diabetes mellitus	12%
Hypothyreoidismus	4%
Candidiasis	100%
Zahnschmelzhypoplasie	77%
Nageldystrophie	35%
Keratopathie	35%
Alopezie	29%
Vitiligo	13%
Malabsorption	8%

Karyotyp beschrieben wurde (Mendonca et al., 1994), was auf die autosomal-rezessive Vererbung hinweist. Ein Agonadismus kann auch im Rahmen übergeordneter Syndrome, z. B. in Assoziation mit Hypoplasie von Lunge und Lungenarterie, Diaphragmahernie, Omphalozele sowie Dextrokardie auftreten (Kennerknecht et al., 1993).

1.3.6. Autoimmunerkrankungen

Eine primäre Ovarialinsuffizienz kann fakultativ bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen wie dem M. Addison oder der Myasthenia gravis auftreten. Einen Sonderfall stellt das autoimmune Polyendokrino-pathie-Syndrom (APECED) dar, das autosomal-rezessiv vererbt wird und dessen Gen (AIRE) auf 21q22.3 identifiziert wurde (Nagamine et al., 1997). Leitsymptome dieser Erkrankung sind rezidivierende Mykosen und das zeitlich oft versetzte Auftreten von Insuffizienzzeichen unterschiedlicher endokriner Drüsen (Tab.3).

Antikörper gegen steroidproduzierende Zellen führen zu einer allmählichen Zerstörung des Follikelapparats. Die dadurch bedingte Ovarialinsuffizienz bewirkt – abhängig vom Zeitpunkt der Antikörperbildung – das Ausbleiben der Pubertät oder ein Climacterium praecox.

1.3.7. Spezielle Aspekte des Climacterium praecox

Die Häufigkeit eines Climacterium praecox beträgt in der Allgemeinbevölkerung etwa 1 %. Man hat festgestellt, dass Trägerinnen von Prämutationen

für das Fragile-X-Syndrom ein höheres Risiko für ein Climacterium praecox haben. Das Fragile-X-Syndrom (FRAXA) ist durch eine Expansion des CGG-Repeats im 5' untranslatierten Bereich des FMR1-Gens im Sinne einer Vollmutation mit ≥ 200 Repeats bedingt. Bei Trägerinnen einer Prämutation (60–199 Repeats) beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Climacterium praecox 21 % (Übersicht bei Sherman, 2000). Umgekehrt findet man bei sporadischen bzw. familiären Fällen von Climacterium praecox eine Prämutation des FMR1-Gens in 2 % bzw. 14 % der Fälle. Es gibt widersprüchliche Ergebnisse, inwieweit die väterliche oder mütterliche Herkunft des X-Chromosoms mit der Prämutation die Penetranz dieses Merkmals beeinflusst. Während das vollmutierte FMR1-Gen aufgrund einer Hypermethylierung der Promotorregion des FMR1-Gens nicht exprimiert wird, wird das prämutierte Gen transkribiert. Dies könnte auf einen direkten oder indirekten Einfluss des prämutierten Transkripts auf die Follikelentwicklung hinweisen.

Bei der myotonen Dystrophie (MD) kann im Rahmen der endokrinen Veränderungen bei Männern ein Hypogonadismus entstehen. Während Mastrogioacomo et al. (1994) eine positive Korrelation zwischen der Länge der CTG-Expansion und den LH- bzw. FSH-Werten fanden, konnten Marchini et al. (2000) keine Assoziation zwischen CTG-Repeat-Länge und klinisch manifestem Hypogonadismus nachweisen. Ebenfalls kann eine Ovarialinsuffizienz bei betroffenen Frauen

Tab 4 Ovarialinsuffizienz bei hypogonadotropem Hypogonadismus

1. Isolierte Störungen

- GnRH-Rezeptormutationen
- FSH β -Mutationen

2. Übergeordnete Erkrankungen

- Kallmann-Syndrom: Anosmie/Hyposmie
- Leptin-Mutationen: Adipositas
- Leptinrezeptor-Mutationen: Adipositas
- Kombinierte Hypophysenhormondefizienz: Minderwuchs, Hypothyreoidismus, Hypoprolaktinämie
- Septum-Optikus-Dysplasie: hypoplastische Sehnerven, fehlendes Septum pellucidum, Minderwuchs
- Prader-Willi-Syndrom: Minderwuchs, geistige Retardierung, Adipositas, Muskelhypotonie, Hypopigmentierung
- Bardet-Biedl-Syndrom: Adipositas, Retinitis pigmentosa, Polydaktylie, geistige Retardierung, Diabetes mellitus *
- Boucher-Neuhauser-Syndrom: chorioretinale Dystrophie und spinocerebelläre Ataxie

Bei übergeordneten Syndromen sind einige Leitsymptome angegeben.

*) Seltener besteht beim Bardet-Biedl-Syndrom eine primäre gonadale Insuffizienz.

auftreten, wobei die Ursache hierfür noch unbekannt ist.

Bei der Galaktosämie, die durch Mutationen des Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Gens bedingt ist, kommt es in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu einer primären Amenorrhö oder einem Climacterium praecox. Es ist dabei noch unklar, inwieweit eine beschleunigte Atretisierung des Follikelapparats, eine Dysfunktion der Follikel oder durch abnormale Glykolisierung veränderte Gonadotropine pathogenetisch relevant sind.

2. Hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz

Die hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz ist auf eine mangelhafte hypophysäre Freisetzung von Gonadotropinen zurückzuführen und kann hypothalamisch oder hypophysär bedingt sein. Die stark erniedrigten FSH- und LH-Konzentrationen bewirken einen Hypoöstrogenismus. In diese Gruppe lässt sich die Ovarialinsuffizienz bei Anorexia nervosa oder die psychogene Amenorrhö einordnen. Bei genetischen Ursachen kann der hypogonadotrope Hypogonadismus als isolierte Störung oder im Rahmen übergeordneter Syndrome vorkommen (Tab. 4). In diesem Zusammenhang werden nur Erkrankungen besprochen, bei denen der hypogonadotrope Hypogonadismus eines der Leitsymptome darstellt.

2.1. GnRH- und GnRH-Rezeptor-Gen

Das GnRH-Gen auf 8p21-p11.2 kodiert ein Präkursorprotein, von dem das aktive Dekapeptid abgespalten

wird. Während bei der natürlich vorkommenden hypogonadotropen hypogonadalen Maus eine Deletion im Bereich des GnRH-Gens nachgewiesen wurde (Mason et al., 1986), ist bis jetzt beim Menschen keine entsprechende Mutation bekannt.

Das Gen für den GnRH-Rezeptor ist auf 4q21.2 lokalisiert. Inzwischen sind bei einigen Familien mit hypogonadotropem Hypogonadismus ohne Anosmie Compound-Heterozygotien für Mutationen dieses Gens gefunden worden (De Roux et al., 1997; Layman et al., 1998), wobei sowohl eine komplette GnRH-Resistenz mit fehlender Brustentwicklung und primärer Amenorrhö als auch eine partielle GnRH-Resistenz mit Thelarche und primärer oder sekundärer Amenorrhö beobachtet wurden. Die Häufigkeit einer GnRH-Resistenz bei Patientinnen mit idiopathischem hypogonadotropem Hypogonadismus könnte in der Größenordnung von 7 % liegen (Layman et al., 1998).

2.2. FSH β -Mutationen

FSH und LH haben eine gemeinsame α -Untereinheit, aber unterschiedliche β -Untereinheiten. Mutationen der α -Untereinheit sind bis jetzt noch nicht bekannt. Mutationen des FSH β -Gens auf Chromosom 11 sind bis jetzt in nur wenigen Fällen primärer Amenorrhö beschrieben worden (Matthews et al., 1993). FSH war erniedrigt, LH dagegen erhöht. Bei der heterozygoten Mutter einer betroffenen Patientin traten Zyklus- und Fertilitätsstörungen auf.

2.3. Leptin- und Leptinrezeptormutationen

Da Leptin-defiziente (ob/ob) und Leptin-resistente (db/db) Mäuse hypogonadal sind und Leptin an der Regulation der GnRH-Sekretion beteiligt ist, hat man Mutationen dieser Gene bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus und Adipositas vermutet. Montague et al. (1997) konnten bei Patienten mit extremer Adipositas, Hyperinsulinämie und Hypogonadismus rezessive Mutationen des Leptin-Gens auf 7q13.3 nachweisen. Ebenfalls wurde in einer Familie mit hypogonadotropem Hypogonadismus, Adipositas sowie verminderter Sekretion

von Wachstumshormon und TSH Mutationen im Leptinrezeptor-Gen festgestellt (Clement et al., 1998)

2.4. Kombinierte hypophysäre Hormondefizienz

PROP1 (prophet of PIT1) ist für die Entwicklung der gonadotropen, somatotropen, lactotropen und thyreotropen Zellen von zentraler Bedeutung. Mutationen dieses Gens auf 5q verursachen dementsprechend einen FSH-, LH-, GH-, TSH- und Prolactinmangel (Wu et al., 1998). Sowohl Homozygotie als auch Compound-Heterozygotie wurden festgestellt, wobei eine typische 2 bp-Deletion bei ungefähr der Hälfte der Defektallele gefunden wird (Cogan et al., 1998). Aufgrund der gestörten Gonadotropinsekretion bleibt die Pubertätsentwicklung aus.

2.5. Kallmann-Syndrom

Das Kallmann-Syndrom ist vor allem durch hypogonadotropen Hypogonadismus sowie An- oder Hyposmie charakterisiert. Fehlbildungen wie Nierenagenesie oder Gaumenspalte können auftreten. Es ist ein klinisch und genetisch heterogenes Krankheitsbild, wobei X-chromosomale, autosomalrezessive sowie -dominante Vererbung bekannt sind. Die Häufigkeit bei Männern (ca. 1 : 10000) ist ungefähr fünfmal höher als bei Frauen, was auf die häufigere X-chromosomale Form hinweist. Das für die X-chromosomale Form verantwortliche Gen KAL1 auf Xp22.3 kodiert ein Zelladhäsionsmolekül. Mutationen dieses Gens bewirken u.a. eine Migrationsstörung der GnRH produzierenden sowie olfaktorischen Neurone. Überträgerinnen der X-chromosomalen Form können eine abgeschwächte Symptomatik mit Ovarialinsuffizienz und Hyposmie aufweisen.

Literatur

Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perkeentupa J: Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathydiabetes-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *New Engl J Med* 322, 1829-1836, 1990.

Aittomaki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta O, De la Chapelle A: Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocr Metab* 81, 3722-3726, 1996

Al Awadi SA, Farag WTI, Teebie AS, Naguib K, El Khalifa MY, Kelani Y, Al Ansari A, Schimke RN: Primary hypogonadism and partial alopecia in three sibs with mullerian hypoplasia in the affected females. *Am J Med Genet* 22, 619-622, 1985

Anasti JN: Premature ovarian failure: an update. *Fert Steri* 70, 1-15, 1998.

Bione S, Sala C, Manzini C, Arrigo G, Zuffardi O, Banfi S, Borsani G, Jonveaux P, Philippe C, Zucconi 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* 62, 533-541, 1998.

Boczkowski K: Pure gonadal dysgenesis and ovarian dysplasia in sisters. *Am J Obstet Gynecol* 106, 626-628, 1970.

Chung BC, Picado-Leonard J, Haniu M, Bienkowski M, Hall PF, Shively JE, Miller WL: Cytochrome P450c17: cloning of human adrenal and testis cDNAs indicates the same gene is expressed in both tissues. *Proc Natl Acad Sci* 84, 407-411, 1987.

Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambas J, Lacorte J-M, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B: A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392, 398-401, 1998.

Cogan JD, Wu W, Philips JAI, Arnhold IJP, Agapito A, Fofanova OV, Osorio MGF, Bircan I, Moreno A, Mendonca BB: The PROP1 3-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 3346-3349, 1998.

DeRoux N, Young J, Mirashi M, Genet R, Chanson P, Schaison G, Milgrom E: A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *New Engl J Med* 337, 1597-1602, 1997.

Graf M, Distler W, Schmürch HG, Majewski F: Ovarialinsuffizienz bei Blepharophimose, Ptosis, Epicanthus inversus. *Geburtsh Frauenheilk* 46, 187-189, 1986

Granat M, Amar A, Mor-Yosef S, Brautbar C, Schenker JG: Familial gonadal germinative failure: endocrine and human leukocyte antigen studies. *Fertil Steril* 40, 15-219, 1983.

Hamet P, Kuchel O, Nowacynski JM, Rojo Ortega JM, Sasaki C, Genest J: Hypertension with adrenal, genital, renal defects and deafness. *Arch Intern Med* 131, 563-569, 1973.

Jakubiczka S, Mohnike K, Wieacker P: Turner-Syndrom: Suche nach zytogenetisch nicht nachweisbaren Zelllinien mit Y-Chromosom durch molekulargenetische Methoden. *Geburtsh u. Frauenheilk* 58, 69-72, 1998.1998

Jones GS, Moraes-Ruehsen M: A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 104, 597-600, 1969.

Joseph A, Thomas IM: Cytogenetic investigations in 150 cases with complaints of sterility or primary amenorrhea. *Hum Genet* 61, 105-109, 1982.

- Kennerknecht I, Sorgo W, Oberhoffer R, Teller WM, Mattfeldt T, Negri G, Vogel W: Familial occurrence of agonadism and multiple internal malformations in phenotypically normal girls with 46,XY and 46,XX karyotypes, respectively: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 47, 1166-1170, 1993.
- Kremer H, Kraaj R, Toledo SPA, Post M, Fridman JB, Hayashida CY, van Reen M, Milgrom E, Ropers HH, Marinam E, Themmen APN, Brunner HG: Male pseudohermaphroditism due to a homozygous mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nature Genet* 9, 160-164, 1995.
- Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJP, Rapaport R, Mendonca BB, Bloise W, Castro M, Tsigos C, Chrousos GP: Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone receptor gene. *New Engl J Med* 344, 507-512, 1996.
- Layman LC, Cohen DP, Jin M, Xie J, Li Z, Reindollar RH, Bolbolan S, Bick DP, Sherins RJ, Duck LW, Musgrove LC, Sellers JC, Neill JD: Mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Genet* 18, 14-15, 1998.
- Malouf J, Alam S, Kanj H, Mufarrij A, Der Kaloustian VM: Hypergonadotropic hypogonadism with congestive cardiomyopathy: an autosomal recessive disorder? *Am J Med Genet* 20, 483-489, 1985.
- Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizari L, Bergonzi P, Damante G: Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 57, 74-82, 2000.
- Mason AJ, Hayflick JS, Zoeller RT, Young WS, Philips HS, Nikolics K, Seeburg PH: A deletion truncating the gonadotropin-releasing hormone gene is responsible for hypogonadism in the „hpg“ mouse. *Science* 234, 1366-1371.
- Mastrogiovanni I, Pagani E, Novelli G, Angelini C, Gennary M, Menegazzo E, Bonanni G, Dallapiccola B: Male hypogonadism in myotonic dystrophy is related to (GTG)_n triplet mutation. *J Endocrinol Invest* 17, 381-383, 1994.
- Mathews CH, Borgata S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G, Casagrande S, Tedeschi G, Benedetti A, Chatterjee VKK: Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the β -subunit of follicle-stimulating hormone. *Nature Genet* 5, 83-86, 1993.
- Maximilian C, Ionescu B, Bucur A: Deux soeurs avec dysgénésie gonadique majeure, hypotrophie staturale, microcéphalie, arachnodyctylie et caryotype 46,XX. *J Genet Hum* 10, 261-280, 1970.
- Mendonca BB, Barbosa AS, Arnhold IJ, McElreavy K, Fellous M, Moreira-Filho CA: Gonadal agenesis in XX and XY sisters: evidence for the involvement of the autosomal gene. *Am J Med Genet* 52, 39-43, 1994.
- Midro AT, Panasiuk B, Radwan J, Sipowicz I, Jaworowska B, Korsak E: Sex chromosome aberrations in patients with menstruation disorders. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 19, 811-816, 1990.
- Mikati MA, Samir SN, Sahil IF: Microcephaly, hypergonadotropic hypogonadism, short stature and minor anomalies: a new syndrome. *Am J Med Genet* 22, 599-608, 1985.
- Montague CT, Farooqi S, Whitehead FP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387, 903-908, 1997.
- Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, Krohn KJE, Lalioti MD, Mullis PE, Antonarakis SE, Kawasaki K, Asakawa S, Ito F, Shimizu N: Positional cloning of the APE-CED gene. *Nature Genet* 17, 393-398, 1997.
- Ogata T, Matsuo N: Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 95, 607-629, 1995.
- Pober BR, Zemel S, Hisama FM: 46,XX gonadal dysgenesis, short stature and recurrent metabolic acidosis in two sisters. *Am J Hum Genet* 63, 652, A117, 1998.
- Quayle SA, Copeland KC: 46,XX gonadal dysgenesis with epibulbar dermoid. *Am J Med Genet* 40, 75-76, 1991.
- Rabinovici J, Blankstein J, Goldman B, Rudak E, Dor Y, Patiente C, Geier A, Lunenfeld B, Maschiach S: In vitro fertilization and embryonic cleavage are possible in 17 μ -hydroxylase deficiency despite extremely low intrafollicular 17 μ -estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 68, 693-697, 1989.
- Schinzel A: Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Walter de Gruyter Verlag, 1984.
- Sherman SL: Premature Ovarian failure in the Fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 97, 189-194, 2000.
- Simpson JL, Rajkovic A: Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 89, 186-200, 2000.
- Skre H, Bassoe HH, Berg K, Frovic AG: Cerebellar ataxia and hypergonadotropic hypogonadism in two kindreds: chance concurrence, pleiotropism or linkage? *Clin Genet* 9, 234-244, 1976.
- Tapainanen JS, Aittomaki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT: Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nature Genet* 15, 205-206, 1997.
- Wieacker P, Peters F, Breckwoldt M: Gonadotropinresistenz beim Rothmund-Thomson-Syndrom. *Geburtsh u. Frauenheilk* 48, 443-444, 1988.
- Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, Flynn SE, Brown MR, Mullis PE, Parks JS, Philips JA, Rosenfeld MG: Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 18, 147-149, 1998.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Peter F. Wieacker
 Institut für Humangenetik
 Universitätsklinikum Magdeburg
 Leipziger Straße 44
 39120 Magdeburg
 Tel 0391 67 15062
 Fax 0391 67 15066
 peter.wieacker@medizin.uni-magdeburg.de