

# Epidemiologie und Risikofaktoren für POI und vorzeitige Menopause

## Die Relevanz von Ursachen und Lebensstilfaktoren

Neuere Studien deuten darauf hin, dass prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) und vorzeitige Menopause häufiger vorkommen als bisher angenommen. Neben medizinischen Gründen, die eine POI direkt verursachen, gibt es immer mehr Studien, die mögliche Risikofaktoren identifizieren. Die Kausalität bleibt häufig unklar.

VERA R. MITTER



Vera R. Mitter

Die natürliche Menopause ist definiert durch das Ausbleiben der Menstruation in 12 aufeinanderfolgenden Monaten ohne pathologische oder medizinische Ursache ab dem Alter von 45 Jahren. Dazu ist zu bemerken, dass das «Menopausenalter» zwischen den Ethnien variiert: 48 Jahre wird für Frauen aus Süd-asien, 50 Jahre für weisse Australierinnen und Europäerinnen und 52 Jahre für Japanerinnen beobachtet (1). Wenn die Ovarien bereits früher ihre Aktivität reduzieren, spricht man im Alter von 40 bis 45 Jahren von **vorzeitiger Menopause** und im Alter vor 40 Jahren von einer **prämaturen Ovarialinsuffizienz (POI)**. Klinisch entspricht die POI nicht genau der Menopause. Die ESHRE-Guideline definiert POI als Oligo- oder Amenorrhö während mindestens 4 Monaten, hinzu kommen erhöhte FSH-Werte an 2 Messzeitpunkten, die mindestens 4 Wochen auseinander liegen. Es werden dabei 4 Mechanismen beschrieben, die der POI zugrunde liegen:

1. die Erschöpfung der Eizellreserve
2. eine verstärkte Follikelatresie
3. eine erhöhte Aktivierung von Primordialfollikel und
4. die Verhinderung des Eisprungs durch die Blockierung der Follikulogenese (2).

Der Begriff prämatures Ovarialversagen ist veraltet und sollte nicht mehr verwendet werden.

### Neues in der Epidemiologie

Bis vor wenigen Jahren ging man davon aus, dass ungefähr 1% der Frauen von POI betroffen sind. Kürzlich zeigte eine internationale Kollaboration (InterLace) Prävalenzen von 1 bis 3% für POI und von 5 bis 10% für vorzeitige Menopause bei Frauen aus Ländern mit hohem Einkommen (1). In einer Metaanalyse von 2019 wurde sogar eine weltweite Prävalenz von 3,7% für spontane POI und eine Prävalenz von 12,2% für vorzeitige Menopause ausgewiesen (3). Konkret ist damit jede 10. Frau von POI oder frühzeitiger Menopause betroffen.

Die Fruchtbarkeit ist bereits 10 Jahre vor der Menopause massiv reduziert. Das Alter der Erstgebärenden steigt in der Schweiz seit Jahren kontinuierlich an und liegt im Jahr 2021 bei einem neuen Höchstwert von 31,1 Jahren (gemäss BAG Schweiz). Es ist deshalb nicht überraschend, dass POI und vorzeitige Menopause auch in der Kinderwunschbehandlung immer wichtigere Themen werden.

Zahlreiche Faktoren verursachen oder begünstigen die POI. In diesem Artikel liegt der Fokus vor allem auf möglichen Risikofaktoren, die mit idiopathischer POI in Zusammenhang stehen. Auf medizinisch bekannte Ursachen soll kurz eingegangen werden.

### Merkmale

- Bei 75% der Frauen mit POI gibt es keine eindeutige medizinische Ursache, und man spricht von idiopathischer oder spontaner POI. POI tritt familiär gehäuft auf.
- Viele epidemiologische Studien konnten Assoziationen zwischen Risikofaktoren und tieferem Menopausenalter feststellen, die Kausalität konnte bisher für tiefes Menarchealter und tiefere Ausbildung in Mendel-Randomisierungsstudien nachgewiesen werden.
- Tiefes Menarchealter, als Mehrling geboren, Nulliparität, kurzzeitiges Stillen und sehr regelmässige und kurze Zyklen sind reproduktive Eigenschaften, die häufig bei Frauen mit POI auftreten.
- Rauchen wird mit POI in Verbindung gebracht, während Übergewicht zu einem späteren Menopausenalter führt.

### Medizinische Ursachen

#### Genetisch bedingte Ursachen

Bei 10 bis 13% der Frauen mit POI ist ein abnormaler Karyotyp die Ursache. Die wichtigsten Chromosomenanomalien sind numerische und/oder strukturelle X-Chromosom-Aberrationen wie das Turner-Syndrom. Zahlreiche weitere Formen wie 45XO-Monosomie, strukturelle Defekte des X-Chromosoms und Mosaikismen sind bekannt. Haploinsuffizienz für spezifische Gene auf dem kurzen und langen Arm

des X-Chromosoms stehen in Verdacht, POI zu begünstigen (4).

Auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq) existiert eine kritische Region für die Entwicklung und das Funktionieren der Ovarien (z. B. FMR1 und BMP15). Eine Mutation im FMR1 (fragile-X mental retardation 1) führt zum Fragilen-X-Syndrom, das die häufigste Ursache für mentale Retardierung ist. Frauen mit einer Prämutation auf FMR1 entwickeln in 13 bis 26% eine POI, nicht aber bei einer Kompletmutation. Bei 5% der Frauen mit POI kann eine FMR1-Permutation nachgewiesen werden (5).

Galaktosämie ist eine autosomal rezessive Stoffwechselstörung, bei der die Galaktose (die durch eine Mutation auf dem GALT-Gen verursacht wird) im Blut nicht abgebaut werden kann. Wegen der Ovarialtoxizität der Galaktosemetaboliten und durch glykosylierte Proteine und Fette entwickeln 90% der betroffenen Frauen eine POI, und zwar innerhalb der ersten 10 Jahre nach Menarche (6).

### **Autoimmunologisch bedingte POI**

Hier führt die autoimmunologische Schädigung des Ovars zur POI. Im Falle eines polyglandulären Autoimmunsyndroms Typ 1 oder 2 greifen Autoantikörper die Strukturen, Zellen und Enzyme in endokrinen Organen (Nebennieren, Schilddrüse, Ovarien) an, die in die Steroidhormonsynthese involviert sind (4). Eine oder mehrere autoimmunologische Ursachen werden bei bis zu 30% der Frauen mit POI festgestellt, häufig in Kombination mit weiteren Autoimmunerkrankungen.

### **Iatrogene Ursachen**

Natürlich wird die POI ausserdem durch die vorzeitige operative Entfernung der Ovarien verursacht, zum Beispiel bei Frauen mit bekannter BRCA-Mutation. Aber auch operative Eingriffe am Ovar ohne vollständige Entfernung, so zum Beispiel das Ausschälen von Endometriomen bei Endometriose (sogenannte Schokoladenzysten), können durch den Verlust von gesundem Ovarialgewebe zu POI oder vorzeitiger Menopause führen (7).

Im Falle einer Krebserkrankung vor Auftreten der Menopause kann durch die Chemo- und/oder die Radiotherapie die Funktion der Ovarien geschädigt werden. Viele Chemotherapeutika haben eine gonadotoxische Wirkung, wobei es auf die verwendeten Wirkstoffe und die kumulativen Dosen ankommt. Im Falle einer Behandlung vor Abschluss der Familienplanung können heute aber Eizellen, Embryos oder Ovargewebe kryokonserviert werden. Zum Erhalt der Ovarfunktion und zur Verhinderung einer POI wird zur Suppression der Ovarfunktion unter der Chemotherapie zunehmend die Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten empfohlen (8). Bei der Radiotherapie kommt es in Abhängigkeit des Be-

strahlungsfelds und der Bestrahlungsdosis zur Schädigung der Ovarien, diese können aber vorher durch Verschiebung (Transposition) chirurgisch aus dem Bestrahlungsfeld entfernt werden (9).

### **Idiopathische POI und frühe Menopause**

Bei 75% der Frauen mit POI kann eine der bisher genannten Ursachen ausgeschlossen werden, und man spricht von idiopathischer oder spontaner POI. Einige epidemiologische Studien haben die Zusammenhänge möglicher Risikofaktoren mit dem Alter der Menopause untersucht (4, 10).

### **Familiäre Häufung**

Eine genetische Komponente wird vermutet, da POI und vorzeitige Menopause familiär gehäuft auftreten. Verschiedene Studien lassen darauf schliessen, dass genetische Effekte etwa die Hälfte der interindividuellen Variabilität des natürlichen Menopauseneintritts erklären. Das Risiko für eine frühe Menopause bleibt auch nach Berücksichtigung wichtiger Lebensstilfaktoren 6-fach erhöht (Odds Ratio: 6,1; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 4,0–9,3), wenn die Mutter, eine Grossmutter, Tante oder Schwester betroffen sind. Ist eine Schwester oder sind mehrere Frauen in der Familie betroffen, ist das Risiko sogar bis zu 12-fach erhöht (10).

### **Genetische Varianten**

Mittlerweile haben einige genomweite Assoziationsstudien bis zu 290 Loci gefunden, die mit dem natürlichen Menopausenalter und der Alterung der Ovarien in Bezug stehen. Die meisten dieser Polymorphismen befinden sich auf Genen, die in der lebenslangen Follikelentwicklung vom weiblichen Fetus im Mutterleib bis zur Frau in der Menopause eine zentrale Rolle spielen. Das sind insbesondere Gene, die in die Reparatur von DNA-Schäden, die Meiose, die Immunfunktion, die Hormonregulation und die Funktion und die Entwicklung der Ovarien und Keimzellen involviert sind. Bereits die Ernährung während der Schwangerschaft, insbesondere eine übergewichtsfördernde Diät, zeigte im Mausmodell via Polymorphismen in kritischen Genen einen Einfluss auf die Eizellreserve (11, 12).

### **Zwillingsschwangerschaft**

Mehrere Zwillingsstudien deuten darauf hin, dass bei als Zwillinge und Mehrlinge geborenen Frauen eine POI bis zu 3-mal häufiger und eine vorzeitige Menopause bis zu 5-mal häufiger auftritt. Das betrifft sowohl eineiige als auch zweieiige Zwillinge, wobei bei eineiigen Zwillingspaaren das Alter bei der Menopause ähnlicher ist. Der Mechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Wachstumsretardierung und leichtes Geburtsgewicht scheinen nicht verantwortlich dafür

zu sein, da eher ein hohes Geburtsgewicht von Zwillingen mit POI assoziiert erscheint (10).

### Reproduktive Eigenschaften

Verschiedene Studien zeigten Assoziationen von Faktoren wie Alter der Menarche, Zykluseigenschaften und Fertilitätsgeschichte mit dem Alter der Menopause. Frauen mit Menarche unter 11 Jahren haben ein fast um 80% erhöhtes Risiko für POI im Vergleich zu Frauen mit Menarche nach dem 13. Lebensjahr (relatives Risiko [RR]: 1,80; 95%-KI: 1,53–2,12). Eine frühe Menarche war ebenfalls assoziiert mit schlechterer Ovarfunktion, tieferen AMH-Werten und unregelmässigen Zyklen sowie erhöhten Risiken für ein polyzystisches Ovarsyndrom und Endometriose. Auch Nulliparität ist mit einem mehr als doppelt so hohen Risiko für eine POI assoziiert (RR: 2,26; 95%-KI: 1,84–2,77). Frauen mit früher Menarche hatten in Studien häufig nur ein Kind, und wenn sie kinderlos blieben, hatten sie sogar ein 5-fach erhöhtes Risiko für POI. Es scheint, dass bei Frauen mit POI die Ovarien schneller reifen, was zu früherer Menarche und rascherer Alterung führt und damit einhergehend zu Subfertilität durch frühzeitige Reduktion der Eizellreserven (13). Interessanterweise sind kurze und sehr regelmässige Zyklen (< 25 Tage vs. 26–31; ± 3 Tage) im Alter von 18 bis 22 Jahren mit POI assoziiert (14). Längeres Stillen (> 7 Monate) eigener Kinder war in den Studien wiederum assoziiert mit höherem Menopausenalter (4).

### Lebensstilfaktoren

**Rauchen** ist der wichtigste Lebensstilfaktor, der mit POI und früher Menopause in Verbindung gebracht wird. Rauchen führt durch einen Anti-Östrogen-Effekt zu 2-fach erhöhten POI-Risiken. Das Risiko ist stark von der Dosis und der Anzahl der Raucherjahre abhängig. Bei ehemaligen Raucherinnen ist das Risiko für POI erst nach 10 Jahren Abstinenz vergleichbar mit dem Risiko von Nichtraucherinnen (15). Hohes Körpergewicht führt eher zu späterer Menopause, da das Fettgewebe gewisse endokrine Funktionen übernimmt und zum Beispiel Östron und Leptin produziert. Leptin trägt zur Aufrechterhaltung der Ovarfunktion bei. **Untergewicht**, vor allem **infolge von Unter- und Fehlernährung**, strenge Diäten oder **exzessiver Sport** hingegen sind assoziiert mit POI und frühzeitiger Menopause, und zwar unabhängig vom Raucherstatus. Normale physische Aktivität und Sport hingegen schützt vor POI (10, 16).

### Geburtsgewicht, frühkindliche Ernährung und Kinderkrankheiten

Ein tiefes Geburtsgewicht zeigte keinen Zusammenhang mit vorzeitiger Menopause, dagegen ist (ausser bei Zwillingen) auch bei «Einlingen» ein hohes Geburtsgewicht ein Risikofaktor. Als Kind länger gestillt

worden zu sein, schützt vor früher Menopause. Der Mechanismus bleibt unklar, aber eine Verbindung zu Fehlernährung und tiefem Sozialstatus lässt vermuten, dass vor allem die Qualität der frühkindlichen Ernährung eine Rolle spielt, denn auch Hunger während Schwangerschaft und Kindheit, tiefes Körpergewicht im Alter von 1 bis 2 Jahren und nicht oder nur kurz gestillt worden zu sein, senken das Menopausenalter. Infektionen, insbesondere Mumps, können via Oophoritis zu POI führen (4, 10).

### Soziale Faktoren

Immer mehr Evidenz gibt es für den Zusammenhang zwischen einem tiefen sozioökonomischen Status während der Kindheit und der reproduktiven Gesundheit im weiteren Leben. Auch während des Erwachsenenalters wirkt sich ein tieferer sozioökonomischer Status bei Frauen eher nachteilig auf die Reproduktionsfähigkeit aus, während interessanterweise eine tiefe Bildung schwach, aber signifikant mit einem frühen Menopausenalter korreliert. Widrige Lebensumstände während der Kindheit, insbesondere die frühe Erfahrung von Gewalt, sexuellem Missbrauch oder eine Scheidung der Eltern mit Abwesenheit des Vaters, wurden in Zusammenhang mit dem schnelleren Altern der Ovarien gebracht. Hypothetisch führt der frühkindliche Stress zu einer Fehlregulation von Stresshormonen und somit zu einer neuroendokrinen Disruption, die schliesslich die Ovarfunktion nachteilig beeinflusst. Diese These wird unterstützt durch Hormonanalysen bei Frauen, die während der Kindheit und der Jugendzeit Missbrauch erlebt haben. Sie zeigten teilweise extreme Hormonschwankungen während der menopausalen Transition (10, 17).

### Umwelttoxine

Zahlreiche Umweltgifte und Chemikalien beeinflussen bekanntlich das menschliche Hormonsystem und schädigen die Reproduktion. Ein Review identifizierte 20 Chemikalien, die möglicherweise POI induzieren können. Über 3 Mechanismen wird die Induktion von POI durch Umweltgifte erklärt:

- **Endokrine Disruptoren:** Diese Chemikalien interferieren mit normaler körperlicher Hormonaktivität. Durch die Bindung an Hormonrezeptoren an den Ovarien können sie folliculäre Atresie begünstigen oder die Follikulogenese stören. Beispiele sind Methoxychlor, Bisphenol A, viele Pestizide und Phthalate.
- **Induktion von oxidativem Stress:** Viele Umweltgifte erhöhen den oxidativen Stress innerhalb von Zellen durch die Bildung von reaktivem Sauerstoff. Dessen Erhöhung schädigt die Ovarien und begünstigt die Zellalterung. Giftstoffe aus Zigarettenrauch (z. B. polyzyklische aromatische Hydrokarbone) haben toxische Effekte auf die Ovarien.

■ **Epigenetische Modifikation:** Umweltgifte verändern die Methylierung der DNA und können somit die Ovarfunktion und die Keimzelle über mehrere Generationen beeinflussen. Ein Beispiel ist das Pestizid Methoxychlor, ein Organophosphat, das bei pränataler Exposition die DNA-Methylierung modifiziert.

Fast all diese Chemikalien werden mit frühzeitiger Menopause in Verbindung gebracht. Etliche Pestizide zeigen bei amerikanischen Farmerinnen zudem einen Zusammenhang mit späterer Menopause. Die Nachahmung der Hormonfunktion kann beide Erscheinungen bewirken, aber die Einflüsse der genannten Chemikalien auf die Ovarreserve, die Qualität und das korrekte Funktionieren werden trotzdem als nachteilig betrachtet (18).

Weil viele dieser Risikofaktoren nur zum Teil vermeidbar sind oder in einem Alter auftreten, in dem Menopause noch kein Thema ist, wäre es generell wünschenswert, dass der Kinderwunsch früher angegangen wird als gegenwärtig in der Tendenz. Hierzu wären aber vor allem gesellschaftliche Veränderungen notwendig sowie die Verbesserung des Bewusstseins über Fertilität und Lebensalter (fertility awareness).

**Dr. Vera R. Mitter**  
 Centre for Fertility and Health  
 Norwegian Institute of Public Health  
 NO-0213 Oslo  
 E-Mail: VeraRuth.Mitter@fhi.no

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. InterLace Study Team: Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505 147 women across 10 countries. *Hum Reprod.* 2019;34(5):881-893.
2. European Society for Human Reproduction, Embryology Guideline Group on POI.: ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37.
3. Golezar S, Ramezani Tehrani F, et al.: The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019;22(4):403-411.
4. Giri R, Vincent AJ.: Prevalence and Risk Factors of Premature Ovarian Insufficiency/Early Menopause. *Semin Reprod Med.* 2020;38(4-05):237-246.
5. Murray A, Bennett CE, et al.: Common genetic variants are significant risk factors for early menopause: results from the Breakthrough Generations Study. *Hum Mol Genet.* 2011;20(1):186-192.
6. Frederick AB, Zinsli AM, et al.: Presentation, progression, and predictors of ovarian insufficiency in classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):785-790.
7. Weidlinger S, Stute P.: Die prämatüre Ovarialinsuffizienz, Ursachen und Konsequenzen. *Gynäkologie.* 2018;3:24-28.
8. Arecco L, Ruelle T, et al.: How to Protect Ovarian Function before and during Chemotherapy? *J Clin Med.* 2021;10(18).
9. Buonomo B, Multinu F, et al.: Ovarian transposition in patients with cervical cancer prior to pelvic radiotherapy: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(3):360-370.
10. Mishra GD, Chung HF, et al.: EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas.* 2019;123:82-88.
11. Ruth KS, Day FR, et al.: Genetic insights into biological mechanisms governing human ovarian ageing. *Nature.* 2021;596(7872):393-397.
12. Sinéad MM-B, Gerard SC.: Premature ovarian insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2021. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.011
13. Mishra GD, Pandeya N, et al.: Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod.* 2017;32(3):679-686.
14. Whitcomb BW, Purdue-Smithe A, et al.: Menstrual Cycle Characteristics in Adolescence and Early Adulthood Are Associated With Risk of Early Natural Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3909-3918.
15. Zhu D, Chung HF, et al.: Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med.* 2018;15(11):e1002704.
16. Zhu D, Chung HF, et al.: Body mass index and age at natural menopause: an international pooled analysis of 11 prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(8):699-710.
17. Magnus MC, Anderson EL, et al.: Childhood psychosocial adversity and female reproductive timing: a cohort study of the ALSPAC mothers. *J Epidemiol Community Health.* 2018;72(1):34-40.
18. Vabre P, Gatimel N, et al.: Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health.* 2017;16(1):37.