

Redaktion

T. Strowitzki, Heidelberg

D. Hadžiomerović · L. Wildt

Department of Gynaecologic Endocrinology and Reproductive Medicine,
 Medical-University Innsbruck

Hypothalamische Ovarialinsuffizienz

Die hypothalamisch-hypophysäre Ovarialinsuffizienz stellt die zweithäufigste Ursache von Ovarialfunktionsstörungen dar. Eine reduzierte Sekretion von GnRH aus dem mediobasalen Hypothalamus kann neben genetisch bedingten Störungen und Tumoren im Bereich des Hypothalamus-Hypophysen-Systems durch eine ganze Reihe funktioneller Störungen ausgelöst werden. Eine hypothalamische Ovarialinsuffizienz wurde in großem Umfang während der Hungerperiode des 1. Weltkrieges oder als Arbeitsdienst-, Flucht- und Lageramenorrhö, später als Reiseamenorrhö oder Amenorrhö der Leistungssportlerinnen beobachtet. Dadurch kam der eindeutige Zusammenhang von Zyklusstörungen mit „Stresssituationen“ zum Vorschein.

Ätiologie der hypothalamisch-hypophysären Ovarialinsuffizienz

Der Begriff „hypothalamische Amenorrhoe“ wurde in den 40-er Jahren von Klinefelter und Reifenstein geprägt. Bedingt durch die in diesen Publikationen geschilderten Fälle wurde der Begriff in den späteren Jahrzehnten auf stressbedingte psychogene Amenorrhöen beschränkt. Wir gebrauchen diesen Begriff in seiner ursprünglichen Bedeutung, in dem alle Fälle einer Ovarialinsuffizienz, die auf einer reduzierten GnRH Stimulation der Hypophyse beruhen, subsumiert werden [1].

Systemerkrankungen

Einige Allgemeinerkrankungen können mit der Entwicklung einer primären oder se-

kundären hypothalamischen Ovarialinsuffizienz einhergehen. Dazu gehören die Hämochromatose, der M. Wilson und andere Speicherkrankheiten, die Trypanosomiasis und die Thalassemia major, die durch lokale Hämosiderinablagerung oder Embolie zur Schädigung von Neuronen im Bereich des Hypothalamus und damit zum Ausfall der GnRH-Sekretion führen. Auch die multiple Sklerose und die Histiozytose X können bei entsprechender Lokalisation der Läsionen zu einer Störung der hypophysären Partialfunktion durch Ausfall der entsprechenden Releasinghormone führen

Genetische Ursachen

Das Kallmann-Syndrom, die olfaktogenitale Dysplasie, erstmals 1944 von Franz J. Kallman beschrieben [2], stellt ein typisches Beispiel des hypogonadotropen Hypogonadismus dar und tritt sporadisch oder familiär gehäuft auf. Das Kallmann-Syndrom wird ca. 5-mal häufiger bei Männern (Häufigkeit 1:10.000) als bei Frauen (1:50.000) beobachtet, wahrscheinlich weil es autosomal dominant und X-chromosomal rezessiv vererbt werden kann. Bei diesen Patienten findet man entweder eine Hypoplasie oder eine Aplasie des Rhinenzephalons. Aufgrund der Versuche an Mäuseembryonen vermutet man heute bei den Patienten mit Kallmann-Syndrom einen frühzeitigen Untergang GnRH produzierender Neurone und Nervenzellen des Rhythsystems, die den gleichen Ursprung haben [3]. Mutationen des sog. KAL-Gens führen zu Migrationsstörungen der GnRH produzierenden Neurone [2]. Der Großteil der Fälle von Kallmann-Syndrom scheint allerdings sporadisch durch Mutationen in mindestens 2 Autosomen bedingt zu sein [4].

Dank der modernen Verfahren der Molekularbiologie konnten weitere genetische Ursachen nachgewiesen werden wie Mutationen im GnRH- und GnRH-Rezeptor-Gen.

Die septooptische Dysplasie wurde erstmals von De Morsier beschrieben [5] und ist durch einen Septum-pellucidum-Defekt, eine Mikropapille und Hypogonadismus charakterisiert. Endokrinologisch kann die Erkrankung mit dem Ausfall mehrerer hypophysärer Partialfunktionen einhergehen.

Tumoren des Zentralnervensystems

Tumoren und Metastasen im Bereich des Hypothalamus-Hypophysen-Systems können durch mechanische Verdrängung zu Störungen von Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens führen. Meist handelt es sich dabei um Kraniopharyngeome, aber auch andere Tumoren wie Hamartome, Germinome (Sarkoidose, eosinophiles Granulom u. a.) und Hypophysenadenome können zu gleichen Symptomen führen. Davon abzugrenzen ist eine hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz auf dem Boden eines Prolaktinoms (die häufigste Adenomform der Hypophyse). Hier ist die LH- und FSH-Pulsatilität durch die Hyperprolaktinämie weitgehend aufgehoben, oder es kann in fortgeschrittenen Fällen, bedingt durch eine Raumforderung, zu Partialfunktionsausfällen des HVL kommen.

Trauma und Läsionen von Hypophyse und Hypothalamus

Unfälle, Schädel-Hirn-Traumen, entzündliche Prozesse, Operationen und perinata-

Tabelle 1

Differenzialdiagnose der Ovarialinsuffizienz anhand der Hormonbasisdiagnostik

	Primäre OI	Hypothalamische OI	Hyperprolaktinämische OI	Hyperandrogenämische OI
LH	↑	↔/↓	↔/↓	↑
FSH	↑↑↑	↔/↓	↔/↓	↔/↓
Prolaktin	↔	↔/↓	↑↑	↑/↔
Testosteron	↔	↔/↓	↔/↑	↑↑
SHBG	↔	↔/↓	↔	↓↓
DHEAS	↔	↔	↔/↑	↑

Bei einer hypothalamischen Ovarialinsuffizienz findet man in der Hormonbasisdiagnostik nur selten erniedrigte LH- und FSH-Werte. Meistens sind alle Werte normal.

le Asphyxie können zur Schädigung des HVL, des Hypophysenstiels und des Hypothalamus mit nachfolgendem Ausfall von Partialfunktionen der Hypophyse führen. Eine strahlenbedingte Schädigung von Hypothalamus und Hypophyse zählt zu den weiteren „traumatischen“ Ursachen des hypogonadotropen Hypogonadismus. Es kann zu einem kompletten Ausfall des HVL, zu Panhypopituitarismus mit klinischem Vollbild, M. Simmonds, oder zu einer partiellen HVL-Insuffizienz mit Ausfall einzelner Funktionen der Adenohypophyse (häufigste Form) kommen.

Die vorübergehende Ausschaltung der reproduktiven Funktion stellt in Stresssituationen einen vorteilhaften adaptiven Mechanismus dar

Das Sheehan-Syndrom ist eine für die Gynäkologen besonders wichtige Erscheinungsform des hypogonadotropen Hypogonadismus. Es bezeichnet eine mütterliche postpartale ischämische Nekrose des HVL infolge eines starken peripartalen Blutverlustes. Während der Schwangerschaft steigt das Volumen der Hypophyse aufgrund der Hyperplasie der laktotrophen Zellen um 40–60% an. Es ist vorstellbar, dass eine so vergrößerte Hypophyse durch Ischämie besonders leicht geschädigt werden kann. Abhängig vom Ausmaß des Zelluntergangs entwickelt sich eine Hypophyseninsuffizienz, welche neben der LH- und FSH-Sekretion auch die ACTH, TSH und Wachstumshormon produzierenden Zellen betreffen kann. Diese hypophysäre Ovarialinsuffizienz wird heu-

te aufgrund der verbesserten geburtshilflichen Überwachung nur noch äußerst selten beobachtet, allerdings können auch andere Schockzustände zu einer HVL-Nekrose führen.

Stressbedingte Störungen

Unter dem Begriff „Stress“ werden pathogenetisch sehr heterogene Faktoren subsumiert. Die unterschiedlichen Stressoren können eine solche Störung der Homöostase auslösen, dass die zusätzliche Belastung durch Fortpflanzung und Schwangerschaft eine vitale Gefährdung des Individuums mit sich bringen würde. Die vorübergehende Ausschaltung der reproduktiven Funktion stellt in einer solchen Situation einen für das Leben des Individuums vorteilhaften adaptiven Mechanismus dar. Die stressbedingte hypothalamische Ovarialinsuffizienz kann daher als Folge der Aktivierung physiologisch sinnvoller Mechanismen angesehen werden. Die Aktivierung dieser Mechanismen erhält dann Krankheitswert, wenn sie auf nichtadäquate Reize hin erfolgt oder nach Wegfall des adäquaten Reizes persistiert.

Die endokrine Stressreaktion ist gekennzeichnet durch die Aktivierung des hypothalamischen CRH-Systems, welches über eine Steigerung der ACTH-Sekretion einen abrupten Anstieg der Kortisolkonzentration im Serum auslöst. Der Anstieg der ACTH-Sekretion wird begleitet von einem äquimolaren Anstieg endogener Opiate (β-Endorphin, Enkephalin). Vom HVL sezerniertes β-Endorphin kann durch retrograden Blutfluss zwischen HVL und Hypothalamus in die Eminentia mediana gelan-

gen. Im Bereich der Eminentia mediana werden Nervenendigungen identifiziert, die zu Endorphin produzierenden Neuronen gehören und die durch axoaxonale Synapsen mit den GnRH produzierenden Zellen des Nucleus arcuatus verbunden sind. Damit wäre ein funktionell und anatomisch plausibler Mechanismus gegeben, durch den die Freisetzung endogener Opiate eine Hemmung der GnRH-Freisetzung verursachen könnte.

Folgende Befunde sprechen für die Vermittlung der stressinduzierten Hemmung der GnRH-Sekretion durch endogene Opiate:

- Die Gabe von Pharmaka mit Opiatwirkung (auch Drogen – Heroin) und von endogenen Opiaten führt zu einer Hemmung der pulsatilen Gonadotropinsekretion.
- Experimenteller Stress führt zu einer Hemmung der pulsatilen LH-Freisetzung.
- Die Gabe des spezifischen Opiatantagonisten Naltrexon führt bei Frauen mit hypothalamischer Amenorrhö zur Normalisierung der pulsatilen Gonadotropinsekretion.
- Die Schmerzempfindlichkeit von Frauen mit hypothalamischer Amenorrhö ist gegenüber Frauen mit normalem Zyklus reduziert und entspricht der Schmerzempfindlichkeit in der mittleren Lutealphase, wenn der endogene Opiatonus durch Progesteron ebenfalls erhöht ist.

Die endogenen Opiate können somit als Bindeglied zwischen dem Neuroendokrium des reproduktiven Systems und dem psychischen Bereich gelten.

Zu den Stressoren, welche die Ovarialfunktion unterdrücken, gehören körperliche Belastung, Leistungssport, Anorexie, Gewichtsverlust, Besonderheiten der Ernährung, Bulimie und belastende Lebenssituationen. Neben der neuroendokrinen Dysfunktion scheint auch das periphere Fettgewebe für die Regulation der Ovarialfunktion bedeutsam zu sein. Sinkt die Körperfettmasse unter 15% (z. B. Balletttänzerinnen) des gesamten Körpergewichtes, kommt es meistens zur ovariellen Funktionsstörung mit dem klinischen Bild der Amenorrhö [6].

Klinik

Corpus-luteum-Insuffizienz, anovulatorischer Zyklus oder Oligo-/Amenorrhö sind die Symptome, mit denen sich die hypothalamische Ovarialinsuffizienz klinisch manifestiert und die den Schweregrad des GnRH-Mangels widerspiegeln.

Bevor es beim Hypopituitarismus durch Mangel der peripheren Hormone zu klinischen Symptomen kommt, müssen 80% des HVL zerstört sein. Oft fallen die partiellen HVL-Funktionen bei einem Adenom der Hypophyse in einer typischen Reihenfolge aus: Wachstumshormon – Gonadotropine – TSH – ACTH. Die Klinik kann dann durch die sog. „7 A“ (schwindende Achsel-/Augenbrauenbehaarung, Amenorrhö, Agalaktie, Apathie, Adynamie, alabasterfarbene Blässe) beschrieben werden. Bei einem Sheehan-Syndrom beobachtet man meist eine Agalaktie, sekundäre Amenorrhö und fehlendes Nachwachsen der rasierten Pubes nach Entbindung. Gelegentlich manifestiert sich eine HVL-Insuffizienz bei einem Sheehan-Syndrom erst nach Jahren und wird dann oft lange verkannt.

Diagnostik

Anamnese

Den ersten Schritt in der Abklärung einer Ovarialinsuffizienz stellen ausführliche Familien- und Zyklusanamnese, Erfragen von Belastungssituationen, Unfällen, Symptomen wie Gesichtsfeldeinschränkungen, Kopfschmerzen etc. und Feststellen von Gewicht und Körpergröße dar. Der Body-Mass-Index liegt meistens im unteren Normbereich oder darunter. Meist besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Zyklusstörungen und Gewichtsverlust.

Labordiagnostik

Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz ist eine Ausschlussdiagnose, die gestellt wird, wenn LH, FSH, Prolaktin, Testosteron und DHEAS im Serum nicht erhöht sind (■ **Tabelle 1**).

Gynäkologische Endokrinologie 2006 · 4:27–32
DOI 10.1007/s10304-006-0136-y
© Springer Medizin Verlag 2006

D. Hadžiomerović · L. Wildt

Hypothalamische Ovarialinsuffizienz

Zusammenfassung

Die Steuerung der Ovarialfunktion unterliegt einem komplexen Zusammenspiel der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse. Eine Ovarialinsuffizienz ist definiert als eine Störung der Ovarialfunktion, die mit einer Störung der Eizellreifung und mit endokrinen Ausfallserscheinungen bzw. Dysfunktionen verbunden ist. Unabhängig von der Ursache stellt die Ovarialinsuffizienz ein pathophysiologisches Kontinuum dar, welches sich von der Corpus-luteum-Insuffizienz und Polymenorrhö über den anovulatorischen Zyklus bis hin zu Oligo- und Amenorrhö erstreckt. Ein Auftreten dieser Symptome macht deshalb eine differenzialdiagnostische Abklärung der Ursachen

einer Ovarialinsuffizienz erforderlich. Im Gegensatz zu der 1976 von der WHO vorgeschlagenen komplexen Einteilung der Ovarialinsuffizienz in 7 Gruppen mit weiteren Untergruppen verwenden wir im klinischen Alltag auf eine Einteilung der Ovarialinsuffizienz in 4 Gruppen: hyperandrogenämische, hypothalamische, hyperprolaktinämische und primäre Ovarialinsuffizienz. Diese Übersichtsarbeit befasst sich mit der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz.

Schlüsselwörter

Hypothalamus · Hypophyse · Ovarialinsuffizienz · Amenorrhö · Hypothalamische Ovarialinsuffizienz

Hypothalamic ovarian dysfunction

Abstract

The regulation of ovarian function requires complex interactions between hypothalamus, pituitary, and ovaries. Ovarian insufficiency is defined as a failure in ovarian function followed by inappropriate oocyte maturation associated with endocrine deficits and dysfunctions. Ovarian failure represents, independent of its primary cause, a pathophysiological continuum ranging from corpus luteum insufficiency, polymenorrhea, and anovulatory cycles to oligo- and amenorrhea. The appearance of these symptoms therefore makes the exact clarification of a possible differential diagnosis necessary. In

contrast to a complex classification of ovarian failure into seven different groups with subgroups, suggested by the WHO in 1976, in clinical practice, we divide the classification of ovarian dysfunction into four groups, namely: hyperandrogenemic, hypothalamic, hyperprolactinemic, and primary ovarian insufficiency. This review focuses on hypothalamic ovarian failure.

Keywords

Hypothalamus · Pituitary · Ovarian insufficiency · Amenorrhea · Hypothalamic ovarian failure

Tabelle 2

Endokrinologische Testverfahren in der Diagnostik der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz

Test	Ergebnisse	Schweregrad	Weitere Maßnahmen
Gestagentest 10 mg MPA/Tag oral über 10 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Positiv: Blutung innerhalb 1 Woche nach der letzten Tablette • Negativ: keine Blutung 	1 oder 2 3	Clomiphentest ab 5.–9. Tag der Blutung GnRH-Test innerhalb der nächsten 6 Wochen
Clomiphentest Clomiphen 100 mg/Tag oral über 5 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Positiv: Blutung innerhalb von 3 Wochen nach der letzten Einnahme • Negativ: keine Blutung 	1 2	Therapie Therapie
GnRH-Test 100 µg GnRH i.v.	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte Reaktion: FSH-Konzentration verdoppelt sich, die LH-Konzentration steigt um das 4- bis 5fache an • Puberale Reaktion: LH und FSH erreichen ein etwa gleiches Niveau, das aber niedriger als beim Grad a liegt • Infantile Reaktion: praktisch kein Anstieg vom LH und FSH 	3a 3b 3c	Therapie

MPA Medroxyprogesteronacetat.

Tabelle 3

Therapie der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz

Kinderwunsch vorhanden	Schweregrad	Dosis
GnRH pulsatil	Grad 1 oder 2	5 µg GnRH/Puls alle 90 min in der Follikelphase und alle 4 h in der Lutealphase
GnRH pulsatil	Grad 3	20 µg GnRH/Puls alle 90 min in der Follikelphase und alle 4 h in der Lutealphase ^a
Naltrexon	Schweregrad 1, 2, 3	25 mg/Tag abends in den ersten Tagen dann 50 mg/Tag durchgehend ^a
Clomiphen	Grad 1	50–100 mg Tag 5–9 der gestagen-ausgelösten Blutung
Gonadotropine (HMG, FSH)	Schweregrad 1, 2 und 3 der hypothalamischen + hypophysäre Ovarialinsuffizienz	Beginn mit z. B. 50 IE/Tag, individuelle Dosissteigerung; Ovulationsauslösung durch 5000–10.000 HCG
Kein Kinderwunsch	Schweregrad 1, 2, 3	Estradiolvalerat oder Ethinylestradiol (Pille) in Kombination mit Gestagenen

^a Bis zum Schwangerschaftseintritt, dann absetzen.

Endokrine Funktionstests

Der Diagnose schließt sich eine Ermittlung des Schweregrades durch den Gestagen-, Clomifen- und GnRH-Test an. Diese Funktionstests müssen standardisiert und in fester zeitlicher Reihenfolge durchgeführt werden (▣ Tabelle 2). Am Anfang steht der Gestagentest. Tritt eine Blutung ein, wird mit dem Clomiphentest begonnen. Ist der Gestagentest negativ, schließt sich innerhalb von 6 Wochen der GnRH-Test zur Differenzierung zwischen Grad 3a, b oder c (▣ Tabelle 2) an. Die Ermittlung des Schweregrades ist für die Wahl der adäquaten Therapie von Bedeutung.

Eine hypophysäre Ovarialinsuffizienz kann durch einen fehlenden Anstieg der

Gonadotropine unter einer pulsatilen Applikation des GnRH festgestellt werden [7].

Ultraschalluntersuchung

Es zeigt sich meistens ein Bild der multizystischen Ovarien (▣ Abb. 1).

Weitere diagnostische Maßnahmen

Zum Ausschluss einer Raumforderung sollte eine Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Region mit Hilfe der Magnetresonanztomographie vorgenommen werden. Beim Verdacht auf ein Kallman-Syndrom muss eine Olfaktometrie durchgeführt werden. Die Patientinnen

wissen meistens nicht, dass sie nicht riechen können.

Therapie

Therapie bei Kinderwunsch

Pulsatile GnRH-Therapie

Die Therapie beim Kinderwunsch hat zum Ziel, die Ovarialfunktion durch die Induktion monoovulatorischer Zyklen zu normalisieren. Die Wahl der Therapie erfolgt zur Vermeidung von Mehrlingsgraviditäten unter Berücksichtigung des Schweregrades der Ovarialinsuffizienz. Die pulsatile GnRH-Therapie wurde seit 1978 von Leyendecker und Mitarbeitern [8], basierend auf dem Nachweis

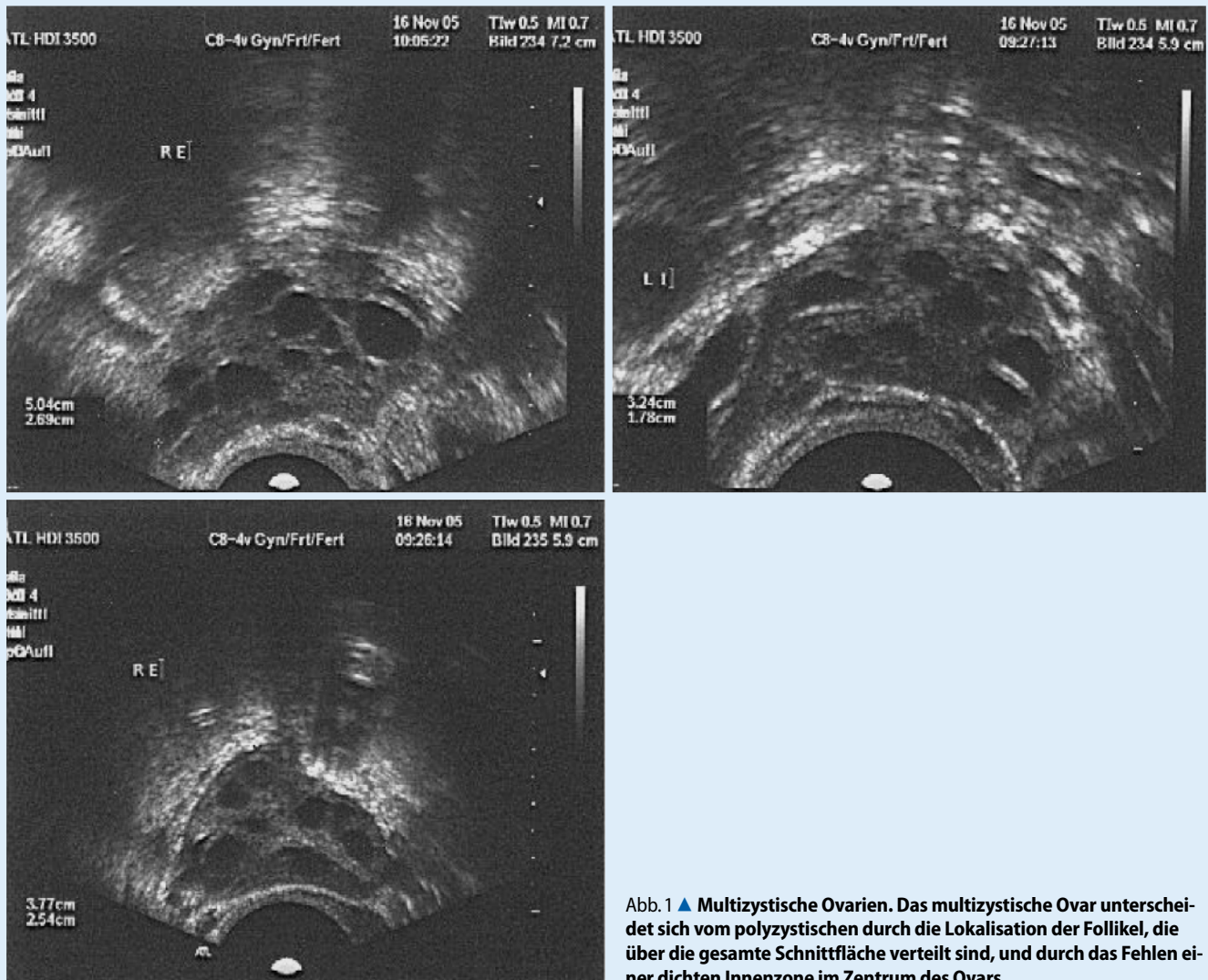


Abb. 1 ▲ Multizystische Ovarien. Das multizystische Ovar unterscheidet sich vom polyzystischen durch die Lokalisation der Follikel, die über die gesamte Schnittfläche verteilt sind, und durch das Fehlen einer dichten Innenzone im Zentrum des Ovars

der permissiven Wirkung von GnRH bei Rhesusaffen durch die Arbeitsgruppe von Knobil entwickelt und in die Klinik eingeführt. Sie stellt eine kausale, auf physiologischen Prinzipien beruhende Form der Behandlung dar [9, 10]. Die Verabreichung von GnRH kann entweder subkutan oder intravenös erfolgen. Die Dosierung ist abhängig vom zuvor bestimmten Schweregrad der Insuffizienz (■ Tabelle 3).

Naltrexon

Naltrexon ist ein Opiatantagonist, der oral verabreicht werden kann und in der Lage ist, die Gonadotropinsekretion unabhängig vom Schweregrad der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz zu normalisieren [11]. Die Ovulationsrate ist jedoch insgesamt geringer als bei der pulsatilen GnRH-Therapie. 20–30% der Patientinnen

reagieren nicht oder nur ungenügend auf die Therapie mit Opiatantagonisten. Typische Nebenwirkungen von Naltrexon sind Übelkeit, innere Unruhe, Schlafstörungen und ein Gefühl des Neben-sich-getreten-Seins. Diese Nebenwirkungen werden allerdings nur innerhalb der ersten Einnahmetage beobachtet und können durch eine einschleichende Dosierung minimiert werden.

Clomiphen

Die Behandlung mit Antiöstrogenen wird meistens mit Clomiphen durchgeführt. Voraussetzung für die Wirksamkeit ist eine nur gering reduzierte Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus.

Gonadotropine

Bei einer hypophysären Ovarialinsuffizienz müssen die Gonadotropine subkutan

– z. B. durch die Patientin selbst täglich – oder in Form einer Pumpe appliziert werden. Die Dosis soll individuell unter engmaschigen sonographischen und Laborkontrollen (17β -Östradiol) durchgeführt werden. Eine Ovulationsinduktion kann bei einer Follikelgröße von 18–20 mm durch eine 1-malige HCG-Gabe erfolgen. Zum Ausschluss von Polyovulationen ist hier wie auch unter einer Clomiphentherapie eine engmaschige Überwachung durchzuführen.

Therapie ohne Kinderwunsch

Bei Patientinnen ohne Kinderwunsch empfiehlt sich eine Östrogen/Gestagen-Substitutionstherapie. Da es allerdings unter einer solchen Therapie zu einer Normalisierung der Zyklen und zu ungewollten Schwangerschaften kommen

kann, sind orale Kontrazeptiva bei diesen Patientinnen das Mittel der 1. Wahl (▣ Tabelle 3).

Fazit für die Praxis

Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz kann als Folge einer reduzierten Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus mit Verminderung der Frequenz und der Amplitude der pulsatilen Gonadotropinsekretion aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) oder durch einen Hypopituitarismus (Mangel oder komplettes Fehlen der Gonadotropine) bedingt sein. Die Ursachen sind sehr vielfältig und beinhalten genetische Faktoren, Raumforderungen, Traumata oder Läsionen im Bereich von Hypothalamus/Hypophyse, Systemerkrankungen, Stress, Leistungssport etc. Abhängig vom Schweregrad der zugrunde liegenden Störung kann es zu klinischen Symptomen wie Blutungsstörungen oder Sterilität kommen. Es wird angenommen, dass 10–20% aller Frauen zu mindestens vorübergehend 1-mal in ihrem Leben unter stressbedingten Zyklusstörungen leiden. Eine exakte Diagnostik mit der Bestimmung des Schweregrades der Ovarialinsuffizienz ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung. Die Therapie richtet sich danach, ob die Patientin einen Kinderwunsch hat oder nicht.

Korrespondierender Autor

D. Hadžimerović



Department of Gynaecologic Endocrinology and Reproductive Medicine, Medical-University Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich

E-Mail: dijanah@gmx.de

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Leyendecker G, Wildt L, Plotz EJ (1981) Hypothalamic ovarian insufficiency. *Gynäkologie* 14:84–103
2. Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE (1944) The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 48:203–236
3. Pfaff DW, Schwanzel-Fukuda M, Parhar IS et al. (1994) GnRH neurons and other cellular and molecular mechanisms for simple mammalian reproductive behaviors. *Recent Prog Horm Res* 49:1–25
4. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M et al. (2001) The importance of autosomal gens in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1532–1538
5. De Morsier G (1962) Median cranioencephalic dysraphias and olfactogenital dysplasias. *World Neurol* 3:485–506
6. Pirke KM, Schweiger U, Strowitzki T et al. (1989) Dieting causes menstrual irregularities in normal weight young women through impairment of episodic luteinizing hormone secretion. *Fertil Steril* 51:263–268
7. Begon S, Leyendecker G, Fahlbusch R, Buchfelder M, Wildt L (1993) Pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone as a diagnostic tool to distinguish hypothalamic from pituitary hypogonadism following neurosurgery. *Human Reprod* 8:200–203
8. Leyendecker G (1978) Die normoprolaktinämische sekundäre Ovarialinsuffizienz; Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Arch Gynecol* 228:503–517
9. Leyendecker G, Wildt L (1982) Pulsatile treatment with gonadotropin-releasing hormone (Gn-Rh). *Geburtsh Frauenheilk* 42:689–699
10. Leyendecker G, Wildt L (1996) From physiology to clinics – 29 years of experience with pulsatile GnTH. *Eur J Obstetrics Gynecol Reprod Biol* 65:53–512
11. Wildt L, Leyendecker G (1987) Induction of ovulation by the chronic administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1334–1335

Kontakte

Gestalten Sie Ihre Zeitschrift aktiv mit und schicken Sie Ihre Beiträge an die jeweils verantwortlichen Herausgeber:

Übersichtsarbeiten und Originalien

Prof. Dr. Klaus Diedrich
Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
E-Mail: diedrich@medinf.mu-luebeck.de

Prof. Dr. Thomas Strowitzki
Direktor Abt. Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen der Universitätsfrauenklinik Heidelberg
Voßstraße 9, 69115 Heidelberg
E-Mail: Thomas_Strowitzki@med.uni-heidelberg.de

Kasuistiken

Prof. Dr. W. Braendle
Abt. für gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin, Universitätsklinikum, Martinstraße 52, 20246 Hamburg

Prof. Dr. E. Siebzehrnühl
Zentrum für Reproduktionsmedizin, Kinderwunschbehandlung, Gynäkologische Endokrinologie, Hanauer Landstraße 328-330, 60314 Frankfurt

Leserbriefe und Leserfragen (Rubrik „Dialog“)

Prof. Dr. C. Brucker
Klinik für Frauenheilkunde, Klinikum Nürnberg-Nord, Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90340 Nürnberg

Prof. Dr. W. Urdl
Geburtshilflich-Gynäkologische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 14, 8036 Graz, Österreich

Prof. Dr. H. van der Ven
Abt. für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn

Haben Sie redaktionelle oder technische Fragen zur Manuskripterstellung?

Möchten Sie Anregungen oder Kommentare an uns weitergeben?

Dann wenden Sie sich bitte an die wissenschaftliche Redaktion,

Frau Monika Kretz
(E-Mail: monika.kretz@springer.com)

oder die technische Redaktion,
Frau Katrin Engler

(E-Mail: katrin.engler@springer.com)