

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin II  
(Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie, Klinische  
Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie)

**Prävalenz rheumatologisch-immunologischer  
Erkrankungen im Rahmen einer vorzeitigen  
Ovarialinsuffizienz (Premature Ovarian Failure – POF)**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Großmann, Benita Maria**

**2018**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Heni

Tag der Disputation: 8.05.2018

Meiner Ama und meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	9
1.1 Der weibliche Zyklus .....	9
1.2 Definition und Diagnostik der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz .....	12
1.3 Prävalenz und Klinik des POFs .....	13
1.4 Fertilität .....	13
1.5 Therapie .....	14
1.6 Ätiologie .....	15
1.6.1 Genetische Ursachen und Chromosomenaberrationen .....	16
1.6.2 Enzymatische Defekte .....	16
1.6.3 Iatrogene Ursachen .....	17
1.6.4 Infektiöse Genese .....	17
1.6.5 Generelle Risikofaktoren und protektive Faktoren .....	18
1.7 Autoimmune Genese .....	18
1.8 Assoziierte Autoimmunerkrankungen .....	20
1.8.1 Hashimoto-Thyreoiditis .....	20
1.8.2 Polyglanduläres Autoimmunsyndrom .....	21
1.8.3 Kollagenosen .....	22
1.8.3.1 Systemischer Lupus Erythematodes .....	22
1.8.4 Psoriasis vulgaris .....	23
1.8.5 Rheumatoide Arthritis .....	23
1.8.6 Zöliakie .....	23
1.8.6 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen .....	24
2. Material und Methoden .....	25

2.1	Einschlusskriterien .....	25
2.2.	Ausschlusskriterien .....	25
2.3	Studienablauf .....	25
2.4.	Labormethoden .....	26
2.4.1	Anti-Müller-Hormon .....	26
2.4.2	Follikelstimulierendes Hormon .....	27
2.4.3	Luteinisierendes Hormon .....	27
2.4.4	Anti- CCP- Antikörper .....	27
2.4.5	Rheumafaktor .....	28
2.5	Immunpathologisches Labor .....	28
2.5.1	Antinukleäre Antikörper .....	28
2.5.2	Antikardiolipin-Antikörper .....	28
2.5.3	Nebennierenrinden-Antikörper und Inselzell-Antikörper .....	29
2.5.4	p-ANCA und c-ANCA .....	29
2.6	Definitionen .....	29
2.6.1	Adipositas .....	29
2.6.2	Nikotinabusus und Pack years .....	30
2.6.3	Sterilität .....	30
2.6.4	Autoimmunerkrankungen .....	30
2.7	Statistische Analyse .....	31
3.	Ergebnisse .....	32
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs .....	32
3.1.1	Vorstellungsgrund .....	32
3.1.2	Alter .....	32
3.1.3	Body- Mass- Index (BMI) .....	33
3.1.4	Rauchen .....	33

3.1.5 Berufstätigkeit .....	33
3.1.6 Allergien .....	33
3.2 Autoimmunerkrankungen .....	34
3.2.1 Autoimmunerkrankungen im Kollektiv.....	34
3.2.2 Diagnosezeitpunkt der AID im Verhältnis zum POF .....	37
3.3 Familienanamnese .....	37
3.4 Auswertung der POF-Diagnostik der Frauenklinik .....	38
3.4.1 Hormonersatztherapie .....	40
3.5 Auswertung der Labordiagnostik.....	40
3.6 Fertilität.....	40
3.6.1 Kinderwunschtherapie und Ansprechen .....	42
3.7 Fertilität und Autoimmunerkrankungen .....	44
3.7.1 Erfolg der Stimulationstherapie abhängig von AIDs .....	44
3.7.2 Anzahl der Mütter und Kinder im Vergleich .....	46
3.8 Autoimmunerkrankungen und Allergien.....	47
4. Diskussion .....	48
5. Schlussfolgerung.....	59
6. Zusammenfassung .....	60
7. Literaturverzeichnis .....	62
8. Erklärung zum Eigenanteil .....	71
9. Veröffentlichungen .....	71
10. Danksagung .....	72

## Abkürzungsverzeichnis

AID/s	Autoimmune Disease/s
AMH	Anti Müller Hormon
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti- Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw	beziehungsweise
c-ANCA	Cytoplasmatische ANCA
CCP	Cyklisches citrulliniertes Peptid
CD	Cluster of Differentation
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes Mellitus
DNS	Diriboneukleinsäure
ds	Doppelstrang
E2	Estradiol
ECLIA	Elektrolumineszenz-Immunoassay
ELISA	Enzym-linked-Immunoassay
ENA	Extrahierbare nukleäre Antigene
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FRM1	Fragile X Mental Retardation 1
GALT	Galaktosetransferase
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GCP	gute klinische Praxis
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRT	Hormonersatztherapie
IFL	Immunfluoreszenz
IFN	Interferon

Ig	Immunglobulin
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
M.	Morbus
Max	Maximum
Min	Minimum
NNRAK	Nebennierenrinden-Antikörper
p-ANCA	Perinukleäre ANCA
pAIS	polyglanduläres Autoimmunsyndrom
PY	Pack years
POF	premature ovarian failure
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RKI	Robert-Koch-Institut
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SSA/Ro	Soluble Substance A-Antigen/ Robert-Antigen
TAK	Thyreoglobulin- Antikörper
TH-	T-Helferzell-
TPOAK	Thyreoperoxidase- Antikörper
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TSH-R-AK	TSH- Rezeptor- Antikörper
V.a.	Verdacht auf
vs	versus
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

## 1.1 Der weibliche Zyklus

Im Laufe der Pubertät setzt bei Mädchen die erste Periodenblutung ein. Dies wird als Menarche bezeichnet. Bleiben die Blutungen aus, spricht man von einer primären Amenorrhö. Die Blutungen sind der Beginn eines normalerweise 24-38-tägigen Zyklus, der über einen hormonellen Regelkreis zwischen dem Hypothalamus als Teil des Zwischenhirns, der Hypophyse und den Ovarien gesteuert wird (Fraser et al., 2007).

Von den 6 Millionen Oozyten, die sich aus Keimzellen im fetalen Ovar bis zur Mitte der Schwangerschaft entwickelt haben, verbleiben noch 1-2 Millionen bis zur Geburt und 300 000 bis zur Pubertät (Pangas, 2012, Wuttke, 2005). Die meisten Oozyten gehen folglich in die Apoptose oder erleiden einen anderen Zelltod (Rodrigues et al., 2009, Pepling and Spradling, 2001, De Felici et al., 2008, Tinggen et al., 2009, Pangas, 2012). Von den verbleibenden Primordialfollikeln wird ein Teil rekrutiert und entwickelt sich weiter zu sekundären und tertiären Follikeln (Hawkins and Matzuk, 2008). Ziel des monatlichen Zyklus ist es, aus einer Follikelkohorte je einen sprungreifen Follikel heranreifen zu lassen und die Gebärmutter gleichzeitig auf eine potentielle Schwangerschaft vorzubereiten.

Taktgeber ist der Hypothalamus, der pulsatil das Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) freisetzt. Dieses stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur Produktion von follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH). Zusammengefasst werden diese beiden Hormone auch als Gonadotropine bezeichnet. Eine schematische Darstellung findet sich in Abbildung 1.

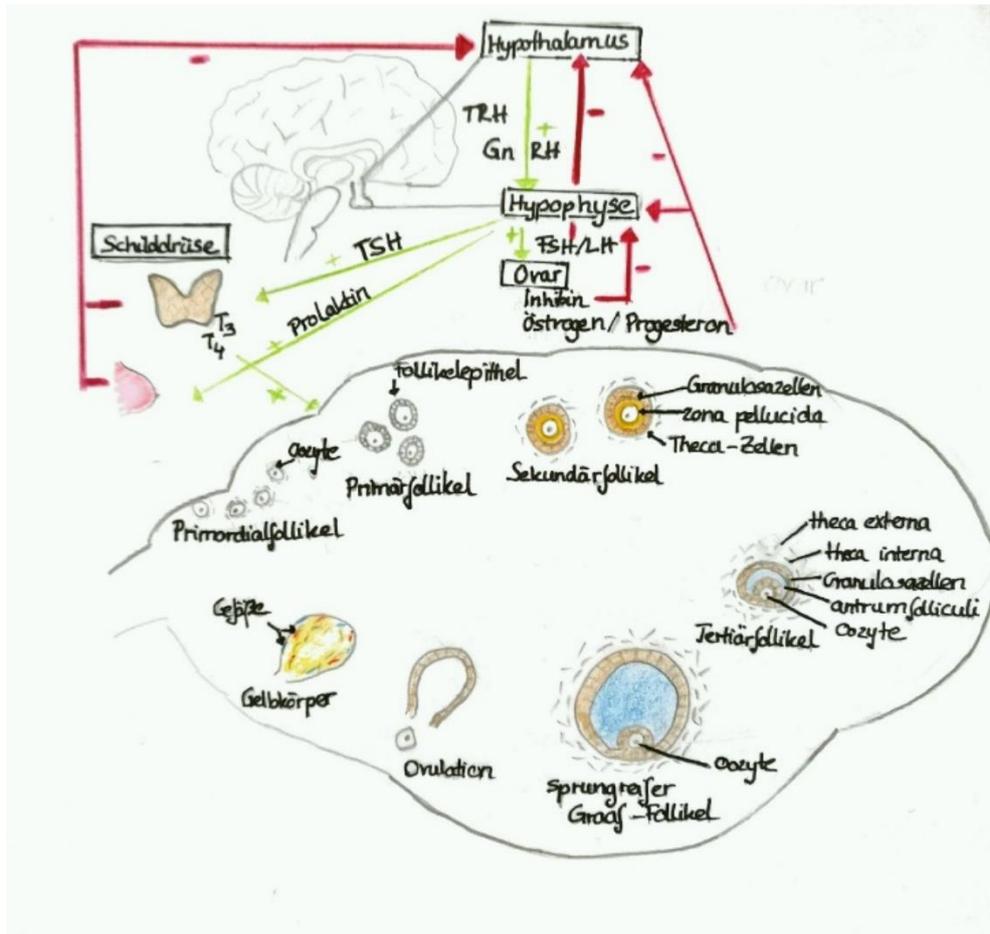


Abbildung 1- Regulation und Prozesse des weiblichen Zyklus (nach Weyerstahl, 2013)

Während der ersten Zyklushälfte reift unter Einfluss von FSH eine Kohorte von Follikeln über verschiedene Zwischenstadien heran.

Die Oozyte wird von einer immer komplexeren Struktur aus Granulosa- und später auch Theca-Zellen umgeben, die das Hormon Östrogen produzieren und die Oozyten so am Leben erhalten (Hawkins and Matzuk, 2008). Diese anfangs niedrigen Östrogenspiegel hemmen über negative Rückkopplung die FSH-Ausschüttung aus der Hypophyse. Außerdem produzieren die Follikelvorstadien der präantralen und antralen Follikel und später möglicherweise auch der dominante Follikel das Hormon Inhibin B, das die FSH-Ausschüttung ebenfalls hemmt (Groome et al., 1996). Dieser besagte dominante Follikel kann aufgrund der Anzahl und Sensitivität seiner FSH-Rezeptoren trotz des sinkenden FSH-Spiegels weiter Östrogen produzieren und heranreifen. Die übrigen Follikel gehen zu Grunde. Kommt es dann zu einer besonders hohen

Östrogenproduktion des sprungreifen Follikels, schlägt die negative in eine positive Rückkopplung um. Es folgt ein rascher Anstieg der LH- und FSH-Freisetzung, der zur Ovulation führt. Die Oozyte wandert über den Eileiter zur Gebärmutter und die zweite Zyklushälfte beginnt.

Die Gebärmutter-Schleimhaut wurde bereits während der ersten Zyklushälfte durch das produzierte Östrogen aufgebaut. In der zweiten Zyklushälfte wandelt sich die verbleibende Follikelhülle aus Granulosazellen und Thekazellen in den Gelbkörper um und produziert vor allem die Hormone Progesteron und Inhibin A (Hawkins and Matzuk, 2008). Progesteron sorgt für den Erhalt und Umbau der Gebärmutter Schleimhaut, die unter Östrogeneinfluss während der ersten Zyklushälfte aufgebaut wurde, und schafft so optimale Bedingungen für die mögliche Einnistung eines Embryos. Gleichzeitig verhindert Inhibin über die Hemmung der FSH-Ausschüttung die Rekrutierung weiterer Follikel.

Kommt es allerdings nicht zur Schwangerschaft, geht der Gelbkörper zu Grunde. Die Hormonproduktion nimmt ab, die Gebärmutter Schleimhaut kann nicht mehr erhalten werden und es kommt zur Hormonentzugsblutung. Gleichzeitig fällt so die negative Rückkopplung für die FSH- und LH-Ausschüttung aus der Hypophyse weg und der Zyklus beginnt von Neuem.

Diese Vorgänge laufen bis zu einer Anzahl von circa 1000-1400 Primordialfollikeln noch regelrecht ab (Richardson et al., 1987, Rosen et al., 2010). Befinden sich die Frauen dann in der Perimenopause, wurde eine zehnfach erniedrigte Anzahl von etwa 140 Primordialfollikeln festgestellt. (Richardson et al., 1987). Laborchemisch kann dies anhand des Anti-Müller-Hormons (AMH) erfasst werden.

Dieses Hormon wird von den Granulosazellen heranreifender Follikel bis hin zum Stadium des antralen Follikels produziert und hemmt die Rekrutierung weiterer Primärfollikel (Durlinger et al., 2002, Weenen et al., 2004, Gätje, 2015). Somit steht der AMH-Spiegel in Zusammenhang mit der Anzahl heranreifender Follikel. Zudem wird das Hormon auch von den Anfangsstadien der Follikel, den sogenannten Primärfollikeln produziert, die zyklusunabhängig reifen (Weenen et al., 2004, Gätje, 2015). Daher korreliert der Spiegel auch mit der Follikelreserve

und ist zyklusstabil. Zusammengefasst ist das AMH daher der beste Marker zur Abschätzung der ovariellen Reserve (Knauff et al., 2009).

Neigt sich die Follikelreserve dem Ende, kommen Frauen in die Wechseljahre. Im Schnitt liegt das Alter für den Eintritt in die Wechseljahre in westlichen Ländern bei circa 50 Jahren (Hoek et al., 1997, Goswami and Conway, 2005). Die Östrogen- und Progesteronproduktion durch die Ovarien fällt weg. Folglich fehlt die negative Rückkopplung für die LH- und FSH-Freisetzung aus der Hypophyse und die Konzentration dieser Hormone steigt an. Die zyklischen Abläufe funktionieren nicht mehr und die Blutungen werden unregelmäßig.

Aufgrund dieser Umstellungen, mit resultierendem Hormonmangel, leiden die Frauen an den typischen klimakterischen Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen, Gewichtszunahme und trockener Scheide. Bleiben die Blutungen dann endgültig aus spricht man von sekundärer Amenorrhö. Da die Funktionalität des Menstruationszyklus Voraussetzung ist, um schwanger zu werden, sind die Frauen folglich steril. Man bezeichnet diesen Zustand als hypergonadotropen, das heißt durch hohe LH- und FSH-Werte charakterisierten, Hypogonadismus - was in diesem Fall dem Sistieren der Ovarfunktion entspricht.

## 1.2 Definition und Diagnostik der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz

Tritt die Amenorrhö vor dem 40. Lebensjahr auf und besteht seit mindestens 4 Monaten, spricht man von vorzeitiger Ovarinsuffizienz - oder englisch Premature Ovarian Failure (POF) (Nelson et al., 2005). Laborchemisch zeigt sich ein hypergonadotroper Hypogonadismus. Dies sollte durch mindestens 2 Blutentnahmen im Abstand von einigen Wochen mit FSH-Werten über 40 IU/l bestätigt werden (Conway, 2000). Zudem wird seit einigen Jahren das Anti-Müller-Hormon bestimmt, da gezeigt werden konnte, dass es wie oben beschrieben, am besten mit der Follikeldepletion korreliert und zyklusunabhängig ist (Knauff et al., 2009). Für die Diagnose POF sollte es dementsprechend unter der Nachweisgrenze liegen.

### 1.3 Prävalenz und Klinik des POFs

Von solch einer vorzeitigen Ovarinsuffizienz sind 0,3 - 1% der Frauen betroffen. (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015). Klinisch präsentieren sich die Patientinnen mit Amenorrhö und klimakterischen Beschwerden. Durch die spätere Familienplanung heutzutage besteht zudem häufig unerfüllter Kinderwunsch. Frauen mit primärer Amenorrhö sind mit 10 - 28% häufiger von einem POF betroffen als Frauen mit sekundärer Amenorrhö, bei denen die Prävalenz zwischen 4 - 18% liegt. (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2011, Ayesha et al., 2016, Coulam et al., 1986, Anasti, 1998a).

### 1.4 Fertilität

Differentialdiagnostisch sollten immer auch andere Ursachen der Sterilität ausgeschlossen werden. In diesem Rahmen ist auch eine Bestimmung des Karyotyps indiziert, da Chromosomenanomalien ebenfalls mit Einschränkungen der Fertilität einhergehen.

Des Weiteren sollten organische Ursachen, wie Fehlbildungen oder eine Endometriose, wie sie bei bis zu 50% der infertilen Frauen vorliegt ausgeschlossen werden (Eskenazi and Warner, 1997). Da der, für einen normalen Zyklus erforderliche, Regelkreis zwischen Hypothalamus, Hirnanhangsdrüse und Eierstöcken nicht nur durch die interne negative Rückkopplung gesteuert, sondern auch von weiteren Hormonen beeinflusst wird, ist eine umfassendere Hormondiagnostik erforderlich.

Anhand von Hormonbestimmungen und Funktionstests muss eine Dysfunktion der übergeordneten Zentren Hypothalamus und Hypophyse ausgeschlossen werden. Dabei müssen neben dem FSH und LH, auch andere Hypophysenhormone, wie das Prolaktin und das Thyroidea Stimulierende Hormon (TSH) des Schilddrüsenregelkreises, geprüft werden. Verschiedene Studien konnten eine höhere Infertilitätsrate bei Frauen mit autoimmuner Schilddrüsenfunktionsstörung (im Sinne einer Hashimoto Thyreoiditis) im Vergleich zu euthyreoten Kontrollgruppen zeigen (Twig et al., 2012). Ursächlich sind antikörperabhängige Effekte, Veränderungen der zellulären Immunität und häufig koexistente Erkrankungen wie das Polyzystische Ovarial-Syndrom

(PCOS) oder die Endometriose (Twig et al., 2012). Zudem stellt die verminderte Schilddrüsenhormonproduktion ein Problem dar. Zum einen trägt dies zur Ovardysfunktion bei, da die Schilddrüsenhormone auch einen direkten Effekt auf das Ovar haben (Poppe et al., 2007). Zum anderen wird durch die verminderte negative Rückkopplung kompensatorisch mehr Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus ausgeschüttet. Dies bedingt an der Hypophyse nicht nur eine Ausschüttung von TSH, sondern auch der Hormone LH und des, für die Laktation bedeutenden, Prolaktins. Durch die Hyperprolaktinämie wird letztendlich die pulsatile GnRH-Freisetzung gehemmt.

Eine isolierte Hyperprolaktinämie ist Zeichen einer entkoppelten Prolaktinproduktion der Hypophyse und deutet auf das Vorliegen eines Hypophysenadenoms, dem Prolaktinom, hin. In beiden Fällen kommt es zu Zyklusunregelmäßigkeiten, da die GnRH- Ausschüttung als Taktgeber des ovariellen Zyklus dient.

Andere Ursachen für Zyklusunregelmäßigkeiten und herabgesetzte Fruchtbarkeit sind erhöhte Androgenwerte, wie sie beispielsweise im Rahmen eines PCO-Syndroms und Androgenitalen Syndroms auftreten.

Beim POF selbst handelt es sich nicht - der direkten Übersetzung entsprechend - um ein Eierstockversagen mit gänzlicher Sterilität. Bei 50% der Betroffenen konnten spontane Follikelfunktion, bei 20% auch Ovulationen festgestellt werden (Nelson et al., 1994) und bei 5-10% der Patientinnen kann es auch nach Diagnosestellung zu einer Schwangerschaft kommen (van Kasteren and Schoemaker, 1999). Realistische Schwangerschaftschancen scheinen jedoch vor allem für Patientinnen mit sekundärer Amenorrhö zu bestehen (Kreiner et al., 1988, Rebar and Connolly, 1990).

Trotz der bestehenden Chancen auf eine Schwangerschaft, wird die diagnostizierte Sterilität für die meisten Frauen als belastendes Stigma erlebt (Greil, 1997). Psychologische Beratung sollten daher auf jeden Fall bei Diagnosemitteilung angeboten werden. (Orshan et al., 2009).

## 1.5 Therapie

Besteht unerfüllter Kinderwunsch, versucht man zunächst mit einer Hochdosisstimulationstherapie die eventuell bestehende Follikelreserve unter

Zyklusmonitoring heranreifen zu lassen. Ist schließlich ein sprungreifer Follikel vorhanden, ohne dass gleichzeitig viele Weitere herangereift sind und somit das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft besteht, wird der Eisprung ausgelöst und die Empfehlung zum Geschlechtsverkehr gegeben.

Ist eine Schwangerschaft auf diesem Wege nicht möglich, können die herangereiften Follikel unter Narkose punktiert und die Eizellen entnommen werden. Im Anschluss wird dann eine in vitro Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) durchgeführt. Bei ersterer Methode werden viele Spermien in vitro zu einer Eizelle hinzugegeben, bei letzterer wird das Spermium direkt in die Eizelle injiziert. Anschließend wird der Embryo in die Gebärmutter eingebracht.

In jedem Fall ist die hormonelle Ersatztherapie wichtig - zum einen im Hinblick auf die Symptombefreiung der Patientinnen, zum anderen im Hinblick auf die Langzeitfolgen. Aufgrund der hormonellen Umstellungen leiden die Patientinnen an Schlafstörungen, Hitzewallungen und trockener Scheide, sowie 23% an einer Sicca-Symptomatik des Auges in Form eines pathologischen Schirmertests (Smith et al., 2004). Hinzu kommt ein deutlich erhöhtes Risiko für Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen (Nelson, 2009).

Snowdon et al. berichteten als Folge dessen sogar von einer 2-fach erhöhten altersspezifischen Sterberate bei diesen Patientinnen (Snowdon et al., 1989). Daher wird die Hormonersatztherapie bis zum 50. Lebensjahr empfohlen, da dies in etwa dem Durchschnittsalter für das Erreichen der Wechseljahre entspricht (Armitage M, 2003). Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, wie es für postmenopausale Frauen unter Hormontherapie gezeigt werden konnte, ist für diese Patientinnen nicht anzunehmen (Nelson, 2009). Zudem konnte gezeigt werden, dass es unter Hormonersatztherapie weder zum Anstieg des Wachstumshormons noch zu Gewichtszunahme kommt (Hartmann et al., 1997). Entscheidend für eine weitere adäquate Therapie ist die Ätiologie des Syndroms.

## 1.6 Ätiologie

In den meisten Fällen bleibt die Ursache des POFs unklar. Es wird von bis zu 90% idiopathischer POF-Fälle ausgegangen (Nelson, 2009). Des Weiteren kann man eine Vielzahl von Ursachen differenzieren.

### 1.6.1 Genetische Ursachen und Chromosomenaberrationen

Zwischen 4 und 30% der POF-Fälle treten familiär gehäuft auf (Goswami and Conway, 2005). Es wurden bereits eine Reihe von Mutationen verschiedener autosomaler und x-chromosomaler Gene beschrieben. Darunter Mutationen des Fragile X Mental Retardation 1 (FRM1)-Gens, welches ursächlich für das Fragile-X-Syndrom ist. Paternal vererbte Prämutationen dieses Gens mit einer höheren Anzahl an CCG-Repeats erhöhen das Risiko für ein POF (Hundscheid et al., 2000). Sechszehn Prozent der Prämutationsträgerinnen erkranken an einem POF, vermutlich um die Vererbung des Fragile-X-Syndroms an zukünftige Generation zu verhindern (Goswami and Conway, 2005, Allingham-Hawkins et al., 1999).

Autosomale Genmutationen betreffen unter anderem das Autoimmunregulator (AIRE)-Gen als Ursache für das, im Folgenden beschriebene, polyglanduläre Autoimmunsyndrom (pAIS) Typ 1, Gene für die Gonadotropinrezeptoren, FSH, Inhibin-alpha, sowie Defekte der Galaktotransferase (GALT) als Ursache für die Galaktosämie (Goswami and Conway, 2005). Bei Letzterer kommt es durch die vermehrt anfallende Galaktose bereits vor der Geburt zur Follikelschädigung, später weisen die Patientinnen zudem eine gestörte Gonadotropinfunktion auf (Goswami and Conway, 2005).

Außerdem ist das POF-Syndrom mit verschiedenen chromosomalen Anomalien assoziiert. Anstelle der üblichen weiblichen Geschlechtschromosomen XX, verfügen die Patientinnen über drei X-Chromosomen oder Teile der X-Chromosomen sind transloziert, beziehungsweise (bzw.) fehlen gänzlich (Goswami and Conway, 2005, Zinn, 2001). Am besten ist der Zusammenhang für das Ulrich-Turner-Syndrom untersucht. Betroffene Patienten besitzen nur ein X-Chromosom, wodurch es zu einer frühen Follikelatresie kommt (Goswami and Conway, 2005).

Nelson et al liefern hierzu eine gute Zusammenfassung der Auswirkungen der einzelnen Mutationen (Nelson, 2009).

### 1.6.2 Enzymatische Defekte

Es wurden verschiedene Defekte der Steroidhormonsynthese als ursächlich für POF beschrieben. Defekte der 17-20-Desmolase und des Aromatase-Enzyms

führen zu fehlender Estradiolproduktion (Anasti, 1998a). Ist die 17-alpha-Hydroxylase betroffen, leiden die Patientinnen im Rahmen eines Androgenitalen Syndroms (AGS) zudem unter unzureichender Cortisolbildung der Nebennierenrinde (Morishima et al., 1995, Herold, 2015a, Anasti, 1998a). Im Gegensatz zu anderen für das AGS typischen Enzymdefekten wird bei obigem Defekt auch die Testosteronsynthese blockiert und die Patienten weisen eine Feminisierung auf. Zudem besteht häufig eine Hypertonie. Alle genannten Defekte resultieren in einer primären Amenorrhö (Anasti, 1998a).

### 1.6.3 Iatrogene Ursachen

Für die Anwendung von Chemotherapeutika konnte für therapierte Kinder ein bis zu 13-fach erhöhtes Risiko für POF festgestellt werden (Sklar et al., 2006). Generell ist der Effekt substanz- und dosisabhängig, wobei in zunehmendem Alter geringere Dosen schädlich sind (Costa and Colia, 2008, Koyama et al., 1977). Ein gewisses Risiko besteht auch nach chirurgischen Eingriffen, bei einer Uterusarterienembolisation durch Unterbrechung der Blutzufuhr und bei Entzündungen (Goswami and Conway, 2005). Für die Uterusarterienembolisation konnte ein Risiko von 7% für eine permanente Amenorrhö festgestellt werden (Walker and Pelage, 2002). Nach chirurgischer Ovar-Zystenentfernungen nahmen die AMH-Werte, vor allem bei zuvor normwertigen Patientinnen, signifikant ab (Lind et al., 2015). Bestrahlung des Beckens mit mehr als 6 Gray führt quasi bei allen Frauen über 40 zum Ovarversagen (Ash, 1980).

### 1.6.4 Infektiöse Genese

Bei 3,5% der POF-Patientinnen wurden in einer retrospektiven Studie in den USA Infektionen mit Varizellen, Shigellen und Malaria unmittelbar im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der sekundären Amenorrhö festgestellt (Rebar and Connolly, 1990). Weitere Assoziationen wurden zu Mumps und CMV bei Immunsupprimierten beschrieben (Moncayo, 1995).

### 1.6.5 Generelle Risikofaktoren und protektive Faktoren

Rauchen und Epilepsie scheinen das Risiko für idiopathisches POF zu erhöhen, während orale Kontrazeptiva, spätere Menarche und längere Stillphasen es reduzieren (Chang et al., 2007, Klein et al., 2001).

### 1.7 Autoimmune Genese

Einige Autoren fanden bei 4 - 30% der idiopathischen POF-Fälle eine autoimmune Prädisposition (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015). Als Kriterium hierfür können der Nachweis einer lymphozytären Oophoritis, antiovarieller Antikörper, sowie das Vorhandensein anderer Autoimmunerkrankungen (AIDs) gelten (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015).

Verschiedene Studien konnten bei Patientinnen mit POF und Morbus (M.) Addison häufiger bioptisch eine lymphozytäre Oophoritis nachweisen als bei Patientinnen mit POF ohne Assoziation zu M. Addison (Hoek et al., 1997). Bei der primären Form dieser Erkrankung kommt es zu einer autoimmun vermittelten Entzündung und Zerstörung der Nebennierenrinde. Dies kann durch Autoantikörper gegen die Nebennierenrinde (NNRAK) - genauer gegen die 21-alpha Hydroxylase als Schlüsselenzym der Steroidsynthese - nachgewiesen werden. Unter außergewöhnlichen Belastungen oder auch erst Jahre später zeigt sich der resultierende Kortisolmangel durch die klassischen Symptome Schwäche, Hyperpigmentierung der Haut, Gewichtsverlust, Dehydratation und niedriger Blutdruck (Ten et al., 2001, Oelkers 1996). Auch bei der häufig einhergehenden lymphozytären Oophoritis konnte eine Korrelation zum Nachweis von Steroidzell-Antikörpern im Serum gezeigt werden (Hoek et al., 1997). Dementsprechend nimmt die Invasion von Lymphozyten und Plasmazellen mit dem Reifestadium der Follikel zu, da damit auch mehr steroidhormonproduzierende Zellen vorhanden sind (Hoek et al., 1997, Anasti, 1998a).

Als weitere Hinweise für eine autoimmune Genese des POF werden Antikörper gegen Gonadotropine und ihre Rezeptoren, die zona pellucida, das corpus luteum, sowie Antikardiolipin- und Antinukleäre Antikörper diskutiert (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015). Die Prävalenz von Antikörpern gegen die Oozyte selbst, den sogenannten antiovariellen Antikörpern, liegt zwischen 3 und 66,6%

(Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015). Diese liegt zwar deutlich über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (Forges et al., 2004), allerdings ohne Korrelation zur Klinik (Lebovic and Naz, 2004). Eventuell sind sie auch als Reaktion auf den Zelluntergang zu werten. (Anasti, 1998a).

Die aktuelle Forschung konzentriert sich zunehmend auf Antigene im Serum der Oozyten als mögliches Target der Autoimmunreaktion. Diskutiert werden hier das Mater-Protein, die alpha-Enolase, die Aldehyddehydrogenase1A1 und das Selenium Binding Protein (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015). Für letztere zwei konnte bereits eine Assoziation zu POF gezeigt werden (Edassery et al., 2010). Weitere Hinweise auf eine autoimmune Genese ergaben sich anhand von typischen zellulären Veränderungen. Festgestellt wurde eine erhöhte Anzahl peripherer B-Lymphozyten - möglicherweise im Zuge der Aktivierung des humoralen Immunsystems (Hoek et al., 1997, Hoek et al., 1995). Auch Veränderungen der T-Lymphozyten konnten festgestellt werden. Diese werden anhand verschiedener Oberflächenmarker, die als Cluster of Differentiation (CD) bezeichnet werden, unterschieden. Ein erhöhtes Verhältnis CD4- zu CD8-positiven Zellen und weniger CD8/CD57-positive zytotoxische T-Lymphozyten werden als Zeichen zytotoxischer Zellinvasion vom Blut in entzündetes Gewebe gewertet (Kosir Pogacnik et al., 2014, Miyake et al., 1987). Dies geschieht im Rahmen des T-Helferzell-Typ-1-Weges: Mit Hilfe des Zytokins Interferon (IFN) gamma aktivieren CD4-positive T-Helferzellen Makrophagen und induzieren so zellvermittelte Immunität (Hoek et al., 1997).

Zusätzlich zeigen die Granulosazellen eine erhöhte Sensitivität für IFN gamma (Hill et al., 1990). Hier führt dieses T-Zell-Zytokin dazu, dass die Zellen vermehrt Major Histocompatibility Komplexe (MHC) der Klasse II auf ihrer Zelloberfläche exprimieren und so wiederum eine Immunantwort induzieren (Hill et al., 1990). Gleichzeitig sind die CD4/CD25+ regulatorischen T-Zellen, deren Aufgabe es ist Autoimmunreaktionen in Schach zu halten, vermindert bei den Patientinnen (Long and Buckner, 2011).

Ein weiterer entscheidender Hinweis auf eine autoimmune Genese ist die Assoziation zu anderen AIDs. Zahlen für die Prävalenz anderer endokriner und nicht endokriner AIDs schwanken bei einigen Autoren zwischen 10 und 20%

(Conway et al., 1996, Aiman and Smentek, 1985, Coulam, 1983, Bachelot et al., 2009, Rebar and Connolly, 1990), bei anderen liegen sie zwischen 30 und 40% (Szlendak-Sauer et al., 2016, Kosir Pogacnik et al., 2014, Alper and Garner, 1985, Betterle et al., 1993). Den höchsten Anteil an AIDs stellte Ruehsen mit 55% fest, allerdings umfasste das Kollektiv lediglich 29 Patientinnen (de Moraes Ruehsen et al., 1972).

Schon sehr früh wurde die Assoziation zu M. Addison beschrieben. Zwischen 10-20% der Patientinnen mit M. Addison entwickeln ein POF (Betterle et al., 2002), meist bereits 5-14 Jahre vor Manifestation der Nebennierenrindeninsuffizienz (Anasti, 1998b). Noch stärker ausgeprägt ist die Assoziation zum pAIS Typ 1 und Typ 2. (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015)

Außerdem wurde eine Assoziation zu organspezifischen AIDs, darunter am häufigsten Schilddrüsenerkrankungen, sowie Psoriasis, Diabetes Mellitus (DM) Typ 1, Hypoparathyroidismus, perniziöse Anämie, Myasthenia Gravis, M. Crohn und Vitiligo und den systemischen AIDs Rheumatoide Arthritis (RA) und Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) beschrieben (Hoek et al., 1995, Alper and Garner, 1985, de Moraes Ruehsen et al., 1972, LaBarbera et al., 1988, Kim et al., 1997a, Kosir Pogacnik et al., 2014, Szlendak-Sauer et al., 2016)

Bei autoimmuner Genese konnte teilweise unter Cortison eine Rückkehr der Ovarfunktion beobachtet werden (Morris and Sauer, 1993, Badawy et al., 2007). Allerdings konnte noch nicht gezeigt werden, für wen die Therapie erfolgsversprechend ist und wird daher nicht generell empfohlen (Anasti, 1998b). Dennoch ist das Wissen um die möglichen Assoziationen entscheidend für die optimale Behandlung der Patientinnen.

## 1.8 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Im Folgenden werden die in unserem Patientenkollektiv aufgetretenen AIDs kurz beschrieben.

### 1.8.1 Hashimoto-Thyreoiditis

Die Hashimoto Thyreoiditis ist eine relativ häufige AID. Publikationen gehen von einer Prävalenz von über 5% aus, wobei Frauen 5-10mal häufiger betroffen sind (Staii et al., 2010, Weetman, 2004). Bei den Betroffenen kommt es zu einer

autoimmunvermittelten Entzündung der Schilddrüse, die zur Einschränkung der Hormonproduktion führt

Auto-Antikörper gegen das Enzym Thyreoperoxidase (TPO-AK) sind bei über 90% der Patientinnen zu finden, solche gegen das Protein Thyreoglobulin (TAK) nur bei weniger als 60% (Swain et al., 2005). Beide greifen in den Prozess der Jodierung ein, bei dem die Thyreoperoxidase den Einbau von Jod an die Tyrosinreste des Thyreoglobulins katalysiert und verhindern so die Synthese der Hormone Triiodthyronin und Thyroxin.

Klinisch leiden die Patienten daher unter Symptomen der Schilddrüsenunterfunktion, wie Müdigkeit, Kälteempfindlichkeit, Gewichtszunahme, Obstipation und einer frühen Arteriosklerose, die durch erhöhte Cholesterinwerte bedingt ist.

#### 1.8.2 Polyglanduläres Autoimmunsyndrom

Beim pAIS finden Autoimmunreaktionen gegen verschiedene endokrine Organe statt, die letztendlich zu deren Versagen führen. Allen Formen gemeinsam ist die autoimmune Reaktion gegen steroidproduzierende Zellen der Nebennierenrinde, wie sie auch dem M. Addison zu Grunde liegt. In der Regel unterscheidet man zudem die juvenile Form, auch Typ 1 genannt von der adulten Form Typ 2. Die juvenile Form ist zurückzuführen auf eine Mutation des Autoimmunregulator-Gen (AIRE). Dies führt charakteristischerweise zur autoimmun bedingten Zerstörung der Parathormon produzierenden Nebenschilddrüse mit resultierendem Hypoparathyroidismus, M. Addison und Pilzbefall von Haut und Schleimhäuten, so genannter mukokutaner Candidiasis (Betterle et al., 2002, Hoek et al., 1997) Bei 41 - 72 % der Patientinnen kommt es zudem zu einem POF, meist nach Manifestation des M. Addison (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015, Reato et al., 2011) .

Typ 2 tritt typischerweise bei Frauen mittleren Alters auf (Betterle et al., 1996, Hoek et al., 1997). Neben M. Addison leiden 69 - 82% der Patientinnen klassischerweise an einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung, die sich meist zeitgleich mit oder nach Manifestation des M. Addison zeigt (Betterle et al., 2002, Betterle et al., 1996). Zumeist handelt es sich dabei um eine Hashimoto-Thyreoiditis (Betterle et al., 2002, Hoek et al., 1997). Bei 30 - 52% der Typ 2-

Patienten greift das Immunsystem zudem die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse an, was sich als DM Typ 1 manifestiert (Betterle et al., 2002). Meist vor den obigen Manifestationen zeigt sich bereits bei 10 - 25% der Patientinnen ein POF (Reato et al., 2011, Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015). Typ 3 wurde von Betterle et al. 2002 als gleichzeitige Manifestation einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung und einer weiteren AID, unter anderem POF, definiert (Betterle et al., 2002)

### 1.8.3 Kollagenosen

Kollagenosen sind systemische AIDs. Dabei sind häufig auch innere Organe mitbeteiligt. Klassisch für diesen Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen sind Antikörper gegen Zellkernbestandteile, sogenannte Antinukleäre Antikörper (ANAs), typische Veränderungen in der Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes und das Raynaud-Syndrom, bei dem es durch Vasospasmen zeitweise zur Minderdurchblutung der Finger kommt. Der wichtigste Vertreter ist der SLE.

#### 1.8.3.1 Systemischer Lupus Erythematoses

Durch Gefäßentzündungen und Ablagerungen von Immunkomplexen kommt es zu den typischen Veränderungen im Rahmen dieser schubweise verlaufenden systemischen AID. Im Jahr 2002 waren in Deutschland 36,7 aus 100 000 Einwohnern betroffen, darunter 4 x mehr Frauen als Männer (Brinks et al., 2014, Kuhn et al., 2015). Andere Studien zeigen sogar ein Geschlechterverhältnis von 9:1 (McCarty et al., 1995). Als spezifische Markerantikörper für den SLE sind bei 70 - 98 % Anti-Doppelstrang-DNS-AK (Anti-ds-DNS-AK), sowie seltener bei 14 - 40% Anti-Smith-AKs (Sm-AK), die gegen Bestandteile des Splicosomes der Proteinbiosynthese gerichtet sind, nachzuweisen (Kuhn et al., 2015).

Zu den häufigsten unspezifischen Allgemeinsymptomen gehören Fieber, Müdigkeit und Gelenkbeschwerden (Fischer-Betz R, 2005). Klassischerweise finden sich bei 75% der Patienten Hautveränderungen und stellen in einem Viertel der Fälle das erste Anzeichen der Erkrankung dar (Jiménez et al., 2003, Kuhn et al., 2015, Fischer-Betz R, 2005, Herold, 2015b). Dazu gehört unter anderem das typische Schmetterlingserythem, das sich durch Rötung der Wangen und des Nasenrückens mit Aussparung der Nasolabialfalte auszeichnet.

Da die Erkrankungen vor allem Frauen im gebärfähigen Alter betreffen ist der Ausschluss des häufig assoziierten Antiphospholipidsyndroms (APS) angezeigt, da dies das Risiko für Thrombosen und Aborte deutlich erhöht. Hierfür sollten Antikardiolipin- und  $\beta$ 2-Glycoprotein-Antikörper, sowie das Lupusantikoagulans bestimmt werden.

#### 1.8.4 Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris ist eine generalisierte Hauterkrankung, die durch eine verstärkte epidermale Proliferation und Verhornung mit begleitender Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist. Die Angaben für die Prävalenz der Erkrankung liegen zwischen 0,6 und 4,8% (Naldi, 2004). Es besteht eine genetische Prädisposition bei polygener Vererbung, wobei für die Manifestation der Erkrankung letztendlich exogene Triggerfaktoren entscheidend sind.

Klinisch präsentieren sich die Patienten mit roten, scharf begrenzten Plaques mit silbrig weißer Schuppung, die sich klassischerweise an den Streckseiten der Extremitäten finden. In deutschen Studien weisen zwischen 19 und 30,2 % der Patienten zudem eine Gelenkbeteiligung im Zuge einer Psoriasis-Arthritis auf (Henes et al., 2014, Reich et al., 2009, Radtke et al., 2009).

#### 1.8.5 Rheumatoide Arthritis

Die RA ist eine chronisch-entzündliche AID mit schubweisem Befall der Gelenke. Die Prävalenz liegt bei 1% weltweit, wobei dreimal so viele Frauen wie Männer betroffen sind (Spector, 1990). Damit handelt es sich um die häufigste rheumatologische Erkrankung (Radner et al., 2014). Genetisch liegt eine Assoziation zu den Genloci Human Leukocyte Antigen (HLA) DR4 und DR1 vor (Spector, 1990). Der serologische Nachweis des Rheumafaktors (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Peptide (Anti-CCP-AK) ist meist schon Jahre vor Manifestation der Erkrankung möglich. Wann sich allerdings klinische Symptome zeigen, hängt von vielen weiteren Umweltfaktoren ab (Myasoedova et al., 2010, Spector, 1990).

#### 1.8.6 Zöliakie

Bei der Zöliakie, oder auch glutensensitiven Enteropathie, wird die Autoimmunreaktion durch Spaltprodukte des Klebereiweißes Gliadin ausgelöst.

In diesem Zuge kommt es auch zu einer Autoimmunreaktion gegen die Gewebs-Transglutaminase der Darmschleimhaut. Die Prävalenz liegt bei 1:270 in Deutschland, worunter mehr Männer als Frauen sind (Kratzer et al., 2013). Die Erkrankung kann zu Durchfällen, Malabsorption und Gewichtsverlust führen. Dies tritt allerdings nur bei 62,5% der Betroffenen auf, in den übrigen Fällen verläuft die Erkrankung symptomlos (Kratzer et al., 2013).

#### 1.8.6 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen in Deutschland lag zwischen 2001 und 2010 bei 322 /100.000 für M. Crohn und 412/100.000 für Colitis Ulcerosa und ist in diesem Zeitraum um 42% gestiegen (Hein et al., 2014). In Folge einer dysregulierten Autoimmunantwort kommt es zur chronischen Entzündung der Darmschleimhaut, die zu intestinalen Beschwerden führt (de Souza and Fiocchi, 2016). Des Weiteren kann es auch zu extraintestinalen Manifestationen an Leber, Gelenken, Haut und Augen kommen. Darunter findet sich bei 5-10% der Patienten, die häufig HLA-B27 positiv sind, eine Spondylarthritis (Vavricka et al., 2015).

#### 1.9. Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit einer zugrundeliegenden oder begleitenden AID bei Patientinnen mit einem POF zu evaluieren.

## 2. Material und Methoden

Zwischen 2009 und 2017 wurden in Zusammenarbeit der beiden Fachdisziplinen Gynäkologie und Rheumatologie konsekutiv 58 Patientinnen in diese unizentrische, prospektive Studie eingeschlossen.

### 2.1 Einschlusskriterien

- Alter 18 – 40 Jahre
- Gesichertes POF durch die Universitätsfrauenklinik
- Karyotyp 46 XX

### 2.2. Ausschlusskriterien

- Chromosomale Auffälligkeiten: Fragiles X-Syndrom; Turner Syndrom (45 XO; 46 XX/X0); Swyer Syndrom (46 XY)
- Vorangegangene Chemotherapie/Strahlentherapie
- Operative Entfernung der Ovarien
- Bekannte Endometriose
- Alter > 40

### 2.3 Studienablauf

In der Hormonsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Tübingen wurde die Diagnose eines POFs gestellt oder bestätigt. Zu den Routineuntersuchungen gehören hier eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, sowie eine Ultraschalluntersuchung des kleinen Beckens.

Es erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der Werte für FSH, LH, das AMH, Estradiol (E2), Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), Androstendion, Prolaktin, und Progesteron.

Zudem wurde zum Ausschluss einer zugrundeliegenden genetischen Störung eine Chromosomenanalyse durchgeführt.

Alle Patientinnen wurden dann über die Studie aufgeklärt. Willigten sie ein an einer weiteren Abklärung teilzunehmen, wurde ein Termin in der Rheumatologisch-Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen vereinbart, um das mögliche Vorliegen einer AID abzuklären.

In der Rheumatologischen Ambulanz erfolgten dann, neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, folgende Laboruntersuchungen:

- Blutbild, inklusive Differentialblutbild
- Kreatinin; Harnstoff, Harnsäure
- C-reaktives Protein (CRP) Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- ein immunpathologisches Labor, inklusive ANAs, extrahierbare nukleäre Antikörper (ENAs), dsDNA-AK, Anti-Cardiolipin-/ $\beta$ 2-Glycoprotein-AK, Antizytoplasmatische AK (ANCA), Nebennierenrinden-Antikörper (NNRAK) und Inselzell-AK.
- RF und Anti-CCP-AK
- TSH und Schilddrüsen-Antikörper TAK, TPOAK und TSH-Rezeptor-Antikörper (TSH-R-AK).
- Virologie: Hepatitis B/C- und Mumps-Serologie
- um Pathologien der Tränenflüssigkeit und des Speichels auszuschließen wurde ein Schirmer- und ein Saxon-Test durchgeführt.

Die Studie wurde nach den Richtlinien der guten klinischen Praxis (GCP) durchgeführt und lag vor Beginn der Ethikkommission Tübingen zur Prüfung vor (Projektnummer: 196/2009BO2). Die Patientinnen wurden vor Studienbeginn schriftlich und mündlich über die anstehenden Untersuchungen und eventuelle Risiken aufgeklärt. Die Zustimmung wurde schriftlich dokumentiert.

Die Namen der Patientinnen und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht sowie den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) und werden 10 Jahre im Zentralarchiv der Universität Tübingen gespeichert. Eine Weitergabe von Patientendaten erfolgt, falls erforderlich, nur in pseudonymisierter Form.

## 2.4. Labormethoden

### 2.4.1 Anti-Müller-Hormon

Das Anti-Müller-Hormon wird im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen mittels des Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) Elecsys der Firma Roche aus 0,5ml humanem Serum bestimmt. Bei dem Testverfahren handelt es

sich um ein Sandwich Prinzip. Die Chemiluminiszenzreaktion, die durch elektrische Spannung induziert wird, wird mit Hilfe des Analysegeräts cobas e411 detektiert. Der Test misst im Bereich von 0,01 – 23 ng/ml. Die Referenzwerte für Frauen sind altersabhängig:

20. - 24. Lebensjahr: 1,66 - 9,49 ng/ml (ug/l)

25. - 29. Lebensjahr: 1,18 - 9,16 ng/ml (ug/l)

30. - 34. Lebensjahr: 0,67 - 7,55 ng/ml (ug/l)

35. - 39. Lebensjahr: 0,77 - 5,24 ng/ml (ug/l)

#### 2.4.2 Follikelstimulierendes Hormon

Das FSH wird im Zentrallabor mittels des ADVIA FSH Centaur Immunoassays der Firma Siemens Medical Healthcare Diagnostics GmbH aus 5 ml Serum gemessen. In der Zyklusmitte gelten Werte zwischen 3,4 bis 33,4 IU/l noch als normal. Die oberen Grenzwerte für Follikel- und Lutealphase liegen mit 10,2 und 9,1 IU/l darunter.

#### 2.4.3 Luteinisierendes Hormon

Das LH wird im Zentrallabor mittels des ADVIA LH Centaur Immunoassays der Firma Siemens Medical Healthcare Diagnostics GmbH aus 5 ml Serum gemessen. Die Referenz für die größte Schwankungsbreite in der Zyklusmitte beträgt hier zwischen 8,7 und 76,3 IU/l; während der Follikel und Lutealphase liegt der obere Grenzwert mit 12,5 und 16,1 IU/ deutlich niedriger.

#### 2.4.4 Anti- CCP- Antikörper

Dabei handelt es sich um Antikörper, die das körpereigene Immunsystem bei einigen Menschen gegen citrullinierte Peptide bildet. Das Vorliegen ist Teil der Diagnosekriterien für die RA und kann der Krankheit vorausgehen (Aletaha et al., 2010). Ihre Sensitivität beträgt 67% und die Spezifität 95% (Nishimura et al., 2007). Im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen wird für die Messung von Anti-CCP-Antikörpern der Anti-CCP-Immunglobulin (Ig) G-Assay gemeinsam mit dem Anti-CCP-Reagens von Siemens Medical Healthcare Diagnostics GmbH verwendet. Dabei handelt es sich um einen Chemilumineszenz-Sandwich-Festphasen-Immunoassay (CLIA). Gemessen wird mit dem Immulite 2000 XPi

der selbigen Firma. Der Grenzwert, ab dem von einem positiven Testergebnis gesprochen wird, liegt bei 8,5 U/ml.

#### 2.4.5 Rheumafaktor

Der RF ist ein Antikörper gegen den konstanten Fc-Teil des menschlichen IgG-Moleküls. Meist handelt es sich dabei um die Antikörperklasse IgM, aber auch IgG und IgA sind möglich. Auch der RF ist Teil der Diagnosekriterien für eine RA (Aletaha et al., 2010). Mit 69% hat er eine ähnliche Sensitivität wie die Anti-CCP-Antikörper, weist aber mit 85% eine schlechtere Spezifität auf (Nishimura et al., 2007). Der RF wird mittels Nephelometrie mit Hilfe des Assays N-Latex RF Kit und des BN ProSpec der Firma Siemens Healthcare Diagnostics aus 4 ml Serum bestimmt. Über 20 kU/l wird von einem positiven Nachweis gesprochen.

### 2.5 Immunpathologisches Labor

#### 2.5.1 Antinukleäre Antikörper

ANAs richten sich gegen Strukturen des Zellkerns. Sie werden zum einen durch Immunfluoreszenz (IFL) an Zellkulturen erfasst. Hierfür werden humane Epitheliumzellen einer Larynxkarzinomzelllinie verwendet. Zum anderen wird eine Immunfluoreszenz an Gefriergewebeschnitten der Ratte durchgeführt.

Sind bei diesen Testverfahren ANAs homogen positiv nachweisbar und nicht nur im Rahmen einer unspezifischen Aktivierung, wie es vor allem an Zellkulturen oft der Fall ist, wird eine weitere Spezifizierung durchgeführt.

Dies geschieht mittels einer Doppel-Immendiffusion auf ENA HL60 nach Ouchterlony. Eine weitere Spezifizierung erfolgt zusätzlich mittels Dot-Blot. Hier können auch weitere Subtypen spezifiziert werden. Anti-ds-DNA-AK werden mittels Enzym-linked-Immunoassay (ELISA) der Firma Eurodiagnostics bestimmt. Hier liegt der Grenzwert für einen positiven Befund für Anti-ds-DNA-AK der Klasse IgG bei 50 IU/ml.

#### 2.5.2 Antikardiolipin-Antikörper

Für den Nachweis von Antikardiolipin- und  $\beta$ 2-Glycoprotein-AK wird der ELISA der Firma Eurodiagnostics eingesetzt. Ab einem Wert von über 20 U/ml ist der

Nachweis für beide Klassen positiv. Für Anti-Glykoprotein-Antikörper liegt der Cut-Off des ELISA (ebenfalls der Firma Eurodiagnostics) bei 14 U/ml.

### 2.5.3 Nebennierenrinden-Antikörper und Inselzell-Antikörper

NNR-AK sind gegen Nebennierenrindengewebe gerichtet, wobei sie sich zumeist gegen die 21-alpha-Hydroxylase als Antigen richten. Typischerweise treten sie beim M. Addison und dem pAIS auf. Sie werden per IFL an Gefrierschnitten humanem Nebennierengewebes dargestellt.

Inselzellantikörper richten sich gegen die Inselzellen des Pankreas. Typischerweise treten sie bei einem DM Typ 1 auf. Im Labor werden sie durch IFL an Gefrierschnitten humanen Pankreasgewebes nachgewiesen.

### 2.5.4 p-ANCA und c-ANCA

Dabei handelt es sich um Anti-Neutrophile-cytoplasmatische Antikörper. Das sind Antikörper gegen Zytoplasmabestandteile neutrophiler Granulozyten, die typischerweise bei Kleingefäß-Vaskulitiden vom Immunsystem der Betroffenen gebildet werden. Die p-ANCAs richten sich gegen perinukleäre Antigene, das hauptsächliche Zielantigen ist das lysosomale Enzym Myeloperoxidase. Die c-ANCAs richten sich gegen zytoplasmatische Antigene, allen voran die Serumprotease „Proteinase 3“. Im Labor werden diese Antikörper per IFL an humanen Granulozyten nachgewiesen. Bei einem Titer größer 1:40 ist das Ergebnis positiv. Bei positivem Ergebnis kann mittels ELISA noch getestet werden, ob die Antikörper spezifische gegen die Antigene Proteinase-3 oder Myeloperoxidase gerichtet sind. Der Cut-off liegt bei 11 U/ml.

## 2.6 Definitionen

### 2.6.1 Adipositas

Der Body-Mass-Index (BMI) wird berechnet aus Gewicht in kg/ (Körpergröße in m)<sup>2</sup> und dient als Kriterium für die Klassifikation der Adipositas. Laut World Health Organization (WHO) beginnt Adipositas ab einem BMI von 30 und wird in drei Grade unterteilt (WHO, 2000).

Normalgewicht: 19-24 kg/m<sup>2</sup>

Übergewicht: 25-30 kg/m<sup>2</sup>

Adipositas Grad I: 30 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>

Adipositas Grad II: 35 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>

Adipositas Grad III:  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>

### 2.6.2 Nikotinabusus und Pack years

Pack years (PY) dienen als Einheit um den Zigarettenkonsum als Risikofaktor zu quantifizieren. Von einem PY spricht man, wenn eine Person eine Schachtel (20 Zigaretten), pro Tag über einen Zeitraum von einem Jahr raucht. Ein PY kann aber auch über den in Summe gleichen Konsum von mehr Zigaretten in einem kürzeren Zeitraum oder weniger über einen längeren Zeitraum erreicht werden. Zum Beispiel wären 2 Schachteln pro Tag innerhalb eines halben Jahres oder eine halbe Schachtel pro Tag über 2 Jahre möglich.

### 2.6.3 Sterilität

Wird eine Frau trotz regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr innerhalb eines Jahres nicht schwanger, spricht man von Sterilität. Man unterscheidet dann weiter eine primäre Sterilität, wenn die Frau noch nie zuvor schwanger war, von einer sekundären Sterilität, welcher eine oder mehrere Schwangerschaften vorausgingen. Die Ursachen für die Sterilität können bei Mann, Frau oder beiden Partnern liegen.

### 2.6.4 Autoimmunerkrankungen

Als AID wurden folgende Erkrankungen gewertet:

- Kollagenosen: SLE, Polymyositis und Dermatomyositis, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom und undifferenzierte Formen
- Vaskulitiden
- RA
- Psoriasis
- Vitiligo
- Hashimoto-Thyreoiditis
- M. Addison
- DM Typ I
- pAIS
- Zöliakie

- Chronische entzündliche Darmerkrankungen

Der alleinige Nachweis von Antikörpern ohne passende Klinik oder Histologie wurde nicht als AID gewertet.

### 2.7 Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgte pseudonymisiert unter Verwendung des Programms IBM SPSS Statistik Version 24.0. Da alle Daten, bis auf die Parameter Kreatinin und SHGB nicht normalverteilt waren, wurde zur korrekten Beschreibung Median und Range mit Minimum und Maximum angegeben. Für die Hypothesentestung wurde der Mediantest verwendet, da die Daten weder normalverteilt waren, noch eine ähnliche Verteilungsform aufwiesen. Für den Vergleich des Anteils an AIDs wurden aufgrund der kleinen Fallzahl lediglich 95%-Konfidenzintervalle (KI) für eine F-Verteilung berechnet.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 58 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Sechs Patientinnen mussten zu einem späteren Zeitpunkt ausgeschlossen werden: eine Patientin aufgrund eines fragilen X-Syndroms, zwei weitere wegen eines Turner-Syndroms, ein Zwillingsspaar wegen eines genetischen Defektes und eine letzte Patientin aufgrund ihrer hypogonadotropen Hormonkonstellation mit nachweisbarem AMH Wert. Somit beträgt die Gesamtzahl der ausgewerteten Patientinnen 52.

#### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

##### 3.1.1 Vorstellungsgrund

Vier der 52 Frauen, das heißt 7,7%, stellten sich mit primärer Amenorrhö, die übrigen 92,3 % mit sekundärer Amenorrhö vor. Nur ein Teil der Patientinnen berichtete von typischen Symptomen der Menopause. Insgesamt klagten 15,4% über Abgeschlagenheit. Fast 10% (9,6%) der Patienten hatte an Gewicht zugenommen, unter Haarausfall litten 9,6%. Fünf Patientinnen (9,6%) berichteten von Nachtschweiß. Bei 40,4% (n=21) der Patientinnen bestand zum Zeitpunkt der Vorstellung unerfüllter Kinderwunsch.

##### 3.1.2 Alter

Der Median des Patientenalters zum Diagnosezeitpunkt des POF betrug 29,5 Jahre. Die früheste Diagnose wurde bei einer Patientin im Alter von 13 Jahren gestellt, die älteste Patientin war 40 Jahre alt. Bei einer weiteren Patientin wurde die Diagnose ebenso bereits vor dem 18. Lebensjahr - mit 16 Jahren - gestellt, beide stellten sich jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt, im Erwachsenenalter, in der Universitätsfrauenklinik vor. Die Dauer nach Diagnose des POFs bis zur Vorstellung in der Rheumatologie betrug im Median 3 Monate (0-231). Dementsprechend betrug das mediane Alter zum selbigen Vorstellungszeitpunkt 31 (18-40) Jahre.

### 3.1.3 Body- Mass- Index (BMI)

Der Median des BMI lag bei 23,2 kg/m<sup>2</sup> (Range: 17,9 - 56,8). Die Hälfte der Patientinnen (51,9%) war normalgewichtig. Vier Patientinnen (7,7%) hatten Untergewicht und 12 Patientinnen (23,1%) waren übergewichtig. Neun von 52 Patientinnen (17,3%) litten an einer Adipositas: Sieben Patientinnen an Adipositas Grad 1, eine Patientin an Adipositas Grad 2 (BMI 35,9 kg/ m<sup>2</sup>) und eine Patientin an Adipositas Grad 3 (BMI 56,8 kg/ m<sup>2</sup>).

### 3.1.4 Rauchen

Insgesamt 30,8 % (n = 16) der Patientinnen rauchten zum Zeitpunkt der POF-Diagnose, weitere 3 Patientinnen – entsprechend 5,8% - hatten geraucht. Der Großteil der Patientinnen, 63,5 % (n=33) entsprechend, rauchte nicht. Der Median des Konsums zum Diagnosezeitpunkt lag bei 6 py (3 – 20PY).

Der Median des Alters, bei welchem die Diagnose POF in der Gruppe der Raucher und Ex-Raucher gestellt wurde, lag bei den Patientinnen, die rauchten oder geraucht hatten, bei 28 (13 - 40) Jahren, in der Gruppe der Nichtraucher lag sie bei 30 (16 - 39) Jahren. Beim Vergleich der beiden Gruppen mit dem Mediantest für unabhängige Stichproben, zeigte sich keine Signifikanz. Dies änderte sich auch nicht, wenn Frauen mit primärer Amenorrhö, bei denen Rauchen vermutlich noch kein Risikofaktor war, nicht berücksichtigt wurden.

### 3.1.5 Berufstätigkeit

Mit 90,4% war der Großteil der Patientinnen berufstätig. Die übrigen 5 Patientinnen befanden sich zum jeweiligen Zeitpunkt auf Arbeitssuche.

### 3.1.6 Allergien

Bei über der Hälfte (51,9 %) der Betroffenen war anamnestisch eine Allergie auszumachen. Darunter waren vor allem Pollenallergiker, aber auch Allergien gegen Nahrungsmittelbestandteile, Penicillin, Latex und Nickel.

## 3.2 Autoimmunerkrankungen

### 3.2.1 Autoimmunerkrankungen im Kollektiv

Insgesamt hatten 21 der 52 Patientinnen mindestens eine gesicherte AID. Dies entspricht 40,4% (95% KI: 26,9 - 53,9%) des Kollektivs. Darunter waren die in Tabelle 1 aufgeführten AIDs vertreten.

<b>AID</b>	<b>Häufigkeit im Kollektiv</b>	<b>Anteil am Gesamtkollektiv</b>	<b>95%- Konfidenzintervall (KI)</b>
<b>Hashimoto- Thyreoiditis</b>	17	32,7 %	20,3-47,1
<b>pAIS</b>	3	5,8%	1,2-15,9
<b>RA</b>	2	3,8%	0,5-13,2
<b>SLE</b>	2	3,8%	0,5-13,2
<b>Psoriasis</b>	2	3,8%	0,5-13,2
<b>Zöliakie</b>	1	1,9%	0,06-7,8
<b>M. Crohn</b>	1	1,9%	0,06-7,8

***Tabelle 1 AID (Mehrfachnennung möglich)***

Berücksichtigt man die im Allgemeinen sehr häufige Hashimoto-Thyreoiditis nicht, litten noch 8 Patientinnen unter den AIDs RA, SLE, Psoriasis, Zöliakie und M. Crohn. Dies entspricht 15,4 % (95% KI: 7 - 28,1%) des Kollektivs.

### Hashimoto-Thyreoiditis

Hinweisend auf eine Schilddrüsenunterfunktion – wie sie im Verlauf bei der Hashimoto-Thyreoiditis vorliegt - waren erhöhte TSH-Werte. Dies war nur bei 3 der 17 Betroffenen der Fall. Die übrigen 14 der 17 Patientinnen mit Hashimoto-Thyreoiditis zeigten keine erhöhten TSH-Werte bei Erstvorstellung in der Rheumatologie, da sie bereits L-Thyroxin erhielten.

Allerdings konnte bei allen 17 Patientinnen mindestens ein schilddrüsenspezifischer Autoantikörper nachgewiesen werden. Unter den 17 Patientinnen mit Hashimoto-Thyreoiditis, wurden bei 82,4 % TAK nachgewiesen. Bei 70,6% wurden TPOAK nachgewiesen. Davon war bei knapp der Hälfte der

Patientinnen nur einer der Antikörper positiv. Bei 3 Patientinnen nur die TAKs und bei 5 Patientinnen nur TPOAKs. Bei den übrigen 9 Patientinnen waren beide Antikörper nachweisbar.

Ein isolierter Nachweis der Antikörper bei euthyreoter Stoffwechsellage ohne L-Thyroxin-Substitution wurde nicht als Erkrankung gewertet. Dies war bei 10 Patientinnen der Fall. Bei 3 dieser Patientinnen waren beide Antikörper nachweisbar. Bei den übrigen 7 Patientinnen wurden TAK oder gering erhöhte TPOAK (in 4 Fällen) nachgewiesen.

Unter den 17 Betroffenen bestand bei 41,2% mindestens eine weitere Diagnose. Zudem waren bei 6 Patientinnen ohne Begleiterkrankung und bei 2 Patientinnen mit den Begleiterkrankungen RA und pAIS ANAs erhöht nachweisbar. Insgesamt waren ANAs also bei 8 der 17 Patientinnen, was mit 47,1 % knapp der Hälfte entspricht, nachweisbar.

#### Polyglanduläres Autoimmunsyndrom

Bei allen 3 Patientinnen mit pAIS trat die Hashimoto-Thyreoiditis im Rahmen des Syndroms auf und es wurden NNR-AK nachgewiesen. Zusammen mit dem vorliegenden POF wurde bei 2 Patientinnen daher ein pAIS Typ 3 diagnostiziert (Betterle et al., 2002), wobei bei einer der Patientinnen zusätzlich eine RA vorlag. Bei der dritten Patientin war neben den obigen Kriterien ein DM Typ 1 bekannt (der hier allerdings nicht gesondert gewertet wird). Dies entspräche einem pAIS Typ 2 nach Betterle. Abgesehen davon ließen sich bei 2 weiteren Patientinnen NNR-AK ohne Klinik nachweisen. Insgesamt lagen sie also bei 9,6% (n=5) des Kollektivs vor. Inselzellantikörper ohne korrelierende Klinik ließen sich bei zwei Patientinnen diskret nachweisen; darunter keine der Patientinnen mit pAIS.

#### Rheumatoide Arthritis

Insgesamt gaben 38,5 % der Patientinnen an unter Gelenkbeschwerden zu leiden. Zwei dieser Patientinnen (3,8%) litten an einer RA. Nur bei diesen beiden Patientinnen wurde eine korrelierende Synovialitis festgestellt. Allerdings konnte diese bei einer Patientin erst bei einer späteren Wiedervorstellung im Ultraschall und MRT gesichert werden. RF und Anti-CCP-AK als Serummarker der RA

waren beide gemeinsam initial nur bei selbiger Patientin positiv. Die andere Patientin litt unter einer sogenannten seronegativen RA.

### Kollagenosen

Zwei Patientinnen litten an einem SLE (3,6%). Bei beiden waren ANAs homogen positiv nachweisbar. Zudem zeigten beide dsDNA-AK. Bei einer Patientin waren des Weiteren Anti-SSA/Ro-AK und RF, bei der anderen Antikardiolipin-AK nachweisbar.

Bei einer weiteren Patientin bestand aufgrund des hochtitrigen Nachweises von ANAs der Verdacht auf eine undifferenzierte Kollagenose. Dies bestätigte sich allerdings nicht, da die Patientin keine Symptome entwickelte und die ANAs auch nicht weiter spezifiziert werden konnten.

Insgesamt waren bei 36,5% der Patientinnen ANAs nachweisbar. Bei 11 der 19 Patientinnen waren ANAs im Rahmen von AIDs (darunter auch die beiden Patientinnen mit SLE) nachzuweisen. Bei den übrigen Patientinnen waren die Antikörper nur diskret nachweisbar und es bestand ansonsten keine Erkrankung. Anamnestisch wurde nach Hautveränderungen, Sicca-Symptomatik und Gewichtsabnahme als Zeichen einer systemischen Entzündung gefragt. Rund 21,2% der Patientinnen gaben Hautveränderungen an, darunter vor allem Ekzeme und ein primäres Raynaud-Phänomen. Diese standen aber nicht im Zusammenhang mit einer teilweise vorhandenen AID (Hashimoto und RA). Bei einer Patientin mit SLE trat eine Urtikaria kombiniert mit Aphten der Mundschleimhaut auf.

Zwei Patientinnen, die beide unter einem SLE litten, gaben eine Gewichtsabnahme an.

Sechs Patientinnen – entsprechend 11,5 % - gaben eine Sicca-Symptomatik an. Bei 66,7% fanden die Beschwerden über „ein trockenes Auge“ auch ihr Korrelat in Form eines pathologischen Schirmer-Test. Darunter auch die Patientin mit V.a. eine undifferenzierten Kollagenose und eine Patientin mit SLE.

Der Saxon-Test ergab in keinem der durchgeführten Fälle ein pathologisches Ergebnis.

### Morbus Crohn

Eine Patientin litt an einem histologisch gesicherten M. Crohn. Gastrointestinale Beschwerden bestanden bei der Patientin zum Zeitpunkt der Vorstellung unter Therapie mit Azathioprin nicht, allerdings beklagte sie Gelenkbeschwerden, weshalb auch der Verdacht auf eine begleitende Spondylarthritis geäußert wurde. ANAs waren homogen positiv nachweisbar, die Patientin war HLA B27 negativ.

### Psoriasis

Von den 2 Patientinnen mit Psoriasis (3,8%), zeigte keine zum Vorstellungszeitpunkt entsprechende Hautveränderungen, die Diagnose war im Vorfeld hautärztlich gesichert worden.

### 3.2.2 Diagnosezeitpunkt der AID im Verhältnis zum POF

Bei 9 Patientinnen wurde die Diagnose einer AID bereits vor Eintritt des POFs gestellt. Dabei handelte es sich in 5 der 9 Fälle um eine Hashimoto-Thyreoiditis. Auch bei den Patientinnen mit Psoriasis, M. Crohn und einer der RA- und SLE-Patientinnen war die Erkrankung bereits bekannt. Der Median für die Latenzzeit lag bei 65,5 (5 - 184) Monaten. Das heißt, bei diesen Patienten wurde die AID durchschnittlich 5,5 Jahre vor dem POF diagnostiziert, allerdings frühestens 15 Jahre früher bei einer Psoriasis, die bereits in der Kindheit bekannt war und spätestens 5 Monate zuvor bei einer Hashimoto-Thyreoiditis.

Bei über der Hälfte der Patientinnen (57,1%) wurde die Diagnose allerdings erst nach Diagnose des POFs und bei Erstvorstellung in der Rheumatologie im Rahmen der Studie diagnostiziert. Der Median der Latenz bis zur Diagnosestellung betrug 4 (0 - 66) Monate. Lediglich bei einer Patientin konnte die Diagnose einer manifesten RA erst im Verlauf bei der Wiedervorstellung gestellt werden. Bei Erstvorstellung waren bereits RF und CCP-AK nachweisbar, allerdings noch keine Synovialitis.

### 3.3 Familienanamnese

Insgesamt wiesen 16 der 52 Patientinnen, das entspricht 30,8% (95%-KI: 18,7 - 45,1), eine positive Familienanamnese für AIDs auf. Bei keiner Patientin war ein

weiteres POF in der Familie bekannt.

Betrachtet man die Patientinnen, die neben dem POF noch eine AID entwickelt hatten, hatte von den 21 Patientinnen 5 eine positive Familienanamnese. Dies entspricht 23,8 %.

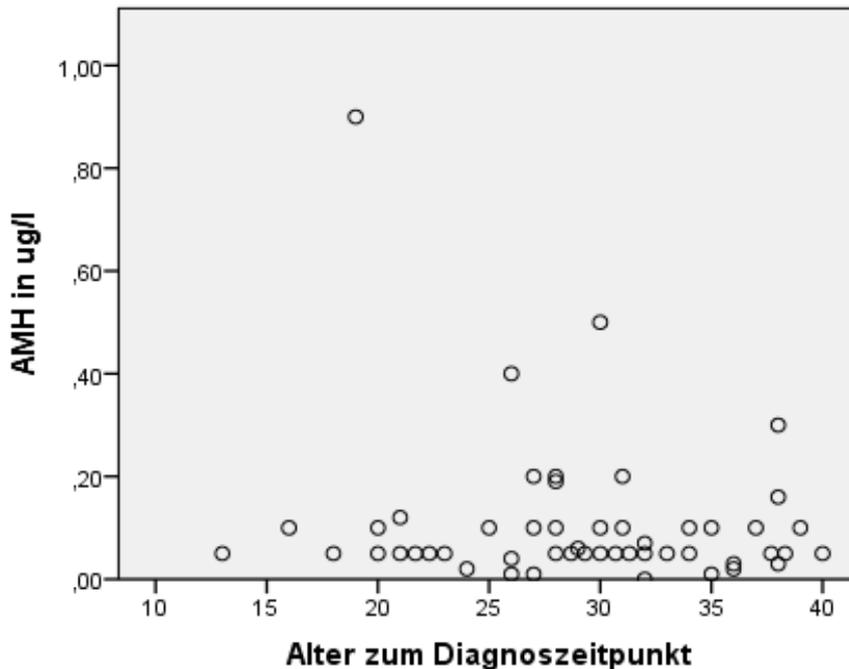
Darunter befanden sich beide Patientinnen mit SLE, wobei die Cousine der einen Patientin ebenfalls an SLE und der Vater der anderen Patientin an RA erkrankt waren. Eine der Patientinnen mit pAIS und DM Typ 1 hatte eine Zwillingschwester, die ebenfalls an DM Typ 1 leidet. Bei lediglich einer der Patientinnen mit Hashimoto-Thyreoiditis hatte auch die Schwester dieselbe Erkrankung.

Die übrigen Patientinnen mit AIDs, darunter vor allem Hashimoto-Thyreopathien, sowie Psoriasis und die Patientinnen mit pAIS, wiesen keine positive Familienanamnese auf.

### 3.4 Auswertung der POF-Diagnostik der Frauenklinik

Die Laborwerte wurden zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Frauenklinik und daher bei manchen Patientinnen bereits unter Hormonersatztherapie erhoben.

Das AMH lag im Median bei 0,05 (0,0 - 0,9) ug/l deutlich unter der niedrigsten Grenze für Normalwerte von 0,67 ug/l. Der einzige Wert, der mit 0,9 ug/l darüber lag, stammte von einer 19-Jährigen Patientin, für die noch höhere Grenzwerte von 1,66 ug/l gelten. Somit liegt auch dieser Wert unter der entsprechenden Altersgrenze. Dabei zeigte sich keine Abhängigkeit vom Diagnosealter



**Diagramm 1: AMH in Abhängigkeit von Diagnosealter**

Die FSH- Werte lagen mit einem Median von 61,7 (0,8 - 187,2) IU/l deutlich über der höchsten Referenz in der Zyklusmitte. Mit 2 Ausnahmen überschritten auch alle Patientinnen die Grenzwerte für Follikel- und Lutealphase.

Die Werte für LH lagen im Median bei 36,1 (0,1 - 199,2) IU/l. Hier zeigten 3 Patientinnen Auffälligkeiten im Sinne eines niedrigen Wertes.

Die Werte für Estradiol lagen mit einem Median von 113 (10 - 820) pmol/l im unterem Referenzbereich, der je nach Zyklusphase zwischen 70 - 13000 pmol/l schwanken kann. Bei 23% (n= 12) der Patientinnen lagen die Estradiolwerte unterhalb des Grenzwertes von 70 pmol/l.

Die Werte für Progesteron waren mit einem Median von 1,7 (0,5 - 5,7) nmol/l im Vergleich zur Referenz von 16 - 2000 nmol/l deutlich erniedrigt.

Die Werte für SHBG lagen mit 54,6 (+/- 27,1) nmol/l im Mittel im Referenzbereich. Allerdings war SHGB bei 9 Frauen erniedrigt und bei 5 erhöht.

Der Median für Prolaktin lag bei 7,8 (2 - 41) µg/l. Bei 2 Patientinnen (3,8 %) wurden erhöhte Prolaktinwerte, über dem Grenzwert von maximal 21 µg/l, gemessen. Der Maximalwert lag bei 41 µg/l. Allerdings ergab sich bei keiner der Patientinnen nach weiterer Abklärung eine therapeutische Konsequenz.

Der Median für Androstendion lag bei 5 (0,35-72) nmol/l. Androstendion war bei 3 Patientinnen erhöht und bei zwei erniedrigt.

#### 3.4.1 Hormonersatztherapie

Mit 78,8 % erhielt die Mehrheit der Patientinnen eine Hormonersatztherapie. Die übrigen 11 Patientinnen (21,2%) waren entweder wegen ausreichender Estradiolwerte noch nicht behandlungspflichtig oder entschieden sich aufgrund persönlicher Vorbehalte gegen eine Behandlung.

#### 3.5 Auswertung der Labordiagnostik

Um Infektionen und andere Ursachen verminderter Fertilität auszuschließen wurden standardmäßig weitere Laborparameter bestimmt.

Der Median der BSG lag bei 7 (2- 47) mm/h. Bei insgesamt 4 Patientinnen war die BSG erhöht. Bei 2 Patientinnen deutlich mit 29 und 47 mm/h, was zu deren Erkrankungen M. Crohn und SLE passt. Bei 2 weiteren war die BSG grenzwertig erhöht ohne Korrelat.

Beim CRP lag der Median bei 0,09 (0,01- 1,31) mg/dl. Bei insgesamt 8 Patientinnen war das CRP auf maximal 1,31 mg/dl erhöht. Der Maximalwert stammte von einer Patientin mit Psoriasis. Weitere Erkrankungen, die sich bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werte fanden, waren SLE, Hashimoto-Thyreoiditis, DM Typ 2, Adipositas und M. Kostmann - eine angeborene Neutropenie.

Mittels Serologie konnte bei allen Patienten eine aktive oder chronische Hepatitis B und C, sowie Mumpsinfektion ausgeschlossen werden.

#### 3.6 Fertilität

Insgesamt 13 der 52 Frauen, entsprechend 25%, gebaren eines oder mehrere Kinder. Insgesamt hatten die Frauen 16 Kinder. Damit blieben drei Viertel der Frauen kinderlos.

In Summe gebaren 11 Frauen ihr Kind vor der Diagnose; bei ihnen handelt es sich folglich um eine sekundäre Sterilität. Neun Frauen bekamen vor Diagnose des POFs jeweils ein Kind, wobei eine der Frauen zusätzlich zuvor eine Fehlgeburt erlitten hatte. Während zwei weitere Frauen sogar 2 Kinder vor Eintritt

des POFs gebaren, hatte eine andere lediglich 2 Fehlgeburten und blieb kinderlos. Wie Tabelle 2 zeigt, wurden mit insgesamt 81,25 % die Mehrheit der Kinder vor der Diagnose des POFs geboren.

Bei 21 der Patientinnen (40,4%) bestand Kinderwunsch kurz vor oder nach dem Diagnosezeitpunkt. Davon hatten 28,6% (n=6) bereits ein Kind, während 71,4% (n=15) kinderlos waren. Insgesamt wurden nach Diagnose noch 3 Patientinnen schwanger. Davon zwei unter Stimulationstherapie mit dem Wirkstoff Clomifem, wobei es bei einer Frau vorerst zu einer Extrauterin gravidität kam (welche in Tabelle 2 unter Fehlgeburten nach Diagnose des POFs zu finden ist). Bei der dritten Patientin, die nach Diagnose noch ein Kind gebar, wurde eine Eizellspende im Ausland durchgeführt. Bei allen Patientinnen handelte es sich um eine sekundäre Amenorrhö und bei der Patientin, bei der es zu einer Extrauterin gravidität kam, auch um eine sekundäre Sterilität nach 2 erfolgreichen Schwangerschaften. Die anderen beiden Frauen waren zuvor kinderlos.

	<b>Schwangerschaften</b>	<b>%</b>	<b>Fehlgeburten</b>	<b>%</b>	<b>Kinder</b>	<b>%</b>
<b>vor Diagnose</b>	16	80	3	75	13	81,25
<b>nach Diagnose</b>	4	20	1	25	3	18,75
<b>Gesamt</b>	20	100	4	100	16	100

**Tabelle 2 Fertilität**

Betrachtet man zusätzliche Faktoren verminderter Fertilität, wie beispielsweise Adipositas, fällt auf, dass lediglich eine der adipösen Patientinnen Kinder bekam. Zum Diagnosezeitpunkt hatte die Patientin einen BMI von 31,1 kg/ m<sup>2</sup>, zuvor hatte sie bereits 2 Kinder geboren, danach gebar sie noch eines unter Hochdosisstimulationstherapie. Die übrigen adipösen Patientinnen blieben kinderlos, allerdings unternahm auch keine der Frauen einen Therapieversuch. Die 11 Patientinnen, die eines oder mehr Kinder bekamen, hatten alle einen BMI unter 30 kg/m<sup>2</sup>.

### 3.6.1 Kinderwunschtherapie und Ansprechen

Wie bereits beschrieben präsentierten sich insgesamt 21 Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt - oder in 3 Fällen kurz zuvor - mit unerfülltem Kinderwunsch. Eine der Patientinnen erhielt vor der Diagnose eine erfolglose Fremdspermainsemination und entschied sich gegen eine weitere Therapie.

Bei 20 Patientinnen wurde eine Therapie mit einem Stimulationsversuch mit Clomifem unter Zyklusmonitoring durchgeführt. Gegebenenfalls wurde eine weiterführende Therapie in Form einer IVF- oder ICSI-Therapie angeschlossen. Bei insgesamt 3 der 20 Frauen, das heißt nur bei 15 % kam es darunter zu einer Schwangerschaft.

Bei der erfolgreichen Therapie vor Diagnose des POFs handelte es sich um eine Hochdosisstimulation mit anschließender IVF.

Bei zwei Frauen wurde nach Diagnose des POFs eine erfolgreiche Therapie durchgeführt. Bei einer Frau kam es unter Hochdosisstimulationstherapie zu einem spontanen Schwangerschaftseintritt. Diese muss vor der Ovulationsinduktion durch spontane Ovulation eingetreten sein. Bei der anderen Frau waren mehrere Versuche erforderlich bis zur erfolgreichen Schwangerschaft nach Ovulationsinduktion. Bei einem der erfolglosen Versuche kam es dabei zu einer Extrauterin gravidität.

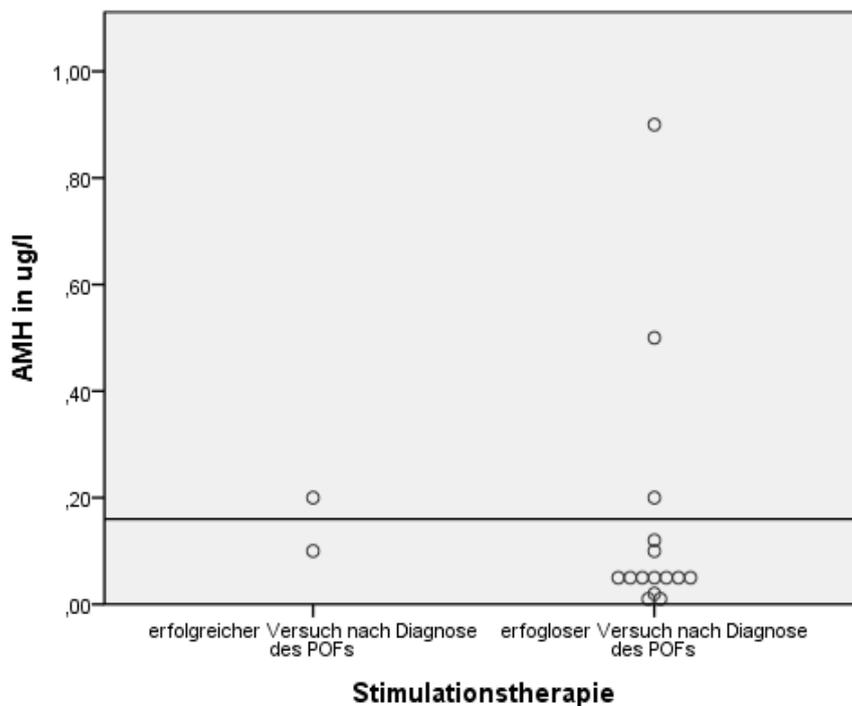
Insgesamt wurden somit 85 % der Frauen erfolglos behandelt, davon zwei bereits vor Diagnose des POFs. Ein Großteil - nämlich 15 Frauen - erst nach Diagnose des POFs. Eine der Frauen entschied sich letztendlich für eine Eizellspende und gebar auf diesem Wege noch ein Kind.

Wie Tabelle 3 zeigt waren die Ansprechraten bei Therapie vor Diagnose des POFs mit 33,3 % fast doppelt so hoch wie die Ansprechrate nach Diagnose des POFs.

	Therapie vor Diagnose des POFs	Prozent	Therapie nach Diagnose des POFs	Prozent
<b>Erfolglos</b>	2	66,6%	15	88,2%
<b>Erfolgreich</b>	1	33,3 %	2	11,8%
<b>Gesamt</b>	3	100%	17	100%
<b>Ansprechen der Therapie</b>	1 / 3	33,3%	2 / 17	11,8%

**Tabelle 3 Ansprechrate der Kinderwunschtherapie**

Betrachtet man in Diagramm 2 die Therapieversuche nach Diagnose des POFs, liegt der Median der AMH-Werte der beiden Frauen mit erfolgreicher Stimulation mit 0,15 ug/l höher als bei den erfolglosen Versuchen mit einem Median von 0,05 ug/l. Zudem liegen bei den erfolglosen Stimulationsversuchen deutlich mehr Werte unterhalb des beschriebenen Grenzwertes für ein ultraniedriges und prognostisch ungünstiges AMH von 0,16 ug/l.



**Diagramm 2: AMH- Werte bei erfolglosen und erfolgreichen Stimulationen**

### 3.7 Fertilität und Autoimmunerkrankungen

#### 3.7.1 Erfolg der Stimulationstherapie abhängig von Autoimmunerkrankungen

Betrachtet man den Erfolg der Stimulationstherapie in Abhängigkeit von AIDs, fällt in Tabelle 4 auf, dass der Anteil erfolgreicher Therapien bei den Patientinnen mit AID niedriger als bei den Patientinnen ohne AID ist (12,5 vs 16,67%).

Bei der Patientin mit erfolgreicher Therapie wurde gemeinsam mit dem POF eine Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert. Zuvor hatte die Frau schon 2 Kinder geboren, hatte aber auch mehrere erfolglose Stimulationsversuche und eine Extrauterin gravidität bis zum Therapieerfolg. Bei keiner der Patientinnen mit erfolgreicher Stimulationstherapie wurden ANAs nachgewiesen.

Bei 6 der 7 Patientinnen mit AID und erfolgloser Stimulation handelte es sich um Patientinnen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis, wobei 3 Patientinnen zusätzlich unter entweder einem SLE, einer RA oder einer Zöliakie litten. Bei einer Patientin ist eine Psoriasis bekannt.

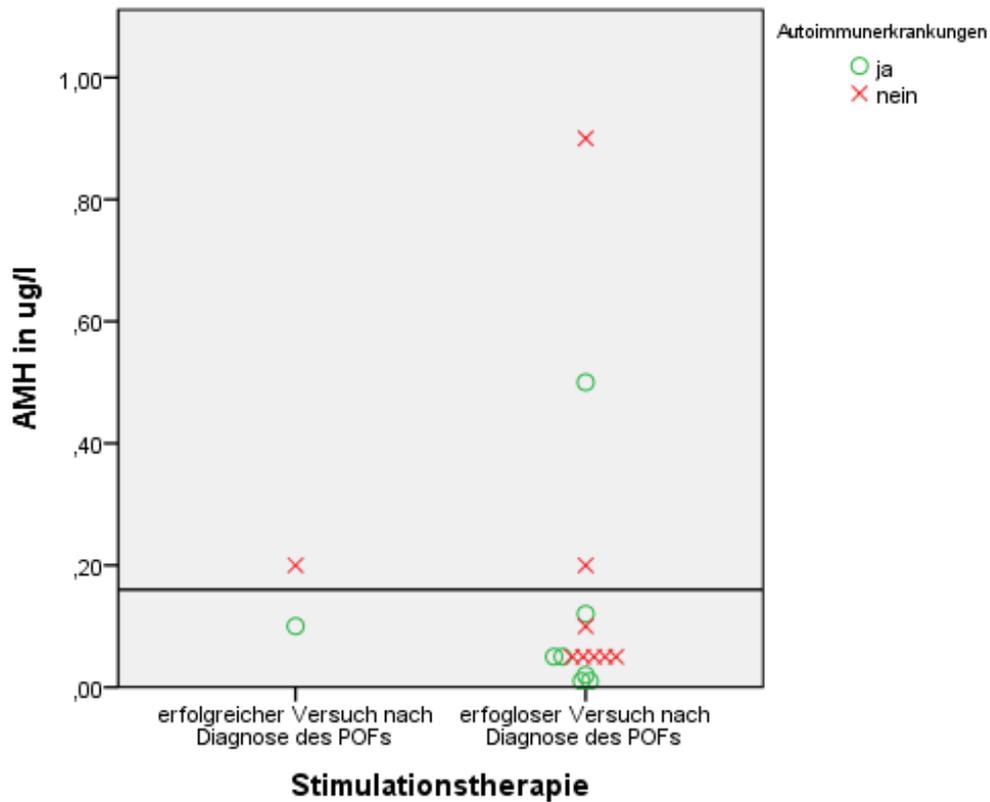
Lässt man häufige Erkrankungen, wie die Hashimoto-Thyreoiditis, außer Acht scheinen schwerere AIDs somit einen negativen Prädiktor für eine erfolgreiche Stimulation zu sein, da sie nur bei Patientinnen mit erfolglosen Stimulationen auftreten.

	<b>Patientinnen mit AID</b>	<b>Prozent</b>	<b>Patientinnen ohne AID</b>	<b>Prozent</b>
<b>Erfolgreich</b>	1	12,5%	2	16,67%
<b>Erfolglos</b>	7	87,5%	10	83,3%
<b>Gesamt</b>	8	100%	12	100%

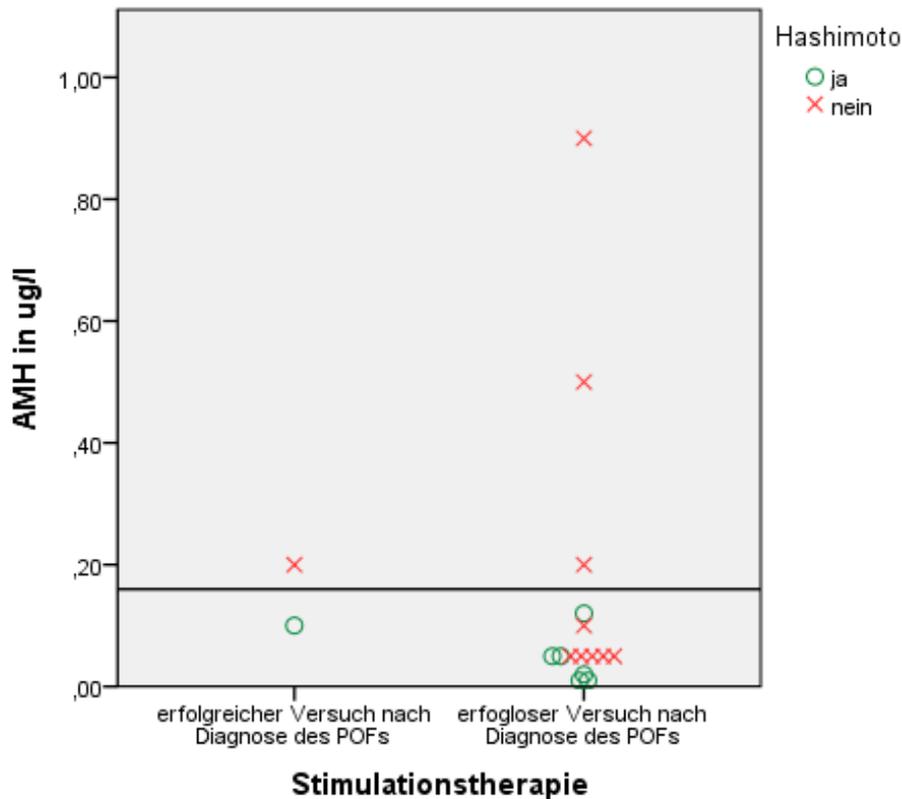
***Tabelle 4 Ansprechrate in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer AID***

Zieht man für die erfolgreichen und erfolglosen Stimulationstherapien nach Diagnose des POFs zusätzlich die AMH-Werte in Betracht, zeigt sich, dass bei Frauen mit AIDs das AMH nicht unbedingt niedriger ist (siehe Diagramm 3). Der zweithöchste AMH-Wert gehört zu einer Frau mit Psoriasis. Betrachtet man jedoch die selteneren AIDs SLE und RA (in beiden Fällen in einer Kombination

mit einer Hashimoto- Thyreoiditis), zeigen sich Werte von 0,12 und 0,05 µg/l. Auffällig niedrig sind auch die Werte der Frauen, die an einer Hashimoto- Thyreoiditis leiden. Wie in Diagramm 4 dargestellt, stammen alle minimalen Werte von diesen Patientinnen und alle übrigen Werte liegen unter dem Grenzwert von 0,16 µg/l.



**Diagramm 3: Stimulationstherapie in Abhängigkeit von AMH und AID**



**Diagramm 4: Stimulationstherapie in Abhängigkeit von AMH und Hashimoto-Thyreoiditis**

### 3.7.2 Anzahl der Mütter und Kinder im Vergleich

Von den 21 Patientinnen mit weiteren AIDs hat der Großteil, mit 81% (17 Patientinnen), keine Kinder bekommen. Bei der Vergleichsgruppe ohne AIDs liegt der Anteil mit 70,9% (22 von 31 Patientinnen) darunter, wobei eine Frau aufgrund von 2 Fehlgeburten kinderlos blieb, eine andere Frau hatte eine Fehlgeburt.

Bei den 3 Müttern mit AIDs war bei allen eine Hashimoto-Thyreoiditis bekannt. Allerdings manifestierte sich diese bei der Patientin mit 3 Kindern erst vor Geburt des letzten Kindes (welches sie nach einer Stimulationstherapie gebar).

Auch unter den Müttern ohne AID manifestierte sich bei 2 Patientinnen 2 bzw. 4 Jahre nach den Schwangerschaften eine Hashimoto-Thyreoiditis. Bei einer der Patientinnen, die 2 Kinder bekam, bestand zeitweise der Verdacht auf eine undifferenzierte Kollagenose, zudem wies sie eine homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation auf. Daher wird auch sie in Tabelle 5 zu den Müttern ohne AID gezählt.

<b>Patientinnen mit AID</b>	<b>Patientinnen ohne AID</b>
2 Patientinnen mit 1 Kind	9 Patientinnen mit 1 Kind
1 Patientin mit 3 Kindern	2 Patientin mit 2 Kindern
→ 3 Mütter	→ 11 Mütter
→ 5 Kinder	→ 13 Kinder

***Tabelle 5 Fertilität und AID***

Es fällt auf, dass in der Gruppe ohne AID fast dreimal mehr Mütter zu finden sind.

### 3.8 Autoimmunerkrankungen und Allergien

	<b>Allergiker</b>	<b>Anteil in %</b>	<b>Nicht- Allergiker</b>	<b>Anteil in %</b>
<b>AID im Verlauf</b>	12	44,4 %	9	36 %
<b>Keine Erkrankung</b>	15	55,5 %	16	64 %
<b>Gesamt</b>	27	100 %	25	100 %

***Tabelle 6 Allergiker und AID***

Tabelle 6 zeigt, dass in unsere Kohorte Allergiker gegenüber Nicht-Allergikern ein leicht erhöhtes Risiko haben, eine AID zu entwickeln (Odds-Ratio=1,23).

## 4. Diskussion

Dies ist die erste Arbeit, welche prospektiv und mit großem diagnostischem Aufwand die Prävalenz von AIDs bei Patientinnen mit POF untersucht hat.

Bei allen unseren Patientinnen lag ein gesichertes POF vor. Die AMH-Werte lagen in jedem Fall deutlich unterhalb des altersentsprechenden Grenzwertes. Wie beim Sistieren der Ovarfunktion zu erwarten, lagen die Werte konsekutiv für Estradiol im unteren Referenzbereich und für Progesteron deutlich unterhalb der Norm. Andere Ursachen der Sterilität konnten ausgeschlossen werden. Dass es sich bei fast allen der POF-Patientinnen (92,3%) um eine sekundäre Amenorrhö handelt, lässt sich mit den Einschlusskriterien erklären: Es wurden nur volljährige Patientinnen in die Studie einbezogen. Zudem entspricht es den Verhältnissen in anderen Kollektiven, in denen ebenfalls deutlich mehr Frauen mit sekundärer als primärer Amenorrhö vertreten waren (Alper and Garner, 1985, Coulam, 1983, Rebar and Connolly, 1990, Ayesha et al., 2016).

Bei 40,4% der Patientinnen bestand unerfüllter Kinderwunsch. Wir stellten bei insgesamt 40,4% der 52 Patientinnen mindestens eine AID fest. Berücksichtigt man die in dieser Altersgruppe mit 6% sehr häufige Hashimoto-Thyreoiditis (Aghini-Lombardi et al., 1999) nicht, litten 15,4% unter den AIDs RA, SLE, Psoriasis, M. Crohn und Zöliakie.

Im untersuchten Kollektiv wurde die Hälfte der AIDs erst nach Diagnose des POFs und bei Erst- oder Wiedervorstellung in der Rheumatologie diagnostiziert. Dies zeigt, dass eine interdisziplinäre Herangehensweise bei diesem Krankheitsbild sicherlich sinnvoll ist.

In der Literatur finden sich weitere Studien zu AIDs und POF. Die meisten davon erhoben die Daten allerdings retrospektiv und zeigen daher diagnostische Lücken. Im Falle der einzig prospektiv randomisiert kontrollierten Studie Kosirs ist die Fallzahl mit 20 Patientinnen, worunter 30% später beschriebene AIDs zeigen, deutlich niedriger als in unserem Kollektiv (Kosir Pogacnik et al., 2014). Vergleicht man die Gesamtprävalenz von AIDs mit Zahlen aus der Literatur liegen fast alle im Bereich des Konfidenzintervalls zwischen 25 und 53%.

Betterle et al. fanden in ihrer retrospektiven Untersuchung eines Kollektivs von 50 POF-Patientinnen außer M. Addison, welcher bei 18% der Patientinnen

auftrat, bei 20% AIDs, kamen also insgesamt auch auf einen Anteil von 38% (Betterle et al., 1993).

Szlendak-Sauer et al. stellten in ihrem Kollektiv von 98 POF-Patientinnen bei 33,7% eine Hashimoto-Thyreoiditis fest. Abgesehen davon wurde von 9,1% AIDs berichtet, allerdings - abgesehen von M. Crohn - ohne Überschneidungen zu unserem Kollektiv. Dabei handelte es sich um 3 Patientinnen mit Vitiligo, 2 Patientinnen mit Alopezie, 2 Patientinnen mit M. Crohn, 1 Patientin mit Colitis Ulcerosa und 1 Patientin mit Myasthenia gravis (Szlendak-Sauer et al., 2016).

Kosir et al. fanden in ihrem Kollektiv von 20 POF-Patientinnen bei 30% AIDs, darunter 3 autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, zweimal Psoriasis und einmal Vitiligo. Bei der Kontrollgruppe trat nur eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung und Psoriasis auf, was einem Anteil von 11,1% dieser Gruppe entsprach. Der Anteil an AIDs lag bei den POF-Patientinnen also deutlich höher. Allerdings bleibt unklar, ob dies an den Einschlusskriterien liegt, welche keine AIDs in der Kontrollgruppe zuließen.

Sehr ähnliche Werte wie in unserem Kollektiv fanden Alper und Garner mit 39% (Alper and Garner, 1985). Sie stellten unter insgesamt 30 Patientinnen mit POF bei 36,7% (n= 11) eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung fest, wobei es sich in 5 Fällen um eine Hashimoto-Thyreoiditis handelte. Bei weiteren 2 Patientinnen stellten sie eine Vitiligo und einen M. Addison fest.

Die höchsten in der Literatur beschriebenen Assoziationen, stammen mit 55% von de Moraes Ruehsen und Kollegen. Auch sie stellten bei 37% der Patientinnen eine Hashimoto-Thyreoiditis fest (de Moraes Ruehsen et al., 1972). Da sich die Labormethoden zur Erkennung von AIDs jedoch seit 1972 stark verändert haben, sind die Daten kaum vergleichbar.

Betrachtet man größere Studien, wie die von Coulams oder Conways et al. mit 81 bzw. 135 Patientinnen, ist der Anteil geringer. Coulam stellte retrospektiv bei 19,7% der Patientinnen AIDs im Sinne eines glandulären Versagens der Schilddrüse oder Nebenniere und einmal einer Myasthenia gravis fest (Coulam, 1983). Conway hingegen stellte bei 10% AIDs fest, darunter bei 10 Patientinnen eine autoimmune Hypothyreose, bei 2 Patientinnen einen M. Addison und bei einer Patientin ein DM Typ 1 fest (Conway et al., 1996). Allerdings fehlten in der

retrospektiven Auswertung der Daten bei 30% der Patientinnen Laborscreenings zu AIDs (TAK, TPOAK, Parietalzell-AK, ANAs, NNR-AK), was den niedrigeren Anteil erklären könnte.

Eine Erklärung für das gehäufte Auftreten von AIDs bei POF könnte deren negative Auswirkung auf die ovarielle Reserve sein. Für Patientinnen mit RA, SLE und anderen chronisch entzündlich-rheumatischen Erkrankungen konnte bereits gezeigt werden, dass sie signifikant niedrigere AMH-Werte als altersentsprechende gesunde Kontrollen aufweisen (Henes et al., 2015, Lawrenz et al., 2011, Karakus et al., 2017). In diesen Studien hatten die Betroffenen keine zytotoxische Behandlung erhalten und zeigten dennoch eine verminderte ovarielle Reserve. Grund hierfür könnten Antikörper gegen Ovar und Endometrium sein, die mit erhöhten Prolaktinleveln korrelieren und so die Fertilität beeinträchtigen könnten (Moncayo and Moncayo, 1995), aber auch die chronische Inflammation könnte sich negativ auswirken. Somit scheinen die Erkrankungen per se zu einer Verminderung der ovariellen Reserve beizutragen und damit die Entstehung eines POF, insbesondere mit sekundärer Sterilität, zu begünstigen.

Auch in unserem Kollektiv zeigten die SLE-Patientinnen mit 0,12 und 0,1 ug/l und RA mit 0,05 und 0,2 ug/l deutlich verminderte AMH-Werte. Auch die Patientinnen mit Hashimoto-Thyreoiditis zeigten allesamt AMH-Werte unterhalb des prognostisch ungünstigen Grenzwertes von 0,16 ug/l (Seifer et al., 2016). Es wird vermutet, dass Schilddrüsenhormone für eine regelrechte Ovarfunktion notwendig sind (Pope et al., 2007). Zudem führt die Erkrankung über verschiedene Mechanismen zu einer verminderten Fertilität, wie sie auch in unserem Kollektiv beobachtet wurde.

Aber auch generell könnten die gehäuften AIDs bei unseren Patientinnen hinweisend auf eine autoimmune Genese des POFs sein. Anhand der Einschlusskriterien wurden bereits viele andere Ursachen des POFs ausgeschlossen. Zudem zeigte sich bei keiner der Patientinnen eine familiäre Veranlagung hinsichtlich des POFs, welche in anderen Studien durchaus festgestellt werden konnte. Im Kollektiv von Kosirs et al. lag bei 20% der POF-Patientinnen auch ein POF in der Familienanamnese vor (Kosir Pogacnik et al.,

2014). Diese Assoziation konnten auch Ayesha et al. bei einer Patientin (5%) finden (Ayesha et al., 2016); Alper bei 18% seiner 33 Patientinnen (Alper and Garner, 1985). In allen Studien wurden Patientinnen mit abnormen Karyotyp von der Analyse ausgeschlossen. Dahingegen schlossen Bachelot et al. bei der Analyse von 375 Fällen chromosomale Abnormitäten nicht aus. Sie stellten bei 14% eine familiäre Assoziation fest, parallel zeigten allerdings die - teilweise Getesteten - Auffälligkeiten im Karyogramm (Bachelot et al., 2009).

Betrachtet man nun die einzelnen AIDs, die im Kollektiv diagnostiziert wurden näher und vergleicht mit allgemeinen Prävalenzangaben aus der Literatur (wie sie in Tabelle 7 dargestellt sind), zeigt sich für die meisten dieser Erkrankungen eine erhöhte Häufigkeit bei Patientinnen mit POF.

<b>AID</b>	<b>n in unserem Kollektiv</b>	<b>% Anteil am Kollektiv</b>	<b>95%- KI</b>	<b>Häufigkeit in vergleichbaren Studien</b>	<b>Häufigkeit in der (altersentsprechenden) weiblichen Bevölkerung</b>
<b>Hashimoto</b>	17	<b>32,7 %</b>	20,3-47,1	15-37%	<b>6%</b>
<b>RA</b>	2	<b>3,8%</b>	0,5-13,2	2,3-11,1%	<b>0,16-0,19%</b>
<b>SLE</b>	2	<b>3,8%</b>	0,5-13,2	2,3-5,5%	<b>16-69/100 000</b>
<b>Psoriasis</b>	2	<b>3,8%</b>	0,5-13,2	10%	<b>2,31 %</b>
<b>Zöliakie</b>	1	<b>1,9%</b>	0,06-7,8	-	<b>1:224</b>
<b>M. Crohn</b>	1	<b>1,9%</b>	0,06-7,8%	2%	<b>360/100 000</b>

**Tabelle 7 Häufigkeit der im Kollektiv manifesten AID im Vergleich**

Da auch Deutschland Jodmangelgebiet ist, sind die Prävalenzen Aghini-Lombardis' für die Hashimoto-Thyreoiditis gut als Vergleichswerte geeignet (Hampel et al., 1996). Aghini-Lombardi et al. untersuchten 1995 1148 Einwohner der Jod-defizienten Gemeinde Pescopogano in Italien. Sie stellten bei 3,5% eine

autoimmune Thyreoiditis im Ultraschall und passend dazu Auto-Antikörper entsprechend einer Hashimoto-Thyreoiditis fest, wobei die meisten Untersuchten laborchemisch euthyreot waren. Der Anteil der Betroffenen für Frauen im Alter zwischen 26 und 35 Jahren lag bei 6%. Zwischen 15-25 und 36-45 war mit 2,8 und 3,6% ein geringer Anteil betroffen (Aghini-Lombardi et al., 1999). Vergleicht man diese Zahlen mit dem Anteil Betroffener von 32,7% (KI: 20,3-47,1%) in unserem Kollektiv, sind deutlich mehr Patientinnen betroffen.

Die Assoziation zwischen autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und POF konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden (Ayesha et al., 2016, Szlendak-Sauer et al., 2016, Kim et al., 1997b, Kosir Pogacnik et al., 2014). Spezifischere Angaben für die Hashimoto-Thyreoiditis trafen Alper und Ruehsen mit 15 bzw. 37% (Alper and Garner, 1985, de Moraes Ruehsen et al., 1972). Szlendak-Sauer et al. stellten unter den POF-Patientinnen deutlich häufiger eine Hashimoto-Thyreoiditis fest als in der gesunden Kontrollgruppe 33,7% vs. 6,7%). Gleichzeitig definieren sie die Koexistenz von autoimmuner Schilddrüsenerkrankung und POF als pAIS Typ 3 (Szlendak-Sauer et al., 2016). In unserem Kollektiv wurde die Diagnose pAIS allerdings nur bei zusätzlichem Vorhandensein von NNR-AK gestellt. Bei zwei unserer 3 pAIS- Patientinnen wurde folglich ein POF, eine Hashimoto-Thyreoiditis und NNR-AK festgestellt, sowie bei einer Patientin zusätzlich eine RA. Nach der Definition Betterles` et al. hätten beide ein pAIS Typ 3 (Betterle et al., 2002). Bei der dritten Patientin, bei der auch ein DM Typ 1 als Teil des Syndroms manifest ist, würde es sich dagegen nach Betterle um ein pAIS Typ 2 (M. Addison+ Hashimoto+ DM Typ 1) handeln. Allerdings (noch) nicht voll ausgeprägt, da sich außer der NNR-AK kein Hinweis auf einen M. Addison zeigte. Hier ist das POF kein Teil des Syndroms, allerdings tritt bei 10-25% der Patientinnen ein POF meist vor den obigen Manifestationen auf (Reato et al., 2011, Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015). Es handelt sich um ein relativ seltenes Syndrom. Forster et al. untersuchten retrospektiv 1500 Patienten der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik Mainz zwischen 1992 und 1996. Dabei betrug die Prävalenz des pAIS Typ 2 1%. Das Verhältnis Frauen zu Männer lag bei circa 3:1, wobei 55% der Frauen unter

einem DM Typ 1 litten, 39% an einer Hashimoto-Thyreoiditis, 20% an einem M. Addison und nur 5% an einem Hypogonadismus (Forster et al., 1999).

Insgesamt hatten 41,2% der Patientinnen mit Hashimoto-Thyreoiditis eine weitere Begleiterkrankung. Neben dem pAIS, bei dem die Erkrankung Teil des Syndroms ist, waren dies RA, SLE und Zöliakie.

Die Prävalenz für RA in Henses' Studie von 0,16% kann als guter Vergleichswert für das untersuchte Kollektiv herangezogen werden (Hense et al., 2016). Sie analysierten 2016 7.155.315 Versicherten der BARMER GEK, von denen 60,2 % weiblich waren, auf das Vorliegen einer RA. Dafür musste in mindestens 2 Quartalen im Studienzeitraum die Diagnose M05x (seropositive chronische Polyarthrit) oder M06x (sonstige chronische Polyarthrit) entsprechend ICD-10-GM vorliegen (Hense et al., 2016). Zogen sie als zusätzliches Kriterium auch noch die Verschreibung einer entsprechenden medikamentösen Therapie heran, liegt der Anteil im Alter zwischen 18 – 39 Jahren bei 0,16%. Da Männer in dieser Studie in der entsprechenden Altersgruppe quasi nicht erkrankt sind, entspricht der Anteil dem betroffener Frauen.

Betrachtet man im Vergleich den Anteil betroffener Patientinnen von 3,8% (KI: 0,5 - 13,8), liegt auch noch der untere Grenzwert des Konfidenzintervalls in unserer Studie höher. Auch andere Arbeiten, die POF-Patientinnen untersuchten, zeigen dem Konfidenzintervall entsprechende Häufigkeiten. So liegt der Anteil bei den 43 Patientinnen von Luborskys et al. bei 2,3% und bei den 9 Patientinnen von Tangs und Faimans bei 11,1% (Luborsky et al., 1990, Tang and Faiman, 1983). Grund für das möglicherweise häufigere Vorkommen der RA bei POF-Patientinnen könnte auch hier der negative Einfluss der Erkrankung auf die ovarielle Reserve sein (Henes et al., 2015).

Brinks und Kollegen untersuchten die altersspezifischen Prävalenzen für SLE in Deutschland im Jahr 2002 anhand von Daten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland, was 85,7% der Bevölkerung entspricht (Brinks et al., 2014). Dabei stellen sie für Frauen zwischen 15 und 44 Jahren eine, mit zunehmendem Alter steigende, Prävalenz von 16-69/100 000 fest. In dieser Studie konnte ein maximales Frauen zu Männer Verhältnis von 5,3:1 in der Altersgruppe der 25 - 34 Jährigen festgestellt werden (Brinks et al., 2014). Andere Studien zeigen

dagegen ein Geschlechterverhältnis von 9:1 (McCarty et al., 1995). Da die Daten Brinks` aus einer Analyse aller gesetzlich Versicherten in Deutschland, was 85,7% der Bevölkerung entspricht (Brinks et al., 2014), stammen, bieten sie einen guten Vergleichswert. In unserem Kollektiv lag der Anteil an Frauen mit SLE bei 3,8% (KI: 0,5-13,2) und damit in jedem Fall höher als in der weiblichen Gesamtbevölkerung. Dies passt wiederum zu den Daten Luborskys und Pekonens, in deren Kollektiven jeweils 2,3% bzw. 5,5% einen SLE aufwiesen (Luborsky et al., 1990, Pekonen et al., 1986). Gründe für diese Assoziation könnten zum einen eine Therapie mit Cyclophosphamid sein, die ein Risikofaktor für POF darstellt (Akawatcharangura et al., 2016). Andererseits konnte auch für den SLE gezeigt werden, dass die Erkrankung an sich - unabhängig von der Aktivität und ohne eine Vortherapie mit Cyclophosphamid - mit einer erniedrigten ovariellen Reserve einhergeht (Lawrenz et al., 2011).

Die Ein-Jahres-Prävalenz für Psoriasis, definiert als Diagnose nach ICD-10 im Jahr 2005, betrug für Frauen in der Versichertenkohorte von Schafer et al., 2,31% (Schafer et al., 2011). Die Versicherten unterscheiden sich in der Altersstruktur insofern von der Gesamtbevölkerung, als die unteren und mittleren Altersgruppen in der Versichertenkohorte stärker, die Altersgruppen ab 60 Jahre schwächer vertreten sind (Schafer et al., 2011). Dies passt zu der Prävalenz von 2%, die Augustin et al für Frauen und Männer zwischen 20 und 40 Jahren feststellten (Augustin et al., 2010). Betrachtet man nun das altersentsprechende Kollektiv der POF-Patientinnen liegt der Anteil an Patientinnen mit Psoriasis mit 3,8% etwas höher, aber widerspricht mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,5 - 13,2% nicht den genannten Zahlen. Außer in der Studie von Kosir et al. finden sich in der Literatur keine Berichte über Assoziationen zwischen den beiden Erkrankungen. Bei 10% der 20 POF-Patientinnen wurde eine Psoriasis festgestellt, allerdings ebenso bei 5,9% der 17 Patientinnen in der Kontrollgruppe. Zwar zeigt sich aufgrund der geringen Fallzahl eine relativ große Schnittmenge der Konfidenzintervalle, dennoch tritt die Psoriasis doppelt so häufig in der Gruppe der POF-Patientinnen auf.

Kratzer und Kollegen untersuchten 1121 Frauen auf das Vorhandensein von Gewebstransglutaminase und Antikörpern gegen Endomysium und Gliadin als

serologische Hinweise auf Zöliakie und stellten eine Prävalenz von 1:224 fest, wobei im Allgemeinen nur 62,5% der Betroffenen Symptome zeigten (Kratzer et al., 2013). Auch bei der betroffenen POF-Patientin im untersuchten Kollektiv verlief die Zöliakie bis dato symptomlos. Für die auch bei der Patientin vorliegende autoimmune Schilddrüsenerkrankung wurde bereits ein Zusammenhang zu Zöliakie gezeigt, der unter anderem durch genetische Faktoren begründet ist und unabhängig von einer Diät bestehen bleibt (Diamanti et al., 2016, Metso et al., 2012).

Betrachtet man die Prävalenz des M. Crohn unter deutschen Frauen im Allgemeinen von 360/100.000 (Hein et al., 2014), ist diese deutlich niedriger als in unserem Kollektiv. Da aufgrund der hohen Fallzahldifferenzen nur ein eingeschränkter Vergleich möglich ist, liefern die Ergebnisse Szlendak-Sauers und Kollegen einen weiteren Hinweis auf die Assoziation der Erkrankung zum POF. In deren Kollektiv von 98 POF-Patientinnen, fand sich bei 2% ein M. Crohn. Bei der im untersuchten Kollektiv betroffenen Patientin bestand zudem der Verdacht auf eine Spondylarthritis. (Vavricka et al., 2015).

Zusammenfassend zeigt sich die Prävalenz der AIDs beim POF bei fast allen Arbeiten erhöht, auch wenn nicht für alle Erkrankungen eine strenge Assoziation zum POF gezeigt werden konnte.

Sicher spielt bei den AIDs auch die familiäre Prädisposition eine Rolle. Wertet man die anamnestischen Angaben aus, hatten 16,9% (n= 14) AIDs in der Familie. Betrachtet man andere Studien zeigen diese mit 50% einen eher höheren Anteil (Kosir Pogacnik et al., 2014). Dieser lag im Falle der Studie auch über dem Anteil in der gesunden Kontrollgruppe, der 22,2% betrug. Betrachtet man die Patientinnen, die an POF und einer AID litten, hatten 23,8% eine entsprechend positive Familienanamnese.

Wertet man des Weiteren die anamnestisch erfragten Symptome aus, fällt auf, dass die einzigen beiden Patientinnen, die von einer ungewollten Gewichtsabnahme berichteten, unter einem SLE litten. Der Gewichtsverlust, der im Rahmen der obig beschriebenen Wechseljahressymptomatik eher untypisch

ist, könnte daher Hinweis auf eine systemische Entzündung sein. Betrachtet man den BMI sind mit 17,3% weniger Frauen adipös als in Deutschland generell, wo die Prävalenz bei 23,9% liegt (Mensink et al., 2013). Dies passt zu den Beobachtungen Michalakis et al.: Bei POF-Patientinnen liegen zwar Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und endotheliale Dysfunktion vor, wie auch bei postmenopausalen Frauen, allerdings nehmen sie klassischerweise nicht an Gewicht zu (Michalakis and Coppack, 2012). Die Symptome Abgeschlagenheit, Gewichtszunahme und Haarausfall, sind dagegen im Zusammenhang mit der Wechseljahressymptomatik im Rahmen des POFs zu werten.

Vergleicht man die gynäkologische Labordiagnostik mit Werten aus der Literatur, fällt auf, dass die Werte für das Anti-Müller-Hormon in den meisten Fällen auch unterhalb der Grenze für sehr niedrige und prognostisch ungünstige Werte von 0,16 ug/l lagen (Seifer et al., 2016). Dabei zeigte sich keine Korrelation zum Manifestationsalter des POFs. Das könnte daran liegen, dass teilweise ein langer Zeitraum zwischen Manifestation und Diagnose lag. Alzubaidi et al. stellten fest, dass bei einem Viertel der Patientinnen sogar mehr als 5 Jahre bis zur Diagnose vergehen (Alzubaidi et al., 2002).

Betrachtet man die Fertilität, wurden die meisten Kinder in unserem Kollektiv vor Diagnose des POFs geboren. Allerdings ist auch nach der Diagnose noch eine Schwangerschaft mit eigenen Eizellen nicht ausgeschlossen. Van Kasteren und Schoemaker kamen in ihrem Review über verschiedene Behandlungsstrategien zu dem Schluss, dass 5-10% der POF-Patientinnen nach Diagnosestellung noch schwanger werden können. In fast 80% dieser Schwangerschaften wird ein gesundes Kind geboren (van Kasteren and Schoemaker, 1999). In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen, wurden von den 17 Patientinnen, die sich aus dem untersuchten Kollektiv nach Diagnose noch einer Fertilitätstherapie unterzogen, 11,8% mit eigenen Eizellen schwanger. Beide Patientinnen gebaren ein gesundes Kind. In beiden Fällen wurde eine Stimulationstherapie mit Clomifen und Zyklusmonitoring durchgeführt; nur bei einer der Frauen kam es darunter allerdings zu einer spontanen

Schwangerschaft. Passend dazu konnte bisher, aufgrund fehlender Placebo-Kontrollen oder fehlender Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe, für kein Verfahren eine bedeutende Verbesserung der Fertilitätschancen gezeigt werden (van Kasteren et al., 1995, Robles et al., 2013, van Kasteren and Schoemaker, 1999). Einhergehend mit den Beschreibungen in der Literatur, nach denen ebenfalls keine Schwangerschaften bei Frauen mit POF und primärer Amenorrhö beobachtet wurde, handelte es sich bei allen 3 Patientinnen, die nach Diagnose noch schwanger wurden, um eine sekundäre Amenorrhö (Kreiner et al., 1988, Rebar and Connolly, 1990). Bei einer der Frauen sogar um eine sekundäre Sterilität nach 2 vorausgegangen Schwangerschaften.

Bezüglich des Ansprechens der Fertilitätsbehandlung nach Manifestation und Diagnose des POFs zeigt sich mit 11,8% eine deutlich niedrigere Ansprechrate. Die Erfolgsrate entspricht in diesem Fall nicht nur den Schwangerschaften, sondern auch der baby-take-home-rate, also der Anzahl gesund geborener Kinder.

Das deutsche IVF-Register sammelt seit 1982 jährliche Daten und gibt Zahlen für die durchschnittliche baby-take-home-Rate an. Diese lag 2012 bei 17,6% (Kadi and Wiesing, 2016). Da die meisten Stimulationsversuche im untersuchten Kollektiv in diesem Zeitraum stattgefunden haben, sind die Zahlen als Vergleichswert geeignet. Bezieht man auch Stimulationstherapien vor Diagnose mit ein, liegt die baby-take-home-Rate schon näher am deutschen Durchschnitt. Es zeigt sich also, dass die Erfolgsrate assistierter Reproduktion bei POF-Patientinnen nach Diagnose niedriger ist als bei infertilen Frauen im Allgemeinen. Grund könnte die im Vergleich noch stärker verminderte, beziehungsweise fehlende ovarielle Reserve der Frauen mit POF sein, die am besten anhand der AMH-Werte veranschaulicht werden kann. Tal und Kollegen zeigten in ihrer Metaanalyse, in der sie unter anderem 4 Studien mit insgesamt 615 Frauen mit verminderter ovarieller Reserve untersuchten, dass hier das AMH mit einer diagnostischen Odds-ratio von 3.96 (95% CI 2.57-6.10) ein guter Prädiktor für Schwangerschaft ist (Tal et al., 2015). In allen anderen Kollektiven, wie beispielsweise Frauen mit PCOS oder unklarer ovarieller Reserve, konnte dies nicht festgestellt werden. Auch unsere Daten zeigen, dass der Median der AMH-

Werte bei den Frauen mit erfolgreicher Stimulation mit 0,15 ug/ml höher als bei den erfolglosen Versuchen mit einem Median von 0,05 ug/ml lag.

Zudem fällt auf, dass ein Großteil der AMH-Werte bei der erfolglosen Therapie unterhalb des Grenzwertes von 0,16 ug/l liegt. Seifer et al. beschrieben für diese ultraniedrigen AMH-Werte eine zweifach geringere Lebendgeburtrate pro Zyklus und eine 4,5-fach geringere Embryonen-Kryopreservationsrate im Vergleich zu altersentsprechenden Frauen mit AMH-Werten zwischen 1 - 1,2 ug/l (Seifer et al., 2016).

Ein weiterer Grund für das schlechtere Ansprechen nach Diagnose des POFs, könnten jedoch auch die (unerkannten) AIDs sein. Betrachtet man den Erfolg der Stimulationstherapie bei Patientinnen mit und ohne AIDs, ist der Anteil erfolgreicher Therapien bei den erkrankten Patientinnen mit 12,5% niedriger als bei den „gesunden“ Patientinnen mit 16,7%. Seltener und schwerere AIDs wie SLE und RA treten nur bei Patientinnen mit erfolglosen Stimulationen auf. Betrachtet man die Mutterschaft unabhängig von einer Therapie, fällt zudem auf, dass in der Gruppe ohne AID doppelt so viele Mütter zu finden sind, wie bei den Frauen mit AID.

In unserer Studie zeigten 47,1% der 17 Hashimoto-Patientinnen ANAs. Dies passt zu den Auswertungen Deroux's et al., wonach ANAs generell vermehrt bei infertilen Frauen auftreten und mit einem schlechteren IVF-Outcome assoziiert sind (Deroux et al., 2016). Wir können dies insofern bestätigen, als bei keiner der Patientinnen mit erfolgreichen Therapieversuche ANAs nachzuweisen waren.

Dies unterstreicht auch die obig beschriebenen Beobachtungen, dass RA, SLE und anderen chronisch entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zur Verminderung der Ovarialreserve und zur Entstehung einer sekundären Sterilität beitragen können (Henes et al., 2015, Lawrenz et al., 2011). Entsprechend vermindert sind die Erfolgsaussichten einer Hochdosisstimulationstherapie. So waren die Versuche auch bei unseren Patientinnen mit RA und SLE erfolglos.

Zusammenfassend lässt sich zur Fertilität also sagen, dass zusätzliche AIDs die Fertilität bei POF-Patientinnen negativ beeinflussen und eventuell in einigen

Fällen auch ursächlich dafür sein könnten. Über all das sollten die Patientinnen offen informiert werden, da es für sie außerhalb des Arztgesprächs schwierig ist, valide Informationen zu finden. Nur 4,65% der deutschen Kinderwunsch-Zentren geben auf ihren Internetseiten, welche den Patientinnen oft als erste Informationsquelle dienen, die baby-take-home-Rate an (Kadi and Wiesing, 2015).

## 5. Schlussfolgerung

Die hohe Prävalenz an AIDs, in Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Erkrankungen, unterstreicht die Vermutung, dass bei Patientinnen mit POF eine autoimmune Prädisposition vorliegen kann. Betrachtet man die Häufigkeit der einzelnen AIDs in unserem Kollektiv mit Prävalenzangaben aus der Literatur, zeigt sich für die meisten dieser Erkrankungen eine deutliche Assoziation zum POF. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl lassen die Ergebnisse zum Teil nur begrenzte Schlüsse zu. Vergleicht man die aufgetretenen Erkrankungen mit Ergebnissen ähnlicher Studien, kann eine Assoziation zu Hashimoto-Thyreoiditis, pAIS, M. Crohn und auch Psoriasis gezeigt werden. Für SLE und RA gibt es aufgrund der Verminderung der ovariellen Reserve durch diese Erkrankungen Hinweise auf eine gemeinsame Ätiologie.

Der Vorteil dieser Arbeit gegenüber allen bereits existierenden, ist das prospektive Design der Studie mit standardisierter Diagnostik. Die deutlichen Ergebnisse legen eine interdisziplinäre Herangehensweise für das Krankheitsbild nahe.

## 6. Zusammenfassung

Patientinnen mit POF präsentieren sich in der Regel mit einer hypergonadotropen Amenorrhö vor dem 40. Lebensjahr, die per Definition länger als 4 Monate besteht und mit einem FSH-Wert von  $>40$  IU/ml einhergehen sollte (Conway, 2000, Nelson et al., 2005). Es besteht eine verminderte ovarielle Reserve, die am besten anhand des AMH-Wertes bestimmt werden kann (Knauff et al., 2009). Dies betrifft 0,3-1% der Frauen (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015). Die Ätiologie des POFs ist sehr heterogen, bei 4-30% wird eine autoimmune Prädisposition vermutet (Ebrahimi and Akbari Asbagh, 2015). Ziel dieser Studie war es, in einem prospektiven Design die Prävalenz von assoziierten AIDs zu konkretisieren.

Zwischen 2009 und 2017 wurden 52 Patientinnen mit gesichertem POF im Alter zwischen 18 und 40 Jahren in die Studie eingeschlossen. Chromosomenanomalien, Endometriose, operative Entfernung der Ovarien oder vorangegangene Chemo- bzw. Strahlentherapie führten zum Ausschluss.

Um die POF-Diagnose zu bestätigen wurde, neben den üblichen Hormon-Bestimmungen (FSH, LH, TSH, Estradiol, Progesteron, Prolaktin, Androstendion, SHGB), auch das Anti-Müller-Hormon bestimmt. Andere fertilitätsmindernde Ursachen und aktive Infektionen wurden ausgeschlossen

Neben dem Routinelabor der Rheumatologischen Ambulanz wurden TPO-AK, TAK, TG-AK, RF, ANAs, ANCAs, NNR- und Inselzell-AK bestimmt. Die Patienten mussten eine passende Klinik für die AIDs aufweisen, ein reiner AK-Nachweis wurde nicht als AID gewertet.

Der Median des Patientenalters zum Diagnosezeitpunkt des POF betrug 29,5 (13-40) Jahre. Die Dauer nach Diagnose des POFs bis zur Vorstellung in der Rheumatologie betrug im Median 3 (0-231) Monate. Dementsprechend betrug das mediane Alter zum selbigen Vorstellungszeitpunkt 31 (18-40) Jahre.

Nur 7,7% der Patientinnen stellten sich mit primärer Amenorrhö vor, die übrigen 92,3% mit sekundärer Amenorrhö. Lediglich ein Teil der Patientinnen litt unter menopausalen Beschwerden. Insgesamt klagten 15,4% über Abgeschlagenheit. Fast 10% (9,6%) der Patienten hatte an Gewicht zugenommen, unter Haarausfall

litten 9,6%. Bei 40,4% (n=21) der Patientinnen bestand zum Zeitpunkt der Vorstellung unerfüllter Kinderwunsch.

Das Vorliegen mindestens einer zusätzlichen AID bei 40,4% der Patientinnen zeigt eine sehr hohe Prävalenz von AIDs bei POF und legt einen möglichen Zusammenhang nahe. Berücksichtigt man die, im Allgemeinen sehr häufige Hashimoto-Thyreoiditis nicht, leiden immer noch 15,4% der Patientinnen unter den AIDs RA, SLE, Psoriasis und M. Crohn.

Im Vergleich mit allgemeinen Prävalenzen zeigt sich für die meisten dieser Erkrankungen eine deutliche Häufung bei POF-Patientinnen. Wegen der relativ geringen Fallzahl lassen sich daraus zum Teil jedoch nur begrenzte Schlüsse ziehen. Der Vorteil dieser Arbeit gegenüber allen bereits existierenden ist das prospektive Design der Studie.

Betrachtet man die aufgetretenen Erkrankungen im Vergleich zu ähnlichen Studien kann eine Assoziation zu Hashimoto-Thyreoiditis, pAIS, M. Crohn und auch Psoriasis gezeigt werden. Für SLE, RA und andere rheumatische Erkrankungen konnte zudem bereits gezeigt werden, dass sich die Erkrankungen negativ auf die ovarielle Reserve auswirken und eine sekundäre Sterilität vermutlich begünstigen (Lawrenz et al., 2011, Henes et al., 2015, Karakus et al., 2017).

Neben diesem Ergebnis lieferte die Studie weitere Erkenntnisse. Stellten sich die Patientinnen mit Kinderwunsch vor, ist eine zusätzliche AID ein negativer Prädiktor für eine erfolgreiche Stimulationstherapie. Unabhängig von der Diagnose des POFs, zeigte sich in unserem Kollektiv eine höhere Rate an Schwangerschaften bei Frauen ohne zusätzliche AID - unter ihnen befanden sich fast dreimal so viele Mütter.

Daher ist ein interdisziplinärer Ansatz bei der Diagnose und Therapie des POFs, wie er in dieser Studie durchgeführt wurde, in jedem Fall sinnvoll. Dazu muss nicht zwingend und primär eine gesonderte Vorstellung beim Rheumatologen erfolgen; auch eine erweiterte Labordiagnostik und Anamnese durch den Gynäkologen wäre denkbar.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aghini-Lombardi, F., Antonangeli, L., Martino, E., Vitti, P., Maccherini, D., Leoli, F., Rago, T., Grasso, L., Valeriano, R., Balestrieri, A. & Pinchera, A. 1999. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 561-6.
- Aiman, J. & Smentek, C. 1985. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 66, 9-14.
- Akawatcharangura, P., Taechakraichana, N. & Osiri, M. 2016. Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with immunosuppressive agents in Thailand. *Lupus*, 25, 436-44.
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., 3rd, Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M., Hobbs, K., Huizinga, T. W., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T. K., Laing, T., Mease, P., Menard, H. A., Moreland, L. W., Naden, R. L., Pincus, T., Smolen, J. S., Stanislawska-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P. P., Upchurch, K. S., Vencovsky, J., Wolfe, F. & Hawker, G. 2010. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 69, 1580-8.
- Allingham-Hawkins, D. J., Babul-Hirji, R., Chitayat, D., Holden, J. J., Yang, K. T., Lee, C., Hudson, R., Gorwill, H., Nolin, S. L., Glicksman, A., Jenkins, E. C., Brown, W. T., Howard-Peebles, P. N., Becchi, C., Cummings, E., Fallon, L., Seitz, S., Black, S. H., Vianna-Morgante, A. M., Costa, S. S., Otto, P. A., Mingroni-Netto, R. C., Murray, A., Webb, J., Vieri, F. & Et Al. 1999. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet*, 83, 322-5.
- Alper, M. M. & Garner, P. R. 1985. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol*, 66, 27-30.
- Alzubaidi, N. H., Chapin, H. L., Vanderhoof, V. H., Calis, K. A. & Nelson, L. M. 2002. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 99, 720-5.
- Anasti, J. N. 1998a. Premature ovarian failure: an update. *Fertility and Sterility*, 70, 1-15.
- Anasti, J. N. 1998b. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*, 70, 1-15.
- Armitage M, N. J., Evans S 2003. Recent concerns surrounding HRT. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 59, 145-155.
- Ash, P. 1980. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol*, 53, 271-8.
- Augustin, M., Reich, K., Glaeske, G., Schaefer, I. & Radtke, M. 2010. Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*, 90, 147-51.
- Ayesha, Jha, V. & Goswami, D. 2016. Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 10, QC10-QC12.

- Bachelot, A., Rouxel, A., Massin, N., Dulon, J., Courtillot, C., Matuchansky, C., Badachi, Y., Fortin, A., Paniel, B., Lecuru, F., Lefrere-Belda, M. A., Constancis, E., Thibault, E., Meduri, G., Guiochon-Mantel, A., Misrahi, M., Kuttann, F. & Touraine, P. 2009. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *European Journal of Endocrinology*, 161, 179-187.
- Badawy, A., Goda, H. & Ragab, A. 2007. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online*, 15, 215-9.
- Betterle, C., Dal Pra, C., Mantero, F. & Zanchetta, R. 2002. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. *Endocrine Reviews*, 23, 327-364.
- Betterle, C., Rossi, A., Dalla Pria, S., Artifoni, A., Pedini, B., Gavasso, S. & Caretto, A. 1993. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 39, 35-43.
- Betterle, C., Volpato, M., Greggio, A. N. & Presotto, F. 1996. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 9 Suppl 1, 113-23.
- Brinks, R., Fischer-Betz, R., Sander, O., Richter, J. G., Chehab, G. & Schneider, M. 2014. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*, 23, 1407-11.
- Chang, S. H., Kim, C.-S., Lee, K.-S., Kim, H., Yim, S. V., Lim, Y. J. & Park, S. K. 2007. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas*, 58, 19-30.
- Conway, G. S. 2000. Premature ovarian failure. *Br Med Bull*, 56, 643-9.
- Conway, G. S., Kaltsas, G., Patel, A., Davies, M. C. & Jacobs, H. S. 1996. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 65, 337-41.
- Costa, M. & Colia, D. 2008. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology (Oxford)*, 47 Suppl 3, iii38-41.
- Coulam, C. B. 1983. The prevalence of autoimmune disorders among patients with primary ovarian failure. *Am J Reprod Immunol*, 4, 63-6.
- Coulam, C. B., Adamson, S. C. & Annegers, J. F. 1986. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67, 604-6.
- De Felici, M., Lobascio, A. M. & Klinger, F. G. 2008. Cell death in fetal oocytes: many players for multiple pathways. *Autophagy*, 4, 240-2.
- De Moraes Ruehsen, M., Blizzard, R. M., Garcia-Bunuel, R. & Jones, G. S. 1972. Autoimmunity and ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol*, 112, 693-703.
- De Souza, H. S. & Fiocchi, C. 2016. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 13, 13-27.
- Deroux, A., Dumestre-Perard, C., Dunand-Faure, C., Bouillet, L. & Hoffmann, P. 2016. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*.
- Diamanti, A., Capriati, T., Bizzarri, C., Ferretti, F., Ancinelli, M., Romano, F., Perilli, A., Laureti, F. & Locatelli, M. 2016. Autoimmune diseases and celiac

- disease which came first: genotype or gluten? *Expert Rev Clin Immunol*, 12, 67-77.
- Durlinger, A. L., Visser, J. A. & Themmen, A. P. 2002. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction*, 124, 601-9.
- Ebrahimi, M. & Akbari Asbagh, F. 2011. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril*, 5, 54-65.
- Ebrahimi, M. & Akbari Asbagh, F. 2015. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med*, 13, 461-72.
- Edassery, S. L., Shatavi, S. V., Kunkel, J. P., Hauer, C., Brucker, C., Penumatsa, K., Yu, Y., Dias, J. A. & Luborsky, J. L. 2010. Autoantigens in ovarian autoimmunity associated with unexplained infertility and premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 94, 2636-41.
- Eskenazi, B. & Warner, M. L. 1997. Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 24, 235-258.
- Fischer-Betz R, H. P., Schneider M 2005. Systemischer Lupus erythematoses. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 130, 2451-8.
- Forges, T., Monnier-Barbarino, P., Faure, G. C. & Bene, M. C. 2004. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*, 10, 163-75.
- Forster, G., Krummenauer, F., Kuhn, I., Beyer, J. & Kahaly, G. 1999. [Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation]. *Dtsch Med Wochenschr*, 124, 1476-81.
- Fraser, I. S., Critchley, H. O., Munro, M. G. & Broder, M. 2007. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod*, 22, 635-43.
- Gätje, R. E., Christine; Scholz, Christoph; Lübke, Marion; Solbach, Christina; Muschel, Katharina; Kissler, Stefan; Siedentopf, Friederike; Weißenbacher, Tobias; Debus, Gerlinde; Schuhmacher, Ina; Lato, Krisztian; Sängler, Nicole 2015. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.
- Goswami, D. & Conway, G. S. 2005. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*, 11, 391-410.
- Greil, A. L. 1997. Infertility and psychological distress: a critical review of the literature. *Soc Sci Med*, 45, 1679-704.
- Groome, N. P., Illingworth, P. J., O'Brien, M., Pai, R., Rodger, F. E., Mather, J. P. & Mcneilly, A. S. 1996. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 1401-5.
- Hampel, R., Kuhlberg, T., Zollner, H., Klink, D., Klein, K., Pichmann, E. G. & Kramer, A. 1996. [Current state of alimentary iodine deficiency in Germany]. *Z Ernährungswiss*, 35, 2-5.
- Hartmann, B. W., Kirchengast, S., Albrecht, A., Huber, J. C. & Soregi, G. 1997. Effect of hormone replacement therapy on growth hormone stimulation in women with premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 68, 103-7.
- Hawkins, S. M. & Matzuk, M. M. 2008. Menstrual Cycle: Basic Biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1135, 10-18.
- Hein, R., Koster, I., Bollschweiler, E. & Schubert, I. 2014. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany

- from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol*, 49, 1325-35.
- Henes, J. C., Ziupa, E., Eisfelder, M., Adamczyk, A., Knaudt, B., Jacobs, F., Lux, J., Schanz, S., Fierlbeck, G., Spira, D., Horger, M., Kanz, L. & Koetter, I. 2014. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*, 34, 227-34.
- Henes, M., Froeschlin, J., Taran, F. A., Brucker, S., Rall, K. K., Xenitidis, T., Igney-Oertel, A., Lawrenz, B. & Henes, J. C. 2015. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behcet's disease and spondyloarthritis on anti-Mullerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)*, 54, 1709-12.
- Hense, S., Luque Ramos, A., Callhoff, J., Albrecht, K., Zink, A. & Hoffmann, F. 2016. [Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study]. *Z Rheumatol*, 75, 819-827.
- Herold, G. U. M. 2015a. Endokrinologie. In: Herold, G. (ed.) *Innere Medizin*. Köln Herold, Gerd.
- Herold, G. U. M. 2015b. Rheumatologie- Kollagenosen. In: Herold, G. (ed.) *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd
- Hill, J. A., Welch, W. R., Faris, H. M. & Anderson, D. J. 1990. Induction of class II major histocompatibility complex antigen expression in human granulosa cells by interferon gamma: a potential mechanism contributing to autoimmune ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol*, 162, 534-40.
- Hoek, A., Schoemaker, J. & Drexhage, H. A. 1997. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev*, 18, 107-34.
- Hoek, A., Van Kasteren, Y., De Haan-Meulman, M., Hooijkaas, H., Schoemaker, J. & Drexhage, H. A. 1995. Analysis of Peripheral Blood Lymphocyte Subsets, NK Cells, and Delayed Type Hypersensitivity Skin Test in Patients With Premature Ovarian Failure. *American Journal of Reproductive Immunology*, 33, 495-502.
- Hundscheid, R. D., Sistermans, E. A., Thomas, C. M., Braat, D. D., Straatman, H., Kiemeny, L. A., Oostra, B. A. & Smits, A. P. 2000. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. *Am J Hum Genet*, 66, 413-8.
- Jiménez, S., Cervera, R., Font, J. & Ingelmo, M. 2003. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 25, 3-11.
- Kadi, S. & Wiesing, U. 2015. Uninformed Decisions? The Online Presentation of Success and Failure of IVF and Related Methods on German IVF Centre Websites. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 75, 1258-1263.
- Kadi, S. & Wiesing, U. 2016. The German IVF Register as an Instrument to Document Assisted Reproductive Technologies. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 76, 680-684.
- Karakus, S., Sahin, A., Durmaz, Y., Aydin, H., Yildiz, C., Akkar, O., Dogan, M., Cengiz, A., Cetin, M. & Cetin, A. 2017. Evaluation of ovarian reserve using anti-mullerian hormone and antral follicle count in Sjogren's syndrome: Preliminary study. *J Obstet Gynaecol Res*, 43, 303-307.

- Kim, T. J., Anasti, J. N., Flack, M. R., Kimzey, L. M., Defensor, R. A. & Nelson, L. M. 1997a. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 89, 777-9.
- Kim, T. J., Anasti, J. N., Flack, M. R., Kimzey, L. M., Defensor, R. A. & Nelson, L. M. 1997b. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstetrics & Gynecology*, 89, 777-779.
- Klein, P., Serje, A. & Pezzullo, J. C. 2001. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia*, 42, 1584-9.
- Knauff, E. A., Eijkemans, M. J., Lambalk, C. B., Ten Kate-Booij, M. J., Hoek, A., Beerendonk, C. C., Laven, J. S., Goverde, A. J., Broekmans, F. J., Themmen, A. P., De Jong, F. H., Fauser, B. C. & Dutch Premature Ovarian Failure, C. 2009. Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 786-92.
- Kosir Pogacnik, R., Meden Vrtovec, H., Vizjak, A., Ursula Levicnik, A., Slabe, N. & Ihan, A. 2014. Possible role of autoimmunity in patients with premature ovarian insufficiency. *Int J Fertil Steril*, 7, 281-90.
- Koyama, H., Wada, T., Nishizawa, Y., Iwanaga, T. & Aoki, Y. 1977. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*, 39, 1403-9.
- Kratzer, W., Kibele, M., Akinli, A., Porzner, M., Boehm, B. O., Koenig, W., Oeztuerk, S., Mason, R. A., Mao, R. & Haenle, M. H. 2013. Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study. *World J Gastroenterol*, 19, 2612-20.
- Kreiner, D., Drosch, K., Navot, D., Scott, R. & Rosenwaks, Z. 1988. Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 72, 926-8.
- Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H. J., Herzer, P., Tenbrock, K. & Schneider, M. 2015. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 423-32.
- Labarbera, A. R., Miller, M. M., Ober, C. & Rebar, R. W. 1988. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 16, 115-22.
- Lawrenz, B., Henes, J., Henes, M., Neunhoeffer, E., Schmalzing, M., Fehm, T. & Kitter, I. 2011. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus*, 20, 1193-7.
- Lebovic, D. I. & Naz, R. 2004. Premature ovarian failure: Think 'autoimmune disorder'. *Sexuality, Reproduction and Menopause*, 2, 230-233.
- Lind, T., Hammarstrom, M., Lampic, C. & Rodriguez-Wallberg, K. 2015. Anti-Mullerian hormone reduction after ovarian cyst surgery is dependent on the histological cyst type and preoperative anti-Mullerian hormone levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 94, 183-90.
- Long, S. A. & Buckner, J. H. 2011. CD4+FOXP3+ T regulatory cells in human autoimmunity: more than a numbers game. *J Immunol*, 187, 2061-6.
- Luborsky, J. L., Visintin, I., Boyers, S., Asari, T., Caldwell, B. & Decherney, A. 1990. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 70, 69-75.

- Mccarty, D. J., Manzi, S., Medsger, T. A., Jr., Ramsey-Goldman, R., Laporte, R. E. & Kwoh, C. K. 1995. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum*, 38, 1260-70.
- Mensink, G. B., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T. & Scheidt-Nave, C. 2013. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 786-94.
- Metso, S., Hyytia-Ilmonen, H., Kaukinen, K., Huhtala, H., Jaatinen, P., Salmi, J., Taurio, J. & Collin, P. 2012. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol*, 47, 43-8.
- Michalakis, K. & Coppack, S. W. 2012. Primary ovarian insufficiency: relation to changes in body composition and adiposity. *Maturitas*, 71, 320-5.
- Miyake, T., Sato, Y. & Takeuchi, S. 1987. Implications of circulating autoantibodies and peripheral blood lymphocyte subsets for the genesis of premature ovarian failure. *J Reprod Immunol*, 12, 163-71.
- Moncayo, R. & Moncayo, H. E. 1995. A new endocrinological and immunological syndrome in SLE: elevation of human chorionic gonadotropin and of antibodies directed against ovary and endometrium antigens. *Lupus*, 4, 39-45.
- Moncayo, R. a. M., H.E. 1995. Premature ovarian failure (evidence of the immunologic component) *Ovarian autoimmunity. 1st ed. RG Landes Co, Austin, TX, 27-57.*
- Morishima, A., Grumbach, M. M., Simpson, E. R., Fisher, C. & Qin, K. 1995. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 3689-98.
- Morris, R. S. & Sauer, M. V. 1993. New advances in the treatment of infertility in women with ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 5, 368-77.
- Myasoedova, E., Crowson, C. S., Kremers, H. M., Therneau, T. M. & Gabriel, S. E. 2010. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*, 62, 1576-82.
- Naldi, L. 2004. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 3, 121-8.
- Nelson, L. M. 2009. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*, 360, 606-14.
- Nelson, L. M., Anasti, J. N., Kimzey, L. M., Defensor, R. A., Lipetz, K. J., White, B. J., Shawker, T. H. & Merino, M. J. 1994. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 79, 1470-5.
- Nelson, L. M., Covington, S. N. & Rebar, R. W. 2005. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril*, 83, 1327-32.
- Nishimura, K., Sugiyama, D., Kogata, Y., Tsuji, G., Nakazawa, T., Kawano, S., Saigo, K., Morinobu, A., Koshiba, M., Kuntz, K. M., Kamae, I. & Kumagai, S. 2007. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated

- peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 146, 797-808.
- Oelkers, W. 1996. Adrenal Insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 335, 1206-1212.
- Orshan, S. A., Ventura, J. L., Covington, S. N., Vanderhoof, V. H., Troendle, J. F. & Nelson, L. M. 2009. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril*, 92, 688-93.
- Pangas, S. A. 2012. Regulation of the ovarian reserve by members of the transforming growth factor beta family. *Molecular reproduction and development*, 79, 666-679.
- Pekonen, F., Sieberg, R., Makinen, T., Miettinen, A. & Yli-Korkala, O. 1986. Immunological disturbances in patients with premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 25, 1-6.
- Pepling, M. E. & Spradling, A. C. 2001. Mouse ovarian germ cell cysts undergo programmed breakdown to form primordial follicles. *Dev Biol*, 234, 339-51.
- Poppe, K., Velkeniers, B. & Glinde, D. 2007. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology*, 66, 309-321.
- Radner, H., Neogi, T., Smolen, J. S. & Aletaha, D. 2014. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*, 73, 114-23.
- Radtke, M. A., Reich, K., Blome, C., Rustenbach, S. & Augustin, M. 2009. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23, 683-91.
- Reato, G., Morlin, L., Chen, S., Furmaniak, J., Smith, B. R., Masiero, S., Albergoni, M. P., Cervato, S., Zanchetta, R. & Betterle, C. 2011. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, E1255-61.
- Rebar, R. W. & Connolly, H. V. 1990. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*, 53, 804-10.
- Reich, K., Kruger, K., Mossner, R. & Augustin, M. 2009. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, 160, 1040-7.
- Richardson, S. J., Senikas, V. & Nelson, J. F. 1987. Follicular Depletion During the Menopausal Transition: Evidence for Accelerated Loss and Ultimate Exhaustion\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 65, 1231-1237.
- Robles, A., Checa, M. A., Prat, M. & Carreras, R. 2013. Medical alternatives to oocyte donation in women with premature ovarian failure: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*, 29, 632-7.
- Rodrigues, P., Limback, D., McGinnis, L. K., Plancha, C. E. & Albertini, D. F. 2009. Multiple mechanisms of germ cell loss in the perinatal mouse ovary. *Reproduction*, 137, 709-20.

- Rosen, M. P., Sternfeld, B., Schuh-Huerta, S. M., Reijo Pera, R. A., Mcculloch, C. E. & Cedars, M. I. 2010. Antral Follicle Count – Absence of significant midlife decline. *Fertility and sterility*, 94, 2182-2185.
- Schafer, I., Rustenbach, S. J., Radtke, M., Augustin, J., Glaeske, G. & Augustin, M. 2011. [Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data]. *Gesundheitswesen*, 73, 308-13.
- Seifer, D. B., Tal, O., Wantman, E., Edul, P. & Baker, V. L. 2016. Prognostic indicators of assisted reproduction technology outcomes of cycles with ultralow serum antimullerian hormone: a multivariate analysis of over 5,000 autologous cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013. *Fertil Steril*, 105, 385-93.e3.
- Sklar, C. A., Mertens, A. C., Mitby, P., Whitton, J., Stovall, M., Kasper, C., Mulder, J., Green, D., Nicholson, H. S., Yasui, Y. & Robison, L. L. 2006. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*, 98, 890-6.
- Smith, J. A., Vitale, S., Reed, G. F., Grieshaber, S. A., Goodman, L. A., Vanderhoof, V. H., Calis, K. A. & Nelson, L. M. 2004. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol*, 122, 151-6.
- Snowdon, D. A., Kane, R. L., Beeson, W. L., Burke, G. L., Sprafka, J. M., Potter, J., Iso, H., Jacobs, D. R., Jr. & Phillips, R. L. 1989. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health*, 79, 709-14.
- Spector, T. D. 1990. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 16, 513-37.
- Staii, A., Mirocha, S., Todorova-Koteva, K., Glinberg, S. & Jaume, J. C. 2010. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid Research*, 3, 11-11.
- Swain, M., Swain, T. & Mohanty, B. K. 2005. Autoimmune thyroid disorders—An update. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 20, 9-17.
- Szlendak-Sauer, K., Jakubik, D., Kunicki, M., Skorska, J. & Smolarczyk, R. 2016. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) among patients with premature ovarian insufficiency (POI). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 203, 61-5.
- Tal, R., Tal, O., Seifer, B. J. & Seifer, D. B. 2015. Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 103, 119-30.e3.
- Tang, V. W. & Faiman, C. 1983. Premature ovarian failure: a search for circulating factors against gonadotropin receptors. *Am J Obstet Gynecol*, 146, 816-21.
- Ten, S., New, M. & Maclaren, N. 2001. Addison's Disease 2001. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 2909-2922.
- Tingen, C. M., Bristol-Gould, S. K., Kiesewetter, S. E., Wellington, J. T., Shea, L. & Woodruff, T. K. 2009. Prepubertal primordial follicle loss in mice is not due to classical apoptotic pathways. *Biol Reprod*, 81, 16-25.
- Twig, G., Shina, A., Amital, H. & Shoefeld, Y. 2012. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 38, J275-J281.

- Van Kasteren, Y. M., Hoek, A. & Schoemaker, J. 1995. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril*, 64, 273-8.
- Van Kasteren, Y. M. & Schoemaker, J. 1999. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*, 5, 483-92.
- Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A. & Rogler, G. 2015. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 21, 1982-92.
- Walker, W. J. & Pelage, J. P. 2002. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *Bjog*, 109, 1262-72.
- Weenen, C., Laven, J. S., Von Bergh, A. R., Cranfield, M., Groome, N. P., Visser, J. A., Kramer, P., Fauser, B. C. & Themmen, A. P. 2004. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*, 10, 77-83.
- Weetman, A. P. 2004. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 37, 337-40.
- Weyerstahl, T. S., Manfred 2013. *Gynäkologie und Geburtshilfe* Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.
- Who 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.
- Wuttke, W. 2005. Reproduktion In: Schmidt, R. F., Lang, Florian, Thews, Gerhard (ed.) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Zinn, A. R. 2001. The X chromosome and the ovary. *J Soc Gynecol Investig*, 8, S34-6.

## 8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn PD Dr. med. Jörg Henes durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn PD Dr. med. Jörg Henes, Leiter der Rheumatologie, in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Melanie Henes, Leiterin des Kinderwunsch-Zentrums an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie eigenständig durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.10.2017

---

## 9. Veröffentlichungen

Teile der Arbeit sind aktuell zur Veröffentlichung eingereicht.

## 10. Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater und Frau PD Dr. med. Melanie Henes für die tolle Möglichkeit zu dieser Doktorarbeit und vor allem auch die super Betreuung bedanken! Vielen Dank!

Außerdem möchte ich mich bei dieser Gelegenheit bei meinen Eltern bedanken, die mir das alles überhaupt erst ermöglicht und mich immer unterstützt haben! Und natürlich auch bei meinem Freund dafür, dass er immer ein offenes Ohr hatte, für mich da war und alles gegengelesen hat!