

# Zyklusstörungen

## Definitionen

<ul style="list-style-type: none"> <li>Tempoanomalien               <ul style="list-style-type: none"> <li>Amenorrhoe Ausbleiben der Menstruation</li> <li>Primär Keine Spontanblutung bis zum vollendeten 16. Lebensjahr</li> <li>Sekundär Über dreimonatiges Ausbleiben der Blutung nach vorausgegangenen Spontanblutungen</li> <li>Physiologisch Schwangerschaft, Stillamenorrhoe, PMP</li> </ul> </li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oligomenorrhoe zu seltene Blutungen</li> <li>Polymenorrhoe zu häufige Blutungen</li> <li>Metrorrhagie Zwischenblutungen</li> <li>Dauerblutung kein Zyklus erkennbar</li> <li>Irreguläre Blutungen kein Zyklus erkennbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 35 Tage Abstände</li> <li>&lt; 25 Tage Abstände bei erhaltenem Zyklus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Typusanomalien               <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypomenorrhoe zu schwache Blutung</li> <li>Hypermenorrhoe zu starke Blutung</li> <li>Menorrhagie zu lange (und meist auch zu starke) Blutung</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 10 ml Blutverlust</li> <li>&gt; 80 ml Blutverlust</li> <li>&gt; 6 Tage</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dysmenorrhoe schmerzhafte Blutung</li> <li>Primär Vom Uterus ausgehend</li> <li>Sekundär extrauterine Ursachen</li> </ul>		

## Einführung

Regelmäßige Menstruationen werden gemeinhin als selbstverständlich angenommen. Absolut regelmäßige Zyklen sind jedoch eher die Ausnahme, Abweichungen vom regelmäßigen Zyklus dagegen durchaus normal. Vor allem zu Beginn und zum Ende der reproduktiven Phase häufen sich verkürzte und verlängerte Zyklen. Zu einer Häufung von Zyklusstörungen kann es auch in Zeiten vermehrter körperlicher und psychischer Belastung kommen (Leistungssport, Studium, Beruf).

In den letzten Jahren ist die Erhebung der Zyklusanamnese durch die frühzeitig beginnende Ovulationshemmereinnahme erschwert. Vielfach werden Ovulationshemmer bereits kurz nach der Menarche genommen. Zu dem natürlichen Zyklus können daher keine Angaben gemacht werden. Bei Erfragung der Zyklusanamnese sollte dieser Punkt berücksichtigt werden.

**Ätiol.** Menstruationsstörungen sind Zeichen einer Störung in einem komplexen System. Wesentliche Teile dieses Systems sind Hypothalamus, Hypophyse, Ovarien und Uterus. Während der Uterus lediglich das Erfolgsorgan hormoneller Einflüsse ist, beeinflussen sich Ovarien, Hypophyse und Hypothalamus gegenseitig. Der Uterus kann andererseits auch selbst Ursache von Blutungsstörungen sein.

Bei der Abklärung von Zyklusstörungen sollten zunächst stets folgende Ursachen in Betracht gezogen werden:

- Schwangerschaft
- Gut- und bösartige Erkrankungen der Genitalorgane

- Schwangerschaften können nahezu alle Blutungsstörungen verursachen, dies gilt insbesondere für gestörte Frühschwangerschaften (vor allem Extrauterin graviditäten). Da der Nachweis oder Ausschluss einer Schwangerschaft mit den heute verfügbaren Urintests innerhalb weniger Minuten möglich ist, sollte das Übersehen einer Schwangerschaft nicht mehr vorkommen.
- Irreguläre Blutungen können auch Symptom einer gut- oder bösartigen Erkrankung der Genitalorgane sein (Ektopie, Polyp, Zervix- und Korpuskarzinom). Diesbezügliche Untersuchungen müssen daher stets am Beginn der Abklärung stehen.

Hormonell verursachte Blutungsstörungen lassen sich häufig leicht erklären, wenn man sich die Grundlagen des menstruellen Zyklus in Erinnerung ruft:

In der Follikelphase kommt es als Folge der Follikelreifung zu ansteigenden Östradiolserumspiegeln. Dieser Östradiolanstieg führt zur Proliferation des Endometriums, gleichzeitig werden im Endometrium Progesteronrezeptoren induziert. Mit der Ovulation kommt es kurzfristig zu einem Östradiolabfall. Anschließend entsteht aus den Zellen des Follikels das Corpus luteum (Gelbkörperchen), dieses bildet in großen Mengen Progesteron, weiterhin aber auch Östradiol. Progesteron bewirkt die sekretorische Umwandlung des Endometriums. Mit der Luteolyse - der Regression des Corpus luteum - fallen sowohl der Östradiol- als auch der Progesteronserumspiegel auf Basalwerte ab, es kommt zur Menstruationsblutung, einer Hormonentzugsblutung. Alle Abweichungen von diesem Verlauf können Blutungsstörungen zur Folge haben.

Mögliche Ursachen von Blutungsstörungen im ovulatorischen Zyklus sind Follikelreifungsstörungen und/oder eine Corpus-luteum-Insuffizienz. Unter Corpus-luteum-Insuffizienz versteht man eine unzureichende Progesteronbildung des Corpus luteum. Nicht selten ist die Corpus-luteum-Insuffizienz auf eine gestörte Follikelreifung zurückzuführen. Diese Störungen sind allerdings in erster Linie als Sterilitätsursachen von Bedeutung. **Hypomenorrhoe** (schwache Blutungen) haben keinen Krankheitswert.

Bei anovulatorischen Zyklen können grundsätzlich folgende Blutungstypen auftreten:

- Östrogenentzugsblutung (Blutung nach Östrogenabfall)
- Östrogendurchbruchblutung (Zu diesen Blutungen kommt es bei über längere Zeit konstant bleibenden Östrogenspiegeln. Die Art der Blutungen korreliert mit der Höhe der Östrogenkonzentration: Relativ niedrige Östrogenspiegel führen zu intermittierendem Spotting. Bei hohen Östrogenspiegeln und anhaltender Verfügbarkeit kommt es zu verlängerten Amenorrhoeintervallen, die von akuten, häufig profusen Blutungen mit exzessivem Blutverlust gefolgt sind).
- Progesteronentzugsblutung (Zur Progesteronentzugsblutung kommt es nur dann, wenn das Endometrium initial durch endogene oder exogene Östrogene proliferiert wurde. Auch bei Fortsetzung der Östrogentherapie kommt es bei Entzug des Progesterons zur Blutung -> Gestagentest).
- Progesterondurchbruchblutung (Zu diesem Blutungstyp kommt es bei einem ungünstigen Progesteron/Östradiolverhältnis. Bei zu niedrigen Östrogenspiegeln führt eine kontinuierliche Progesterontherapie zu intermittierenden Blutungen).

## Amenorrhoe

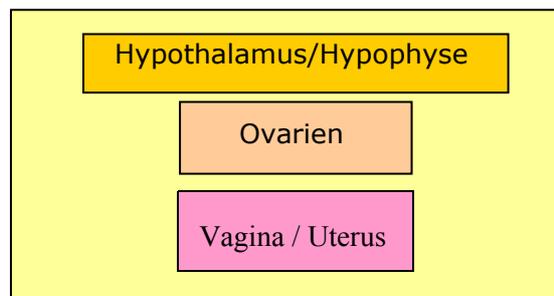
**Definition.** Hinsichtlich des Auftretens der Amenorrhoe unterscheidet man:

- primäre Amenorrhoe (keine Spontanblutung vor Vollendung des 16. Lebensjahrs)
- sekundäre Amenorrhoe (über dreimonatiges Ausbleiben der Blutung nach früheren Spontanblutungen)

Die physiologische Amenorrhoe bei bestehender Schwangerschaft sowie die Stillamenorrhoe werden hier nicht erörtert.

**Epidemiologie.** Die Prävalenz von Amenorrhoeen wird auf 1,5 bis 3 % während der gesamten reproduktiven Jahre geschätzt.

**Klinik.** Wenngleich es sich somit bei der Amenorrhoe um eine relativ seltene Störung handelt, sollte in jedem Falle eine sorgfältige Abklärung erfolgen, da die Konsequenzen für die Patientin möglicherweise von erheblicher Bedeutung sind. Die Ursachen der Amenorrhoe können verschiedene Ebenen betreffen:



Zur Abklärung der Amenorrhoe wurde vor etwa 50 Jahren das WHO-Schema entwickelt. In der Literatur werden die Störungen häufig noch in die sich daraus ergebenden [WHO-Gruppen](#) eingeteilt:

WHO-Gruppe	
I	Hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienzen
II	Hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion
III	Primäre Ovarialinsuffizienz
IV	Anomalien des Genitaltraktes
V	Prolaktinome
VI	Funktionelle Hyperprolaktinämie
VII	Hypothalamisch-hypophysäre Tumoren

Übersichtlicher und einfacher ist die Abklärung nach dem im Jahre 2006 von der ASMR vorgeschlagenen Schema (Abb. 1).

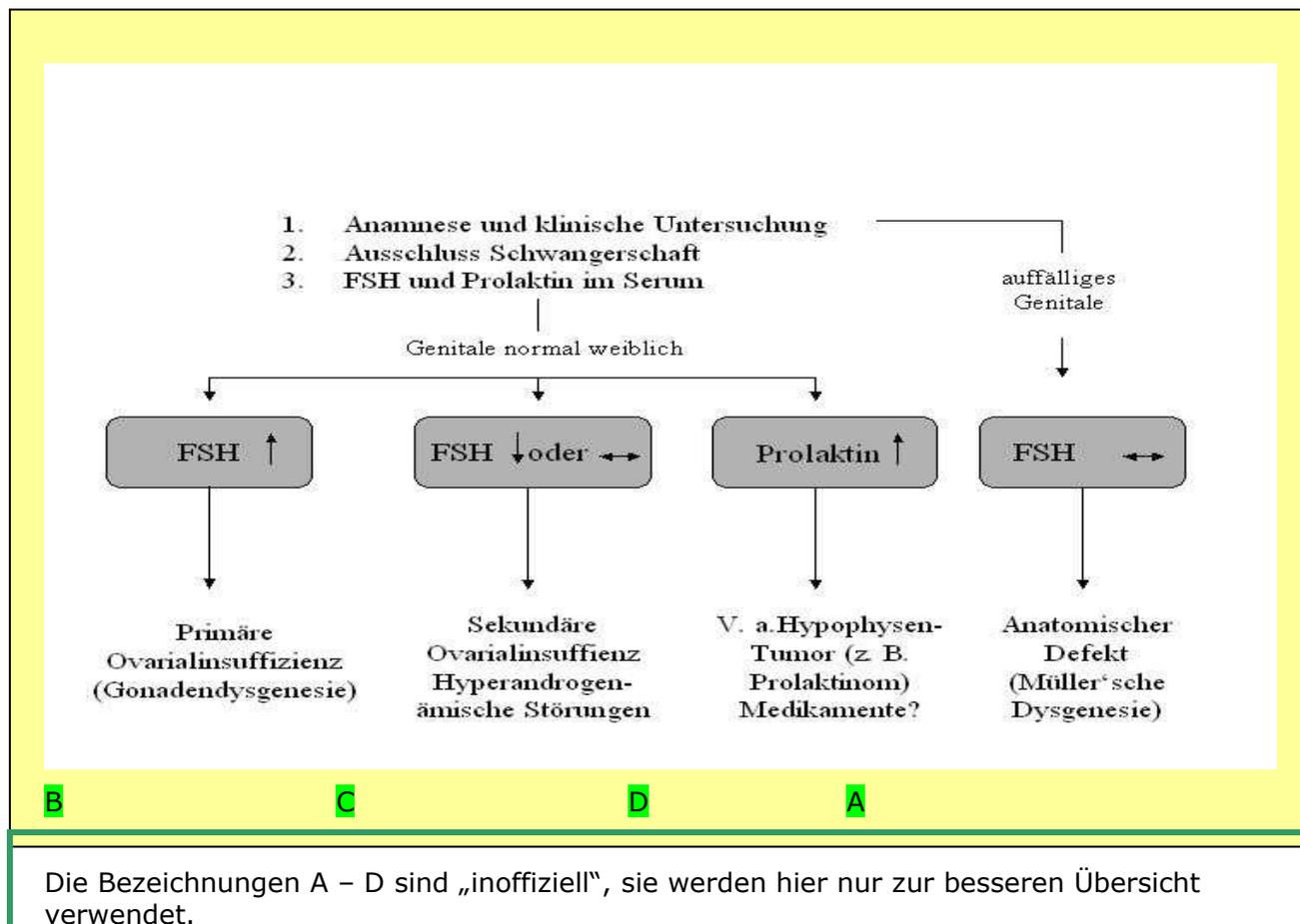


Abb.1: ASMR-Schema zur Abklärung der Amenorrhoe

Eine Einteilung in die vier wichtigsten Gruppen gelingt damit allein durch Anamnese, klinische Untersuchung, Ausschluss einer Schwangerschaft und Bestimmung von FSH und Prolaktin. In Einzelfällen sind zusätzliche Untersuchungen angebracht. Hinsichtlich der zu vermutenden Diagnose ist die Frage, ob eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe vorliegt, von Bedeutung (Tab. 1).

Tab. 1: Verteilung der Ursachen einer primären Amenorrhoe

Ursache	Anteil in %
Hypergonadotroper Hypogonadismus (Gonadendysgenese)	43
Anomalien von Hymen, Vagina, Uterus, Endometrium	20
Hypogonadotroper Hypogonadismus (Hypothalamisch bzw. hypophysär)	14
Normogonadotrope Störungen (z. B. PCO, AGS)	16
Männlicher Pseudohermaphroditismus (z. B. testikuläre Feminisierung)	6
Hermaphroditismus verus (echte Zwitter)	< 1

Weitere Hinweise ergeben sich aus der körperlichen Entwicklung. Bei einer ausgeprägten Ovarialinsuffizienz (primär oder sekundär) finden sich keine Pubertätszeichen.

Die wichtigsten Krankheitsbilder mit primärer Amenorrhoe gehen aus Tab. 2 hervor.

### Gruppe A: Anatomische Auffälligkeiten

Eine unschwer erkennbare und leicht behandelbare Ursache ist die Abflussbehinderung des Menstrualblutes durch eine **Hymenalatresie**. Typisch sind das sich vorwölbende, livide verfärbte Hymen und die in vierwöchentlichen Abständen auftretenden Schmerzen, die mit einem Hämatokolpos und einer Hämatometra verbunden sind. Die Therapie besteht in der Inzision des Hymens.

Schwerwiegend ist dagegen eine Störung, bei der der Uterus nur rudimentär angelegt ist und die Vagina fehlt. Es handelt sich um eine Hemmungsfehlbildung, das **Rokitansky-Küster-Mayer-Syndrom**. Die betroffenen Patientinnen sind bis auf die primäre Amenorrhoe zunächst unauffällig. Die Pubertätsentwicklung ist normal, da die Ovarialfunktion ungestört ist. Eine Therapie im eigentlichen Sinne ist nicht möglich. Zum geeigneten Zeitpunkt wird der Patientin die Anlage einer Neovagina angeboten.

Eine weitere gravierende Störung ist mit einem meist normal entwickelten äußeren Genitale und einer vorhandenen Vagina, aber fehlendem Uterus verbunden. Es handelt sich um Individuen mit weiblichem Phänotyp aber 46,XY-Karyotyp. Das Krankheitsbild wird als **testikuläre Feminisierung** bezeichnet und ist auf einen Androgenrezeptordefekt zurückzuführen. Das von den Hoden gebildete Testosteron kann somit nicht wirksam werden, die phänotypische Entwicklung ist daher weiblich. Wegen der fehlenden Scham- und Achselbehaarung wird das Krankheitsbild auch als „hairless women“ bezeichnet. Typisch sind Leistenhoden, die wegen der Gefahr einer malignen Entartung rechtzeitig – d. h. nach Abschluss der Pubertätsentwicklung - entfernt werden sollten.

Die erhöhte adrenale Androgensynthese kann beim unbehandelten **adrenogenitalen Syndrom (AGS)** zur primären Amenorrhoe führen. Kennzeichnend sind die Zeichen der Virilisierung, nicht selten findet sich ein intersexuelles Genitale.

### Sekundäre Amenorrhoe (anatomische Ursachen)

Uterine Störungen als Ursache einer sekundären Amenorrhoe finden sich nur ausnahmsweise.

Nach Ausschluss einer Schwangerschaft, sorgfältiger Anamneseerhebung, gynäkologischer Untersuchung und ggf. Auswertung einer Basaltemperaturkurve sollte eine derartige uterine Amenorrhoe erkennbar sein. Möglich ist diese Störung durch Abflussbehinderung nach Operationen an der Zervix (z. B. Konisation) sowie durch Verlust des Endometriums nach Curettage oder Endometritis und dadurch bedingter Synechien des Uteruskavums (Asherman-Syndrom). Eine sonographische Untersuchung kann häufig zur Klärung der Diagnose beitragen.

**Ther.** Stenosisierungen der Zervix können durch Dilatation behandelt werden, allerdings besteht eine hohe Tendenz zur Restenosisierung. Eine Therapie des Asherman-Syndroms ist gelegentlich durch die hysteroskopische Lösung der Synechien möglich. In Einzelfällen kommt es zur Spontanheilung.

### Gruppe B: Primäre Ovarialinsuffizienz

Zahlreiche chromosomale Störungen sind Ursache einer primären Ovarialinsuffizienz. Am bekanntesten ist das **Turner-Syndrom (45,X0)**. Ursache der Amenorrhoe ist in diesen Fällen die frühzeitige Degeneration der Follikel. Neben der reinen Form kommen

zahlreiche Mosaikformen vor. Bei den Mosaikformen (45,X0/46,XX) sind auch ovulatorische Zyklen und Schwangerschaften möglich.

Neben der 45,X0-Gonadendysgenese ist die **46,XX-Gonadendysgenese** die häufigste Ursache einer primären Ovarialinsuffizienz. Vermutlich liegen auch dieser Störung genetische Ursachen, die mit den üblichen Methoden noch nicht erfasst werden können, zugrunde. Phänotypisch weisen die Frauen mit 46,XX-Gonadendysgenese – bis auf die fehlende Brustentwicklung – keine Besonderheiten auf.

Weitere Ursache einer primären Ovarialinsuffizienz kann in extrem seltenen Fällen eine **XY-Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom)** sein. Diese Anomalie wird z. T. durch Mutationen im Bereich des Y-Chromosoms (Sex-determining region on Y = SRY) erklärt. In etwa 30 % ist mit einer malignen Entartung der Gonaden zu rechnen. Die Gonaden müssen daher frühzeitig entfernt werden. Eine weitere extrem seltene Störung ist der **Hermaphroditismus verus**. In diesen Fällen findet sich ein XX/XY-Karyotyp. Die Gonaden werden als Ovotestes bezeichnet.

### **Primäre Ovarialinsuffizienz als Ursache einer sekundären Amenorrhoe**

Die primäre Ovarialinsuffizienz ist prinzipiell irreversibel und wird bei Frauen unter 40 Jahren als **Klimakterium praecox** bezeichnet. [Jenseits des 40. Lebensjahrs gilt eine primäre Ovarialinsuffizienz als physiologisch (Postmenopause), wengleich die Menopause (Zeitpunkt der letzten Regelblutung) im Mittel erst mit dem 52. Lebensjahr eintritt].

**Ätiol.** Ursache ist nahezu immer eine frühzeitige Erschöpfung der Ovarien, d. h. es stehen nicht mehr genügend Follikel zur Verfügung. Als weitere Ursachen kommen eine Schädigung der Ovarien durch **Strahlen- oder Chemotherapie** sowie immunologische Ursachen in Frage. Als Hinweis auf eine immunologische Ursache finden sich häufig Autoimmunantikörper gegen verschiedene endokrine Organe (Schmidt-Syndrom). In seltenen Fällen (bei weniger als 1 % der betroffenen Frauen) ist eine primäre Ovarialinsuffizienz reversibel (intermittierend ovarian failure).

**Ther.** Für Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch bedeutet die Diagnose „primäre Ovarialinsuffizienz“, dass mit dem Eintritt einer Schwangerschaft nicht (mehr) gerechnet werden kann. Ausnahmen sind selten. Zur Klärung kann die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH) beitragen. Bei AMH-Werten unter 0,4 µg/l ist der Eintritt einer Schwangerschaft extrem unwahrscheinlich.

Vor allem bei jüngeren Frauen (< 45 Jahren) sollte nach Diagnose einer primären Ovarialinsuffizienz eine Hormonsubstitution zum Ausgleich des Östrogendefizits empfohlen werden. Bei vorhandenem Uterus muss diese Therapie zum Schutz des Endometriums als kombinierte Östrogen/Gestagensubstitution erfolgen.

### **Gruppe C: Sekundäre Ovarialinsuffizienz**

**Ätiol.** Bei diesen Formen beruht die Amenorrhoe auf einer unzureichenden Stimulation der Ovarien durch Gonadotropine, d. h. der FSH-Spiegel ist niedrig.

Zentrale Störungen können eine primäre Amenorrhoe mit sekundärer Ovarialinsuffizienz zur Folge haben. Als typisch gilt das **Kallmann-Syndrom** mit Anosmie und fehlender Pubertätsentwicklung, wengleich es bei Mädchen sehr viel seltener als bei Knaben vorkommt. Daneben gibt es zahlreiche weitere - u. a. psychische - Störungen, die ebenfalls eine verzögerte oder fehlende Pubertätsentwicklung zur Folge haben. Schließlich können auch die meisten Ursachen der sekundären Amenorrhoe für eine primäre Amenorrhoe verantwortlich sein.

### **Hypothalamische Ovarialinsuffizienz**

**Defin.** Endogene Störungen der pulsatilen GnRH-Freisetzung führen zu einem breiten Spektrum ovarieller Störungen. Alle Formen der sekundären Ovarialinsuffizienz können durch verschiedene Schweregrade hypothalamischer Störungen verursacht werden. Zu

diesen Störungen gehören Corpus-luteum-Insuffizienz, anovulatorischer Zyklus, sowie Oligo- und Amenorrhoe.

Das Spektrum möglicher Störungen unterschiedlichen Schweregrades wurde als pathophysiologisches Kontinuum bezeichnet (Abb. 2). Der linke Pfeil weist in Richtung des zunehmenden Schweregrades. Grundsätzlich sind diese Störungen reversibel (rechter Pfeil).

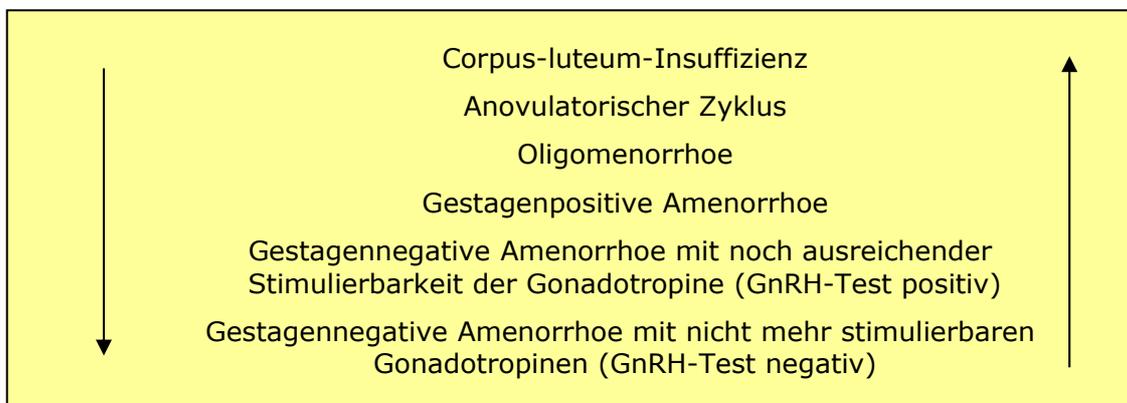


Abb. 2: Pathophysiologisches Kontinuum der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz

**Ätiol.** Als wesentliche Ursache hypothalamischer Störungen werden u. a. alle Formen psychischer Probleme angenommen, die zu einer gestörten GnRH-Ausschüttung und dementsprechend verminderten Gonadotropinausschüttung führen. Stressbedingte Reaktionen führen zunächst zum Ausfall der zirkadianen spontanen LH-Episoden, bei anhaltender Belastung kommt es auch zum Verlust der nächtlichen LH-Pulse. Durch psychische Belastung kann es zusätzlich zu einem Prolaktinanstieg mit weiterer Hemmung der pulsatilen GnRH-Freisetzung kommen. Neben psychischen Problemen können auch körperliche Belastungen wie schwere körperliche Arbeit, Leistungssport, schwere Allgemeinerkrankungen und Gewichtsverlust zur hypothalamischen Amenorrhoe führen. Als eine der schwersten Störungen gilt die Anorexia nervosa mit gestagennegativer Amenorrhoe und negativem GnRH-Test.

### **Ovarialinsuffizienz durch Schädigungen von Hypophyse und/oder Hypothalamus**

Eine primär hypophysäre Amenorrhoe ist selten, da es auf Grund der großen Reservekapazität des Hypophysenvorderlappens erst bei einem Ausfall von über 75 % zur Insuffizienz kommt. Ursächlich können Entzündungen und Tumoren (z. B. Kraniopharyngeome) sowie andere Schädigungen z. B. die postpartale Hypophysennekrose (Sheehan-Syndrom) sein.

Verschiedene Ursachen einer sekundären Amenorrhoe sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

### **Extragenitale Amenorrhoe**

**Defin.** Funktionsstörungen anderer, in erster Linie endokriner, Organe können mit einer Amenorrhoe einhergehen. Zu diesen Erkrankungen gehören Störungen der Nebennierenrinde (AGS), das Cushing-Syndrom, Hypothyreose, schlecht eingestellter juveniler Diabetes und andere schwere, vor allem maligne Erkrankungen.

### **Gruppe D** Hyperprolaktinämie

**Klinik.** Leitsymptom einer Hyperprolaktinämie ist neben Zyklusstörungen die Galaktorrhoe (eine Hyperprolaktinämie muss jedoch nicht zwingend zur Galaktorrhoe führen).

**DD.** Nach Diagnose einer manifesten Hyperprolaktinämie (WHO-Gruppen V und VI) müssen die Ursachen der Prolaktinerhöhung abgeklärt werden. Hier steht die [Medikamentenanamnese](#) im Vordergrund, da viele zentral wirkende Pharmaka (u. a. Antiemetika und Psychopharmaka) zu einer Prolaktinerhöhung führen können. Weiterhin müssen Prolaktinome als Ursache einer manifesten Prolaktinerhöhung durch eine MRT-Untersuchung der Hypophyse ausgeschlossen werden.

**Ätiol.** Erhöhte Prolaktinspiegel können den GnRH-Pulsgenerator und damit die pulsatile GnRH-Ausschüttung beeinträchtigen, dies hat eine unzureichende Gonadotropinsekretion zur Folge. Prolaktin-Erhöhungen können somit – als Sonderform der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz (s. u.) – sämtliche Formen der Ovarialinsuffizienz verursachen. Zur Amenorrhoe kommt es allerdings erst bei deutlich erhöhten Werten (z. B. mehr als doppelter Normbereich).

**Ther.** Im Vordergrund steht die medikamentöse Behandlung mit Dopaminagonisten (Bromocriptin, Lisurid, Metergolin, Cabergolin). Auch beim Nachweis von Prolaktinomen steht die medikamentöse Therapie im Vordergrund. Operationen sind extrem selten indiziert.

### Hormonelle Testverfahren bei Amenorrhoe:

**Gestagen-Test:** Der Patientin wird ein zur sekretorischen Umwandlung des Endometriums ausreichendes Gestagenpräparat über die Dauer von 12 - 14 Tagen verordnet. Falls die Ovarien noch genügende Östrogenmengen produzieren und das Endometrium dementsprechend noch ausreichend proliferiert war, kommt es durch den Gestageneinfluss zu einer sekretorischen Umwandlung und nach Absetzen zur Gestagenentzugsblutung. Bei Eintritt einer Blutung wird der Gestagentest als positiv bezeichnet (WHO-Gruppe II).

Bei positivem Gestagentest kann auf die nachfolgenden Tests verzichtet werden.

**Östrogen/Gestagen-Test:** Falls es nach Gestagengabe zu keiner Blutung kommt, sollte ein Östrogen-Gestagentest angeschlossen werden. Durch Gabe eines Östrogens über 12 - 14 Tage und nachfolgend eines Östrogen-Gestagenpräparats über 10 - 14 Tage kommt es zunächst zu einer Proliferation des Endometriums und anschließend zur sekretorischen Umwandlung und schließlich zur Hormonentzugsblutung. Falls ein reaktionsfähiges Endometrium vorhanden ist und keine Abflussbehinderung besteht, muss der Östrogen-Gestagentest positiv sein. Bei negativem Östrogen-Gestagentest liegt eine uterine Amenorrhoe vor (WHO-Gruppe IV).

**GnRH-Test:** Bei negativem Gestagen-Test und positivem Östrogen/Gestagen-Test kann die Störung durch einen GnRH-Test weiter abgeklärt werden: Prinzipiell spricht ein Anstieg der LH- und FSH-Serumspiegel nach GnRH-Gabe für eine hypothalamische, ein fehlender Gonadotropinanstieg dagegen für eine hypophysäre Störung. Schwere hypothalamische Störungen gehen allerdings auch mit einem negativen GnRH-Test einher.

## Beurteilung

**Gestagenpositive Amenorrhoe:** Es liegt eine ausreichende Östrogensekretion der Ovarien vor. Zum Schutz des Endometriums vor malignen Veränderungen muss allerdings durch regelmäßige Gestagengaben die sekretorische Umwandlung des Endometriums bewirkt werden. Bei fehlendem Kinderwunsch ist die Einnahme eines Ovulationshemmers indiziert, da es jederzeit zum Heranreifen eines Follikels und damit zur Schwangerschaft kommen kann.

**Gestagennegative Amenorrhoe:** Es besteht ein Östrogenmangel, daher reicht der Östrogenspiegel nicht zur Proliferation des Endometriums. Im Vordergrund steht daher, u. a. zur Osteoporoseprophylaxe, die Östrogensubstitution. Auch in diesem Falle muss die Östrogensubstitution mit regelmäßigen Gestagengaben kombiniert werden, d. h. es kann ebenfalls ein Ovulationshemmer verabreicht werden. Falls eine Kontrazeption nicht erforderlich ist, sind Östrogen/Gestagenkombinationspräparate zu bevorzugen, die statt Äthinylostradiol natürliche Östrogene enthalten.

## Oligomenorrhoe

**Definition.** Oligomenorrhoeen werden als Zyklen mit einer Dauer von mehr als 35 Tagen definiert. Typisch für Oligomenorrhoeen sind anovulatorische Zyklen, d. h. die Östrogenspiegel liegen im Bereich der mittleren Follikelphase, es fehlt jedoch der Progesteroneinfluss. Verlängerte Blutungsabstände kommen allerdings auch bei ovulatorischen Zyklen vor, in diesen Fällen ist die Follikelphase verlängert, die Lutealphase dagegen normal oder verkürzt.

**Ätiol.** Die Ursachen von Oligomenorrhoeen können in drei wesentliche Gruppen eingeteilt werden: Primäre Ovarialinsuffizienz, hypothalamisch/hypophysäre Störungen und das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS).

Das PCO-Syndrom steht als Ursache von Oligomenorrhoeen eindeutig im Vordergrund. Namensgebend für diese Störung ist das Bild der polyzystischen Ovarien (PCO). Nach der heute gültigen Rotterdam-Definition von 2002 wird die Diagnose gestellt, wenn zwei der drei nachfolgenden Kriterien erfüllt sind:

- polyzystische Ovarien (PCO)
- Oligo- und/oder Anovulation
- klinische und/oder biochemische Zeichen der Hyperandrogenämie

Andere Störungen mit ähnlichen Symptomen (Cushing-Syndrom, adrenogenitales Syndrom [AGS], androgenproduzierende Tumoren) müssen ausgeschlossen werden.

Das PCO-Syndrom ist eine der häufigsten gynäkologisch endokrinologischen Störungen, die Prävalenz wird mit 5 – 8 % angenommen. Es ist weiterhin die häufigste Ursache anovulatorischer Zyklen und einer daraus folgenden Sterilität sowie eines Hirsutismus, bzw. Akne. Zirka 50 % der PCOS-Patientinnen sind adipös. Weiterhin ist das PCO-Syndrom mit charakteristischen metabolischen Veränderungen (periphere Insulinresistenz) verbunden. Langfristig können sich daraus ein Typ-II- Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen entwickeln.

**Ther.** Bei der Therapie der Oligomenorrhoe müssen die jeweils im Vordergrund stehenden Probleme berücksichtigt werden:

Leitsymptom	Behandlung
Kinderwunsch	Ovulationsauslösung
chronische Anovulation	Zyklische Gestagengabe
Kontrazeptionswunsch	Ovulationshemmer (Kombinationspräparat)
Östrogenmangel	Östrogen/Gestagensubstitution
Störende Hormonwirkung Hyperandrogenämie	Antandrogene

Bei bestehendem Kinderwunsch ist der anovulatorische Zyklus das Hauptproblem. Die Ovulationsauslösung kann durch Clomifen oder durch Gonadotropine erfolgen. Die hormonelle Stimulation muss beim PCO-Syndrom jedoch sehr sorgfältig überwacht werden, um polyfollikuläre Reaktionen und damit die Entstehung von höhergradigen Mehrlingsgraviditäten und des ovariellen Überstimulationssyndroms zu verhindern.

Bei fehlendem Kinderwunsch steht die fehlende sekretorische Umwandlung des Endometriums im Vordergrund. Der dauerhafte Östrogeneinfluss ohne zyklische Progesteronwirkung kann langfristig zur **glandulären Hyperplasie** des Endometriums führen. Eine zyklische Gestagensubstitution ist daher notwendig. Da aber auch bei Oligomenorrhoe u. U. ovulatorische Zyklen auftreten, ist bei Wunsch nach sicherer Kontrazeption die Gabe eines Ovulationshemmers angezeigt. Bei Hyperandrogenämie sollte ein antiandrogen wirksamer Ovulationshemmer empfohlen werden.

Bei Adipositas wird die Senkung des Körpergewichts durch Umstellung der Ernährung und körperliche Betätigung als wichtigste Maßnahme angesehen. Bei anovulatorischen Zyklen führt häufig bereits eine Senkung des BMI um 5 % zur Normalisierung des Zyklus. Da die periphere Insulinresistenz für einen Großteil der mit dem PCOS verbundenen Störungen verantwortlich gemacht wird, kann zusätzlich die Gabe von oralen Antidiabetika (vor allem Metformin) zu einer Reduktion der Beschwerden führen.

Weitere Informationen zum PCOS können durch Anklicken der linken Leiste dieser Homepage aufgerufen werden!

### Irreguläre Blutungen

**Klinik.** Jede Veränderung des normalen hormonellen Zyklusgeschehens kann zu irregulären Blutungen führen. Diese Blutungen können nur wenige Stunden oder aber auch mehrere Tage dauern. **Intermenstruelle Blutungen**, definiert als Blutungen zwischen im übrigen regelmäßigen Menstruationen, können sowohl isoliert als auch in Kombination mit prä- oder postmenstruellen Blutungen auftreten. Von besonderer Bedeutung sind postkoitale Blutungen.

<b>Krankheitsbilder die zum Auftreten irregulärer Blutungen führen können</b>	
Schwangerschaftskomplikationen	Ektope Graviditäten, Gestörte intrauterine Graviditäten, Alle Abortformen Trophoblasttumoren
Koagulopathien	Thrombozytopenie, -pathie, Fanconianämie, v.-Willebrandt-Syndrom
Störungen der Ovarialfunktion	Anovulatorische Zyklen, Corpus-luteum-Insuffizienz, Ovulationsblutung
Durchbruchsblutungen unter Ovulationshemmereinnahme bzw. bei liegendem Intrauterinpressar	Östrogen-Gestagenkombinationen, Minipille (reines Gestagenpräparat), Alle IUP
Gutartige Veränderungen der Zervix und des Endometriums	Ektopien, Zervix- und Endometrium-Polypen
Entzündungen	Zervizitis, Endometritis, atrophische Vaginitis und Zervizitis.
Malignome	Vulva-, Vaginal-, Zervix- und Endometriumkarzinome

**Ätiol.** Irreguläre Blutungen können sowohl durch benigne als auch maligne Veränderungen verursacht werden. Stets sollte auch an die Möglichkeit einer **Schwangerschaft** gedacht werden, da es vor allem in der Frühgravidität zu Blutungen kommen kann. Diese Blutungen sind dann häufig Anzeichen eines pathologischen Verlaufs der Schwangerschaft, z. B. eines Aborts oder einer Extrauterin gravidität. Andere Ursachen können uterine oder zervikale Polypen, funktionelle Ovarialzysten und eine Corpus-luteum-Insuffizienz sein. Genitale Infektionen, vor allem eine Zervizitis, können ebenfalls zu Blutungen führen. **Intermenstruelle Blutungen** und **Spotting** sind aber auch frühe Symptome gynäkologischer Malignome, vor allem eines Corpus- oder Zervixkarzinoms. **Prämenstruelle Blutungen** können durch eine Endometriose bedingt sein. Relativ häufig sind auch Durchbruchsblutungen unter Ovulationshemmer-einnahme und Blutungsstörungen bei liegendem Intrauterinpressar.

### **Menorrhagie**

Starke und meist auch verlängerte Blutungen mit hohem Blutverlust werden als Menorrhagie bezeichnet. Zu Menorrhagien kann es im Zusammenhang mit **gestörten Schwangerschaften** kommen, Menorrhagien treten aber auch vorzugsweise gegen Ende der reproduktiven Phase (im Klimakterium) und gelegentlich in der Adoleszenz auf.

Im **Klimakterium** muss stets der Ausschluss eines Karzinoms im Vordergrund stehen (fraktionierte Abrasio), anschließend können Gestagene gegeben werden, eventuell auch das gestagenhaltige IUP (Mirena).

In der **Adoleszenz** führen hohe Östrogengaben durch Stabilisierung des unregelmäßig auf- und abgebauten Endometriums zum Sistieren der anämisierenden Blutung. Anschließend ist meist die Verordnung eines Östrogen/Gestagen-Kombinationspräparats, z. B. eines Ovulationshemmers, anzuraten.

Tab. 2: Ausgewählte Differentialdiagnosen der primären Amenorrhoe:

	<b>Rokitansky-Küster-Mayer-Syndrom</b>	<b>Hypogonadotroper Hypogonadismus (Kallmann-Syndr.)</b>	<b>XO-Gonadendysgenese (Turner-Syndrom)</b>	<b>XX-Gonadendysgenese</b>	<b>Testikuläre Feminisierung</b>	<b>XY-Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom)</b>
<b>Inzidenz</b>	1 auf 10.000 Mädchengeburten (Schätzung)	< 1 auf 10.000 Geburten, Mädchen zu Knaben 1 : 5	1 auf 2.500 Mädchengeburten	1 auf 10.000 Mädchengeburten (Schätzung)	1 auf 20.000 Knabengeburten	1 auf 100.000 Knabengeburten (Schätzung)
<b>Erbgang</b>	Sporadisch	X-gebunden und sporadisch	Sporadisch	Sporadisch und familiär gehäuft	X-gebunden, rezessiv	Sporadisch und familiär gehäuft
<b>Karyotyp</b>	46,XX	46,XX	45,X0 häufig Mosaik	46,XX	46,XY	46,XY
<b>Vagina</b>	Fehlt	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden, endet blind	Vorhanden
<b>Uterus</b>	fehlend oder rudimentär angelegt	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Fehlt	Vorhanden (hypoplastisch)
<b>Gonaden</b>	Ovarien (normal entwickelt)	Ovarien (hypoplastisch)	Ovarien (Streakgonaden)	Ovarien (Streakgonaden)	Testes (häufig Leistenhoden)	Undifferenziert (Streakgonaden)
<b>Brustentwicklung</b>	Normal	Fehlt	Fehlt	Fehlt	Vorhanden	fehlt
<b>FSH</b>	Normal	Erniedrigt	Hoch	Hoch	Normal	Hoch
<b>Gestagentest</b>	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
<b>Östrogen/Gestagentest</b>	Negativ	Positiv*	Positiv*	Positiv*	Negativ	Positiv*
<b>Testosteron</b>	Niedrig (normaler weiblicher Bereich)	Niedrig (normaler weiblicher Bereich)	Niedrig (normaler weiblicher Bereich)	Niedrig (normaler weiblicher Bereich)	Hoch (normaler männlicher Bereich)	Unterschiedlich
<b>Schambehaarung</b>	Normal weiblich	Gering ausgeprägt	Gering ausgeprägt	Normal weiblich	Fehlend oder nur sehr gering ausgeprägt	Normal weiblich
<b>Maligne Entartung der Gonaden</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Möglich (Risiko ca. 10 %)	Möglich (Risiko ca. 30 %)
<b>Assoziierte Anomalien</b>	Vorhanden (vor allem Nierenfehlbildungen)	Anosmie, Nierenfehlbildungen	Diverse	Selten	Fehlen	Möglich

Tab. 3: Abklärung der sekundären Amenorrhoe nach Ausschluss einer Schwangerschaft

\*eventuell erst nach mehrmonatiger Östrogenvorbehandlung

Formen	Ätiologie	Gestagen- test	Östrogen- Gestagentest	FSH	LH	Prolaktin	Andro- gene	WHO- Gruppe
Hypogonadotrop	Hypoth./Hypophys. Insuffizienz, z. B. Anorexia nervosa	negativ	positiv	↓	↓	→	→	I
	Hypoth./Hypophys. Insuffizienz bei Hypophysentumor (ausgen. Prolaktinom)	negativ	positiv	↓	↓	→	→	VII
Normo- bis Hypogonadotrop	Hypothalamisch/ hypophysäre Insuffizienz	positiv	positiv (entbehrlich)	→ ↘	→ ↘	→	→	II
Hyperandrogen- ämisch	polyzystisches Ovarsyndrom, AGS, Tumoren (selten)	positiv	positiv (entbehrlich)	→	↑	→ ↗	↑	II
Uterin	Endometriumdefekt, Blutabflussbehinderung	negativ	negativ	→	→	→	→	VI
Hyperprolaktin- ämisch	Prolaktinom	positiv od. negativ	positiv	→	→	↑	→	V
	Medikamente bzw. idiopathisch	positiv od. negativ	positiv	→	→	↑	→	IV
Hypergonadotrop	Primäre Ovarialinsuffizienz (z. B. Klimakterium praecox)	negativ	positiv	↑	↑	→	→	III
Extragenital	Schwere Allgemeinerkrankungen	negativ od. positiv	positiv	→ ↓	→ ↓	→	→	-

Legende: → = normal, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt, ↘ = unterer Normbereich ↗ = grenzwertig erhöht