

de Gruyter Lehrbuch



# **Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

2. Auflage

---

Herausgegeben von

J. W. Dudenhausen, H. P. G. Schneider, G. Bastert



Walter de Gruyter  
Berlin · New York 2003

### *Herausgeber*

Professor Dr. J. W. Dudenhausen  
Universitätsklinikum Charité  
Klinik für Geburtsmedizin  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Professor Dr. Dr. h. c. H. P. G. Schneider  
Universitäts-Frauenklinik  
Westfälische Wilhelms-Universität  
von-Esmarch-Str. 56, 48149 Münster

Professor Dr. G. Bastert  
Universitäts-Frauenklinik  
Voßstraße 9, 69115 Heidelberg

Das Buch enthält 317 Abbildungen und 138 Tabellen.

### *Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek*

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

© Copyright 2003 by Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, D-10785 Berlin.

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren und Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine

daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Zeichnungen: H.-R. Giering-Jänsch, Berlin; Helmut Holtermann, Dannenberg; Christel Speidel, Berlin – Textkonvertierung, Druck und buchbinderische Verarbeitung: Druckhaus „Thomas Müntzer“ GmbH, Bad Langensalza – Umschlagentwurf: Rudolf Hübler, Berlin

Printed in Germany

ISBN 3-11-016562-7

# Vorwort

Herausgeber, Autoren und Verlag übergeben den Studierenden und jungen Ärztinnen/Ärzten die 2. Auflage des Lehrbuches für Frauenheilkunde und Geburtshilfe nach gründlicher Überarbeitung, Erneuerung und Ergänzung, wie z. B. um ein Kapitel „Infektionen in der Schwangerschaft“. Neueste Erkenntnisse der Physiologie und Pathophysiologie, der Genetik, der Diagnostik und Therapie wurden unter Beachtung der praktischen Bedeutung in allen Kapiteln berücksichtigt.

Das Äußere des Buches hat sich geändert, die Marginalie wurde aufgegeben, das Ziel des Werkes ist geblieben: Das aktuelle Standardwissen in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe kompetent und übersichtlich darzustellen mit der Hoffnung einer breiten Verankerung im studentischen

Unterricht und in der ärztlichen Weiterbildung.

Die Herausgeber freuen sich über den dritten hinzugetretenen Herausgeber und über die Mitarbeit des renommierten Autoren-Kollegiums. Sie danken allen für die angenehme Zusammenarbeit und dem Verlagshaus Walter de Gruyter, vor allem dem Verlagsdirektor Dr. Josef Kleine und der Herstellerin Frau Ingrid Ullrich, für ihren Einsatz und die nicht endende Geduld.

Berlin, Münster, Heidelberg,  
im Dezember 2002

*J. W. Dudenhausen  
H. P. G. Schneider  
G. Bastert*

## Vorwort zur 1. Auflage (Auszug)

Das Fach „Frauenheilkunde und Geburtshilfe“ hat im vergangenen Vierteljahrhundert seine Gestalt durchgreifend gewandelt. Während zunächst der methodische Fortschritt in der Hormonforschung unsere Kenntnisse des Fortpflanzungszyklus und seiner Störungen erheblich vertieft, ist es in der Folge die atemberaubende Entwicklung der Reproduktionstechniken, die die funktionellen Erkrankungen der Reproduktionsorgane mit sehr hohen Erfolgsraten überwinden hilft. Während in unseren jungen Assistentenjahren eine Tinktur aus den Früchten des Keuschlamms als Standardpräparat verschrieben wurde zur Behandlung von „Menstruationsstörungen in Folge primärer und sekundärer Gelbkörperschwäche, bei prämenstruellem Syndrom, bei Mastodynie, klimakterischen Beschwerden und mangelhafter Stilleistung“, gehören heute die spezifische hormonale Substitution wie auch die restituierende neuro-endokrine Modulation mit ihren vielfältigen Varianten zum allgemeinen praktischen Rüstzeug.

In der gleichen Epoche hat sich die Geburtshilfe zur Geburtsmedizin gewandelt. Die Management-Optionen der Versorgung Hochrisiko-Schwangerer einschließlich der modernen Aspekte einer notfallärztlichen Versorgung sind in ihren praktischen Bezügen dargestellt, die sich nicht nur aus den medizinischen Fakten, sondern zusätzlich aus der Verknüpfung von zeitlichem Aufwand, Versorgungseinrichtungen, Kosten-Nutzen-Aspekten und nicht zuletzt der Akzeptanz durch die Patienten herleiten. In durchaus vergleichbarer Form trifft dies auch für die Betreuung an ihren Reproduktionsorganen tumorerkrankter Frauen zu.

Das Arsenal der Tumordiagnostik, des Nachweises von Tumoronkogenen und ihrer Genprodukte als tumorassoziierte Marker, der radikalen Tu-

morchirurgie und ihrer sinnvollen Ergänzung oder Abgrenzung durch vielschichtige adjuvante hormonale, immunologische und zytostatische Behandlungsformen bis hin zu den epidemiologischen und therapeutischen Aspekten des „genetic counseling“ bezeugt das Entwicklungspotenzial der Gynäkologischen Onkologie.

Wir haben in gezielter Absicht ein Autoren-Kollegium gewählt, das auf seinem Arbeitsgebiet unseres Faches führend ist und zugleich die Universitätsklinik unseres Landes repräsentiert. Das ist auch eine Aussage über den Begriffswandel der Schulmedizin. Was sich national und international bewährt und Eingang in die Praxis findet, repräsentiert das schulmäßige Standardwissen unserer Zeit und ist, naturgegeben, in den selteneren Fällen vor Ort geboren. Auch schulmäßiges Operieren ist keine Frage einer residenten Genealogie, sondern eher der individuellen pathologisch-anatomischen Gegebenheiten, auf die ein ansonsten technisch erfahrener und zeitgemäß ausgestatteter Operateur trifft.

In diesem Sinne soll das vorliegende Lehrbuch dem Studenten und jungen Arzt ein geeignetes Hilfsmittel sein für die Erarbeitung des umfangreichen Wissensstoffes des Fachgebietes „Frauenheilkunde und Geburtshilfe“. Die allen Autoren gemeinsame allgemein verständliche und kompakte Darstellung folgt insbesondere dem angelsächsischen Vorbild einer Einführung in den gesamten Stoff des Fachgebietes auf knappem Raum, ergänzt durch klare schematische Zeichnungen, sodass der Leser Antwort auf in Vorlesung oder Praktikum angeschnittene Fragen findet.

Münster und Berlin, Sommer 1994

*H. P. G. Schneider und J. W. Dudenhausen*

# Anschriften der Autoren

Professor Dr. G. Bastert  
Universitäts-Frauenklinik  
Voßstraße 9, 69115 Heidelberg

Professor Dr. T. Bauknecht  
Universitäts-Frauenklinik  
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn

Professor Dr. L. Beck  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitäts-Frauenklinik  
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

Professor Dr. H. M. Behre  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Universitätsklinik u. Poliklinik f. Urologie  
Magdeburger Straße 16, 6097 Halle/Saale

Dr. M. Bolz  
Universitäts-Frauenklinik Rostock  
Doberaner Straße 142, 18057 Rostock

Professor Dr. M. Breckwoldt  
Universitäts-Frauenklinik  
Abt. Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

Professor Dr. B. Briese  
Universitäts-Frauenklinik Rostock  
Doberaner Straße 142, 18057 Rostock

Professor Dr. C. Buddeberg  
Universitätsspital Zürich  
Psychiatrische Poliklinik  
Kulmannstraße 8, 8091 Zürich, Schweiz

Dr. S. D. Costa  
Universitäts-Frauenklinik  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

Professor Dr. J. W. Dudenhausen  
Universitätsklinikum Charité  
Klinik für Geburtsmedizin  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Professor Dr. G. Emons  
Georg-August-Universität Göttingen  
Universitäts-Frauenklinik  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

PD Dr. A. Faridi  
RWTH Aachen  
Frauenklinik  
Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen

Dr. D. von Fournier  
Universitäts-Frauenklinik  
Voßstraße 9, 69115 Heidelberg

Professor Dr. K. Friese  
Universitäts-Frauenklinik Rostock  
Doberaner Straße 2, 18057 Rostock

Professor Dr. E.-M. Grischke  
Städt. Krankenhaus München-Schwabing  
Kölner Platz 1, 80804 München

Professor Dr. H. Halle  
Frauenklinik Charité  
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin

PD Dr. Dr. B. Hinney  
Universitäts-Frauenklinik  
Abt. für Klin. und Exp. Endokrinologie  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Professor Dr. W. Holzgreve  
Universitäts-Frauenklinik  
Kantonsspital Basel  
4031 Basel, Schweiz

Professor Dr. J. C. Huber  
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien  
Universitätsklinik f. Frauenheilkunde  
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich

Professor Dr. Dr. h. c. R. Huch  
Department für Frauenheilkunde  
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe  
Frauenklinikstraße 10, 8091 Zürich, Schweiz

Dr. C. Jackisch  
Universitäts-Frauenklinik  
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster

Professor Dr. F. F. Kainer  
I. Frauenklinikum Klinikum Innenstadt  
Ludwig-Maximilians-Universität  
Maistr. 11, 80337 München

Professor Dr. M. Kaufmann  
Universitäts-Frauenklinik  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

Dr. C. Keck  
Universitäts-Frauenklinik  
Abt. Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

Professor Dr. H. Kuhl  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main  
Zentrum für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe  
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

Dr. Ch. Lorenz  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Klinik für Anästhesiologie  
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

Dr. F. Louwen  
Universitäts-Frauenklinik  
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster

Professor Dr. P. Mallmann  
Klinik und Poliklinik f. Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe der Universität Köln  
Kerpener Straße 34, 50931 Köln

Professor Dr. F. Melchert  
Klinikum Mannheim gGmbH  
Universitäts-Frauenklinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1, 68167 Mannheim

PD Dr. Michael Menton  
Universitätsklinikum Tübingen  
Frauenklinik  
Schleichstraße 4  
72076 Tübingen

Professor Dr. M. Obladen  
Klinik für Neonatologie  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Professor Dr. E. Petri  
Frauenklinik  
Wismarsche Straße 397, 19049 Schwerin

Prim. Univ.-Dozent Dr. G. Ralph  
Gynäkologisch-Geburtshilfliche Abteilung  
Landeskrankenhaus Bruck an der Mur  
Tragößerstraße 1, 8600 Bruck/Mur, Österreich

Professor Dr. W. Rath  
RWTH Aachen  
Frauenklinik  
Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen

Dr. P. A. Regidor  
Universitäts-Frauenklinik  
Klinikum der GH Essen  
Hufelandstraße 55, 45147 Essen

Professor Dr. Th. Römer  
Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal gGmbH  
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Weyertal 76, 50931 Köln

Professor Dr. A. E. Schindler  
Universitäts-Frauenklinik

Klinikum der GH Essen  
Hufelandstraße 55, 45147 Essen

Dr. T. Schmidt  
Klinik und Poliklinik f. Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe der Universität Köln  
Kerpener Straße 34, 50931 Köln

Professor Dr. Dr. h. c. H. P. G. Schneider  
ZMBE  
von-Esmarch-Str. 56, 48149 Münster

Professor Dr. M. Stauber  
I. Universitäts-Frauenklinik der  
Ludwig-Maximilian-Universität  
Maistraße 11, 80337 München

Professor Dr. W. Straube  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Universitäts-Frauenklinik  
Wollweberstraße, 17489 Greifswald

Professor Dr. D. Wallwiener  
Universitätsklinikum Tübingen  
Frauenklinik  
Schleichstraße 4, 72076 Tübingen

PD Dr. Michael Weigel  
Klinikum Mannheim gGmbH  
Universitäts-Frauenklinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1  
68167 Mannheim

Professor Dr. W. Weise  
Med. Akademie Magdeburg  
Klinik für Gynäkologie u. Geburtshilfe  
Gerhard-Hauptmann-Straße 35, 39108 Magdeburg

PD Dr. M. Winkler  
RWTH Aachen  
Frauenklinik  
Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen

Professor Dr. A. Wischnik  
Frauenklinik  
Zentralklinik Augsburg  
Stenglinstraße, 86156 Augsburg

Professor Dr. W. Wuttke  
Universitäts-Frauenklinik  
Abt. für Klin. und Exp. Endokrinologie  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

PD Dr. J. F. Zander  
Direktor der Anästhesieabteilung  
Städtische Kliniken Dortmund  
Beurhausstr. 40, 44137 Dortmund

# Inhalt

## 1 Geschlechtsspezifische Entwicklung der Frau

<b>1.1 Pubertät, Adoleszenz</b> .....	1	<b>1.6.4 Störungen der endokrinen Ovarialfunktion</b> .....	27
<i>M. Breckwoldt, C. Keck</i>		<b>1.6.5 Dysmenorrhö und prämenstruelles Syndrom</b> .....	29
<b>1.2 Störungen der Pubertätsentwicklung</b> .....	2	<b>1.6.6 Mastodynie</b> .....	29
<i>M. Breckwoldt, C. Keck</i>		<b>1.6.7 Fertilitätsstörungen</b> .....	29
1.2.1 Pubertas praecox .....	2	<b>1.6.8 Klimakterium</b> .....	29
1.2.2 Pubertas tarda .....	3	<b>1.6.9 Postmenopause und Senium</b> .....	30
<b>1.3 Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane</b> .....	6	<b>1.6.10 Sexualleben der Frau</b> .....	30
<i>M. Breckwoldt, C. Keck</i>		<b>1.7 Genetische Entwicklungsstörungen und chromosomale Anomalien</b> .....	30
1.3.1 Becken, Beckenorgane .....	6	<i>W. Holzgreve, P. Ming</i>	
<b>1.4 Physiologie der Ovarialfunktion</b> .....	12	<b>1.7.1 Kongenitale Anomalien des weiblichen Genitaltraktes</b> .....	30
<i>M. Breckwoldt, C. Keck</i>		<b>1.7.2 Genetische Erkrankungen</b> .....	31
<b>1.5 Pathophysiologie der Ovarialfunktion</b> .....	16	<b>1.7.3 Einzelgenerkrankungen</b> .....	36
<i>M. Breckwoldt, C. Keck</i>		<b>1.7.4 Genetisches „Imprinting“, uniparenterale Disomie</b> .....	36
1.5.1 Hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz (WHO I) .....	16	<b>1.7.5 Genetische Beratung</b> .....	37
1.5.2 Normogonadotrope Ovarialinsuffizienz (WHO II) .....	17	<b>1.7.6 DNA-Analysen</b> .....	37
1.5.3 Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz .....	18	<b>1.7.7 Screening zur Erfassung genetischer Erkrankungen</b> .....	38
1.5.4 Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz (WHO III) .....	20	<b>1.7.8 Teratologie</b> .....	38
1.5.5 Prämatüre Menopause .....	20	<b>1.8 Klimakterium</b> .....	40
1.5.6 Hyperprolaktinämie (WHO V und VI) .....	21	<i>H. P. G. Schneider</i>	
1.5.7 Hypogonadismus durch raumfordernde Prozesse (WHO VII) .....	22	<b>1.8.1 Einleitung</b> .....	40
<b>1.6 Lebensphasen der Frau und ihre Störungen</b> .....	22	<b>1.8.2 Definition von Klimakterium und Menopause</b> .....	41
<i>J. Huber</i>		<b>1.8.3 Seneszenz der Ovarien</b> .....	42
1.6.1 Hormonale Regulation der Fortpflanzungsfunktion .....	22	<b>1.8.4 Klimakterische Beschwerden</b> .....	44
1.6.2 Hormonale Regulation der Geschlechtsreife .....	24	<b>1.8.5 Metabolische Langzeitfolgen des Klimakteriums und ihre Prävention</b> .....	50
1.6.3 Ovulatorischer Zyklus .....	25	<b>1.8.6 Krebsrisiko und Reproduktionsorgane</b> .....	55
		<b>1.8.7 Zentrales Nervensystem</b> .....	56
		<b>1.8.8 Zukunftsperspektiven</b> .....	57
		<b>1.8.9 Literatur</b> .....	57

## 2 Familienplanung

*H. Kuhl*

<b>2.1 Methoden der Kontrazeption</b> ...	59	<b>2.5 Barrieremethoden</b> .....	82
<b>2.2 Hormonale Kontrazeptiva</b> .....	59	2.5.1 Diaphragma .....	82
2.2.1 Ovulationshemmer .....	59	2.5.2 Portiokappe .....	83
2.2.2 Minipille .....	75	2.5.3 Spermizide .....	83
2.2.3 Depot-Gestagene .....	76	2.5.4 Kondom .....	83
2.2.4 Andere hormonale Kontrazeptions- methoden .....	77	<b>2.6 Natürliche Familienplanung</b> .....	84
<b>2.3 Hormonale Interzeption</b> .....	78	2.6.1 Periodische Abstinenz .....	84
2.3.1 Postkoitalpille .....	78	2.6.2 Stillen .....	85
2.3.2 Intrauterinpeessar zur Interzeption	78	2.6.3 Andere Methoden .....	85
2.3.3 Antigestagene zur Interzeption ...	78	<b>2.7 Sterilisation</b> .....	85
<b>2.4 Intrauterinpeessar</b> .....	79	2.7.1 Sterilisation der Frau .....	85
2.4.1 Typen und Wirkungsweise .....	79	2.7.2 Sterilisation des Mannes .....	86
2.4.2 Indikationen, Kontraindikationen und Anwendung .....	79	<b>2.8 Medikamentöse Kontrazeption des Mannes</b> .....	87
2.4.3 Nebenwirkungen und Risiken .....	81	2.8.1 Kontrazeption mit Sexualsteroiden	87
2.4.4 Schwangerschaft bei liegendem IUP .....	81	2.8.2 Kontrazeption mit GnRH-Analo- gen oder Gossypol .....	87

## 3 Normale Schwangerschaft und Geburt

<b>3.1 Konzeption, Implantation und ihre Störungen, Embryonal- entwicklung</b> .....	89	3.3.4 Erythrozyten, Hämoglobin (Hb) ..	107
<i>V. Briese</i>		3.3.5 Atmung .....	108
3.1.1 Konzeption .....	89	3.3.6 Gastrointestinaltrakt, Leber .....	109
3.1.2 Eientwicklung und -wanderung ...	89	3.3.7 Haut und Bindegewebe .....	109
3.1.3 Implantation und Plazentation ...	90	3.3.8 Genitalorgane und Uterus .....	111
3.1.4 Entwicklung des Embryos .....	92	<b>3.4 Fetale Physiologie</b> .....	112
3.1.5 Embryopathien .....	93	<i>R. Huch</i>	
<b>3.2 Entwicklung der Plazenta und des Feten</b> .....	94	Entwicklungsphasen .....	112
<i>V. Briese</i>		3.4.2 Fruchtwasser .....	112
3.2.1 Plazenta .....	94	3.4.3 Fetaler Kreislauf, Blutbildung und Sauerstoffversorgung .....	114
3.2.2 Fruchtwasser .....	99	3.4.4 Lungenentwicklung und -reifung ..	115
3.2.3 Fetalentwicklung .....	100	3.4.5 Fetale Bewegungen .....	116
3.2.4 Fetopathien .....	101	3.4.6 Fetale Atembewegungen (FAB) ...	116
<b>3.3 Adaptation des mütterlichen Organismus</b> .....	101	<b>3.5 Uterine Physiologie</b> .....	117
<i>R. Huch</i>		<i>R. Huch</i>	
3.3.1 Gewichtszunahme .....	102	3.5.1 Uterine Kontraktilität .....	117
3.3.2 Schwangerschaftstypische Hor- mone .....	102	3.5.2 Beeinflussung der uterinen Kontraktilität .....	118
3.3.3 Mütterliche kardiovaskuläre Adap- tationen .....	103	3.5.3 Vorgeburtliche Reifung der Zervix	119
		3.5.4 Geburtsauslösende Faktoren .....	119
		<b>3.6 Schwangerenbetreuung</b> .....	120
		<i>W. Holzgreve, F. Louwen</i>	

3.6.1	Mütterliche und perinatale Mortalität .....	120	3.7.8	Psychologische Aspekte des Schwangerschaftsabbruches .....	134
3.6.2	Mutterschutzgesetz .....	121	3.7.9	Internationaler Vergleich von Schwangerschaftsabbrüchen .....	135
3.6.3	Diagnose der Schwangerschaft .....	122	<b>3.8</b>	<b>Regelhafte Geburt</b> .....	135
3.6.4	Untersuchungen in der Schwangereuvorsorge .....	124		<i>J. W. Dudenhausen</i>	
3.6.5	Geburtsvorbereitung .....	128	3.8.1	Kind (Geburtsobjekt) .....	135
<b>3.7</b>	<b>Konfliktsituationen in der Schwangerschaft – Schwangerschaftsabbruch</b> .....	128	3.8.2	Geburtskanal .....	136
	<i>W. Holzgreve, E. Danzer</i>		3.8.3	Geburtskräfte (Wehen) .....	137
3.7.1	Rechtliche Aspekte .....	128	3.8.4	Ursachen des Geburtseintritts .....	137
3.7.2	Methoden des Schwangerschaftsabbruchs .....	130	3.8.5	Geburtsmechanismus .....	138
3.7.3	Techniken des Schwangerschaftsabbruchs im II. Trimenon .....	132	3.8.6	Geburtsphasen .....	139
3.7.4	Komplikationen des Schwangerschaftsabbruchs .....	132	3.8.7	Geburtsdauer .....	142
3.7.5	Selektiver Fetozid bei Mehrlingschwangerschaften .....	134	<b>3.9</b>	<b>Überwachung des Feten während der Geburt</b> .....	142
3.7.6	Reduktionen bei hohen Mehrlingschwangerschaften .....	134		<i>J. W. Dudenhausen</i>	
3.7.7	Nachfolgeuntersuchungen nach Schwangerschaftsabbruch .....	134	3.9.1	Auskultation der kindlichen Herztöne .....	143
			3.9.2	Inspektion der Fruchtwasserfarbe .....	143
			3.9.3	Kardiotokographie (CTG) .....	143
			3.9.4	Fetalblutanalyse (FBA) .....	147
<b>4</b>	<b>Normales Wochenbett</b>				
	<i>J. W. Dudenhausen</i>				
4.1	Rückbildungsvorgänge .....	153	4.5	Klinik des Wochenbetts .....	155
4.2	Wundheilungsvorgänge .....	153	4.6	Anleitung zum Stillen .....	155
4.3	Laktation .....	154	4.7	Abstillen .....	156
4.4	Wiederaufnahme der Ovarialfunktion .....	154			
<b>5</b>	<b>Risikoschwangerschaft, Betreuung von Risikoschwangeren</b>				
<b>5.1</b>	<b>Diagnostische Methoden</b> .....	157	<b>5.3</b>	<b>Regelwidrige Schwangerschaftsdauer</b> .....	173
	<i>J. W. Dudenhausen</i>			<i>F. Kainer</i>	
5.1.1	Kardiotokographie (CTG) .....	158	5.3.1	Frühgeburt .....	173
5.1.2	Amnioskopie .....	159	5.3.2	Vorzeitiger Blasensprung .....	177
5.1.3	Dopplersonographie .....	160	5.3.3	Terminüberschreitung, Übertragung .....	179
5.1.4	Hormonbestimmungen .....	161	<b>5.4</b>	<b>Intrauterine Mangelentwicklung</b>	181
5.1.5	Lungenreifediagnostik .....	161		<i>F. Kainer</i>	
<b>5.2</b>	<b>Geburtshilfliche Erkrankungen</b>	162	5.4.1	Ätiopathogenese .....	181
	<i>F. Kainer</i>		5.4.2	Diagnostik .....	182
5.2.1	Abortus (Fehlgeburt) .....	162	5.4.3	Therapie, klinisches Vorgehen .....	182
5.2.2	Ektope Schwangerschaft .....	167			
5.2.3	Blutgruppeninkompatibilität .....	170			

<b>5.5</b>	<b>Mehrlingsschwangerschaft, Mehrlingsgeburt</b> .....	183	5.8.6	Erkrankungen der Lunge .....	213
	<i>J. W. Dudenhausen</i>		5.8.7	Lebererkrankungen .....	213
5.5.1	Mütterliche Adaptation .....	184	<b>5.9</b>	<b>Chirurgische Erkrankungen in der Schwangerschaft</b> .....	215
5.5.2	Schwangerenbetreuung .....	184		<i>M. Winkler, W. Rath</i>	
5.5.2	Geburtskomplikation, -modus .....	185	5.9.1	Akute Appendizitis .....	215
<b>5.6</b>	<b>Kohlenhydratstoffwechselstörung in der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes)</b> .....	186	5.9.2	Ileus .....	216
	<i>F. Kainer</i>		5.9.3	Gastroduodenalulkus .....	217
5.6.1	Pathophysiologie .....	187	5.9.4	Gallenwegserkrankungen .....	218
5.6.2	Risiko .....	187	5.9.5	Prankreatitis .....	219
5.6.3	Diagnostik .....	188	5.9.6	Morbus Crohn .....	220
5.6.4	Therapie .....	188	5.9.7	Colitis ulcerosa .....	221
5.6.5	Schwangerenbetreuung, Geburtsüberwachung .....	189	5.9.8	Unfallverletzungen in der Schwangerschaft .....	221
<b>5.7</b>	<b>Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES)</b> .....	189	<b>5.10</b>	<b>Blutungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte</b> .....	222
	<i>W. Rath</i>			<i>W. Rath</i>	
5.7.1	Definition und Nomenklatur .....	189	5.10.1	Diagnostische Prinzipien .....	223
5.7.2	Epidemiologie .....	190	5.10.2	Therapeutische Prinzipien .....	223
5.7.3	Ätiologie und Pathogenese .....	190	5.10.3	Placenta praevia .....	223
5.7.4	Pathophysiologie und Auswirkung auf einzelne Organe .....	191	5.10.4	Vorzeitige Lösung der „normal sitzenden“ Plazenta (Ablatio placentae, Abruptio placentae) .....	226
5.7.5	Diagnostik .....	194	5.10.5	Gerinnungsstörungen .....	228
5.7.6	Therapie .....	197	<b>5.11</b>	<b>Infektionen in der Schwangerschaft</b> .....	231
5.7.7	Geburtshilfliches Vorgehen .....	199		<i>M. Bolz, K. Friese</i>	
5.7.8	Behandlung nach der Geburt .....	200	5.11.1	Virale Infektionen in der Schwangerschaft .....	232
5.7.9	Prognose und Prävention .....	200	5.11.2	Bakterielle Infektionen in der Schwangerschaft .....	237
<b>5.8</b>	<b>Mütterliche Erkrankungen in der Schwangerschaft</b> .....	201	5.11.3	Parasitäre Erkrankungen in der Schwangerschaft .....	241
	<i>A. Faridi, W. Rath</i>		<b>5.12</b>	<b>Impfungen in der Schwangerschaft</b> .....	244
5.8.1	Diabetes mellitus .....	201		<i>M. Bolz, K. Friese</i>	
5.8.2	Schilddrüsenerkrankungen .....	204			
5.8.3	Herzkrankungen .....	207			
5.8.4	Thrombose und Embolie .....	209			
5.8.5	Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Harnwege .....	210			
<b>6</b>	<b>Regelwidrige Geburt</b>				
<b>6.1</b>	<b>Haltungs-, Einstellungs- und Lageanomalien</b> .....	245	<b>6.2</b>	<b>Wehenstörungen</b> .....	254
	<i>H. Halle</i>			<i>H. Halle</i>	
6.1.1	Haltungsanomalien (Deflexionslagen) .....	245	6.2.1	Uterine Hypoaktivität .....	254
6.1.2	Einstellungsanomalien .....	247	6.2.2	Hyperaktivität .....	254
6.1.3	Beckenendlagen (BEL) .....	249	6.2.3	Hypertone Motilität .....	254
6.1.4	Lageanomalien .....	252	6.2.4	Inkoordination .....	255

<b>6.3</b>	<b>Geburtshilfliche Analgesie und Anästhesie</b> ..... 256 <i>Chr. Lorenz, T. Goecke, L. Beck</i>	<b>6.4</b>	<b>Kindliche und mütterliche Gefahrenzustände</b> ..... 263 <i>H. Halle</i>
6.3.1	Psychosomatische Geburtsvorbereitungen ..... 256	6.4.1	Kindliche Gefahrenzustände ..... 263
6.3.2	Die medikamentöse Geburtserleichterung ..... 256	6.4.2	Mütterliche Gefahrenzustände .... 266
6.3.3	Regionalanalgesie und -anästhesie ..... 257 <i>Chr. Lorenz</i>	<b>6.5</b>	<b>Geburtshilfliche Operationen</b> ... 270 <i>H. Halle</i>
6.3.4	Allgemeinanästhesie ..... 259 <i>Chr. Lorenz</i>	6.5.1	Zangenoperation ..... 270
6.3.5	Akupunktur in der Geburtshilfe ... 259 <i>T. W. Goecke</i>	6.5.2	Vakuumextraktion (VE) ..... 273
		6.5.3	Vaginale Entbindungsoperationen bei Beckenendlagen und Querlage 275
		6.5.4	Abdominale Schnittentbindung ... 280
<b>7</b>	<b>Versorgung des Neugeborenen mit gestörter Adaptation</b> <i>M. Obladen</i>		
<b>7.1</b>	<b>Die ersten Minuten</b> ..... 283	7.2.4	Angeborene Fehlbildungen mit dringlichem Handlungsbedarf ..... 297
7.1.1	Atmungsadaptation ..... 283	<b>7.3</b>	<b>Die ersten Tage</b> ..... 300
7.1.2	Das Frühgeborene ..... 283	7.3.1	Glukosestoffwechsel ..... 300
7.1.3	Lungenreife und Surfactantmangel 284	7.3.2	Säure-Basen-Haushalt ..... 300
7.1.4	Temperaturregelung, Wärmeverlust, Hypothermie ..... 285	7.3.3	Kalziumstoffwechsel ..... 300
7.1.5	Beurteilung der Adaptation ..... 286	7.3.4	Ikterus ..... 301
7.1.6	Geburtsasphyxie, Mekoniumaspiration ..... 290	7.3.5	Blutgruppen-Inkompatibilität .... 302
7.1.7	Kreislaufumstellung ..... 291	7.3.6	Angeborene Stoffwechselerkrankheiten ..... 303
7.1.8	Geburtsverletzungen ..... 293	7.3.7	Blutgerinnung ..... 304
7.1.9	Mitbetreuung durch einen Neonatologen ..... 294	7.3.8	Ernährung und ihre Störungen .... 304
<b>7.2</b>	<b>Die ersten Stunden</b> ..... 295	7.3.9	Drogenentzug ..... 306
7.2.1	Hypotrophe Neugeborene ..... 295	<b>7.4</b>	<b>Transport</b> ..... 306
7.2.2	Immunstatus und Infektabwehr ... 295	7.4.1	Transport und Regionalisierung ... 306
7.2.3	Infektionen des Neugeborenen .... 295	7.4.2	Transport auf eine Neugeborenen-Intensivstation ..... 307
<b>8</b>	<b>Nachgeburtsblutungen und Erkrankungen im Wochenbett</b>		
<b>8.1</b>	<b>Nachgeburtsblutungen</b> ..... 309 <i>M. Winkler, W. Rath</i>	8.1.5	Inversio uteri puerperalis ..... 315
8.1.1	Atonische Nachblutung (Uterusatonie) ..... 309	<b>8.2</b>	<b>Erkrankungen im Wochenbett</b> .. 315 <i>J. W. Dudenhausen</i>
8.1.2	Blutungen aus geburtstraumatischen Verletzungen der Geburtswege ..... 310	8.2.1	Puerperalfieber = Kindbett- oder Wochenbettfieber ..... 315
8.1.3	Hämatome ..... 312	8.2.2	Blutungen im Wochenbett ..... 317
8.1.4	Blutung aufgrund funktioneller oder pathologisch-anatomisch bedingter Lösungsstörungen der Plazenta ..... 313	8.2.3	Symphysenschaden ..... 318
		8.2.4	Mastitis puerperalis ..... 318
		8.2.5	Beckenvenenthrombose (BVTh) .. 319
		8.2.6	Psychische Störungen im Wochenbett ..... 320

## 9 Gynäkologische Anamnese, Untersuchungen und basisdiagnostische Verfahren

*W. Straube*

<b>9.1 Gynäkologische Anamnese</b> .....	321	9.2.5 Kolposkopie .....	327
9.1.1 Familienanamnese (FA), soziale Anamnese (SA) .....	321	9.2.6 Gynäkologische Palpation .....	329
9.1.2 Eigene Anamnese .....	322	9.2.7 Rektale Untersuchung .....	330
9.1.3 Jetzige Beschwerden .....	322	9.2.8 Einfache Untersuchungen bei Harninkontinenz .....	331
<b>9.2 Gynäkologische Untersuchung</b> ..	323	9.2.9 Sonographie (Ultraschalluntersuchung) .....	331
9.2.1 Inspektion des äußeren Genitale ..	325	9.2.10 Untersuchung in Narkose .....	332
9.2.2 SpekulumEinstellung .....	325	9.2.11 Untersuchungen der weiblichen Brust .....	332
9.2.3 Makroskopische Beurteilung der Portio .....	326	<b>9.3 Befunddokumentation</b> .....	336
9.2.4 Abstrichentnahme .....	326		

## 10 Zyklusstörungen

*B. Hinney, W. Wuttke*

<b>10.1 Einführung</b> .....	337	<b>10.7 Kontaktblutungen</b> .....	351
<b>10.2 Amenorrhö</b> .....	339	<b>10.8 Hypomenorrhö</b> .....	352
10.2.1 Primäre Amenorrhö .....	341	<b>10.9 Dysmenorrhö</b> .....	352
10.2.2 Sekundäre Amenorrhö .....	344	10.9.1 Primäre Dysmenorrhö .....	352
<b>10.3 Oligomenorrhö</b> .....	346	10.9.2 Sekundäre Dysmenorrhö .....	353
<b>10.4 Polymenorrhö</b> .....	347	<b>10.10 Prämenstruelles Syndrom</b> .....	354
<b>10.5 Menorrhagie</b> .....	348	<b>10.11 Blutungsstörungen in der Adoleszenz</b> .....	354
10.5.1 Medikamentöse Therapie .....	348	<b>10.12 Klimakterische Blutungsstörungen</b> .....	355
10.5.2 Operative Behandlung .....	349		
<b>10.6 Irreguläre Blutungen</b> .....	350		

## 11 Gutartige Erkrankungen der weiblichen Genitalorgane

<b>11.1 Vulva und Vagina</b> .....	357	<b>11.2 Cervix uteri</b> .....	362
<i>F. Melchert, A. Wischnik</i>		<i>F. Melchert, A. Wischnik</i>	
11.1.1 Zysten der Vulva .....	357	11.2.1 Erythroplakie, Leukoplakie, Polypen .....	362
11.1.2 Solide benigne Vulvatumoren .....	358	11.2.2 Myome .....	364
11.1.3 Pruritus vulvae .....	359	11.2.3 Zysten .....	364
11.1.4 Varicosis vulvae, Vulvaödem .....	359	11.2.4 Mesenchymale, ektope und dysontogenetische Tumoren, Papillome, Kondylome .....	364
11.1.5 Vulvaverletzungen .....	360	11.2.5 Traumata, Verschluss des Zervixkanals .....	365
11.1.6 Zystische Geschwülste der Vagina .....	360	<b>11.3 Corpus uteri</b> .....	366
11.1.7 Benigne Vaginaltumoren .....	360	<i>F. Melchert, A. Wischnik</i>	
11.1.8 Iatrogene vaginalveränderungen ..	360		
11.1.9 Ektope und dystrophe vaginalveränderungen .....	361		
11.1.10 Traumen der Vagina, Fremdkörper, Flüssigkeitsretention .....	361		

11.3.1	Polypen und Hyperplasie des Endometriums, Endometriose .....	366	11.7.2	Pelvine Infektion, Parametritis ....	430
11.3.2	Myome .....	368	11.7.3	Vaginitis (Candida-Mykosen, Trichomoniasis, bakterielle Vaginose)	430
<b>11.4</b>	<b>Ovarien und Tuben</b> .....	374	11.7.4	Zervizitis .....	432
	<i>M. Weigel, F. Melchert</i>		11.7.5	Endometritis .....	433
11.4.1	Tumoren von Tube, Mesosalpinx und Ligamenten .....	374	<b>11.8</b>	<b>Sexuell übertragbare bakterielle Erkrankungen (STD)</b> .....	433
11.4.2	Funktionelle Zysten, Retentionszysten und tumorähnliche Veränderungen des Ovars .....	375		<i>M. Bolz, K. Friese</i>	
11.4.3	Ovarialtumoren .....	378	11.8.1	Sexuell übertragbare Erkrankungen (STD) – Einleitung .....	433
11.4.4	Klinik gutartiger Adnextumoren ..	383	11.8.2	Sexuell übertragbare Erkrankungen durch Ektoparasiten .....	444
11.4.5	Diagnostik und Differentialdiagnose .....	386	11.8.3	Sexuell übertragbare virale Erkrankungen .....	446
11.4.6	Differentialdiagnose .....	390	<b>11.9</b>	<b>Insuffizienz des uterinen Halteapparates und Senkungszustände des Beckenbodens</b> .....	454
11.4.7	Therapie benigner Adnextumoren ..	393		<i>G. Ralph, E. Petri</i>	
<b>11.5</b>	<b>Gutartige Erkrankungen der weiblichen Brust</b> .....	395	11.9.1	Lageanomalien .....	454
	<i>C. Jackisch, H. P. G. Schneider</i>		11.9.2	Aufbau des Beckenbodens .....	454
11.5.1.	Anlage- und Entwicklungsstörungen .....	397	11.9.3	Klinische Einteilung der Senkungen .....	454
11.5.2	Entzündliche Veränderungen der Brust .....	401	11.9.4	Einteilung/Metrische Quantifizierung des weiblichen Genitalprolapses nach Definition der International Continece Society (ICS) .....	456
11.5.3	Funktionelle Störungen .....	404	11.9.5	Ätiopathogenese .....	456
11.5.4	Gutartige solide Tumoren der Brust .....	409	11.9.6	Klinik .....	456
<b>11.6</b>	<b>Endometriose</b> .....	417	11.9.7	Diagnostik der Senkungen .....	457
	<i>A. E. Schindler, P.-A. Regidor</i>		11.9.8	Therapie .....	457
11.6.1	Definition .....	417	11.9.9	Operative Behandlung der Senkungszustände .....	457
11.6.2	Epidemiologie .....	417	11.9.10	Prophylaxe des Scheidenvorfalles	458
11.6.3	Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie .....	417	11.9.11	Operative Behandlung des Scheidenblindsackvorfalles .....	458
11.6.4	Klinik, Symptomatik und Lokalisation .....	419	<b>11.10</b>	<b>Harninkontinenz</b> .....	459
11.6.5	Diagnostik und Differentialdiagnostik .....	420		<i>E. Petri, G. Ralph</i>	
11.6.6	Therapie .....	422	11.10.1	Stressinkontinenz .....	459
11.6.7	Neuentwicklungen .....	425	11.10.2	Dranginkontinenz .....	467
<b>11.7</b>	<b>Gynäkologische Infektionen</b> .....	426			
	<i>M. Bolz, K. Friese</i>				
11.7.1	Pelvine Infektionen, Adnexitis ....	426			

## 12 Diagnostisch-therapeutische Methoden in der Frauenheilkunde

*Th. Römer, H. P. G. Schneider*

<b>12.1</b>	<b>Kürettage</b> .....	469	12.1.3	Polypen- und Abortkürettage .....	471
12.1.1	Indikationen, Komplikationen ....	469	<b>12.2</b>	<b>Konisation</b> .....	471
12.1.2	Sonderformen .....	470			

<b>12.3</b>	<b>Hysteroskopie</b> .....	472	<b>12.6</b>	<b>Operative Sterilisationsverfahren</b>	478
12.3.1	Diagnostische Hysteroskopie .....	472	12.6.1	Tubenligatur .....	478
12.3.2	Operative Hysteroskopie .....	473	12.6.2	Komplikationen .....	479
12.3.3	Komplikationen .....	474	<b>12.7</b>	<b>Hysterektomie</b> .....	479
<b>12.4</b>	<b>Laparoskopie oder Pelviskopie</b> ..	474	12.7.1	Durchführung .....	480
12.4.1	Durchführung .....	475	12.7.2	Indikationen zur vaginalen und ab-	
12.4.2	Sonderformen .....	476		dominalen Hysterektomie .....	481
12.4.3	Indikationen .....	476	12.7.3	Komplikationen .....	481
12.4.4	Komplikationen .....	477			
<b>12.5</b>	<b>Falloposkopie/Salpingoskopie</b> ....	477			
<b>13</b>	<b>Prämaligne und maligne Tumoren</b>				
<b>13.1</b>	<b>Vulva</b> .....	483	13.4.3	Uterussarkome .....	521
	<i>T. Schmidt, P. Mallmann</i>			<i>E. M. Grischke</i>	
13.1.1	Nicht-neoplastische Veränderungen		<b>13.5</b>	<b>Maligne Tumoren, Ovarial-</b>	
	und Präneoplasien der Vulva .....	483		<b>karzinom</b> .....	523
13.1.2	Vulvakarzinom .....	487		<i>T. Bauknecht</i>	
<b>13.2</b>	<b>Vagina</b> .....	490	13.5.1	Ätiologie, Pathogenese, Pathophy-	
	<i>T. Schmidt, P. Mallmann</i>			siologie .....	523
13.2.1	Präkanzerosen .....	490	13.5.2	Pathologie .....	524
13.2.2	Vaginalkarzinom .....	490	13.5.3	Klinik .....	527
<b>13.3</b>	<b>Zervixkarzinom</b> .....	492	13.5.4	Diagnostik .....	527
	<i>M. Menton, D. Wallwiener</i>		13.5.5	Differentialdiagnose (DD) .....	527
13.3.1	Einleitung .....	492	13.5.6	Therapie .....	528
13.3.2	Definition .....	492	13.5.7	Verlauf und Prognose .....	531
13.3.3	Epidemiologie .....	493	13.5.8	Nachsorge .....	531
13.3.4	Ätiologie, Pathogenese, Risiko-		13.5.9	Neuentwicklungen .....	532
	faktoren .....	493	<b>13.6</b>	<b>Prämaligne und maligne Tumo-</b>	
13.3.5	Klinik .....	496		<b>ren der Tuben</b> .....	532
13.3.6	Diagnostik .....	497		<i>T. Bauknecht</i>	
13.3.7	Erweiterte Diagnostik und Mana-		<b>13.7</b>	<b>Prämaligne und maligne</b>	
	gement der Dysplasie .....	504		<b>Mammatumoren</b> .....	533
13.3.8	Therapie .....	507		<i>G. Bastert, E. M. Grischke</i>	
13.3.9	Verlauf und Prognose .....	510	13.7.1	Prämaligne Mammatumoren: Car-	
13.3.10	Neuentwicklungen .....	510		cinoma ductale in situ (CDIS),	
<b>13.4</b>	<b>Tumoren des Corpus uteri</b> .....	512		Carcinoma lobulare in situ (CLIS)	534
	<i>G. Emons</i>		13.7.2	Morbus Paget der Brust .....	536
13.4.1	Endometriumhyperplasie .....	512	13.7.3	Mammakarzinom .....	537
13.4.2	Endometriumkarzinom (synonym:				
	Korpuskarzinom) .....	514			

<b>14</b>	<b>Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen (GTE) (Blasenmole, Chorionkarzinom)</b>				
	<i>S. D. Costa, M. Kaufmann</i>				
14.1	Definition, Epidemiologie .....	551	14.5	Diagnose .....	553
14.2	Inzidenz .....	551	14.6	Therapie .....	554
14.3.	Ätiologie .....	551	14.7	Prognose .....	556
14.4	Pathologie und Stadieneinteilung .....	552	14.8	Nachsorge .....	556
<b>15</b>	<b>Radio- und Chemotherapie</b>				
<b>15.1</b>	<b>Gynäkologische Radiotherapie ..</b>	<b>557</b>	<b>15.1.7</b>	<b>Mammakarzinom .....</b>	<b>560</b>
	<i>D. v. Fournier</i>		<b>15.2</b>	<b>Chemotherapie in der</b>	
15.1.1	Definitionen .....	557		<b>Gynäkologie .....</b>	<b>562</b>
15.1.2	Vulvakarzinom .....	558		<i>G. Bastert, E.M. Grischke</i>	
15.1.3	Vaginalkarzinom .....	558	15.2.1.	Grundlagen .....	562
15.1.4	Zervixkarzinom .....	558	15.2.2	Chemotherapie maligner gynäko-	
15.1.5	Korpuskarzinom .....	559		logischer Tumoren .....	566
15.1.6	Ovarialkarzinom .....	560			
<b>16</b>	<b>Unerfüllter Kinderwunsch</b>				
	<i>H. M. Behre, P. Gaßner, H. P. G. Schneider</i>				
<b>16.1</b>	<b>Definition .....</b>	<b>573</b>	<b>16.5.1</b>	<b>Störungen im Bereich des Hypo-</b>	
<b>16.2</b>	<b>Epidemiologie .....</b>	<b>573</b>		<b>thalamus .....</b>	<b>577</b>
<b>16.3</b>	<b>Ätiologie .....</b>	<b>574</b>	<b>16.5.2</b>	<b>Störungen im Bereich der Hypo-</b>	
<b>16.4</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>574</b>		<b>physe .....</b>	<b>579</b>
16.4.1	Körperliche Untersuchung .....	574	<b>16.5.3</b>	<b>Störungen im Bereich der Gona-</b>	
16.4.2	Sonographie .....	574		<b>den .....</b>	<b>580</b>
16.4.3	Weitere bildgebende Verfahren ...	575	<b>16.5.4</b>	<b>Störungen im Bereich der Tuben,</b>	
16.4.4	Hormonuntersuchungen .....	575		<b>Uterus und Vagina bzw. der ablei-</b>	
16.4.5	Ejakulatuntersuchung .....	576		<b>tenden Samenwege .....</b>	<b>584</b>
16.4.6	Spermien-Zervikalschleiminter-		<b>16.5.5</b>	<b>Optimierung des Zeitpunktes des</b>	
	aktion .....	576		<b>Geschlechtsverkehrs .....</b>	<b>586</b>
16.4.7	Weitergehende invasive Unter-		<b>16.5.6</b>	<b>Hormonelle Stimulation</b>	
	suchungen .....	577		<b>der Follikelreifung .....</b>	<b>586</b>
<b>16.5</b>	<b>Klinik und Therapie des uner-</b>		<b>16.5.7</b>	<b>Verfahren der assistierten</b>	
	<b>füllten Kinderwunsches bei</b>			<b>Reproduktion .....</b>	<b>588</b>
	<b>Mann und Frau .....</b>	<b>577</b>			
<b>17</b>	<b>Psychosomatik in Geburtshilfe und Gynäkologie</b>				
	<i>M. Stauber</i>				
<b>17.1</b>	<b>Psychosomatische Aspekte</b>		<b>17.1.2</b>	<b>Ängste in der Schwangerschaft ...</b>	<b>595</b>
	<b>der Schwangerschaft .....</b>	<b>595</b>	<b>17.1.3</b>	<b>Hyperemesis gravidarum .....</b>	<b>596</b>
17.1.1	Ambivalenz in der Schwanger-				
	schaft .....	595			

17.1.4	Psychogener und habitueller Abort, eingebildete Schwangerschaft, vorzeitige Wehen, Frühgeburt.....	597	17.3	<b>Psychosomatische Aspekte des Wochenbettes</b> .....	600
17.1.5	Sucht und Schwangerschaft .....	597	17.3.1	Depressive Syndrome post partum .....	600
17.1.6	Psychosomatische Empfehlungen für die Betreuung in der Schwangerschaft .....	598	17.3.2	Wochenbettvisite .....	601
<b>17.2</b>	<b>Psychosomatische Aspekte der Geburt</b> .....	598	17.3.3	Psychosomatische Empfehlungen an die Betreuung im Wochenbett .....	602
17.2.1	Geburtsvorbereitung .....	598	<b>17.4</b>	<b>Psychosomatische Symptome in der Gynäkologie</b> .....	602
17.2.2	Psychogene Gebärstörungen .....	599	17.4.1	Häufige psychosomatische Symptome .....	603
17.2.3	Psychosomatische Empfehlungen an die Geburtshilfe .....	599	17.4.2	Psychosomatische Beratungssituationen in der Frauenheilkunde ....	606
<b>18</b>	<b>Frauenheilkunde und Sexualität</b>				
	<i>C. Buddeberg</i>				
<b>18.1</b>	<b>Entwicklung und Physiologie der weiblichen Sexualität</b> .....	611	<b>18.2</b>	<b>Störungen der weiblichen Sexualität</b> .....	615
18.1.1	Sexuelle Sozialisation der Frau ...	611	18.2.1	Symptomatik sexueller Funktions- und Erlebnisstörungen .....	615
18.1.2	Psychophysiologische Grundlagen der weiblichen Sexualität .....	611	18.2.2	Ätiologie .....	615
18.1.3	Sexuelle Reaktionen der inneren Geschlechtsorgane .....	613	18.2.3	Störungen der sexuellen Appetenz .....	616
18.1.4	Geschlechtstypische Unterschiede der Sexualität .....	613	18.2.4	Beratung und Therapie .....	617
18.1.5	Situations- und altersbedingte Veränderungen der Sexualität .....	613	18.2.5	Sexualinformation aus Büchern ...	618
<b>19</b>	<b>Notfälle in der Frauenheilkunde</b>		<b>18.3</b>	<b>Literatur</b> .....	618
	<i>H. P. G. Schneider, J. F. Zander</i>				
<b>19.1</b>	<b>Grundlagen der hämodynamischen Überwachung</b> .....	619	19.3.3	Fruchtwasserembolie .....	638
19.1.1	Diagnostische Grundsätze .....	619	19.3.4	Pulmonale Thromboembolie .....	640
<b>19.2</b>	<b>Klinische Anwendung hämodynamischer Parameter</b> .....	628	19.3.5	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) .....	643
19.2.1	Therapeutische Grundsätze .....	628	19.3.6	Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) .....	646
<b>19.3</b>	<b>Notfallsituationen</b> .....	628	19.3.7	Tokolytisch-induziertes Lungenödem .....	648
19.3.1	Hypovolämischer Schock .....	629			
19.3.2	Sepsis – Septischer Schock – SIRS .....	633			
<b>Sachregister</b> .....		649			

# 1. Geschlechtsspezifische Entwicklung der Frau

## 1.1 Pubertät, Adoleszenz

M. Breckwoldt, C. Keck

Als Pubertät und Adoleszenz bezeichnet man die Übergangsphase von der Kindheit zur vollen Geschlechtsreife. Die vielfältigen somatischen und physischen Veränderungen, die sich in diesem Lebensabschnitt vollziehen, sind ausnahmslos auf die beginnende endokrine Funktion der Ovarien zurückzuführen. Während der Kindheit garantiert die Unreife des Hypothalamus die endokrine Funktionsruhe der Ovarien.

Zu Beginn der Pubertät entwickeln die GnRH produzierenden Neurone des Hypothalamus die Fähigkeit, ihr Sekretionsprodukt, das Gonadotropin-Releasing-Hormon im Sinne einer pulsartigen Sekretionsdynamik, über das hypophysäre Pfortadersystem an den Hypophysenvorderlappen abzugeben. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einer entsprechenden Freisetzung und Neusynthese der Gonadotropine FSH und LH. Die in das Blut abgegebenen Gonadotropine binden an spezifische membranständige Rezeptoren, an den Theka- und Granulosazellen des Ovars und induzieren so zunächst die Sekretion von Östrogenen aus den Ovarien. Das Phänomen der rhythmischen Ausschüttung von FSH und LH aus der Hypophyse wird zu Beginn der Pubertät zunächst nur während der Nachtstunden beobachtet. Während des Tages ist die rhythmische Schwankung der Gonadotropinspiegel weitgehend aufgehoben. Erst im weiteren Verlauf der Geschlechtsentwicklung wird die Sekretionsdynamik des Hypophysenvorderlappens auch während des Tages beobachtet. Die aus dem Ovar freigesetzten Östrogene wirken an ihren spezifischen Erfolgsorganen und führen in zeitlicher Abfolge zunächst zur Knospung der Brustdrüse (Thelarche) und zur Entwicklung der Schambehaarung (Pubarche). Danach nehmen die Östrogene

über Wachstumshormon und IGF1 vermittelt Einfluss auf die Reifung des Skelettsystems. Es kommt zum klinischen Phänomen des puberalen Wachstumsschubes (Abb. 1.1). Erst wenn der Wachstumsschub weitgehend abgeschlossen ist, wird die erste Regelblutung (Menarche) beobachtet.

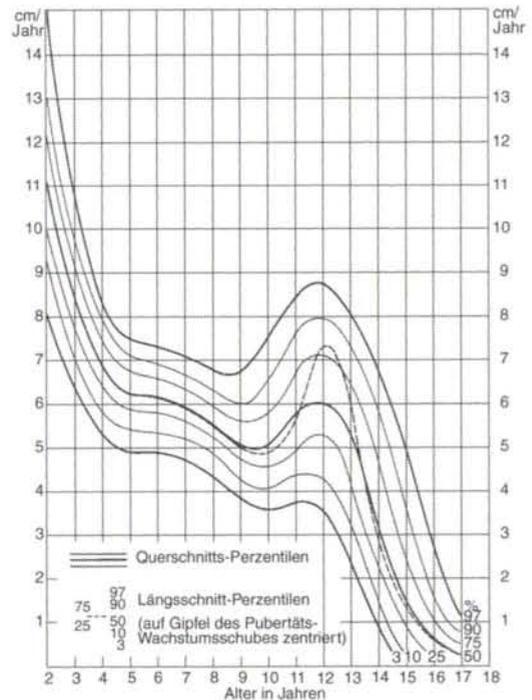


Abb. 1.1: Wachstumsgeschwindigkeit bei Mädchen im Alter von 2–18 Jahren (Zürcher longitudinale Wachstumsstudie, M. Prader et al.).

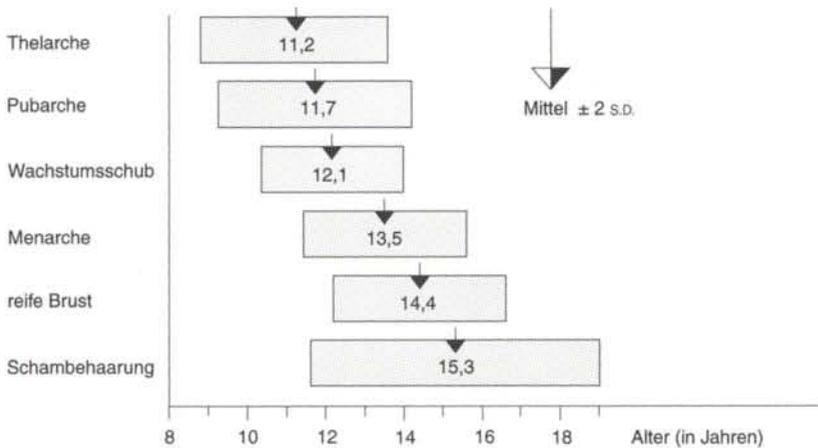


Abb. 1.2: Reihenfolge der somatischen Pubertätsmerkmale (nach W. A. Marshall und J. M. Tanner).

Die Menarche stellt in aller Regel eine östrogene Entzugsblutung dar, als Folge eines anovulatorischen Zyklus. Im Laufe der nächsten Monate etablieren sich biphasische Zyklen, die gekennzeichnet sind durch die Selektion eines dominanten Follikels, der zur Ovulation und Corpus luteum Bildung führt. Der reifende dominante Follikel stellt die entscheidende Östrogenquelle dar, das Corpus luteum sezerniert Östradiol und Progesteron. Unter dem Einfluss dieser beiden Hormone differenzieren sich die Brustdrüsen zur vollen Reife und Funktionsfähigkeit. Während der Pubertät nimmt die Androgensekretion der Nebennierenrinde deutlich zu. Dieses Phänomen wird als *Adrenarche* bezeichnet. Die adrenalen

Androgene spielen zweifellos eine Rolle für die Entwicklung von Achsel- und Schambehaarung. Ob der Adrenarche eine Bedeutung für die Initiierung der Pubertät zukommt, ist unbekannt. Zweifellos spielen genetische, ethnische und soziale Einflüsse eine wichtige Rolle. Von großer Bedeutung scheint auch der Ernährungszustand zu sein. Das Fettgewebe muss etwa 15% des Körpergewichts betragen. Bei Unterernährung und Magersucht verzögert sich der Eintritt der Menarche entsprechend. *Das durchschnittliche Menarchealter hat sich im Laufe des letzten Jahrhunderts deutlich vorverlagert und liegt in unseren Breiten zwischen dem 12. und 13. Lebensjahr* (Abb. 1.2).

## 1.2 Störungen der Pubertätsentwicklung

M. Breckwoldt, C. Keck

### 1.2.1 Pubertas praecox

Man spricht von einer vorzeitigen sexuellen Reifung, wenn die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale vor dem 8. Lebensjahr einsetzt. Nach ihrer Ätiologie werden zwei Formen der vorzeitigen sexuellen Reife unterschieden. Der idiopathischen, hypothalamischen Pubertas praecox liegt eine vorzeitige Reifung des Hypothalamus mit pulsatilem Freisetzung des Gonadotropin-Releasing-Hormons zugrunde. Dies ist die häufigste Form der sexuellen Frühreife. Da-

neben können organische Prozesse im Hypothalamus, wie Hirntumoren, Hydrozephalus bzw. Zustand nach Enzephalitis zu einer vorzeitigen Funktion der hypothalamischen Zentren führen. Autonome östrogenbildende Tumoren in den Ovarien oder den Nebennierenrinden, die Gonadotropin-unabhängig in großen Mengen Östrogene freisetzen, führen zum Bild der Pseudo-Pubertas praecox – ein äußerst seltenes Krankheitsbild.

**Klinisch** manifestiert sich die Pubertas praecox in einer vorzeitigen Entwicklung der Brustdrüsen, der Schambehaarung, einer beschleunigten Reifung des Skelettsystems und einem vorzeitigen Eintreten der Menarche. Durch die beschleunigte Skelettreifung mit vorzeitigem Verschluss der Epiphysenfugen resultiert eine deutliche Reduktion der körperlichen Endgröße.

Die **Therapie** richtet sich nach der zugrunde liegenden Störung. Hormonbildende Tumoren müssen chirurgisch behandelt werden. Hirntumoren werden neurochirurgisch oder radiologisch angegangen.

Bei der idiopathischen Form der Pubertas praecox kommt es darauf an, die hypophysäre Gonadotropin-freisetzung zu supprimieren. Durch die Anwendung von GnRH-Analoga gelingt es, die hypophysäre Funktion vollständig zu unterdrücken (Rezeptor down regulation). Auf diese Weise wird eine ovarielle Funktionsruhe erreicht und die Akzeleration der Knochenreife verhindert. Das Längenwachstum wird nur wenig oder gar nicht beeinträchtigt.

### 1.2.2 Pubertas tarda

Von einem verzögerten Eintritt der Pubertät spricht man, wenn bis zum 14. Lebensjahr noch keine Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale nachweisbar ist, oder wenn bis zum 16. Lebensjahr die Menarche noch nicht beobachtet wurde. Die Ursachen für das verzögerte Einsetzen der Pubertätsentwicklung können auf hypothalamisch-hypophysärer oder ovarieller Ebene gelegen sein (Abb. 1.3 und 1.4). Bei der konstitutionellen idiopathischen Entwicklungsverzögerung ist von einer unzureichenden hypophysären Stimulierung durch den Hypothalamus auszugehen, ohne dass eine zugrunde liegende Ursache aufgedeckt werden kann.

Ein klassisches Beispiel für die Pubertas tarda stellt das Kallmann-Syndrom, auch als olfactogenitale Dysplasie bezeichnet, dar. Klinische Merkmale sind die sexuelle Entwicklungsverzögerung, einhergehend mit einer Anosmie. Diesem Syndrom liegt eine vorzeitige Degeneration des Bulbus olfactorius und der GnRH produzierenden Nervenzellen im Hypothalamus zugrunde. Dadurch kommt es zu einem absoluten GnRH-Mangel, die Folge ist ein hypogonadotroper Hypogonadismus.

Zur Behandlung kommt zunächst die zyklusgerechte Substitution mit Östrogenen und Gestagenen in Frage.

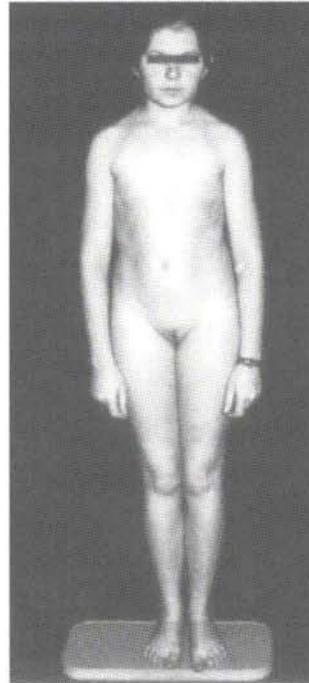


Abb. 1.3: Pubertas tarda bei einer 19-jährigen Patientin (idiopathische Entwicklungsverzögerung).

Unter dieser Therapie wird die Pubertätsentwicklung einschließlich des Wachstumsschubes in kurzer Zeit nachgeholt. Bei späterem Kinderwunsch ist die chronische pulsatile Substitution von GnRH oder die exogene Zufuhr von Gonadotropinen einsetzbar.

#### 1.2.2.1 Anorexia nervosa

Eine schon in der Kindheit einsetzende **chronische Magersucht** führt ebenfalls zum klinischen Bild der Pubertas tarda (Abb. 1.5). Die Magersucht kann als Ausdruck einer psychischen Reifungskrise verstanden werden und geht mit dem Bild des hypogonadotropen Hypogonadismus einher. Der Hypogonadismus basiert auf einer unzureichenden hypothalamischen GnRH-Sekretion, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer Störung des endogenen Opiatstoffwechsels erklärt werden kann. Zusätzlich ist der Mangel an Körperfett von ursächlicher Bedeutung für die Ovarialinsuffizienz.

Als weitere Ursachen für eine Pubertas tarda kommen raumfordernde Prozesse in der Hypothalamus-Hypophysen-Region in Frage. Die Kranio-pharyngio-

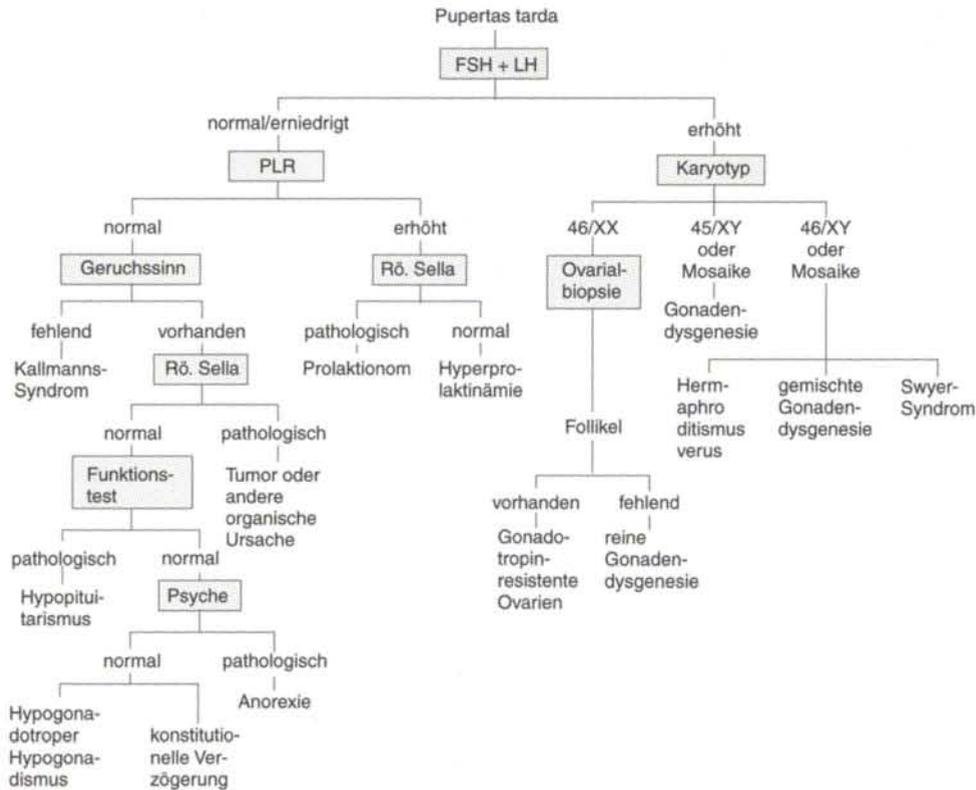


Abb. 1.4: Differentialdiagnostik der Pubertas tarda.

me sind die häufigsten Hypophysentumoren, die während der Kindheit und Adoleszenz beobachtet werden. Sie entwickeln sich aus der Rathke'schen Tasche und produzieren selbst keine Hormone. Durch die Raumforderung wird jedoch der Zustrom von GnRH zum Hypophysenvorderlappen unterbrochen. Die Folge ist ein hypogonadotroper Hypogonadismus mit den klinischen Zeichen der Pubertas tarda. Auch Dermoidzysten und Hamartome im Bereich des Hypothalamus können eine gleichartige Symptomatik hervorrufen.

### 1.2.2.2 Gonadendysgenese

Nicht selten verbirgt sich hinter dem klinischen Bild einer verzögerten sexuellen Reifung eine primäre Ovarialinsuffizienz. Die primäre Ovarialinsuffizienz oder Ovarialdysgenese ist Folge eines vorzeitigen Untergangs der Follikelstrukturen im Ovar. Dabei entsteht endokrinologisch das Bild des hypergonadotropen Hypogonadismus. Da die dysgenetische Gonade nicht in der Lage ist, Sexualsteroid- und andere gonadotropinregulierende

Faktoren zu sezernieren, kommt es zu einer überschießenden Freisetzung der Gonadotropine FSH und LH in die Zirkulation. Als häufigste Ursache für die Entwicklung eines hypergonadotropen Hypogonadismus kommen genetische Faktoren, die vor allen Dingen das X-Chromosom betreffen, in Betracht. Das bekannteste Beispiel ist das **Ullrich-Turner-Syndrom**, das gekennzeichnet ist durch die obligaten Symptome: 1. sexueller Infantilismus, 2. Minderwuchs.

Daneben finden sich zahlreiche andere klinische Symptome wie Pterygium colli, fassförmiger Thorax, gotischer Gaumen, tiefer Nacken-Haaransatz, Cubitus valgus, Pigment naevi als fakultative Merkmale in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung (Abb. 1.6).

Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom erreichen eine Körpergröße zwischen 135 und 152 cm. Da das Ovar vorzeitig zugrunde gegangen ist, bleibt die sexuelle Entwicklung aus. Zytogenetisch ist das Ullrich-Turner-Syndrom durch den Karyotyp 45 XO gekennzeichnet. Da-

neben gibt es eine Reihe von Mosaikformen mit dem Karyotyp 45 XO/46 XX (Abb. 1.7). Je höher der Prozentsatz an XO-Zellen, desto ausgeprägter die klinischen Merkmale. Weiterhin gibt es Patientinnen mit dem Karyotyp 45 XO/46 XY und eine Reihe von strukturellen Aberrationen des X-Chromosoms mit und ohne Mosaikformen. Dabei kann es sich um Deletionen am langen oder kurzen Arm des X-Chromosoms, um Ringchromosomenbildung und um Isochromosomenbildungen handeln.

Aufgrund klinischer und genetischer Untersuchungen kann man davon ausgehen, dass im distalen Abschnitt des kurzen Armes und im proximalen Abschnitt des langen Armes des X-Chromosoms Gene lokalisiert sind, die für das Längenwachstum entscheidend sind.

Im proximalen Abschnitt des kurzen Armes und im distalen Abschnitt des langen Armes des X-Chromosoms hingegen sind die Gene anzunehmen, die für die Ovarialentwicklung und -funktion kodieren.

**Gonadendysgenesien**, die mit dem Karyotyp 46 XX einhergehen, bezeichnet man als reine Gonadendysgenese. Bei diesen Patientinnen ist der Phänotyp stets weiblich. Die Gonaden sind zu bindegewebigen Strängen (*streak gonads*) degeneriert. Histologisch lassen sich keine Follikelstrukturen mehr nachweisen, die Folge ist eine primäre Ovarialinsuffizienz. Innere und äußere Genitalien sind hypoplastisch. Im Gegensatz zum Ullrich-Turner-Syndrom ist das Längenwachstum bei diesen Patientinnen ungestört. Die gleichen Überlegungen gelten für Gonadendysgenesien mit dem Karyotyp 46 XY (Swyer-Syndrom). Dabei ist anzunehmen, dass das Y-Chromosom einen Gendefekt aufweist, der die Expression des Testis determinierenden Faktors nicht zuließ. Bei diesen Patientinnen besteht die Gefahr, dass die dysgenetische Gonade zu einem Gonadoblastom oder Dysgerminom entarten kann. Die prophylaktische Gonadektomie ist daher angezeigt.

Die Behandlung der Pubertas tarda richtet sich nach der zugrunde liegenden Ursache. Neurolo-

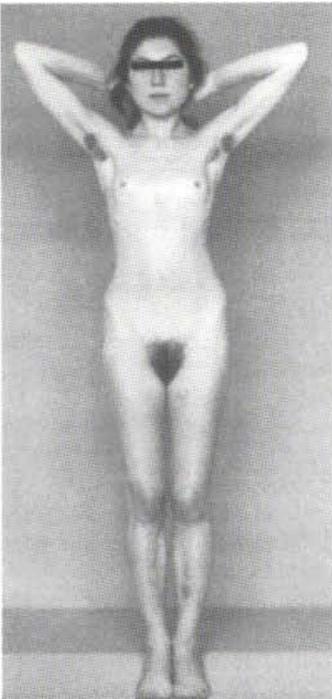


Abb. 1.5: Patientin mit Anorexia nervosa.

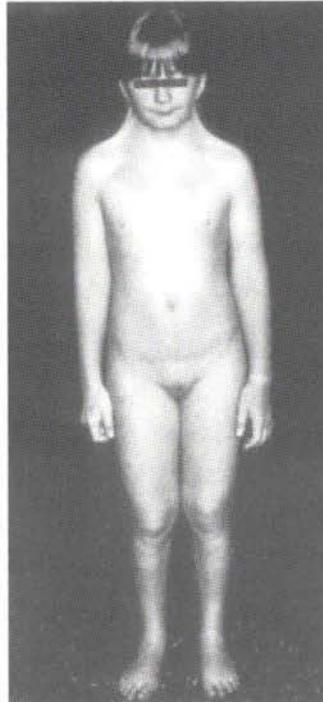


Abb. 1.6: Patientin mit Ullrich-Turner-Syndrom (47 XO); deutlich ausgeprägtes Pterygium colli.

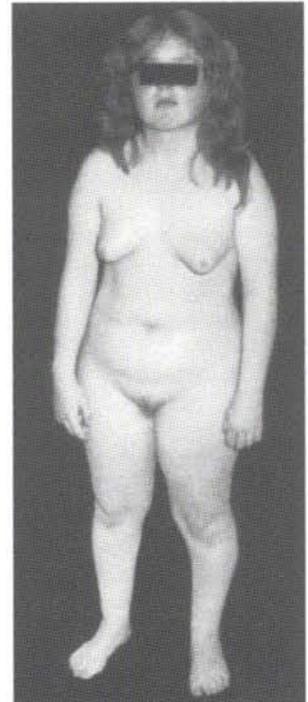


Abb. 1.7: Patientin mit Gonadendysgenese, Karyotyp 46, XX/45, XO.

gische Tumoren werden durch Operation oder Bestrahlung behandelt. In jedem Fall ist eine Substitution mit Östrogenen und Gestagenen anzustreben mit dem Ziel, die sexuelle Reifung zu

induzieren. Auch im Hinblick auf den Knochenstoffwechsel ist die Substitution mit Sexualsteroiden von großer Bedeutung.

## 1.3 Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane

*M. Breckwoldt, C. Keck*

### 1.3.1 Becken, Beckenorgane

Der **Knochenbau** des weiblichen Beckens weist gegenüber dem männlichen charakteristische Unterschiede auf, die mit der geschlechtsspezifischen Funktion zusammenhängen. Gegenüber dem männlichen Becken weist das weibliche eine stärkere Beckenneigung, ein breiteres Ausladen der Darmbeinschaufeln und eine relativ große Weite der Beckenhöhle auf. Während das Promontorium infolge starker Lumballordose kaum vorspringt und dadurch einen ovalen Beckeneingang bildet, ist beim Mann das Promontorium deutlicher ausgeprägt, der Beckeneingang erscheint herzförmig. Die Schambeinfuge ist bei der Frau deutlich schmaler als beim Mann. Diese Besonderheiten des weiblichen Beckenrings sind essenziell für die generative Funktion. Verglichen mit dem männlichen Becken verfügt das weibliche bei gleicher Gesamtstatik über eine höhere funktionelle Anpassungsfähigkeit.

Der **Beckenboden** stellt ein elastisches Stützpolster aus Muskel und Bindegewebe dar, das in drei Etagen angeordnet und am knöchernen Becken verankert ist. Die innere Schicht des Beckenbodens wird im Wesentlichen vom M. Levator ani mit seinen dachziegelartig angeordneten nach zentral hin abfallenden Zügen und dem Musculus coccygeus gebildet. Das Diaphragma pelvis lässt median einen dreieckigen Längsspalt frei zum Durchtritt von Urethra, Vagina und Rektum. Die mittlere Etage des Beckenbodens wird von einer derben bindegewebigen Platte und dem Musculus transversus perineus profundus gebildet und spannt sich zwischen den Winkeln der Schambeinäste aus. Die unterste Etage des Beckenbodens wird von willkürlich innervierten Schließmuskeln, wie dem Musculus sphinkter ani externus und dem Musculus bulbospongiosus gebildet. Hinzu kommen die Musculi transversi perinei superficiales und die Musculi ischiocavernosi.

Die **Beckenorgane**, wie Vagina, Uterus, Tuben und Ovarien werden durch bindegewebige Systeme mit dem knöchernen Becken verbunden. Die Ligamenta cardinalia ziehen seitlich von der Beckenwand zur Cervix uteri und strahlen in die oberen Scheidenabschnitte ein. In den Ligamenta cardinalia verlaufen die wichtigsten Blutgefäße (Uteringefäße) und Lymphbahnen. Die Ligamenta sacro uterina stellen die Verbindung zwischen Cervix uteri und dem Os sacrum dar. Die Ligamenta rotunda verlaufen als muskelfaserreiche Zügel vom Tubenwinkel des Uterus zum Leistenkanal und sind von Peritoneum überdeckt. Das Ligamentum latum stellt eine Peritonealduplikatur dar, die von der seitlichen Wand des Corpus uteri zur Beckenwand zieht und die Tuben mit einschließt. Diese Bauchfellduplikatur wird von Arteria und Vena uterina und dem Ureter durchzogen. Das Lig. ovarii proprium verbindet als gefäß- und lymphbahnführendes Gebilde Uterus und Ovarien. Das Ligamentum suspensorium ovarii enthält Vena und Arteria ovarica und verläuft von der seitlichen Beckenwand zum Hilus ovarii.

#### 1.3.1.1 Äußeres Genitale

Zu den äußeren Geschlechtsorganen rechnet man die Vulva, bestehend aus den Labia maiora, dem Mons pubis und den Labia minora, dem Introitus vaginae und die Klitoris (Abb. 1.8). Zu den inneren Geschlechtsorganen zählen Vagina, Uterus, Tuben und Ovarien. Als Mons pubis bezeichnet man das prä- und suprasymphysär gelegene Hautfettpolster, das kranial durch die quer verlaufende Schamhaargrenze begrenzt wird. Die großen Schamlippen stellen sagittal verlaufende paarige Hautwülste dar, die ventral in den Mons pubis übergehen, meist behaart sind und sich im Dammbereich als hintere Kommissur vereinigen. Die Labia maiora sind meist behaart und enthalten reichlich Schweiß- und Talgdrüsen. Medial von den großen Schamlip-

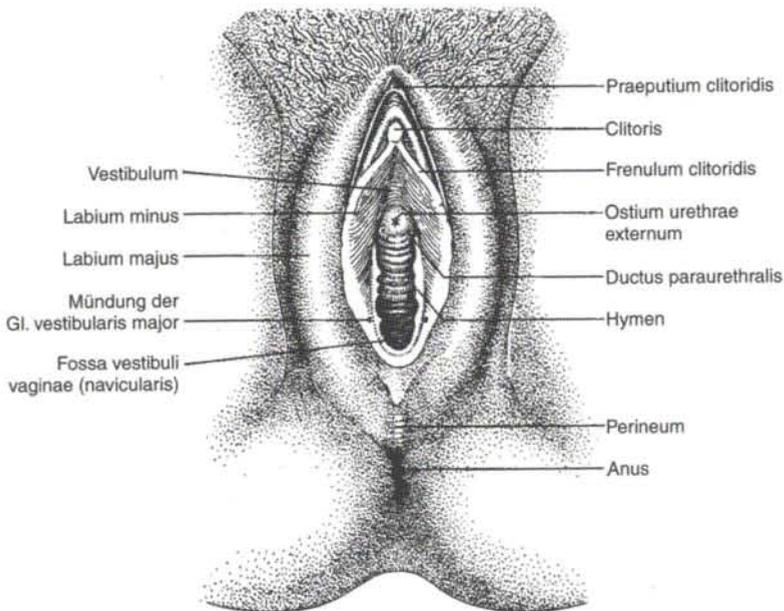


Abb. 18: Äußeres weibliches Genitale zur Zeit der Geschlechtsreife.

pen liegen die unbehaarten Labia minora, die sich ventralwärts oberhalb der Klitoris zum Praeputium clitoridis vereinigen und die Glans der Klitoris bedecken. Dorsal vereinigen sich die kleinen Schamlippen oberhalb der hinteren Kommissur der Labia maiora. Die kleinen Schamlippen stellen ein gefäß- und nervenreiches Bindegewebe dar, das von Plattenepithel bedeckt ist. Die medialen Ränder der kleinen Schamlippen umgrenzen das Vestibulum vaginae, den Scheideneingang. Die ventral unterhalb der Symphyse gelegene Klitoris besteht aus zwei Corpora cavernosa, die an der Basis der Symphyse ihren Ursprung nehmen, und der Glans clitoridis, analog dem Penis des Mannes. Die Klitoris ist reich an Blutgefäßen und Nervenfasern mit sensiblen Endorganen. Unterhalb der Klitoris findet sich das Orificium urethrae externum in der Tiefe des Vestibulum vaginae.

Die Glandulae vestibulares maiores (Bartholindrüsen) finden sich dorsal in den großen Schamlippen unter dem Musculus bulbo-spongiosus. Ihr Ausführungsgang mündet median an der Basis der kleinen Schamlippen in das Vestibulum vaginae. Daneben finden sich zahlreiche kleinere schleimabgebende Drüsen auf der Innenseite der kleinen Labien (glandulae vestibulares minores).

Die Skene-Gänge (Ductus paraurethrales) münden neben der Harnröhrenöffnung.

Alle Organe des Vestibulum vaginae sind in ihrer Entwicklung von Sexualhormonen abhängig und durch nervale Reize, wie bei der Kohabitation stimulierbar. Dabei werden gleichzeitig die exkretorischen Drüsen des Scheideneingangs zur verstärkten Sekretion angeregt. Die Grenze zwischen äußerem und innerem Genitale stellt der Hymen dar (Hymen: griechisch = Hochzeitsgott). Dabei handelt es sich um eine gefäßreiche zentral geöffnete Gewebsplatte, die bei der Kohabitation einreißt und später als Hymenalsaum (Carunculae hymenalis) erkennbar bleibt.

### 1.3.1.2 Inneres Genitale

Zu den inneren Geschlechtsorganen zählen Vagina, Uterus, Tuben und die Ovarien. Die **Vagina** ist das Passageorgan, das das äußere mit dem inneren Genitale verbindet. Die Scheidenhaut besteht aus nicht verhornendem geschichtetem Plattenepithel. In das hintere Scheidengewölbe ragt die Portio vaginalis, die ebenfalls mit Plattenepithel bedeckt ist. Das hintere Scheidengewölbe liegt durch eine bindegewebige Schicht getrennt dem Peritoneum an, das den Douglas'schen Raum auskleidet. Der Douglas'sche

Raum wird nach ventral von der Scheide, nach dorsal vom Rektum begrenzt und bildet die tiefste Exkavation der Bauchhöhle (Abb. 1.9).

Die Scheidenwände und das perivaginale Gewebe sind reich an venösen Gefäßen und elastischem Bindegewebe. Daneben finden sich spiralförmig angeordnete Muskelfaserzüge, die dorsal in das Septum recto-vaginale und ventral in das Septum vesico-vaginale einstrahlen. Diese anatomischen Besonderheiten erlauben die notwendige funktionelle Anpassung, die für die Fortpflanzung, insbesondere für den Geburtsakt, erforderlich sind.

Die Scheidenhaut stellt keine Schleimhaut dar, da sie keine drüsigen Elemente enthält. Das Scheidenepithel zeichnet sich durch eine ausgeprägte Sensitivität gegenüber Sexualhormonen aus und verändert sein zytomorphologisches Bild in Abhängigkeit von der Ovarialfunktion. Die tiefste Schicht des Scheidenepithels stellen die Basalzellen dar, die unter dem Einfluss von Östrogenen ihre Differenzierung bis zu den Superficialzellen vollziehen. Dabei werden die Stadien der Parabasalzellen und der Intermediärzellen

durchlaufen. Die Basalzellen zeichnen sich durch einen großen aufgelockerten Kern mit kleinem Zytoplasmavolumen aus, während die Superficialzellen als große polygonale eosinophile Zellen mit kleinem pyknotischen Kern charakterisiert sind (Abb. 1.10). Aufgrund der hormonabhängigen Veränderungen des Vaginal-epithels lassen sich aus dem zytologischen Bild Rückschlüsse auf die endokrine Aktivität des Ovars ziehen. Bei fehlender Östrogenaktivität, wie etwa in der Kindheit, während der Laktation oder in der Postmenopause findet sich ein atrophisches Funktionsbild mit Überwiegen der Parabasal- und Basalzellen. Während des physiologischen Ovarialzyklus wird in der Follikelreifungsphase das zytologische Bild von großen Superficialzellen mit kleinem pyknotischen Kern beherrscht.

Präovulatorisch sind in etwa 80% der im Vaginalabstrich gefundenen Zellen pyknotisch (Pyknoseindex). Diese Zellen liegen meist isoliert und sind eosinophil. In der Lutealphase ändert sich das Zellbild durch den Progesteroneinfluss.

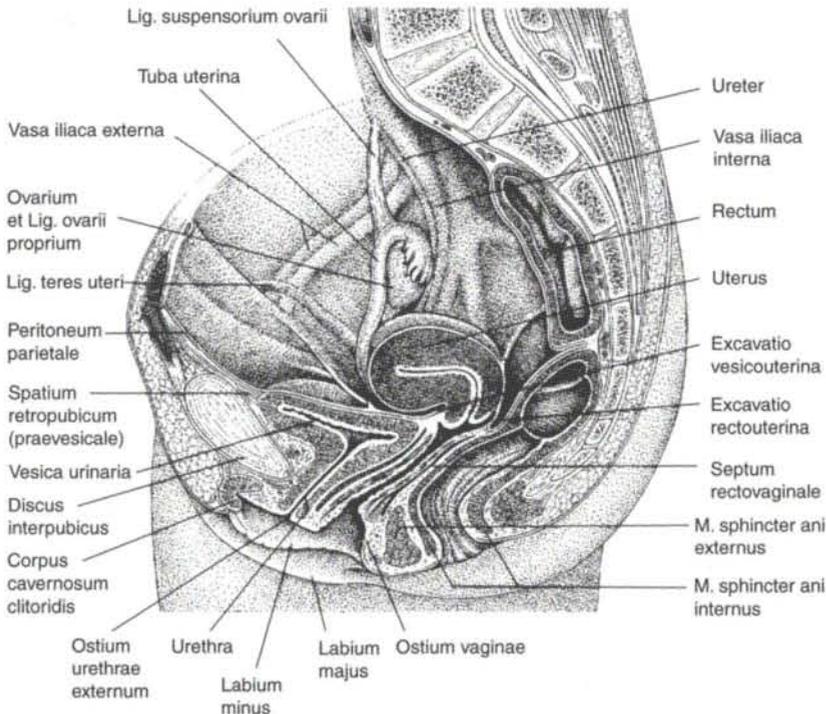


Abb. 1.9: Beckenorgane der Frau (Mediansagittalschnitt).

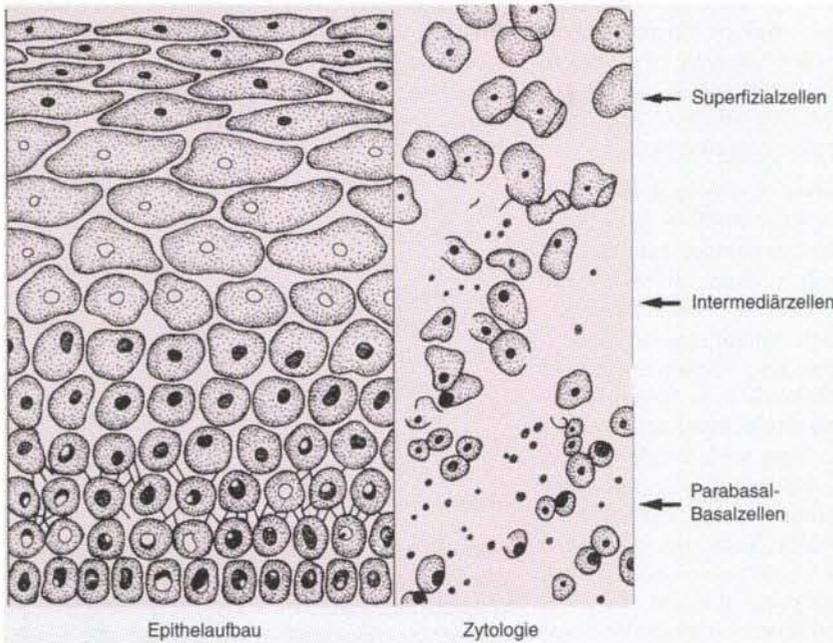


Abb. 1.10: Aufbau des Vaginalepithels.

Die Zellränder weisen eine Fältelung auf, die Zellen liegen konzentriert in Verbänden, das Zytoplasma färbt sich basophil an.

Der **Uterus** ist ein muskulöses Hohlorgan in der Mitte des kleinen Beckens gelegen, von Peritoneum bedeckt und wird durch Ligamenta rotunda, die Ligamenta cardinalia und die Ligamenta ovarii propriae elastisch in seiner Position gehalten (Abb. 1.9). Der Uterus ist das Zentralorgan für die generative Funktion, da in ihm die Embryonal- und Fötalentwicklung ablaufen. Nach Beendigung der Fötalentwicklung ist der Uterus das Austreibungsorgan bei der Geburt.

Die **Cervix uteri** stellt das untere Drittel des Uterus dar und ragt mit der Portio in das Scheidengewölbe (Abb. 1.9). Die Wandung der Cervix uteri besteht überwiegend aus derben Bindegewebe und zu etwa 10% aus ringartig angeordneter glatter Muskulatur. Die von der Zervix zur Beckenwand ziehenden bindegewebigen Wandstrukturen (Parametrium) sind oben als ligamenta cardinalia und ligamenta sacrouterina beschrieben. Der in der Mitte der Portio gelegene grubchenförmige Muttermund stellt den Eingang in den Zervikalkanal dar. Nach abgelaufenen

Geburten oder Fehlgeburten ist der Muttermund meist quer gespalten. Im Gegensatz zur Portio uteri ist der Zervikalkanal mit Zylinderepithel ausgekleidet. In der Höhe des äußeren Muttermundes treffen Plattenepithel und Zylinderepithel aufeinander. Die Grenze zwischen den beiden Epithelformen verschieben sich während den einzelnen Lebensphasen. Während der Geschlechtsreife verlagert sich die Grenze zwischen nicht verhornendem Plattenepithel und Zylinderepithel nach außen und ist bei der Speculumuntersuchung gut sichtbar. Ähnlich wie das Vaginalepithel ist das prismatische schleimbildende Drüsenepithel in seiner Funktion abhängig von Sexualsteroiden. Unter dem Einfluss von Östrogenen wird reichlich glasklarer, wasserhaltiger, gut spinnbarer fadenziehender Schleim abgesondert. Gleichzeitig öffnet sich das Lumen des Zervikalkanals deutlich.

Da der Zervixschleim reichlich NaCl enthält, kommt es nach Eintrocknen des Schleims zur Kristallisation (Farnkrautphänomen). Unmittelbar nach der Ovulation wird unter dem Einfluss von Progesteron die sekretorische Leistung des Zervixepithels unterdrückt. Der Zervixschleim wird spärlich, viskös und trüb, der Zervikalkanal

fest verschlossen. Der Übergang des Zervikalkanals zum Cavum uteri wird als innerer Muttermund bezeichnet, darüber beginnt das untere Uterinsegment, das in funktioneller und anatomischer Hinsicht eine Zwischenstellung zwischen Zervix und Corpus uteri einnimmt.

Im Gegensatz zur Zervix besteht die Wandung des **Corpus uteri** fast ausschließlich aus glatter Muskulatur. Die Muskelfaserstränge sind spiralförmig angeordnet und erlauben daher während der Schwangerschaft eine rasche Größenzunahme. Ferner ermöglicht diese Anordnung der glatten Muskelfasern, während der Menstruation und der Geburt eine rhythmisch koordinierte Kontraktilität. Die Neigung des Corpus uteri gegenüber der Zervix nach vorn wird als Anteflexio bezeichnet. Das Cavum uteri ist von einer Schleimhaut, dem Endometrium, ausgekleidet und stellt einen schmalen Spalt mit nur geringem Fassungsvermögen von etwa 50–100 µl dar. Ähnlich wie das Vaginalepithel und die Zervixdrüsen wird die Proliferation und Differenzierung des Endometriums von Sexualsteroiden gesteuert. Das Endometrium lässt sich in eine Pars basalis, die an das Myometrium angrenzt, und eine Pars functionalis unterteilen.

Die Functionalis stellt eine drüsenreiche Schleimhaut dar, die mit einschichtigem Zylinderepithel bedeckt ist und von Stromagewebe durchzogen wird. Unter dem Einfluss von Östrogenen kommt es zur Proliferation des Drüsenepithels durch mitotische Teilung. Östrogene bewirken an den Stromazellen eine Freisetzung von Wachstumsfaktoren, die über parakrine Mechanismen das Wachstum des Epithels aktivieren. Durch Progesteron wird das proliferierte Endometrium sekretorisch umgewandelt. Es bilden sich zunehmend Drüsenlumina, die mit Sekret gefüllt sind. Etwa am 22.–24. Zyklustag erreicht die sekretorische Aktivität ihr Maximum, das Endometrium ist dann für die Implantation der Blastozyste optimal vorbereitet. Ab dem 26. Zyklustag beobachtet man eine Infiltration von Leukozyten in das Stroma, es kommt zur Cytolyse und zur Abstoßung der Functionalis und damit zur Menstruation (Abb. 1.11).

Die **Tubae uterinae** entwickeln sich aus dem Müller'schen Gangsystem und verbinden das Cavum uteri mit der freien Bauchhöhle. Die Tuben sind etwa 12 cm lang und werden in 3 Abschnit-

te untergliedert. Der die Uteruswandung durchziehende Abschnitt wird als Pars intramuralis oder interstitialis bezeichnet. Wegen seiner relativen Enge wird der anschließende Teil die Pars isthmica genannt. Weiter abdominalwärts erweitert sich das Tubenlumen zur Pars ampullaris. Der distale Anteil der Tube wird durch den Fimbrientrichter gebildet. Die Tube ist mit Peritoneum bedeckt und besitzt eine äußere Längs- und eine innere Ringmuskulatur, die ihr eine ausgeprägte Mobilität verleihen. Die Tubenschleimhaut (Endosalpinx) besteht aus zylindrischem Epithel, das zum großen Teil mit Flimmerhärchen ausgestattet ist, zum Teil Sekret absondern kann. Das dort gebildete Sekret fließt in Richtung des Fimbrientrichters. Der Schlag der Flimmerhaare hingegen ist uteruswärts gerichtet (Abb. 1.12 und 1.13).

Sekretstrom und Aktivität der Flimmerepithelien, sowie die Kontraktilität der glatten Tubenmuskulatur sind für die Eiaufnahme, die Frühentwicklung und den Transport der Eizelle von entscheidender Bedeutung. Die Funktion der sezernierenden Epithelzellen wird durch Östrogene stimuliert, durch Progesteron inhibiert.

Der Fimbrientrichter ist weitgehend frei beweglich und kann alle Regionen der Ovaroberfläche für die Aufnahme der bei der Ovulation freigesetzten Eizelle abgreifen (Eiauffangmechanismus).

Das unmittelbar hinter dem Tubenabgang aus dem Uterus austretende Ligamentum ovarii proprium stellt eine bindegewebige Verbindung zwischen Uterus und Ovar dar. Die **Ovarien** liegen an der seitlichen Beckenwand und werden durch die Gefäße des Ligamentum suspensorium ovarii, die in den Hilus ovarii einmünden, versorgt. Etwa 2/3 der Ovarialoberfläche ragen frei in das Abdomen. Die Oberfläche des Ovars ist von einem kubisch bis zylindrischen Epithel, dem Keimepithel bedeckt. Darunter liegt die Tunica albuginea, darunter die Rindenschicht des Ovars, in der Follikel aller Reifegrade anzutreffen sind (Abb. 1.14). Beim Eintritt in die Pubertät lassen sich in den Ovarien ca. 400 000–500 000 Primordialfollikel nachweisen. Morphologisch sind Primordialfollikel gekennzeichnet durch die Eizelle, die von einer einfachen Granulosazellschicht umgeben ist und

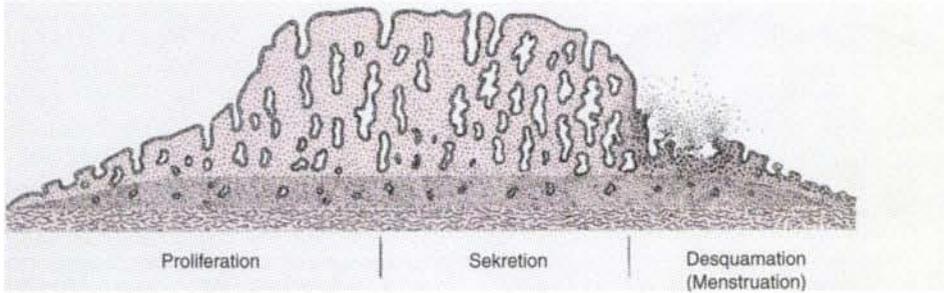


Abb. 1.11: Zyklische Veränderungen des Endometriums.

durch eine Basalmembran vom Stroma ovarii abgegrenzt wird. Sekundärfollikel zeichnen sich durch zwei oder mehrere Lagen von Granulosazellen aus. An die Basalmembran angrenzend finden sich Thekazellen, die sich in eine innere und eine äußere Zone untergliedern lassen. Während sich die Theka folliculi durch Gefäßreichtum auszeichnet, haben Granulosazellen keine Beziehung zum Gefäßsystem. Im Verlaufe der weiteren Follikelreifung entwickelt sich im Normalzyklus aus einer Kohorte mehrerer Sekundärfollikel ein dominanter Follikel zum Tertiär- und schließlich zum Graaf'schen Follikel. Der Graaf'sche Follikel ist der jeweils im Zyklus zur Ovulation ausgewählte, der bei voller Reife einen Durchmesser von 20–22 mm aufweist. Er ist ausgekleidet von gefäßlosen Granulosazellen, die in 12–20 Zellreihen vorliegen und im Cumulus oophorus die Eizelle tragen. Durch die Membrana granulosa abgegrenzt, umgeben gefäßreiche Thekazellen die Follikelwandung. Die Flüssigkeit des Follikels wird als Liquor folliculi bezeichnet.

Nach der Ovulation entsteht aus dem rupturierten Follikel durch Luteinisierung das Corpus lu-

teum. Morphologisch erkennt man eine Faltung der Follikelwandung sowie eine ausgeprägte Vaskularisierung. Dadurch gewinnen die zuvor gefäßlosen Granulosazellen Anschluss an das Gefäßsystem. Darüber hinaus kommt es zu einer raschen Vermehrung und Vergrößerung der Granulosazellen. Die Verbindung mit dem Gefäßsystem ist essenziell für die endokrine Funktion des Corpus luteum, das für seine zunehmende Progesteronsynthese auf das Angebot entsprechender Vorstufen wie dem Cholesterin angewiesen ist. Im Corpus luteum lassen sich Granulosaluteinzellen (große Luteinzellen) und Theka-Luteinzellen (kleine Lutealzellen) unterscheiden. Bleibt die Befruchtung aus, so verliert das Corpus luteum menstruationis nach etwa 10 Tagen seine funktionelle Aktivität und geht durch Luteolyse zugrunde. Die zurückbleibenden bindegewebigen Strukturen lassen sich später als Corpus albicans identifizieren. Bei Eintritt einer Schwangerschaft wandelt sich das Corpus luteum menstruationis durch den Einfluss von

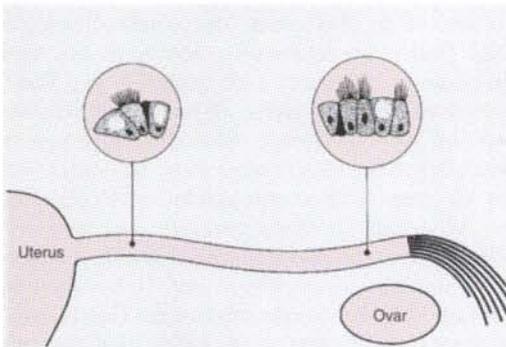
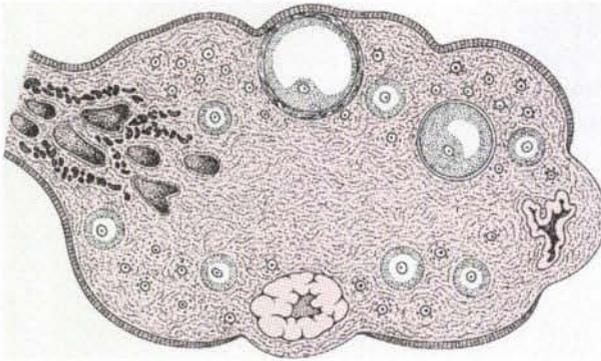


Abb. 1.12: Aufbau der Endosalpinx in den verschiedenen Abschnitten der Tube.



Abb. 1.13: Histologischer Querschnitt durch die Pars ampullaris der Tuba uterina.



**Abb. 1.14:** Schematische Darstellung der Morphologie des Ovars. Außen: Deckepithel mit darunter liegender Tunica albuginea. Innen: Rindenparenchym mit Follikeln unterschiedlicher Entwicklungsstufen. Corpus luteum (bei 7h) und Corpus albicans (bei 4h). Zentral gelegene Markzone. Im Hilusbereich befinden sich polygonale Hiluszellen.

hCG in ein Corpus luteum graviditatis um. Morphologisch beobachtet man eine Zunahme der Zellzahl und eine ausgeprägte Vaskularisierung. Meist nimmt das Corpus luteum graviditatis eine zystische Struktur an. Es produziert in steigenden Mengen Östrogene und Progesteron, die für die Frühentwicklung der Gravidität essenziell sind. Die Lebensdauer des Corpus luteum graviditatis beträgt 8–10 Wochen. Danach wird die weitere Produktion der Sexualhormone von der Placenta bzw. der fetoplazentaren Einheit übernommen.

Die Blutversorgung der weiblichen Geschlechtsorgane erfolgt im Wesentlichen durch die Arteriae uterinae und die Arteriae ovaricae. Die Arteria uterina ent-

springt aus der Arteria iliaca interna und zieht durch das parazervikale Gewebe zum kaudalen Anteil des Uterus. Sie teilt sich dort in einen aufsteigenden und einen absteigenden Ast. Die Arteria ovarica entspringt direkt aus der Aorta. Sie verläuft im Ligamentum suspensorium ovarii zum Hilus des Ovars und anastomosiert dort mit dem aufsteigenden Ast der Arteria uterina, dem Ramus ovaricus.

Vulva und unteres Scheidendrittel werden sensorisch durch den Nervus pudendus versorgt. Die vom Ganglion mesentericum inferior ausgehenden sympathischen Nervenfasern ziehen zum Uterus, den Ovarien und dem oberen Drittel der Scheide. Die parasympathischen Nervenfasern für das innere Genitale entspringen den sacralen Nerven S 2–4, dem Nervus pelvicus.

## 1.4 Physiologie der Ovarialfunktion

*M. Breckwoldt, C. Keck*

An der Steuerung der physiologischen Ovarialfunktion sind das zentrale Nervensystem, der Hypothalamus, der Hypophysenvorderlappen und das Ovar selbst beteiligt. Die einzelnen Organe stehen miteinander durch humorale Faktoren in dynamischer Wechselbeziehung. Im Nucleus arcuatus des medio-basalen Hypothalamus finden sich als neuroendokrine Elemente spezifische Nervenzellen, die in der Lage sind, das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) zu produzieren, zu sezernieren und an das hypophysäre Pfortadersystem abzugeben. GnRH ist ein Decapeptid, das sich aus 10 Aminosäuren zusammensetzt und durch Abspaltung aus einer höhermolekularen Vorstufe entsteht (Abb. 1.15). Die Freigabe von GnRH in das hypophysäre

Pfortadersystem erfolgt durch einen noch unbekanntem Zeitgeber, im Sinne einer pulsatilen Sekretion. Der Rhythmus der GnRH-Sekretion wird durch Sexualsteroiden, wie Östradiol und Progesteron moduliert und erfolgt in der Follikelreifungsphase in etwa 90-minütigen Abständen. In der Lutealphase wird die Pulsfrequenz deutlich verlangsamt (Abb. 1.16). Das GnRH bindet an spezifische membranständige Rezeptoren der Adenohypophyse und induziert dort über verschiedene second-messenger-Systeme die Freisetzung und die Neusynthese der Gonadotropine FSH und LH. An der Regulation der GnRH-produzierenden Neurone sind neben den Sexualsteroiden auch Katecholamine sowie Neuropeptide und endogene Opiate beteiligt (Abb. 1.17).

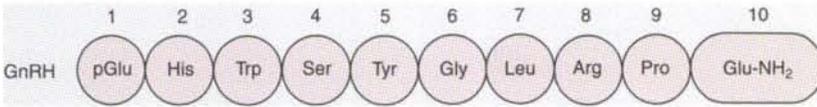


Abb. 1.15: Aminosäuresequenz von GnRH.

Die Ausschüttung der Gonadotropine aus dem Hypophysenvorderlappen erfolgt in strenger Abhängigkeit vom GnRH-Stimulus. Die aus der Hypophyse abgegebenen Gonadotropine FSH und LH binden an entsprechende membranständige Rezeptoren des Ovars und bewirken dort Follikelreifung, Ovulation und Corpus luteum Bildung. Der ovarielle Zyklus beginnt mit der Rekrutierung einer Kohorte von Follikeln. Dieser Rekrutierungsprozess wird teilweise von intraovariellen Faktoren gesteuert. Aus der rekrutierten Kohorte wird durch die Wirkung von FSH ein Follikel als dominanter Follikel selektioniert, der zum Graaf'schen Follikel heranreift, während die übrigen Begleitfollikel durch Atresie zugrunde gehen.

An der Selektion des dominanten Follikels sind neben FSH und Sexualsteroiden eine Reihe, zum Teil noch unbekannte para- und autokrine Faktoren beteiligt. Etwa am 8. Zyklustag ist der Selektionsprozess abgeschlossen, der dominante Follikel stellt nun die entscheidende Östrogenquelle dar. Ausdruck der endokrinen Aktivität des dominanten Follikels sind die bis zur Zyklusmitte kontinuierlich ansteigenden peripheren Östradiolspiegel, die kurz vor der Ovulation ihren Maximalwert erreichen und dann über einen positiven Rückkoppelungsmechanismus die charakteristische mittzyklische Ausschüttung von LH und FSH aus der Hypophyse bewirken (Abb. 1.18). An der zunehmenden Östrogense-

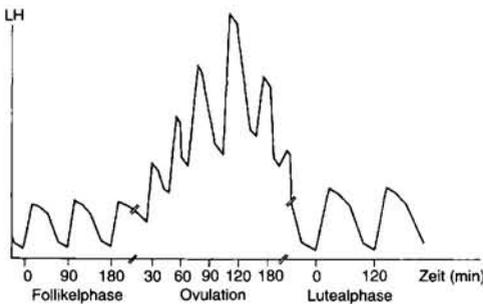


Abb. 1.16: Pulsatile LH-Sekretion. Unterschiedliche Amplitude und Frequenz der LH-Pulse in den verschiedenen Zyklusphasen.

ekretion des reifenden Follikels sind einerseits die *Theka-Interna-Zellen*, die den Follikel umgeben, und die stark proliferierten *Granulosazellen*, die den Follikel auskleiden, beteiligt. Die Theka-Interna Zellen bilden unter dem Einfluss von LH aus entsprechenden Vorstufen C<sub>19</sub>-Steroide, wie Androstendion und Testosteron. Diese Androgene werden in den Granulosazellen unter dem Einfluss von FSH zu Östrogenen aromatisiert (Abb. 1.19). Das in der Follikelflüssigkeit in hoher Konzentration vorhandene Östradiol wirkt über auto- und parakrine Mechanismen als mitogener Faktor auf die Granulosazellen und fördert synergistisch mit FSH deren Proliferation.

Die verstärkte mittzyklische Ausschüttung von LH und FSH ist die Voraussetzung für die Ovulation. Durch einen präovulatorischen Progesteronanstieg in der Follikelflüssigkeit werden

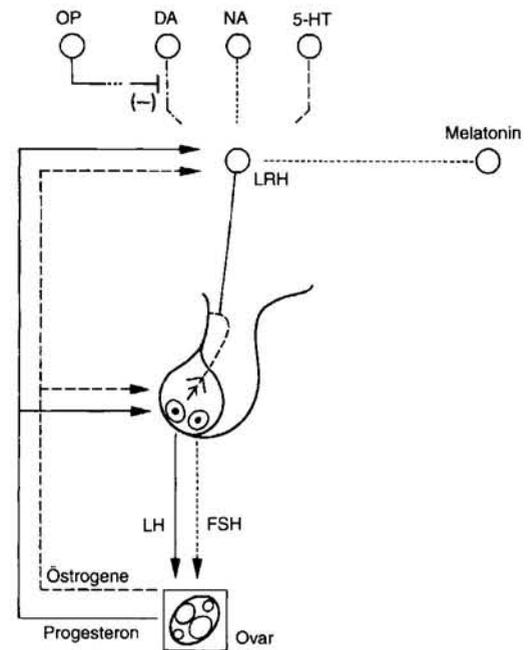


Abb. 1.17: Regulation der GnRH-produzierenden (LRH-produzierenden) Neurone. OP: endogene Opiate; DA: Dopamin; NA: Noradrenalin; 5-HT: Serotonin.

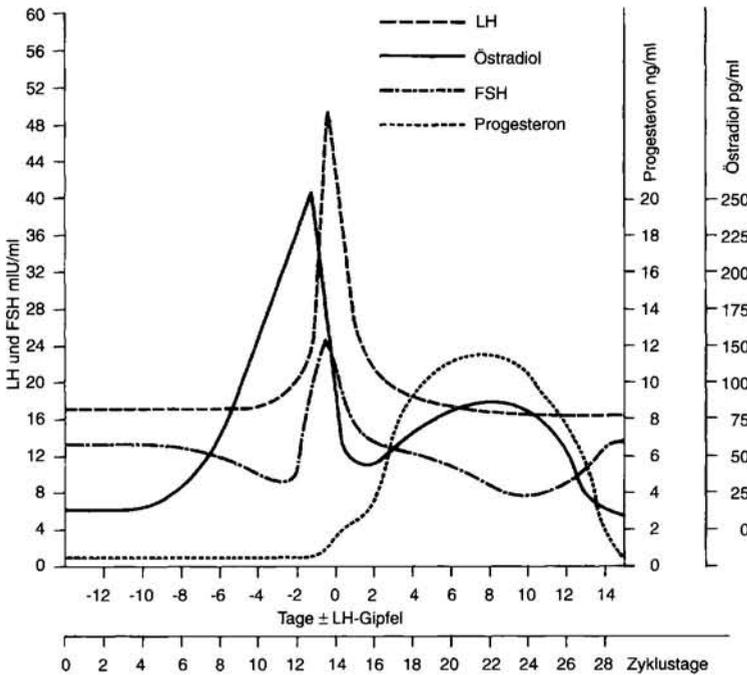


Abb. 1.18: Serumkonzentrationen von Gonadotropinen und Ovarialhormonen während des menstruellen Zyklus.

proteolytische Enzyme induziert. Kollagenase und Plasmin bewirken einen enzymatischen Abbau der Follikelwandung. Prostaglandine und intrafollikuläres Oxytocin scheinen an der Ausstoßung der reifen Eizelle aus dem rupturierten Follikel beteiligt zu sein.

Die Eizelle wird vom Fimbrientrichter der Tube aufgenommen und ist zu diesem Zeitpunkt noch von zahlreichen Granulosazellen des Cumulus oophorus umgeben. Nach der Ovulation entsteht das Corpus luteum. Es enthält luteinisierte Theka- und Granulosazellen. Durch aktive Gefäß-

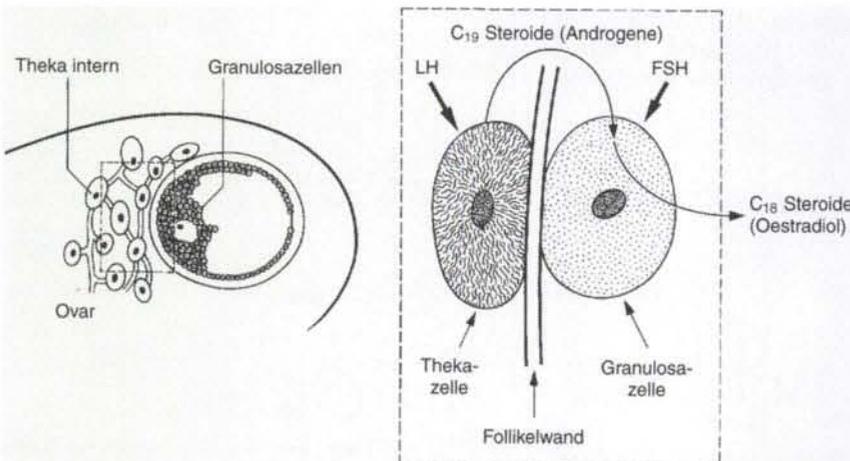


Abb. 1.19: Endokrine und parakrine Regulation der Granulosa- und Theka-Interna-Zellen.

einsprossung erhalten die luteinisierten Granulosazellen Anschluss an das Gefäßsystem. Durch den mittzyklischen FSH-Gipfel wird vermutlich die Synthese von LH-Rezeptoren auf den Membranen der luteinisierten Granulosazellen induziert. Damit wird das Corpus luteum sensitiv gegenüber LH bzw. hCG. Etwa am 7.–8. Tag nach der Ovulation erreicht das Corpus luteum seine maximale endokrine Aktivität und produziert etwa 25 mg Progesteron pro 24 Stunden. Die Lebensdauer des Corpus luteum beträgt 12–14 Tage. Nach dieser Zeit kommt es zur Luteolyse, also zur Rückbildung des Gelbkörpers, falls keine Schwangerschaft eingetreten ist. Mit der Regression des Corpus luteum beginnt der nächste Zyklus wiederum mit der Rekrutierung einer neuen **Follikelkohorte**.

Die aus dem Ovar während der Follikelreifung und der Corpus-luteum-Phase freigesetzten Sexualsteroiden Östradiol und Progesteron wirken an ihren spezifischen Erfolgsorganen, wie dem Endometrium, der Cervix uteri, dem Vaginalepithel, der Brustdrüse, dem Hypothalamus und dem Hypophysenvorderlappen. Am Endometrium führen Östrogene durch Bindung an intrazelluläre Rezeptoren zu einer eindrucksvollen Proliferation. Dabei nimmt die Dicke des Endometriums zu und beträgt etwa 10–15 mm zur Zeit der Ovulation. Gleichzeitig induziert Östradiol auch die Synthese von Progesteron-Rezeptoren. Damit wird das Gewebe empfindlich für Progesteron. Nach der Corpus luteum Bildung kommt es durch die Progesteronwirkung zu einer sekretorischen Umwandlung des Endometriums. Damit werden die Voraussetzungen für die Implantation einer Blastozyste geschaffen. Progesteron hemmt seinerseits die Synthese von Östradiolrezeptoren und stellt somit ein natürliches Anti-Östrogen dar. Bleibt die Schwangerschaft aus, bildet sich das Corpus luteum zurück, die peripheren Östradiol- und Progesteronspiegel sinken ab. Dadurch kommt es zu einer ausgeprägten morphologischen und vaskulären Veränderung im Endometrium mit Gefäßspasmen und ischämischen Nekrosen. Es kommt zur Abstoßung des sekretorisch umgewandelten Endometriums, zur Menstruation. Durch Aktivierung von Cyclooxygenasen und Phospholipasen wird die Prostaglandin-Synthese verstärkt. Das Ausmaß bzw. das Verhältnis von Prostaglandin F<sub>2α</sub> zu Prostacyclin wird durch Östradiol und

Progesteron reguliert. Prostaglandin F<sub>2α</sub> führt zur Kontraktion des Myometriums, Prostacyclin wirkt hingegen relaxierend. Darüber hinaus ist Prostacyclin ein wirksamer Vasodilatator und hemmt die Thrombozytenaggregation. Aufgrund der erhöhten Prostacyclinkonzentration ist das Menstrualblut nicht gerinnbar. Gleichzeitig ist die fibrinolytische Aktivität durch vermehrte Plasminfreisetzung gesteigert.

Während des Menstruationszyklus kommt es zu deutlichen morphologischen und funktionellen Veränderungen an der Cervix uteri. Unter dem Einfluss von Östrogenen sezernieren die Zervixdrüsen zunehmend Sekret, das zur Zyklusmitte verstärkt NaCl und Wasser einlagert. Damit nimmt die Viskosität des Zervixschleims ab, die Spinnbarkeit nimmt zu, das Farnkrautphänomen wird positiv. Gleichzeitig öffnet sich der Zervikalkanal. Unmittelbar nach der Ovulation kommt es durch die Progesteronwirkung zu einer raschen Abnahme der zervikalen Sekretion. Das Zervixsekret wird zäh und viskös. Der Muttermund schließt sich.

Auf hypothalamischer Ebene wirken die Sexualsteroiden modulierend auf den Pulsgenerator. Während der frühen Follikelreifungsphase erfolgt die pulsatile Freisetzung von LH und FSH in etwa 90-minütigen Abständen. In der präovulatorischen Phase betragen die Abstände zwischen den einzelnen Sekretionsepisoden etwa 60 Minuten. In der Lutealphase kommt es unter dem Einfluss von Progesteron zu einer deutlichen Verlangsamung der Pulsfrequenz. FSH und LH werden in 3–4-stündigen Abständen aus dem Hypophysenvorderlappen abgegeben (Abb. 1.16). Aus dieser Betrachtung wird deutlich, dass das Ovar durch seine endokrinen Kommunikationssignale wie Östradiol und Progesteron seine eigene Physiologie weitgehend selber reguliert. Voraussetzung ist jedoch ein intaktes Hypothalamus-Hypophysen-System, das auf die ovariellen Signale adäquat reagieren kann.

## 1.5 Pathophysiologie der Ovarialfunktion

M. Breckwoldt, C. Keck

Störungen der Ovarialfunktion lassen sich anhand ihrer klinischen Symptomatologie beschreiben und diagnostizieren (Abb. 1.20). Meist werden sie als Regeltemporstörungen wie Poly-, Oligo- oder Amenorrhö auffällig. Von Hypermenorrhö spricht man bei verstärkter Menstruation mit Abgang von Blutkoageln. Die schmerzhafte Regelblutung wird als Dysmenorrhö bezeichnet, die nach ihrem zeitlichen Auftreten als primäre oder sekundäre Dysmenorrhö untergliedert wird. Die reine symptomatische Beschreibung von Zyklusstörungen vernachlässigt die zugrunde liegende Pathophysiologie.

### 1.5.1 Hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz (WHO I)

Leitsymptom der hypogonadotropen oder hypothalamischen Ovarialinsuffizienz ist die primäre oder sekundäre Amenorrhö als Folge einer herabgesetzten oder fehlenden hypophysären Gonadotropinfreisetzung. Ursächlich liegt dieser Störung eine unzureichende oder fehlende hypo-

thalamische GnRH-Sekretion zugrunde. Durch fehlende Gonadotropinstimulation bleibt eine ovarielle Östrogensekretion vollständig aus, das Endometrium wird nicht zur Proliferation angeregt und bleibt atrophisch. Die peripheren FSH-, LH- und Östradiolspiegel sind erniedrigt.

Zur Gruppe der hypogonadotropen Ovarialinsuffizienz gehören die **Pubertas tarda**, die **idiopathische Entwicklungsverzögerung** und das **Kallmann-Syndrom**, das durch die Symptomatologie von angeborener Anosmie und allgemeinem Infantilismus gekennzeichnet ist (Abb. 1.21). Darüber hinaus kann es bei **chronifizierter Anorexia nervosa** oder lang persistierender **Psychose** zur sekundären Amenorrhö kommen.

Die chronifizierte Anorexia nervosa oder psychogene Magersucht geht stets mit einer hypothalamischen Ovarialinsuffizienz einher. Der Schweregrad der ovariellen Funktionsstörung ist abhängig von der Dauer und dem Ausmaß der Gewichtsreduktion (Abb. 1.5).

Psychogene Einflüsse auf die GnRH-Freisetzung werden durch Katecholamine und endogene

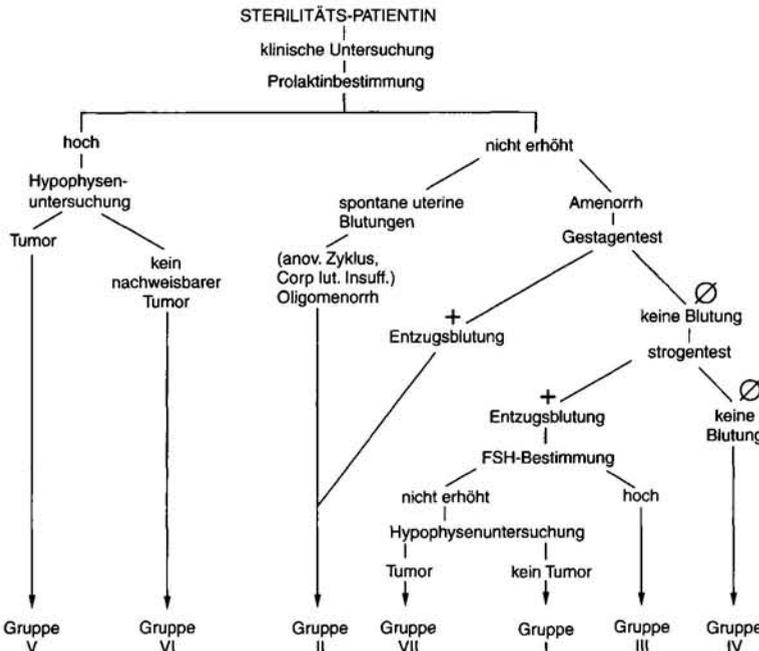


Abb. 1.20: WHO-Klassifikation der Ovarialinsuffizienz.

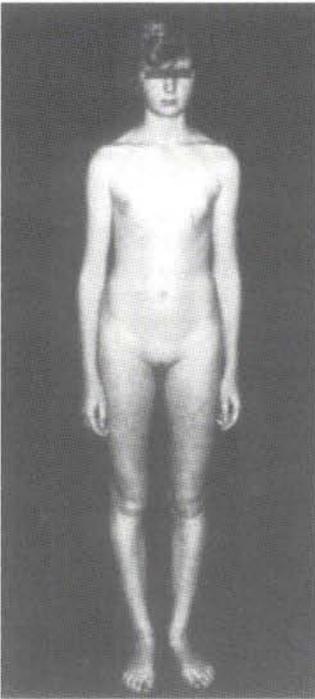


Abb. 1.21: Patientin mit Kallmann-Syndrom.

Opiate vermittelt. Die Bedeutung des Körperfetts für die Regulierung der Ovarialfunktion ist unbestritten. Eine Reduktion des Körperfetts unter 10% des Körpergewichts geht stets mit einer Störung der Ovarialfunktion einher. So findet man auch bei extremen Leistungssportlerinnen, Balletttänzerinnen oder Bodybuilderinnen häufig eine Störung der Ovarialfunktion, die sich als sekundäre Amenorrhö äußert.

Zur Gruppe der hypogonadotropen Formen der Ovarialfunktion zählt auch das **Sheehan-Syndrom**. Dabei handelt es sich um eine hypophysäre Funktionsstörung aufgrund einer ischämischen Nekrose des Hypophysenvorderlappens im Zusammenhang mit schweren postpartalen Blutverlusten. Diese Komplikation wird heute dank der verbesserten Geburtshilfe kaum noch beobachtet.

## 1.5.2 Normogonadotrope Ovarialinsuffizienz (WHO II)

Die meisten ovariellen Funktionsstörungen gehen mit normalen Gonadotropin- und Östrogenspiegeln einher. Störungen wie Corpus luteum Insuffizienz, anovulatorische Zyklen, Oligomenorrhö und normogonadotrope Amenorrhö lassen sich hier einordnen. Gemeinsames Merkmal dieser Ovarialinsuffizienzen ist eine endogene Östrogenproduktion, die ausreicht, das Endometrium zur Proliferation anzuregen. Eine exogene Gestagenzufuhr wird in jedem Fall mit einer Gestagenentzugsblutung beantwortet (positiver Gestagentest).

zienz, anovulatorische Zyklen, Oligomenorrhö und normogonadotrope Amenorrhö lassen sich hier einordnen. Gemeinsames Merkmal dieser Ovarialinsuffizienzen ist eine endogene Östrogenproduktion, die ausreicht, das Endometrium zur Proliferation anzuregen. Eine exogene Gestagenzufuhr wird in jedem Fall mit einer Gestagenentzugsblutung beantwortet (positiver Gestagentest).

### 1.5.2.1 Corpus-luteum-Insuffizienz (WHO IIa)

Der Corpus luteum Insuffizienz liegt primär eine Störung der Follikelreifung zugrunde. Die Corpus luteum Phase kann verkürzt sein, bei noch ausreichender Progesteronsekretion. In den meisten Fällen ist jedoch die Progesteronsekretion des Corpus luteum unzureichend, die Lutealphase verkürzt. Klinisch auffällig wird die Corpus luteum Insuffizienz durch Infertilität bzw. Sterilität.

Zyklen mit insuffizienter Lutealphase finden sich auch gehäuft im Präklimakterium und gehen oft mit mastopathischen Beschwerden im Sinne eines prämenstruellen Syndroms einher. Beim prämenstruellen Syndrom handelt es sich um zyklusabhängige somatische und psychische Störungen mit Neigung zur depressiven Verstimmung und verstärkter Ödembildung. Unmittelbar nach Eintreten der Menstruation verlieren sich diese Beschwerden.

### 1.5.2.2 Anovulatorischer Zyklus

Beim anovulatorischen Zyklus kommt es zur Follikelreifung und zur Selektion eines dominanten Follikels, der durch Atresie zugrunde geht. Die Ovulation und damit die Bildung eines Corpus luteum bleibt aus. Bei der auftretenden Menstruation handelt es sich um eine Östrogenentzugsblutung, aus einem nicht transformierten Endometrium.

Eine sekundäre Amenorrhö mit normalen Gonadotropinen und normalen Östrogenspiegeln wird häufig während der Adoleszenz in Verbindung mit einer vorübergehenden Reduktion des Körpergewichts (weight loss amenorrhoea) beobachtet. Nach Normalisierung des Körpergewichts stellt sich im Allgemeinen der normale Zyklus wieder ein. Psychogene Faktoren spielen bei dieser Form der Ovarialinsuffizienz eine wesentliche Rolle. Pathophysiologisch liegt dieser

Störung eine unzureichende oder desynchronisierte GnRH-Sekretion zugrunde. Für die prognostische Beurteilung dieser Störung kann ein GnRH-Test hilfreich sein. Je höher die hypophysäre LH-Ausschüttung nach exogener GnRH-Gabe, desto günstiger ist die Prognose hinsichtlich einer Spontanremission.

### 1.5.3 Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz

Eine gesteigerte Androgensekretion ovariellen oder adrenalen Ursprungs führt zu ovariellen Funktionsstörungen, die sich klinisch je nach Schweregrad als Oligomenorrhö oder Amenorrhö manifestieren und mit Virilisierungssymptomen, wie Akne, Hirsutismus oder Alopezie einhergehen können. Hierher gehören das **Syndrom der polyzystischen Ovarien** (PCO-Syndrom) und die **Hyperthecosis ovarii**. Das ursprünglich von Stein und Leventhal (1935) beschriebene PCO-Syndrom beinhaltet die Symptome Amenorrhö, Infertilität, Adipositas und Hirsutismus bei vergrößerten polyzystischen Ovarien. Morphologisch findet man im Ovar multiple zystische Follikelstrukturen, eine Verdickung der Tunica albuginea sowie eine Hyperplasie der Theka interna. Im Allgemeinen geht diese persistierende polyfollikuläre Reaktion mit einer LH-abhängigen erhöhten ovariellen Androgensekretion einher (Abb. 1.22). Die Follikel befinden sich entweder in der Entwicklung oder in zunehmender Atresie, ohne dass es zur Selektion eines dominanten Follikels kommt. Charakteristisch ist daher die Anovulation und das Fehlen von Corpus luteum Strukturen. Unter dem Einfluss der chronisch azyklischen LH-Stimulation entwickelt sich eine Thekazell-Hyperplasie. Die in den Thekazellen gebildeten C<sub>19</sub>-Steroide werden durch die Granulosazellen unzureichend aromatisiert. Daher kommt es im peripheren Blut zu einer Hyperandrogenämie. Die eingeschränkte Aromatisierungskapazität der Granulosazellen beruht auf einer unzureichenden Stimulation durch FSH. Der FSH-LH-Quotient ist stark erniedrigt, die erhöhten LH-Plasmakonzentrationen kommen durch eine gesteigerte pulsatile Freisetzung zustande, wobei sowohl die Amplitude der Sekretionsepisoden als auch deren Frequenz erhöht sein können.

Die von den Thekazellen vermehrt gebildeten C<sub>19</sub>-Steroide werden in peripheren Geweben wie

der Haut und dem Fettgewebe zum großen Teil zu Östron aromatisiert. Dadurch kommt es zu einer chronischen Erhöhung der peripheren Östronspiegel, die wiederum die verstärkte hypophysäre Freisetzung von LH begünstigen. Neben ihrer Fähigkeit, C<sub>19</sub>-Steroide FSH abhängig zu aromatisieren, sezernieren die Granulosazellen Inhibin, ein Proteohormon, das selektiv die FSH-Ausschüttung aus der Hypophyse hemmt (Abb. 1.23). Die Inhibinfreisetzung wird durch Androgenstimulation verstärkt. Damit schließt sich der Circulus vitiosus. Es ist noch immer ungeklärt, ob es sich beim PCO-Syndrom ursächlich um eine hypothalamische Dysregulation oder um eine primäre Störung der Steroidbiosynthese in den Ovarien handelt.

Abzugrenzen vom PCO ist die **Hyperthecosis ovarii**. Hierbei finden sich multiple Inseln hyperplastischer luteinierter Thekazellen, die über das gesamte Stroma verteilt sind. Dieser Störung liegt vermutlich ein angeborener Enzymdefekt zugrunde. Klinisch werden diese Patientinnen dadurch auffällig, dass die Virilisierungssymptome wie Akne, Hirsutismus und Klitoris hypertrophie besonders stark ausgeprägt sind (Abb. 1.24 und 1.25). Im Gegensatz zum PCO-Syndrom sind die FSH- und LH-Spiegel deutlich erniedrigt. Die peripheren Testosteronspiegel im Blut können das 8- bis 10-fache des Normalwertes betragen. Bei der Hyperthecosis ovarii scheint es sich um eine Erkrankung zu handeln, die autosomal dominant vererbt wird und als eine besondere Form der Gonadendysgenese – vergleichbar einem androgenbildenden Ovarialtumor – betrachtet werden muss.

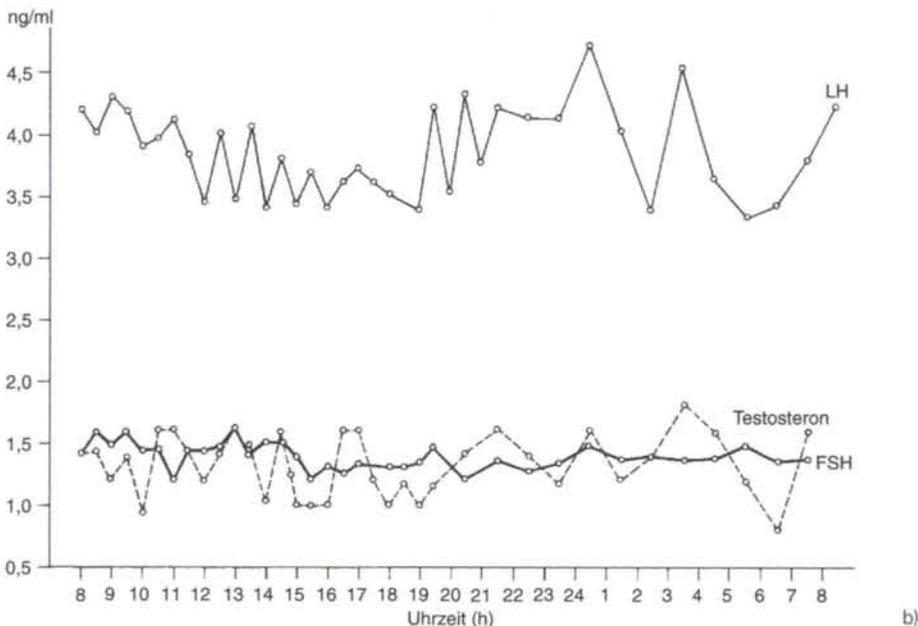
Androgenbildende Ovarialtumoren wie **Leydig-Zell-Tumoren** oder **Hiluszelltumoren** führen aufgrund ihrer ausgeprägten Androgensekretion zur Hyperandrogenämie. Die stark erhöhten Testosteronspiegel bewirken über negative Rückkoppelungsmechanismen eine Suppression der Gonadotropinausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen. Klinisches Leitsymptom ist die Amenorrhö, einhergehend mit ausgeprägter Virilisierungssymptomatik. Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienzen adrenalen Ursprungs finden sich im Zusammenhang mit angeborenen Störungen der Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde. Das bekannteste Beispiel ist das **adrenogenitale Syndrom** (AGS), bei dem es durch unterschiedliche Enzymdefekte zum Hy-

pocortisolismus bei gleichzeitiger Hyperandrogenämie kommt. Unter den 10 bisher beschriebenen angeborenen Enzymdefekten in der Steroid-

biosynthese stellt der 21-Hydroxylase-Defekt mit 95% die zahlenmäßig häufigste Form dar. Es handelt sich um ein autosomal rezessives Erbleiden. Das Gen für die 21-Hydroxylase ist auf Chromosom 6 lokalisiert und eng mit den HLA Genen korreliert. Die Folge der erniedrigten Cortisolbildung ist eine mangelhafte, negative Rückkoppelung mit verstärkter CRF-ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse, die in ihrer Konsequenz zu einer Nebennierenrindenhypertrophie führt. Als Folge des Enzymmangels kommt es in der Nebennierenrinde zu einer verstärkten Bildung von Androgenen. Dies führt bei den Patientinnen zu Virilisierungssymptomen unterschiedlichen Ausmaßes. Beim ausgeprägten 21-Hydroxylasemangel kann auch die Aldosteronbildung in der Nebennierenrinde hochgradig gestört sein, sodass es zum Salzverlustsyndrom kommt. Ein partieller 21-Hydroxylasemangel wird oft erst im Erwachsenenalter evident. In diesen Fällen spricht man auch vom „late-onset AGS“. Auch diese Spätmanifestation geht mit einer Hyperandrogenämie einher und kann zu entsprechenden Störungen der Ovarialfunktion führen.



a)



b)

Abb. 1.22: a Patientin mit PCO-Syndrom. b LH-, FSH- und Testosteron-Serumkonzentrationen der Patientin.

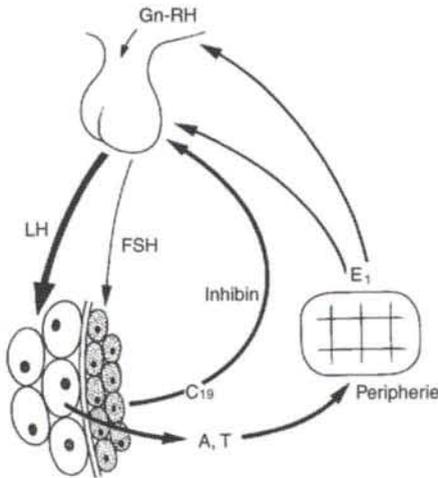


Abb. 1.23: Circulus vitiosus beim PCO-Syndrom.

Aufgrund des 21-Hydroxylasemangels kommt es nicht nur zum Anstieg der peripheren Androgenkonzentration, sondern auch der Progesteron- und 17- $\alpha$ -OH-Progesteronkonzentration. Daher kommt der Bestimmung von 17- $\alpha$ -OH-Progesteron im Serum eine entscheidende diagnostische Bedeutung bei der Abklärung und Therapie des AGS zu.

### 1.5.4 Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz (WHO III)

Hierbei handelt es sich um Patientinnen mit primärer oder sekundärer Amenorrhö aufgrund einer primären Ovarialinsuffizienz. Man findet deutlich erhöhte FSH-Konzentrationen im Plasma bei stark erniedrigten Östrogenwerten. Die häufigste Ursache für die primäre Ovarialinsuffizienz stellen genetische Faktoren dar. Diese Störungen werden meist klinisch durch die fehlende Pubertätsentwicklung auffällig.

### 1.5.5 Prämatüre Menopause

Von einer vorzeitigen Menopause spricht man, wenn es bei Patientinnen vor dem 35. Lebensjahr zur Entwicklung einer primären Ovarialinsuffizienz kommt. Die klinischen Symptome entsprechen der Symptomatologie des normalen Klimakteriums. Häufig sind jedoch die vegetativen Ausfallerscheinungen wie Hitzewallung und Schweißausbrüche besonders deutlich ausgeprägt.

Ursachen für die frühzeitige Menopause können Deletionen am terminalen Abschnitt des langen Arms des X-Chromosoms sein. Auch Punktmutationen am X-Chromosom kommen ursächlich für das Klimakterium praecox in Frage. Ebenso können Polysomien des X-Chromosoms



Abb. 1.24: Ausgeprägte Klitoris hypertrophie bei einer Patientin mit Hyperthecosis ovarii.



Abb. 1.25: Hirsutismus bei einer Patientin mit Hyperthecosis ovarii.

zu einem vorzeitigen Verlust der Ovarialfunktion führen. In seltenen Fällen können auch Autoimmunerkrankungen analog zum idiopathischen Morbus Addison eine vorzeitige Degeneration der steroidhormonbildenden Zellen des Ovars bewirken. Eine gehäufte Koinzidenz dieser Form der primären Ovarialinsuffizienz mit einem idiopathischen Morbus Addison wurde beschrieben. Darüber hinaus wurde mehrfach über das gleichzeitige Vorkommen von primärer Ovarialinsuffizienz und Hypothyreoidismus mit gegen Schilddrüsengewebe gerichteten Antikörpern in der Zirkulation berichtet.

Zu den exogenen Ursachen, die zu einer primären Ovarialinsuffizienz führen, gehören Zytostatika und ionisierende Strahlen. Aggressive Chemotherapie bei Leukämien oder malignen Erkrankungen des Lymphsystems können die Gonadenfunktion auch dann ungünstig beeinflussen, wenn diese Behandlung im Kindesalter vorgenommen wurde. So kann es nach erfolgreicher Chemotherapie beispielsweise eines Morbus Hodgkin in einem hohen Prozentsatz zum vorzeitigen Untergang der Ovarialfunktion kommen. Strahlentherapie und/oder Chemotherapie gehen mit einer deutlichen Abnahme der Follikelzahl und einer Hemmung des Follikelwachstums einher.

#### Anatomisch bedingte Amenorrhö (WHO IV)

Im Grunde genommen handelt es sich bei diesen Frauen nicht um Patientinnen mit einer Ovarialinsuffizienz, sondern um eine durch anatomische Anomalien bedingte Amenorrhö. Das bekannteste Beispiel ist das Rokitansky-Küster-Mayer-Syndrom, mit Vaginalaplasie, bei Uterus bicornis rudimentarius solidus. Die Tuben sind normal ausgebildet, ebenso die Ovarien. Auch die Funktion der Ovarien ist ungestört.

Nach forcierter Abrasio zur Behandlung einer Fehlgeburt kann es zum Verlust des Endometriums kommen mit der Folge einer uterinen Amenorrhö (Asherman-Syndrom).

#### 1.5.6 Hyperprolaktinämie (WHO V und VI)

Zu den hypophysären Proteohormonen, die einen Einfluss auf die Gonadenfunktion ausüben, gehört neben den Gonadotropinen FSH und LH das Prolaktin. Prolaktin weist strukturelle Verwandtschaften zum Wachstumshormon (GH)

auf. Biologisch bedeutsam ist das Prolaktin insbesondere für die Entwicklung und Funktion der Brustdrüse. Synthese und Ausschüttung von Prolaktin stehen unter inhibitorischer Kontrolle durch hypothalamisches Dopamin (Abb. 1.26). Östrogene und TRH steigern die Prolaktinfreisetzung. So kommt es im Verlaufe der Schwangerschaft durch die kontinuierlich ansteigenden Östrogenspiegel zu einer entsprechenden Zunahme der Plasmaprolaktinkonzentrationen. Die Hyperprolaktinämie während der Stillzeit geht mit einer ovariellen Funktionsruhe einher, die sich klinisch als Laktationsamenorrhö äußert. Durch die Hyperprolaktinämie kommt es zu einer Störung der pulsatilen GnRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus und damit zu einer Störung der hypophysären Gonadotropinausschüttung. Von der physiologischen Laktationshyperprolaktinämie sind pathologische Formen der vermehrten Prolaktinfreisetzung abzugrenzen. Hyperprolaktinämische Zustände können durch Prolaktin-produzierende hypophysäre Adenome verursacht werden. Diese so genannten Prolaktinome gehören zu den häufigsten hormonproduzierenden Hypophysentumoren beim Menschen. Tumoren mit einem Durchmesser bis zu 10 mm werden als Mikroprolaktinome bezeichnet. Bei Makroprolaktinomen kann es sich um sehr große, zum Teil invasive Tumoren handeln mit intra- oder suprazellulärer Ausbreitung. Hyperprolaktinämien können auch iatrogen

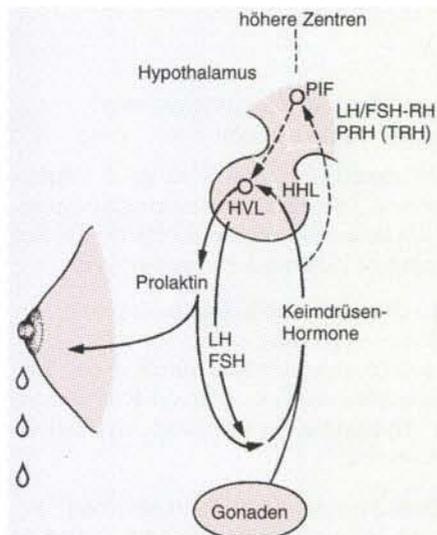


Abb. 1.26: Regulation der hypophysären Prolaktinsekretion.

induziert werden. Alle Pharmaka, die in den Dopaminstoffwechsel eingreifen, wie dopamin-speichernde Substanzen oder Dopamin-Antagonisten können eine verstärkte Prolaktinsekretion bewirken und konsekutiv zu einer ovariellen Funktionsstörung führen. Je höher der Prolaktinspiegel, desto ausgeprägter die Ovarialinsuffizienz. Übersteigen die Prolaktinspiegel 50 ng/ml Serum, kommt es regelmäßig zur Entwicklung einer hyperprolaktinämischen Amenorrhö, die mit einer Galaktorrhö vergesellschaftet sein kann. Eine isolierte Galaktorrhö hingegen ist nicht zwangsläufig Folge einer Hyperprolaktinämie, oft sind die Prolaktinspiegel normal. Da TRH die Ausschüttung von Prolaktin stimuliert, können auch Störungen der Schilddrüsenfunktion wie Hypothyreose und Hyperthyreose mit einer Hyperprolaktinämie vergesellschaftet sein. In etwa 15–20% aller Zyklusstörungen ist eine Hyperprolaktinämie ursächlich anzunehmen. Bei mäßiggradig erhöhten Prolaktinspiegeln werden Corpus luteum Insuffizienzen, anovulatorische Zyklen oder Oligomenorrhöen beobachtet. Bei deutlich erhöhter Prolaktinkonzentration im Serum kommt es zur Amenorrhö. Für die diagnostische Abklärung der Hyperprolaktinämie werden neben der Prolaktinbestimmung bildgebende Verfahren wie Computertomografie oder NMR ein-

gesetzt. Große Prolaktinome können zu neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Einengung des Gesichtsfeldes führen.

Da die Prolaktinsekretion durch Dopamin inhibiert wird, haben sich Dopamin-Agonisten in der Behandlung der Hyperprolaktinämie bewährt, selbst bei Nachweis von Makroprolaktinomen steht die Behandlung mit Dopamin-Agonisten im Vordergrund und macht in vielen Fällen die neurochirurgische Intervention überflüssig.

### 1.5.7 Hypogonadismus durch raumfordernde Prozesse (WHO VII)

Raumfordernde Prozesse in der Hypothalamus-Hypophysen-Region können zu ovariellen Funktionsstörungen führen, wenn sie die pulsatile Freisetzung von GnRH beeinträchtigen. Als Folge kommt es zu einer Störung der Freisetzung von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen. Meist handelt es sich dabei um Kranio-pharyngeome, aber auch andere Tumoren wie Hamartome kommen in Frage. Zur diagnostischen Abklärung werden bildgebende Verfahren wie CT oder NMR eingesetzt. Therapeutisch kommen vor allem operative Interventionen in Betracht.

## 1.6 Lebensphasen der Frau und ihre Störungen

*J. Huber*

### 1.6.1 Hormonale Regulation der Fortpflanzungsfunktion

Die Fortpflanzungsfunktion wird in 2 biochemisch unterschiedlichen Hormonverbindungen gesteuert: Peptid- und Steroidhormone. Zu den Peptidhormonen gehören 3 Hormongruppen:

- GnRH, Gonadotropin-Releasing-Hormon, im Hypothalamus gebildet.
- FSH, follikelstimulierendes Hormon und LH, lutenisierendes Hormon. LH und FSH werden in der Hypophyse synthetisiert und heißen *Gonadotropine*.

Die hauptsächlich im Ovar synthetisierten Steroidhormone (ovarielle Steroidhormone) gliedern sich in 3 Gruppen:

- Progesteron (C-21-Steroide), Androgene (C-19-Steroide), Östrogene (C-18-Steroide)

Die Steroidhormone leiten sich vom Perhydrocyclopentanphenanthren-Molekül ab, bestehend aus drei 6er-Kohlenstoffringen und einem 5er-Kohlenstoffring.

#### 1.6.1.1 GnRH: Biogenese, Sekretion und Stoffwechsel

(GnRH-Aufbau s. Abb. 1.15).

Das Gen für das GnRH liegt am Chromosom 8 und besteht aus 4 Exons. Das Prepro-GnRH (darunter versteht man das primäre Translationsprodukt der mRNA) weist nicht nur die 10 Aminosäuren des GnRH auf, sondern ein weiteres, aus 59 Aminosäuren bestehendes Peptid, das GnRH-assoziierte Protein (GAP), das eine

prolaktinsenkende Wirkung besitzt und im hypophysären Portalblut vom GnRH abgespalten wird.

**GnRH-Rezeptoren** befinden sich in der Plasmamembran der gonadotropinsekretierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens und setzen – nach dem Andocken des Hormons – einen „Second messenger“, nämlich die Phospholipase C frei; erst diese initiiert über weitere Schritte die Ablesung der DNA und die Proteinsynthese.

Beachte: Der Steroidhormon-Rezeptor-Komplex benötigt keinen „Second messenger“, sondern kann direkt im Zellkern die RNA-Synthese in Gang bringen (Abb. 1.27).

**GnRH-Stoffwechsel.** Der Abbau des GnRH Moleküls erfolgt rasch (innerhalb von Minuten) durch 2 Proteasen, die das Molekül zwischen den Aminosäuren 5 und 6 sowie zwischen 9 und 10 spalten.

Die **lange wirksamen** synthetisch hergestellten **Analoga** tauschen die Aminosäure 6 bzw. die Aminosäure 10 aus, wodurch sie vor den *Proteasen geschützt und nur langsam metabolisiert werden können*. GnRH Analoga werden klinisch z. B. bei der Behandlung der Endometriose eingesetzt.

### 1.6.1.2 Gonadotropine: Biogenese, Sekretion und Stoffwechsel

Die Gonadotropine bestehen (wie das thyroxin-stimulierende Hormon und das plazentare Choriongonadotropin) aus 2 *Peptidketten*:

- einer aus 92 Aminosäuren zusammengesetzten *identischen Alpha-Kette* und
- einer aus über 100 Aminosäuren bestehenden *Beta-Kette*, deren Aminosäuresequenz unterschiedlich und für die spezifische Wirkung verantwortlich ist.

Beide Ketten sind über Stickstoffbrücken an Zuckermoleküle gebunden (z. B. an Galaktose oder Mannose), die immerhin 15–30% des gesamten Molekulargewichtes ausmachen. Deshalb heißen diese Hormone auch **Glykoproteine**. Durch die Ankoppelung verschiedener Zuckerreste kann die biologische Aktivität der Gonadotropine modifiziert werden.

Das Gen für die Alpha-Kette liegt am Chromosom 6 und besteht aus 4 *Introns* und 3 *Exons*, die **Beta-Kette** wird von auf verschiedenen Chromosomen liegenden Ketten kodiert, die aus 3 *Exons* und 2 *Introns* bestehen.

Auch die Gonadotropine bedienen sich nach ihrer Verbindung mit dem ovariellen Rezeptor ei-

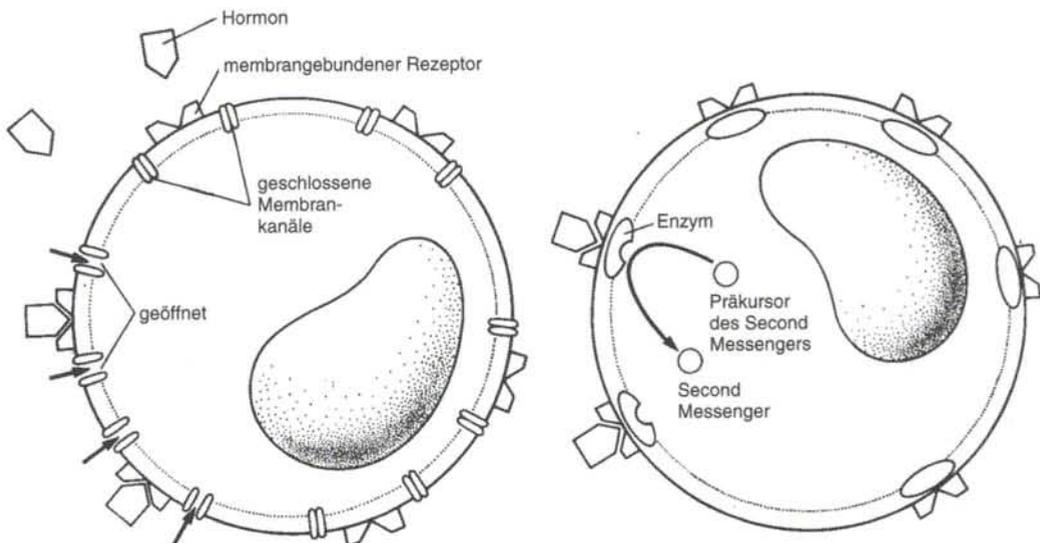


Abb. 1.27: Wirkungsmechanismus der meisten Proteine und Peptidhormone. Die Hormone binden mit Rezeptoren an der Außenseite der Zellmembrane und leiten die Aktivierung von zweiten Boten (second messenger) ein.

nes „Second messenger“, nämlich des **cAMP** (Abb. 1.27). Der **Metabolismus** der Gonadotropine erfolgt auch über *Proteasen*, allerdings ist die biologische Halbwertszeit (HWS) – im Unterschied zum GnRH – viel länger: Für das FSH beträgt sie 3, für das LH 1 Stunde.

### 1.6.1.3 Steroidhormone: Biogenese, Sekretion und Stoffwechsel

Die 3 Sexualsteroidgruppen leiten sich vom **Cholesterin** ab, das aus 27 C-Atomen besteht.

**4 Enzymgruppen** sind an der Biosynthese aus Cholesterin entscheidend beteiligt:

- **Desmolasen:** Spalten Seitenketten ab
- **Dehydrogenasen:** Dadurch werden Hydroxylgruppen in Ketone und Ketone in Hydroxylgruppen umgewandelt.
- **Hydroxylasen:** Führen OH Gruppen zu
- **Doppelbindungen** werden durch Wasserabspaltung geschaffen bzw. durch zusätzliche Wasserstoffatome entfernt.

Auf diese Weise bilden sich 3 *Gruppen* von **Sexualsteroiden**:

- C-21-Steroide, **Gestagene**. Wichtigster Vertreter: **Progesteron** (s. Abb. 2.2).
- C-19-Steroide, **Androgen**. Wichtigste Vertreter: *Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteron*.
- C-18-Steroide, **Östrogene**. Wichtigste Vertreter: *17-Beta-Östradiol, Östron, Östriol* (Letzteres wird nicht im Ovar, sondern in der Leber gebildet).

Obwohl die Steroide kleine Hormone darstellen, sind an ihrer Synthese zahlreiche, über das Genom verteilte Gene beteiligt; diese Komplexität verhindert bis jetzt ihre gentechnologische Herstellung.

**Steroidrezeptor.** Im Unterschied zu anderen Hormonen benötigt der Steroidhormon-Rezeptor-Komplex *keinen* „Second messenger“, sondern kann direkt im Kern die Proteinsynthese initiieren (Abb. 1.28). Der Rezeptor selbst ist ein großes Peptid, das sowohl eine Hormonbindungsstelle wie auch eine DNA Bindungsstelle aufweist. Letztere ist schleifenförmig konfiguriert und rastet in der DNA an den sog. „hormone response elements“ ein, wodurch die Translation in Gang gesetzt wird.

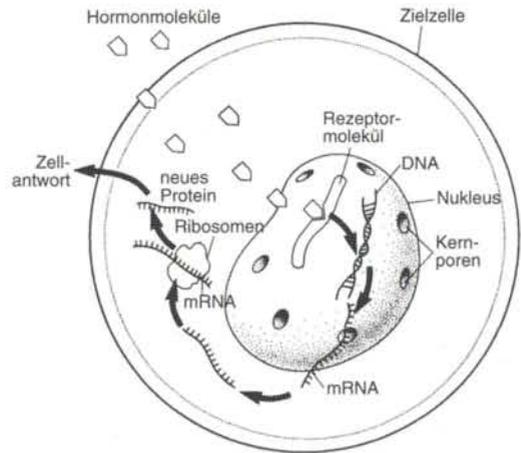


Abb. 1.28: Steroidhormonwirkung. Das Hormon durchdringt die Zellmembran und bindet an einen zytosolischen (mobilen) Rezeptor. Der Hormon-Rezeptor-Komplex dringt in den Zellkern ein und bewirkt die Transkription der DNA-Kodierung spezifischer Proteine.

**Metabolismus.** Um die lipophilen Steroide wasserlöslich und damit auch nierengängig zu machen, müssen sie an einen Sulfat bzw. Glukuronidrest gekoppelt (=konjugiert) werden. Dadurch können sie ausgeschieden werden.

### 1.6.2 Hormonale Regulation der Geschlechtsreife

**Direkte Hormonwirkung:** Ein Hormon beeinflusst in direkter Weise das Zielorgan und bewirkt dort eine Steigerung bzw. eine Suppression der Zielsubstanz. So stimuliert das hypothalamische GnRH die Gonadotropinsynthese und -freisetzung in der Hypophyse. Sowohl das **GnRH** wie auch die **Gonadotropine** werden *pulsatil* freigesetzt: In der *Follikelphase* erfolgt ca. 1 Puls pro Stunde, in der *Lutealphase* ca. 1 Puls alle 3–5 Stunden.

Die Gonadotropine ihrerseits bewirken im Ovar die Steroidsynthese, wobei das LH die Androgensynthese und das FSH die Östrogenproduktion stimuliert.

**Hormonelle Rückwirkung (feedback):** Hormone können auf die ihnen übergeordneten Substanzen zurückwirken und damit ein selbst organisiertes Steuerungssystem bewirken. So stimuliert das GnRH über die Gonadotropine die ovarielle Östrogensynthese. Hohe Östrogendosen

können allerdings auf den Hypothalamus zurückwirken und die GnRH-Sekretion bremsen.

**Interaktionen der Geschlechtshormone:** Die Sexualsteroiden sind mit zahlreichen anderen Hormonsystemen verbunden, von denen sie beeinflusst werden oder die sie selbst beeinflussen.

Beispiel 1: Das **Thyroxin-Releasing-Hormon (TRH)** beeinflusst nicht nur das thyroxinstimulierende Hormon (*TSH*), sondern erhöht auch das *Prolaktin*, das seinerseits die Gonadotropine unterdrückt.

Beispiel 2: Das hypophysäre **Wachstumshormon (STH oder GH)** bewirkt eine Synthese der *insulin like growth factors (IGF)*, die wichtige Stoffwechselfunktionen übernehmen, andererseits aber auch die Hormonproduktion des Eierstocks anregen (*cogonadotrope Wirkung*). Umgekehrt hat das Östradiol einen Einfluss auf die STH-Produktion.

- **Der Einfluss von Stress und Umwelt auf die Geschlechtshormone.** Auch stressabhängige Hormone interagieren mit der hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Achse: Aus dem ebenfalls im HVL gebildeten Proopiomelanocortin (POMC) spalten sich das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) sowie das Beta-Endorphin heraus. Letzteres inhibiert die Gonadotropin-freisetzung und supprimiert so den Eierstock. Das POMC wird durch den Kortisol-Releasing-Faktor (CRF), einen stressabhängigen Neurotransmitter, freigesetzt. Dies kann eine der Ursachen sein, warum Umweltbelastungen und Stress zu Zyklusstörungen, Amenorrhö und Sterilität führen. Aber auch das **Licht** steht in einer, wenn auch klinisch noch nicht ganz verstandenen Beziehung zu den Geschlechtssteroiden: Das Tages- und Mondlicht moduliert die *Melatoninfreisetzung* der Epiphyse, die ihrerseits die Gonadotropine und damit die Ovarien beeinflussen kann.

### 1.6.3 Ovulatorischer Zyklus

#### 1.6.3.1 Fortpflanzungsorgane

**Hormone.** *GnRH* und *Gonadotropine* werden mit unterschiedlicher Frequenz *pulsatil* in der ersten und zweiten Zyklusphase freigesetzt. 36 Stunden vor der Ovulation erhöht das **LH sprunghaft seinen Serumkonzentrationspiegel** (s. Abb. 1.16) um ca. das *Zehnfache*, obwohl das übergeordnete GnRH diese einmalige Amplitudenerhöhung nicht mitmacht (Abb. 1.29). Die

*Ursache* liegt in einem rezeptorabhängigen Steuerungsmechanismus: Durch das vor dem Eisprung stetig ansteigende 17-Beta-Östradiol werden die hypophysären GnRH-Rezeptoren derartig vermehrt („Up Regulation der Rezeptoren“), dass trotz des quantitativ gleich bleibenden GnRH eine massive LH-Ausschüttung erfolgt. Das GnRH hat bei diesem LH-peak nur eine untergeordnete (= permissive) Bedeutung.

**Geschlechtssteroiden:** Das **17-Beta-Östradiol** steigt postmenstruell kontinuierlich an und muss präovulatorisch mindestens eine Konzentration von 150 pg/ml erreichen. Nach dem Eisprung fällt es ab, steigt allerdings in der Lutealphase wieder an, um kurz vor der Menstruation erneut abzufallen („*biphasischer Verlauf*“). Das **Progesteron** steigt bereits unmittelbar vor dem Eisprung leicht an und erreicht in der zweiten Zyklusphase eine Serumkonzentration von ca. 10 ng/ml. Prämenstruell fällt es ab. Die **Androgene** zeigen am Tag des Eisprungs eine leichte Konzentrationserhöhung.

**Zyklische Veränderungen. Endometrium:** Von der Menstruation bis zur Lutealphase nimmt das Endometrium graduell an Dicke zu, erreicht während der Ovulation eine Schleimhauthöhe von ca. 8 mm (Abb. 1.29).

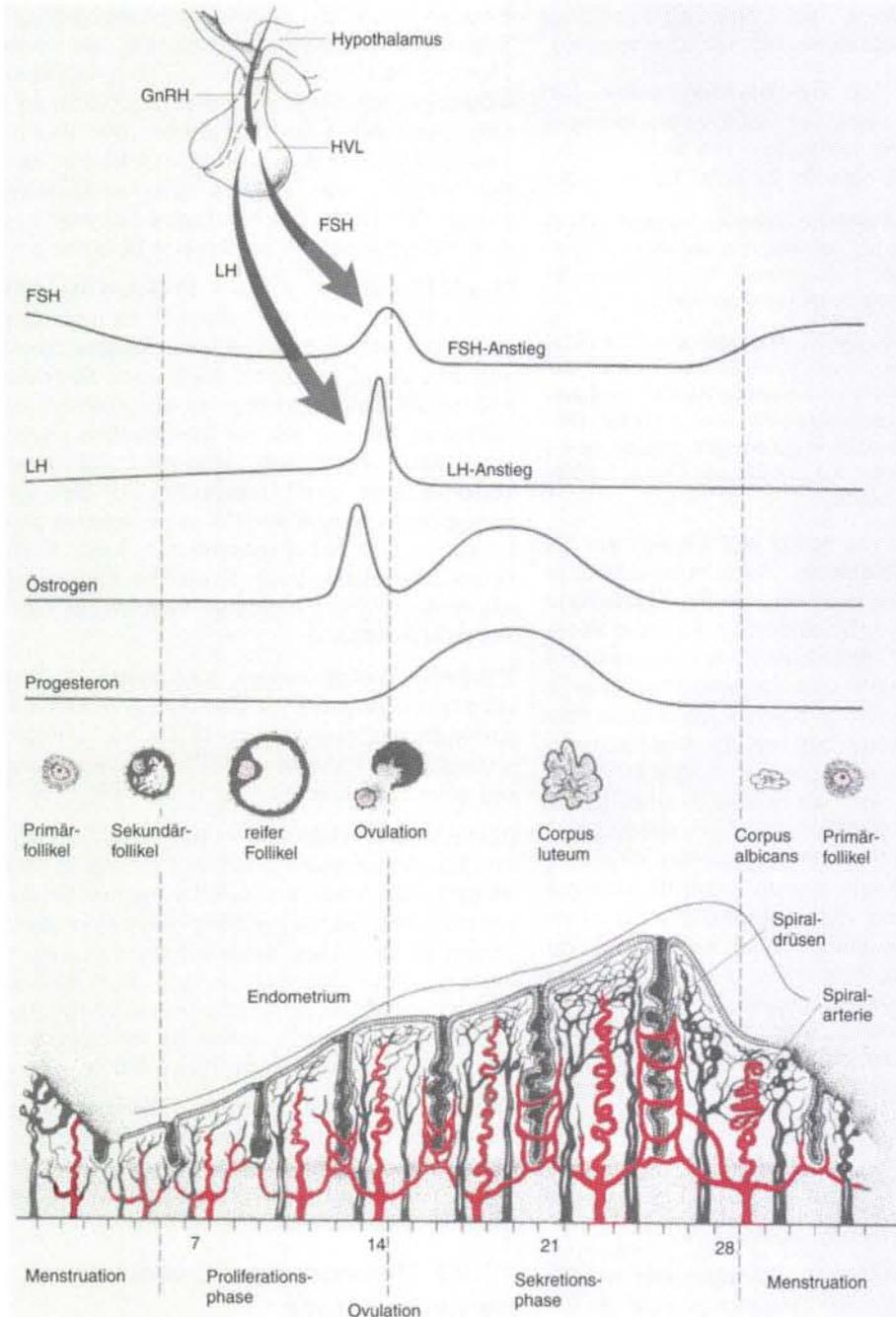
**Muttermund:** Unmittelbar vor dem Eisprung öffnet sich der Muttermund und produziert den Muttermundschleim, der als Schleimpfropf bei der Spekulumuntersuchung auffällt bzw. den manche Frauen als weißlichen Ausfluss bemerken. Durch diese Wassereinlagerung in den Muttermundschleim werden die darin befindlichen Immunglobuline verdünnt, was – neben der mechanischen Öffnung – die Spermaaszension erleichtert.

**Endometriale und ovarielle Durchblutung:** Zum Zeitpunkt des Eisprungs ist die Blutperfusion in den Genitalorganen am größten – wie durch Dopplerultraschalluntersuchungen der A. ovarica bzw. der A. uterina gezeigt werden kann.

#### 1.6.3.2 Methoden zur Erkennung der Zyklusphasen

Die Überwachung der Zyklusphasen kann mit 3 *Methoden* erfolgen:

- **Klinische Methoden:** Die periovulatorische Beobachtung des *Muttermundschleimes* lässt auf eine ausreichende Östrogenproduktion



**Abb. 1.29:** Die Teilprozesse des Menstruationszyklus auf der Ebene des Hypophysenvorderlappens (oben), des Ovars (Mitte) und des Uterus (unten). Die Abbildung beginnt mit dem Tag 1 der Menstruation und läuft bis zur Menstruationsphase des folgenden Zyklus. Die 4 Kurven geben die Plasmaspiegel der Gonadotropine, des Östrogens (hier hauptsächlich 17-Beta-Östradiol) und des Progesterons an. In der Mitte ist die entsprechende Entwicklung des Eierstockfollikels aufgezeichnet, der in diesem Zyklus reift und zur Ovulation gelangt. Der untere Teil zeigt das Endometrium mit seiner menstruellen Proliferations- und Sekretionsphase vor dem Eintritt der Menstruationsphase des beginnenden nächsten Zyklus.

schließen. Die Gelbkörperphase kann durch die *Basaltemperaturbeobachtung* kontrolliert werden: Die unmittelbar nach dem Aufwachen oral oder rektal gemessene Basaltemperatur steigt 24–48 Stunden nach dem Eisprung um 0,5 °C an und bleibt bis zum Einsetzen der Menstruation erhöht. Eine Temperaturerhöhung von mehr als 16 Tagen ist ein Schwangerschaftshinweis.

- **Biochemische Methoden:** Mit Radioimmunoassay-Untersuchungen kann man den unmittelbar präovulatorisch stattfindenden *LH-Peak*, den *Östradiolanstieg* sowie die *Progesteronkonzentration* in der zweiten Zyklusphase überwachen.
- **Ultraschalluntersuchungen:** Vaginalsonographisch kann die *Follikelreifung* (ein reifer Follikel muss mindestens 18 mm im Durchmesser groß sein), die *Endometriumdicke* sowie die zyklusabhängige *Perfusion der Genitalarterien* überwacht werden.

### 1.6.3.3 Menstruelle Blutung

Durch den prämenstruellen *Konzentrationsabfall von Progesteron und Östradiol* (s. Abb. 1.18) kommt es zur Aktivierung der in den Lysosomen akkumulierten Enzyme, insbesondere der sauren Phosphatase, die die Abstoßung des Stratum functionale vom Stratum basale des Endometriums bewirkt.

**Praxishinweis:** Eine **normale Blutung** dauert nicht länger als 5, maximal 7 Tage und tritt durchschnittlich alle 28 Tage auf, wobei das – allerdings willkürlich festgelegte – Normintervall von 25 bis 35 Tage reicht. Der Blutverlust soll nicht mehr als 80 ml betragen (s. Abschnitt 10).

- **Menstruationsverschiebung.** Diese erfolgt dadurch, dass der blutungsinduzierende Steroidabfall entweder hinausgeschoben oder vorgezogen wird. In ersterem Fall wird einige Tage vor der zu erwartenden Regel mit der Einnahme eines Östrogen-Progestagen-Präparates begonnen, mit dem man ca. 10 Tage die Blutung hinausschieben kann. Beginnt man allerdings schon am 10. Tag nach Beginn der Menstruation mit dieser Östrogen-Progestagen-Pille und nimmt sie ebenfalls 10 Tage, so tritt die Blutung bereits 1–2 Tage nach Absetzen des Präpa-

rates auf – damit hat man die Blutung ca. eine Woche vorverschoben.

- **Menstruationshygiene.** Vom ärztlichen Standpunkt kann man es der Patientin überlassen, ob sie Binden oder Tampons benutzen will. Bei stärkeren Blutungen sind Menstruationsbinden zu bevorzugen, mit abklingender Periode kann auf Tampons übergegangen werden. Der Tamponwechsel richtet sich nach der Stärke der Blutung, ist jedoch mindestens einmal innerhalb von 12 Stunden vorzunehmen.

Vergessene Tampons rufen innerhalb weniger Tage einen starken, übel riechenden Ausfluss hervor. Während der Menstruation genügen die gewohnten Reinigungsmaßnahmen in Form von Waschungen, Duschen oder Bädern. Von gynäkologischem Standpunkt ist weder gegen sportliche noch gegen sexuelle Betätigung während der Menstruation etwas einzuwenden.

## 1.6.4 Störungen der endokrinen Ovarialfunktion

### 1.6.4.1 Amenorrhö, anovulatorischer Zyklus, dysfunktionelle Blutungen

**Amenorrhö:** Bei der *primären A.* hat die Patientin noch nie geblutet – Verdacht auf Anlagestörung. *Sekundäre A.:* Nach einer bereits stattgefundenen Regel beträgt das Blutungsintervall mehr als 3 Monate.

*Anovulatorischer Zyklus:* Die Patientin hat *keinen Eisprung*, das Endometrium steht unter einer kontinuierlichen („unopposed“) Östrogenstimulation, wodurch zwar eine Schleimhaut aufgebaut, aufgrund des fehlenden Progesterons das Stroma jedoch nicht ausreichend stabilisiert wird. Die dadurch bedingten *Blutungen sind meist stärker*, können jedoch auch eine *gewisse Rhythmisität* aufweisen.

**Blutungsstörungen:** s. Abschnitt 10.

**Ätiologie:** Die Ursachen können *anatomischer Natur*, aber auch durch Störungen von *Hormonen, Neurotransmittern* und *Wachstumsfaktoren* ausgelöst sein.

**Anatomische Störungen:** Gutartige (Myome) und bösartige (z. B. Endometriumkarzinom) Geschwülste des Uterus können Blutungen hervorrufen.

**Hormonelle Dysfunktionen** können sowohl die *Amenorrhö* wie auch den *anovulatorischen Zyklus* und *dysfunktionelle Blutungen* bedingen:

- **Hyperprolaktinämie:** Kann Anovulation, Oligomenorrhö und *Amenorrhö* hervorrufen. Klinisch bestehen dabei oft auch laktierende Mammæ. *Therapie:* Prolaktinsenkung z. B. mit einem Bromocriptin-Derivat.
- **Hyperandrogenämie:** Ruft ebenfalls *Anovulation*, *Oligomenorrhö* und *Amenorrhö* hervor. Klinisch bestehen dabei oft auch Hirsutismus und Adipositas. *Therapie:* Antiandrogene (z. B. Cyproteronacetat) (bei gleichzeitigem Kinderwunsch: s. u.). Im Rahmen der Pubertät kann es zu einer *passageren Hyperandrogenämie* kommen, die sich durch unregelmäßige Zyklen, vor allem aber durch *Akne* und *fettiges Haar* auszeichnet. Diese, bei jungen Mädchen sehr häufig anzutreffenden Probleme sind durch eine Dissoziation zwischen ovarieller Androgen- und Östrogenproduktion hervorgerufen. Während sowohl die Nebenniere wie auch das Stroma ovarii ausreichend Androgene zur Verfügung stellen, sind die Granulosazellen noch nicht in ausreichendem Maße vorhanden, um die C-19-Steroide in C-18 zu aromatisieren. Dies führt zu einer kurzfristigen Hyperandrogenämie mit den bereits erwähnten androgenen Stigmata.
- **Schilddrüsenerkrankungen:** Die Geschlechtssteroiden sind im Blut an ein Bindungsprotein, das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden, dessen Synthese durch das Schilddrüsenhormon angeregt wird. Dadurch können Schilddrüsenerkrankungen Blutungsunregelmäßigkeiten hervorrufen.

Entsprechend der oben genannten Interaktionen verschiedener Hormonsysteme ist anzunehmen, dass auch andere extragenitale Hormone die Sexualsteroiden beeinflussen.

**Störungen von Neurotransmittern und Wachstumsfaktoren:** Die o.g. Hormonstörungen decken ätiologisch nur einen kleinen Teil der Blutungsanomalien ab; in vielen Fällen sind die Hormonuntersuchungen normal, obwohl anamnestisch und klinisch trotzdem der Eindruck besteht, dass die Störung endokriner Genese ist. Wahrscheinlich sind in diesen Fällen Neurotransmitter und lokale Wachstumsfaktoren ursächlich involviert, die man derzeit noch nicht routinemäßig bestimmen kann.

**Beispiel:** Anorexia nervosa, s. Abschnitt 1.2.2.1.

Wenn *keine endokrinologischen Ursachen* für Störungen der Ovarialfunktion nachweisbar sind, ist man auf eine **symptomatische Therapie** angewiesen:

- **anovulatorische Zyklen:** *Progestagentherapie* für 10–14 Tage pro Monat. Besteht ein Kinderwunsch, so kann eine Ovulationsauslösung mit *Clomifen* vorgenommen werden.
- **Amenorrhöen, dysfunktionelle Blutungen:** Es kann entweder auch hier mit einem *Progestagen* oder mit einer *Östrogen-Progestagen-Kombination* eine Zyklusstabilisierung durchgeführt werden.

**Ätiologie:** *organisch:* Myome, Endometriose, Lageanomalie (z. B. Retroflexio); *dysfunktionell:* Liegt keine organische Ursache vor, wird die Ätiologie als dysfunktionell bezeichnet. Pathophysiologisch wird dabei eine übermäßige Bildung von Prostaglandinen, eine Störung der Myometriumdurchblutung und des Östrogen-Gestagen-Gleichgewichtes diskutiert.

#### 1.6.4.2 Diagnostik

Entsprechend der Ätiologie basiert die Diagnostik auf 4 *Grundpfeilern*:

- **Anamnese:** Dadurch kann vielfach bereits bei jungen Patientinnen eine Diagnose gestellt werden, vor allem, wenn trotz normaler Hormonbefunde Blutungsunregelmäßigkeiten vorhanden sind, die durch noch nicht messbare Transmitter bedingt sind.
- **Gynäkologische Untersuchung:** Dadurch werden anatomische Ursachen für Blutungsunregelmäßigkeiten erkannt. Mitunter muss konsekutiv eine Curettage angeschlossen werden.
- **Hormonuntersuchung:**
  - **Prolaktin:** zur Diagnose einer *Hyperprolaktinämie*, **Testosteron-Androstendion**, **DHEA** – zur Diagnose einer *Hyperandrogenämie*
  - **Gonadotropine und Östradiol** – zur Diagnose einer *Menopause* oder *PCO*
  - **T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, TSH** – zur Diagnose einer *Schilddrüsenerkrankung*
- **Ultraschalluntersuchungen:** Damit kann das polyzystische Ovar (*PCO*) visualisiert werden.

## 1.6.5 Dysmenorrhö und prämenstruelles Syndrom

### 1.6.5.1 Ätiologie, Symptomatik

- **Dysmennorrhö:** Übermäßige Regelschmerzen, die krampfartig, ziehend oder auch als dumpfes Druckgefühl im Unterleib lokalisiert sind und mit einem allgemeinen Krankheitsgefühl (Übelkeit, Erbrechen) einhergehen können.
- **Prämenstruelles Syndrom:** Periodisch, vor der Regel auftretende Beschwerden im Sinne einer vermehrten seelischen und körperlichen Spannung, verbunden mit psychischer Labilität und Leistungsminderung. Die Symptomatik kann polymorph sein und von Angstzuständen über Spannungs- und Schwellungsgefühle bis zur Obstipation und Migräne reichen. Das Wesentliche ist die *periodische, prämenstruelle Wiederkehr der Beschwerden*, die mit Eintritt der Regel meist verschwinden.

**Ätiologie:** unbekannt. Da allerdings die Symptomatik mit einer Progesteronsubstitution in vielen Fällen verbessert werden kann und da andererseits das Progesteron in den Wasserhaushalt eingreift, kann eine *Störung des Progesteronmetabolismus* als eine Ursache angesehen werden.

### 1.6.5.2 Therapie

**Dysmenorrhö.** Liegen **organische Ursachen** vor, so müssen diese behandelt werden. Bei **dysfunktioneller Dysmenorrhö** kann mit *Spasmolytika* und *Analgetika*, *Ovulationshemmern* oder mit einer prämenstruellen 10-tägigen Verabreichung eines *Progestagens* eine Verbesserung erzielt werden.

**Prämenstruelles Syndrom.** Eine symptomatische Behandlung richtet sich nach dem im Vordergrund stehenden Symptom (z. B. Diuretika bei Wasserstau). Empfehlenswert ist eine 10-tägige prämenstruelle Verabreichung von *Progesteron als Scheidenzäpfchen*.

## 1.6.6 Mastodynie

Unter Mastodynie versteht man die **Schmerzhaftigkeit der Brüste**, die oft mit einem Gefühl der Anschwellung und der Wassereinlagerung einhergeht. Bisweilen tritt die Mastodynie periodisch prämenstruell auf und ist damit ein Teil des prämenstruellen Syndroms.

## 1.6.7 Fertilitätsstörungen

Siehe Abschnitt 16.

## 1.6.8 Klimakterium

### 1.6.8.1 Physiologie

Das Klimakterium ist durch die endokrine Erschöpfung des Ovars, die allerdings stufenweise erfolgt, bedingt. Sukzessiv **fallen folgende Hormone aus:**

- **Inhibin** – dadurch steigt das FSH, oft bei noch normaler Östrogenproduktion an.
- **Progesteron** – als Folge davon entstehen – wie in der Pubertät, anovulatorische Zyklen mit Blutungsstörungen.
- **Östrogene** – durch ihren Ausfall kommt es zum klassischen *klimakterischen Symptom*, zu den *Wallungen*.
- **Androgene** – sie werden im Ovar noch einige Jahre nach der Menopause weitergebildet.

**Symptomatik.** Wegen der zahlreichen **extragenitalen Funktionen** der Sexualsteroiden können durch den Hormonausfall neben den *Hitzevallungen* folgende Symptome entstehen: Depressionen, Schlafstörungen, Leistungsabfall, Gelenkbeschwerden, Hypercholesterinämie, Herzrhythmusstörungen, urologische, dermatologische und ophthalmologische Störungen.

### Therapie

**Praxishinweis:** Im Hinblick auf die Prophylaxe von *Osteoporose* und *Atherosklerose* ist bei manchen Frauen eine **Östrogensubstitution** besonders wichtig, ggf. auch bei subjektiver Beschwerdefreiheit.

Durch die Östrogenzufuhr (oral, transdermal, als Kristall oder Depotinjektion vaginal) können viele diesbezügliche Beschwerden gelindert bzw. beseitigt werden. Bei noch vorhandener Gebärmutter muss zusätzlich zum Östrogen auch ein Gelbkörperhormon 10–14 Tage pro Monat verschrieben werden.

Die dadurch entstehenden regelmäßigen Blutungen sind iatrogen bedingt und bedürfen keiner histologischen Abklärung.

### 1.6.9 Postmenopause und Senium

Als **Menopause** bezeichnet man den Zeitpunkt der letzten spontanen Blutung, die **Postmenopause** beginnt 12 Monate danach, das **Klimakterium** kennzeichnet den Zeitabschnitt zwischen dem Beginn unregelmäßiger Zyklen und dem Beginn der Postmenopause. Das **Senium** wird ab dem 65. Jahr an gerechnet.

Da die Steroidhormone mit zahlreichen anderen endokrinen Kompartementen interagieren, führt ihr Ausfall zu Symptomen, die man auf den ersten Blick nicht als „ovariell“ einstufen würde. Dazu zählen vor allem Kreislaufprobleme, wie z. B. die labile Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und ein starker Cholesterinanstieg. Durch eine angemessene Substitutionstherapie kann der im Klimakterium sprunghaft ansteigende Bedarf

an Psychopharmaka, Narkotika, Antirheumatika und Lipidsenkern bei Frauen reduziert werden.

Während in der Postmenopause die Spätfolgen eines klimakterischen Östrogenmangels wie Osteoporose und Gefäßerkrankungen manifest werden, treten um Senium atrophe Erkrankungen des Genitals, vor allem die *Craurosis vulvae et vaginae* auf.

Im Unterschied zu früher ist man heute der Meinung, dass auch **im Senium eine entsprechende Östrogentherapie** vorgenommen bzw. auch begonnen werden kann. Damit werden *Blasenfunktionen*, aber auch die *Kommunikationsfähigkeit unter den älteren Menschen* verbessert.

### 1.6.10 Sexualeben der Frau

Siehe Abschnitt 18.

## 1.7 Genetische Entwicklungsstörungen und chromosomale Anomalien

W. Holzgreve, P. Min

### 1.7.1 Kongenitale Anomalien des weiblichen Genitaltraktes

**Uterusfehlbildungen** entstehen in den embryonalen und frühen fetalen Entwicklungsstadien. *Aplastische Veränderungen* werden in der 6.–9. Schwangerschaftswoche (SSW) beobachtet, häufig in Kombination mit nichtgenitalen Anomalien. *Bikornuale Anlagen* entstehen während der 10.–12. Embryonalwoche, septierte Anlagen in der frühen Fetalperiode zwischen der 12. und 17. SSW (Tab. 1.1). Die Indikation zur operativen Korrektur ist praktisch immer eine relative und stellt sich ausschließlich wegen Sterilität und Infertilität, bei habituellen Aborten oder nach Frühgeburten, wenn durch geeignete Untersuchungen eine Uterusfehlbildung nachgewiesen wird. Der gynäkologische Palpationsbefund allein erlaubt die Diagnose nicht; wesentliche Hinweise ergeben sich aus der Vorgeschichte, wie z. B. Beckenendlagegeburten oder Querlagen. Bei Uterusfehlbildungen werden häufig auch **andere uterine oder extrauterine Infertilitätsursachen** gefunden; hierzu gehören insbesondere eine *isthmozervikale Insuffizienz* in bis zu einem Drittel der Fälle, eine *uterine Hypoplasie* oder eine *defekte Lutealfunktion*. Nach diesen zusätzlichen Faktoren sollte immer gefahndet werden.

Neben den in der frühen Embryonalphase auftretenden Entwicklungsstörungen des *Harntrakts*, *Skelettanomalien*, *Herzfehlbildungen* und *Leistenbrüchen* (Tab. 1.2) treten als Begleiterkrankungen häufig eine Dysmenorrhö oder Kohabitationsstörungen auf. Die Dysmenorrhö wird besonders bei Doppelbildungen beobachtet, die mit Hämatosalpinx und Hämatometra bei Atresie des Cavum uteri oder der Cervix in einer der gedoppelten Anlagen vergesellschaftet sind. Ein Teil der Fälle beruht möglicherweise auch auf einer sekundären Endometriose. Ein Nebenhorn, das Symptome verursacht, wird operativ angegangen. Die Kohabitationsstörungen können die Folge eines Vaginalseptums sein, das ohne Beschwerden keine Indikation zu operativem Vorgehen darstellt.

**Nicht oblitierende Uterusanaomalien** werden unter einer von 700 Frauen der Population gefunden. Von diesen ist jedoch nur jede Vierte entsprechend 25% aller Uterusanomalieträgerinnen infertil. In der großen Mehrzahl der Fälle können Schwangerschaften bei bestehenden Uterusfehlbildungen durchaus normal verlaufen.

Tab. 1.1: Fehlentwicklung des Uterus.

Aplasie 6.–9. SSW	bikornuale Anlage 10.–12. SSW	septierte Anlage 13.–17. SSW
1. bilateral	1. Uterus bicornis unicolis	Uterus septus
a) komplette Aplasie (nicht lebensfähige Früchte)	2. Uterus bicornis bicollis	a) arcuatus
b) inkomplette Aplasie (Mayer-Rokitansky-Küster-S.)	3. Uterus bicollis mit undurchgängigem Collum	b) unicervicalis
2. unilateral	4. Uterus bicollis mit Mündung in geschlossenes Vagina-Rudiment	c) bicervicalis
a) komplette Aplasie eines Hornes Uterus unicornis	5. kommunizierende Formen	d) communicans
b) inkomplette Aplasie eines Hornes Uterus pseudounicornis		

Aus einer Sammelstatistik an 701 Frauen mit Uterusfehlbildungen geht hervor, dass 1299 Schwangerschaften ausgetragen wurden. Die Häufigkeit habitueller Aborte oder von Frühgeburten als Folge der Uterusanomalien schwankt in den verschiedenen Statistiken der Weltliteratur zwischen 25 und 70%. In seltenen Fällen wird man sich bei lang dauernder Sterilität ohne andere erkennbare Ursache zur Korrektur einer Uterusfehlbildung entschließen.

Die **Diagnose** der Uterusfehlbildungen wird über die Hysterosalpingographie oder Hysteroskopie (s. Abschnitt 12.3) gestellt. Unter den kongenitalen Anomalien ist der *Uterus didelphys* gewöhnlich nicht mit einer Infertilität assoziiert. Die anderen variablen Grade der Reduplikation des Uterus sind jedoch mit einer reproduktiven Insuffizienz verbunden, wobei nur ca. ein Viertel aller Frauen mit einer Form der nichtobstruktiven Fehlentwicklung des Uterus Fortpflanzungsprobleme hatten.

Die Angaben in der Literatur variieren von 23,5 bis 33% mit einer Ausnahme einer höheren Angabe von 53%.

Die **Ursachen** sind nicht völlig geklärt. **Differentialdiagnostisch** kommen in Frage abnorme uterine *Kontraktionen*, eine inadäquate *Dehnung* des Uterus oder ein inadäquater *Implantationsort* (z. B. septale Implantation).

Obwohl alle Formen der Doppelfehlbildung des Uterus als Ursache einer Fortpflanzungsstörung in Frage kommen, sei jedoch betont, dass ein **septierter Uterus** viel häufiger als Infertilitätsursache nachgewiesen wird als eine **bikornuale Anlage**. Deshalb wird sich auch der operative Eingriff, z. B. die *Metroplastik*, überwiegend auf septierte Uteri beziehen.

## 1.7.2 Genetische Erkrankungen

**Genetische Erkrankungen** können in 3 Gruppen eingeteilt werden: *chromosomale Anomalien*, *Einzelgen-* und *multifaktorielle Erkrankungen*.

Bei den **Chromosomenstörungen** fehlen oder sind überzählig ganze Chromosomenstücke oder Teile von Chromosomen. Da bei numerischen, d. h. zahlenmäßigen Chromosomenstörungen

Tab. 1.2: Müllergang-Agenesie oder -Dysgenese.

Nichtgenitale Anomalien
1. gestörte Entwicklung des Harntraktes – 34%: Senkniere – 43%, Nierenagenesie – 43%, Uretermisbildungen – 12%, Hufeisenniere – 5%
2. Skelettanomalien – 12%: spinale – 68%, Hüftgelenk - 14%, kostale – 10%
3. angeborene Herzmissbildungen – 4%
4. Leistenbrüche – 7%

statt der normalen 2 Genkopien unter Umständen Tausende von Genen zu viel vorhanden sind oder fehlen, können daraus sehr schwerwiegende Anomalien resultieren. Insgesamt haben etwa 0,7% aller lebendgeborenen Kinder Chromosomenstörungen.

Die **Einzelgenerkrankungen** folgen den Mendelschen Erbgeln. Inzwischen sind *mehrere tausend Erbkrankheiten* bekannt, wobei das *Wiederholungsrisiko* von Einzelgenerkrankungen häufig bei 25% oder 50% liegt.

**Multifaktorielle Erb leiden** entstehen durch das Wechselspiel von genetischen und Umweltfaktoren.

### 1.7.2.1 Chromosomen

Die Chromosomen sind Stränge von Nukleinsäuren mit Proteinen. Beim Menschen liegen 46 Chromosomen vor, wobei sich 22. sog. Autosomenpaare von den beiden Geschlechtschromosomen unterscheiden lassen. Die chromosomale Zusammensetzung eines Zellkerns wird als *Karyotyp* bezeichnet. Homologe Chromosomen tragen am gleichen Ort die jeweiligen Erbinformationen von Vater und Mutter, wobei sich während der Zellteilung die Chromosomen verdoppeln, so dass von den Eltern an die Tochterzellen identisches genetisches Material weitergegeben wird. Es gibt 2 Arten von Zellteilungen, die *Mitose* und die *Meiose*. **Mitosen** sind charakteristisch für somatische Zellen. Sie finden reichlich beim Wachstum oder bei Regenerationsleistungen statt. Bei der *Meiose* werden die Geschlechtszellen, die Gameten, geformt. Die Meiose besteht zwar aus 2 Zellteilungen, aber nur einer Verdoppelung der Chromosomen. Schließlich enthalten die reifen Eier und Spermien nur den haploiden Chromosomensatz, d. h. 23 Chromosomen. Von jedem homologen Chromosomenpaar wird zufällig auf die Tochterzellen jeweils eines vererbt, und nach der Befruchtung liegt wieder eine Zelle mit 46 Chromosomen vor.

**Mitose.** Die Mitose ist charakterisiert durch 4 Stadien: *Pro-, Meta-, Ana- und Telophase*. Jede Zelle verbringt den größten Teil ihres Daseins im **Interphasenstadium**, woran sich die Verdoppelung der Chromosomen anschließt. In der **Prophase** beginnen die Chromosomen sich zu verkürzen und zu verdichten, wobei aber noch keine bestimmte Anordnung der Chromosomen zu erkennen ist. Die DNA ist bereits in der Interphase verdoppelt worden und befindet sich in jedem Chromosom in Form von dünnen parallelen Schwesterchromatiden, die an einer Stelle durch das Zentromer zusammengehalten werden, bevor

an dieser Stelle die Teilung und die Wanderung zu den entgegenliegenden Zellpolen stattfindet. In der **Metaphase** verschwindet die Kernmembran, und die Chromosomen verdichten sich maximal. Sie befinden sich dann auf der Äquatorialplatte der Zelle auf einem Spindelapparat zwischen den beiden Zellpolen. In diesem Stadium können die Chromosomen im Lichtmikroskop besonders gut sichtbar gemacht werden. In der **Anaphase** teilt sich das Zentromer, und die Chromatiden wandern an die entgegengesetzten Pole der Zelle entlang der Spindel. Wenn sie bei den Polen angelangt sind, ist dies der Beginn der **Telophase**. Der letzte Schritt der Mitose ist dann durch die Teilung des Zytoplasmas charakterisiert, wobei sich die Chromosomen wieder lockern und der Spindelapparat verschwindet. Schließlich bildet sich um die Tochterzellen eine Membran, und die neue Interphase beginnt.

**Meiose.** In der Meiose werden die Keimzellen durch 2 aufeinander folgende Zellteilungen gebildet. Die **Meiose I** hat 4 Stadien, ähnlich wie die Mitose, nämlich *Pro-, Meta-, Ana- und Telophase*, aber die Prophase der Meiose I ist komplexer und kann in der Oozyte 40 Jahre oder mehr dauern. Am Ende der Prophase I und während der Metaphase werden Chiasmata geformt, d. h. Stellen, an denen die Chromosomen sich berühren und Crossing-over zwischen Chromatiden der homologen Chromosomen stattfinden kann.

Durch das **Crossing-over** zwischen väterlichen und mütterlichen Chromatiden entstehen unendlich viele Rekombinationsmöglichkeiten, wodurch letztendlich die *genetische Variabilität* gesichert ist.

Nach der Meiose I folgt die **Meiose II** ohne Interphase und ohne DNA-Replikation. Wie bei der normalen Mitose teilen die Zellen sich auf die Hälfte ihres genetischen Materials, sodass aus jeder diploiden Zelle, die durch die komplette Meiose hindurchgelaufen ist, 4 haploide Zellen gebildet werden.

In der **Spermatogenese** werden von jeder primären Spermatozyte 4 Spermiden gebildet. Dieser Prozess ist allerdings relativ kurz und dauert nur 60–70 Tage.

Die **Oogenese** ist ein viel komplexerer Prozess, wobei die Prophase der primären Oozyten be-

reits in der Fetalperiode beginnt, aber in dieser Phase arretiert ist, bis zum Beginn der Zyklustätigkeit die Oozyten wieder reifen und es zu Eisprüngen kommt. Die Meiose I ist erst zum Zeitpunkt der Ovulation abgeschlossen, wenn eine Tochterzelle 23 Chromosomen und das meiste Zytoplasma enthält und zur sekundären Oozyte wird. Die anderen 23 Chromosomen werden als Polkörperchen ausgesondert. Die zweite meiotische Teilung schließt sich unmittelbar an und wird durch Ausstoßung des zweiten Polarkörperchens nach der Befruchtung im Eileiter abgeschlossen. Deswegen wird bei der meiotischen Reifeteilung der Oozyten nur ein reifes Ei mit einem haploiden Chromosomensatz gebildet.

Vermutet wird, dass die im Vergleich zur Spermatogenese lang dauernde Meiose der Oozyte, den gesicherten Einfluss des mütterlichen Alters auf die Häufigkeit von Chromosomenstörungen begründet. Die kausalen Zusammenhänge sind auch heute noch unklar. Non-Disjunktion, meist in der ersten Reifeteilung, ist der wichtigste Mechanismus bei Entstehung von numerischen Chromosomenanomalien. Beim Down-Syndrom stammt das überzählige Chromosom 21 in 95% der Fälle von der Mutter. Ein väterlicher Alterseffekt ist nicht belegt.

### 1.7.2.2 Chromosomenanalyse

**Methodik.** Die Chromosomen werden meist in der **Metaphase** untersucht, d. h. während der Zellteilung. Als **Mitogen** bei der Karyotypisierung aus Blut wird *Phytohämagglutinin* verwendet, um die Zellteilung der Lymphozyten anzuregen. Amnionzellen werden in der Regel in Nährmedien kultiviert, die mit Zusätzen angereichert sind. Nach einer entsprechenden Wachstumsphase befinden sich die Zellen in der Metaphase, in der dann Colchizin hinzugesetzt wird, um die Zellteilung durch Unterbrechung des Spindelapparates vor der Anaphase zu arretieren. Es wird dann der hypotone Schock durchgeführt, und nach Fixierung werden die Zellen auf Objektträger aufgebracht. Die eigentliche Sichtbarmachung der Chromosomen erfolgt durch Zusatz von Farbstoffen, wobei die horizontalen Linien nach entsprechender Färbung auf den Chromosomen als **Banden** bezeichnet werden. Das **Bandenmuster** ist für jedes Chromosom spezifisch. Die Verwendung von Trypsin und Giemsa führt zu sog. **G-Bänderungen**, bei der sich helle und dunkle Banden abwechseln. Die **Q-Bänderung** besteht aus einer Fluoreszenzfärbung mit Quinacrin, und als **R-Bänderung** wird diejenige Technik

bezeichnet, bei der eine umgekehrte Q- oder G-Bänderung durchgeführt wird. Seitdem Anfang der Siebziger Jahre die Bänderungstechniken entwickelt wurden, können Chromosomen in der Regel sehr schnell und eindeutig identifiziert werden, wobei sie zur besseren Übersicht dann im **Karyogramm** nach ihrer Größe, nach der Länge des kurzen p- und des langen q-Armes und nach ihrem **Bänderungsmuster** angeordnet werden. Die Bänderung der Chromosomen ist auch die Voraussetzung, um strukturelle Anomalien, d. h. Vorgänge wie Translokationen oder Inversionen etc. zu erkennen. Wenn in der frühen Metaphase und in der späten Prophase die Chromosomen dargestellt werden, sind diese noch weniger zusammengezogen, und an den längeren Chromosomen können bis zu 1000 Banden identifiziert werden. Diese hoch auflösende Bandentechnik erfordert jedoch eine Synchronisierung des Zellzyklus z. B. durch die Verwendung von Methotrexat, das die Chromosomenverdichtung behindert. Zur Untersuchung von kleinen **Deletionen** wie z. B. beim **Prader-Willy-Syndrom** (del 15q11) oder beim **Langer-Gideon-Syndrom** (del 8q22 bis q24) **waren hochauflösende Bänderungstechniken** erforderlich, wenn der Defekt nicht direkt auf molekularer Ebene oder durch Fluoreszenz in situ Hybridisierung untersucht wird.

### 1.7.2.3 Polyploidien

Numerische Chromosomenanomalien sind entweder durch ein **Vielfaches des Chromosomensatzes (Polyploidie)** oder durch die **Abweichung eines einzelnen Chromosoms (Aneuploidie)** gekennzeichnet.

**Numerische Chromosomenanomalien** machen etwa die Hälfte der 0,6% Chromosomenstörungen bei Lebendgeburten aus. Bei Totgeburten ist die Rate der Chromosomenstörungen allerdings auf 6% und bei Spontanaborten im zweiten Trimenon auf 15–20% und im ersten sogar auf 50–60% erhöht. Wenn eine Karyotypisierung aufgrund eines auffälligen Ultraschallergebnisses durchgeführt wird, liegen die Raten von Chromosomenstörungen in der Größenordnung von 20%.

Polyploidien können durch Fertilisation mit mehreren Spermien oder durch einen Fehler bei der ersten mitotischen Teilung eines befruchteten Eies bedingt sein. Sie führen häufig zu sehr frühem Verlust der Schwangerschaft, z. B. bereits im Präimplantationsstadium.

- Ungefähr 7% aller klinisch erkennbaren Spontanaborte werden alleine durch **Triploidie**

**dien** verursacht. Durch molekulargenetische Untersuchungen konnte in jüngster Zeit geklärt werden, dass die meisten der im 1. Trimenon erkannten Triploidien paternalen *Ursprungs* sind, während im zweiten und dritten Trimenon von den verbleibenden Triploidien die Mehrzahl maternalen *Ursprungs* sind. Die *paternale Gruppe* führt zu einem Phänotyp mit partieller blasiger Degeneration der Plazenta sowie hohen Alpha-Fetoprotein- und HCG-Werten, während die *maternale Form* der Triploidie durch wachstumsretardierte Feten, Oligohydramnie und sehr niedrige HCG- und AFP-Werte charakterisiert ist.

- **Tetraploidien** werden bei 2% aller Spontanaborte gefunden und resultieren in der Regel aus einer defekten ersten mitotischen Teilung, so dass daraus vier Kopien der Chromosomen entstehen. Viele dieser Schwangerschaften werden als sog. Windei erkannt.

Gelegentlich sind **Tetraploidien bei Lebendgeborenen** mit multiplen Fehlbildungen beobachtet worden. Tetraploidien im Mosaikzustand sind aber in Amnionkulturen und auch im Choriongewebe in der Regel als **Laborartefakt** anzusehen und gehen normalerweise mit der Geburt eines unauffälligen Kindes einher. Wenn ein hoher Prozentsatz tetraploider Zellen in mehreren Kulturflaschen gesehen wird, sollte dies Anlass zu weitergehenden Untersuchungen sein. In solchen Fällen kann eine fetale Blutentnahme weitere Klärung bringen.

### 1.7.2.4 Aneuploidien

Aneuploidien kommen als *Trisomie* und *Monosomie* vor. Etwa 70–75% aller Spontanaborte mit Chromosomenstörungen beruhen auf Aneuploidien. Die Ursache ist in der Regel eine **meiotische Non-Disjunktion**.

In **Abortstudien** haben sich Trisomien für alle Chromosomen mit Ausnahme des Chromosom 1 gefunden, dagegen viel seltener Monosomien. Häufiger ist nur die Monosomie X, und eine Monosomie 21 ist nur selten beobachtet worden.

Bei der **Geburt** sind vor allem Chromosomenstörungen neben der *Monosomie X* am häufigsten die *Trisomie 21* (Down-Syndrom), die *Trisomie 18* (Edwards-Syndrom) und die *Trisomie 13* (Patau-Syndrom). Auch andere Aneuploidien der Geschlechtschromosomen finden sich bei Lebendgeburten.

### 1.7.2.5 Aneuploidien der Geschlechtschromosomen

Bei den Aneuploidien der Geschlechtschromosomen finden sich normalerweise keine Einschränkungen der Intelligenz, wohl aber Entwicklungsstörungen der Geschlechtsorgane und Geschlechtshormone.

Das **Turner-Syndrom** (45X-Karyotyp, Monosomie X) ist gekennzeichnet durch eine Ovarialdysgenese, verbreiterten Brustwarzenabstand, gelegentlich angeborenes Lymphödem, niedrige hintere Haarlinie, Cubitus valgus, Nierenstörungen oder Herzfehler. Die Ovarien sind in der Regel nicht in der Lage, primäre Follikel zu bilden. Heute ist eine *Östrogensubstitution* in der Adoleszenzzeit bei Patientinnen mit Turner-Syndrom, häufig kombiniert mit einer *Androgen- bzw. Wachstumshormonbehandlung* zur Förderung des Größenwachstums üblich geworden.

Es wird geschätzt, dass 99% aller Fruchtanlagen mit Turner-Syndrom im Spontanabort enden, wobei die Häufigkeit bei Lebendgeburten etwa 1:10000 beträgt.

Beim **Triple-X-Zustand** ist der Phänotyp in der Regel normal, wobei sich nur *selten Fertilitätsprobleme* oder eine leichte geistige Retardierung finden. Dieser Karyotyp wird einmal unter 1000 weiblichen Lebendgeborenen beobachtet. Die betroffenen Mädchen sind nach einem frühen Wachstumsschub in der Regel groß, aber bezogen auf die Größe untergewichtig und haben gelegentlich einen verminderten Kopfumfang. Bei Tetra- oder Penta-X-Chromosomen-Karyotyp sind diese Symptome in der Regel etwas ausgeprägter.

Das **Klinefelter-Syndrom** (47, XXY) ist charakterisiert durch *Hypogonitismus* und milde geistige Retardierung bei gelegentlich eunuchoidem Körperhabitus. Testes und Penis sind klein, und in der Pubertät entwickelt sich häufig eine Gynäkomastie. Heute wird in der Regel eine *Testosteronbehandlung* durchgeführt, um Faktoren wie Fettleibigkeit bzw. Gynäkomastie günstig zu beeinflussen.

**YYY-Syndrom.** Dieser Karyotyp wird unter 1000 männlichen Lebendgeborenen einmal beobachtet. Auch hier ist in der Regel ein hoher Körperwuchs auffällig, wobei aber die sexuelle Differenzierung meist normal ist und die betroffenen Männer fertil sind. Obwohl dieser Karyo-

typ in einigen älteren Studien bei etwa 3% der Männer in Gefängnissen und Institutionen für geistig Behinderte gefunden wurde, darf hieraus nicht eine allgemeine Charakterisierung abgeleitet werden. Insgesamt ist dieser Karyotyp nur in einer kleinen Minderzahl mit antisozialem oder gar kriminellm Verhalten assoziiert.

**Autosomale Trisomien.** Die Inzidenz des **Down-Syndroms** beträgt etwa 1:800 Geburten, wobei 1–2% aller Patienten mit Down-Syndrom einen Mosaikzustand tragen. Kinder mit Down-Syndrom fallen nach der Geburt durch Hypotonie, flaches Gesicht, kleine Ohren, kurze Metakarpalia mit Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers, Epikanthus, lose und trockene Haut und feine Haare auf. Etwa ein Viertel bis ein Drittel aller Kinder haben Herzfehler, insbesondere Ventrikelseptumdefekte bzw. einen AV-Kanal. Der Intelligenzquotient liegt bei Kindern mit Down-Syndrom etwa um 25, wobei durch Stimulation sicherlich ein beachtlicher Grad an Selbstständigkeit erreicht werden kann. Obwohl Personen mit Down-Syndrom insgesamt eine kurze Lebenserwartung haben, leben 80% der Lebendgeborenen über 30 Jahre.

**Trisomie 18.** Das **Edwards-Syndrom** kommt einmal unter 3300 Lebendgeburten vor. Die Kinder fallen durch Wachstumsretardierung, geistige Retardierung und Hypertonie auf. Im Kaputtbereich fallen ein prominentes Okziput und eine Mikrognathie auf, charakteristisch sind auch die überlappenden Finger (Klinodaktylie). Herzfehler sind sehr häufig, aber auch Omphalozele, Zwerchfellhernien und andere Anomalien zusammen mit einer Wachstumsretardierung. Von den Lebendgeborenen sterben etwa 30% innerhalb des ersten Lebensmonats, und nach 5 Monaten leben von den lebendgeborenen Kindern mit Trisomie 18 nur noch etwa 5%.

**Trisomie 13.** Die Inzidenz des **Patau-Syndroms** bei der Geburt ist 1:5000. Es finden sich vor allem Anomalien des Gehirns, des Auges und des Mittelgesichtes wie Holoprosenzephalie, Mikrozephalie, Mikrophthalmie und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Herzfehler sind sehr häufig, ebenso Polydaktylien und Anomalien der Geschlechtsorgane. Die geistige und körperliche Retardierung ist sehr schwerwiegend, und etwa die Hälfte aller Schwangerschaften mit Trisomie 13 enden zwischen Zweittrimester und Geburtszeitpunkt im Spontanabort. Ungefähr die Hälfte

aller lebendgeborenen Kinder mit Trisomie 13 sterben im ersten Lebensmonat.

**Markerchromosomen.** Markerchromosomen sind kleine überzählige Chromosomenstücke. Diese werden bei 0,03–0,15% aller Lebendgeborenen gefunden. Auch wenn geistige Retardierungen und körperliche Auffälligkeiten gelegentlich beobachtet wurden, sind die meisten Markerchromosomen ohne Auswirkungen. Für die Beratung bei pränataler Entdeckung eines solchen Markerchromosoms ist hilfreich, wenn abgeklärt werden kann, ob ein Elternteil bereits dieses Markerchromosom trägt. Heute kann häufig durch die Verwendung genetischer Sonden geklärt werden, welches Material auf diesen Markerchromosomen vorhanden ist, sodass die Beratung dann zuverlässiger wird.

**Mosaikzustände.** Mosaik ist definiert als das Vorhandensein zweier Zelllinien mit unterschiedlichem Karyotyp. Diese Situation kommt entweder durch mitotische Non-Disjunktion oder durch Verlust des zusätzlichen Chromosoms bei einer trisomen Fruchtanlage zustande. Mosaikzustände finden sich z. B. bei 2% aller Fälle mit Down-Syndrom und bis zu 20% aller Fälle mit Trisomie 13. Mosaikzustände werden etwa bei 0,2–0,7% aller Amnionzellkulturen gefunden und in etwa 1% aller Chorionzottenanalysen. Inzwischen besteht reichliche Erfahrung mit der Bewertung solcher Mosaikzustände, sodass die Patientinnen nach pränataler Erfassung eines Mosaikzustandes beim ungeborenen Kind verlässlich beraten werden können. Wenn es sich um eine Zelllinie handelt, die eine lebensfähige Aneuploidie darstellen kann, sollten gelegentlich weitergehende Untersuchungen wie fetale Blutentnahmen eingesetzt werden, um die möglichen Auswirkungen eines solchen Mosaikzustandes weiter einzugrenzen.

### 1.7.2.6 Strukturelle Chromosomenanomalien

Ungefähr 0,2% aller Neugeborenen weisen strukturelle Chromosomenanomalien auf. Hierbei kann es sich sowohl um Chromosomenbruchs syndrome wie das *Bloom-Syndrom*, die *Ataxia telangiectasia* oder die *Fanconi-Anämie* handeln. Zur Entdeckung dieser Störungen gibt es spezielle zytogenetische Techniken teilweise unter Verwendung von Zusatzstoffen wie Methotrexat bei der Zellkultur.

Bei den **Deletionen** handelt es sich um einen Verlust von chromosomalem Material entweder innerhalb eines Chromosoms, z. B. bei *Aniridie-Wilms-Tumor-Assoziation* oder um den Verlust eines terminalen Chromosomenstückes wie beim „*Cri du chat*“-Syndrom. Ringchromosomen stellen eine spezielle Form von Deletion dar, bei denen Deletion beider terminalen Chromosomenende zur Ringbildung geführt haben.

**Duplikationen** können zu partiellen Trisomien führen, und auch bei **Inversionen** kann es zu Auswirkungen kommen, wenn die Genaktivität durch die veränderte Genstruktur beeinflusst wird. Kleine perizentrische Inversionen der Chromosomen 9, 10 und 11 sind in der Regel ohne klinische Bedeutung, aber die Beratung nach pränataler Diagnose solcher Inversionen muss immer von einer Einzelfallanalyse ausgehen. **Translokationen** können unbalanciert und balanciert vorgefunden werden. Etwa 30–50% aller unbalancierten strukturellen Chromosomenstörungen sind vererbt, während die anderen de novo entstehen. Bei *reziproken Translokationen* handelt es sich um einen Stücker Austausch zwischen 2 nicht homologen Chromosomen, während eine Robertson-Translokation nur zwischen 2 akrozentrischen Chromosomen, z. B. 13, 14, 15, 21 und 22 stattfinden kann. Obwohl Träger einer Robertson-Translokation nur 45 Chromosomen haben, ist der Phänotyp beim balancierten Zustand unauffällig. Da es bei unbalancierten Fruchtanlagen von Trägern balancierter Translokationen häufig zu Fehlgeburten kommt, ist das Risiko, ein lebendgeborenes Kind mit unbalancierter Translokation auszutragen, bei Eltern mit balancierten Translokationen geringer als der rechnerischen Erwartung entsprechend. Die entsprechende Beratung nach pränataler Entdeckung sollte von humangenetischen Spezialisten vorgenommen werden.

Bei **de-novo-Strukturanomalien** fanden Warburton und Mitarbeiter bei Neugeborenen eine Rate von 7,6% angeborener Fehlbildungen, was etwa eine Verdopplung bis Verdreifachung der normalen Häufigkeit für Fehlbildungen zum Geburtstermin entspricht.

### 1.7.3 Einzelgenerkrankungen

Eine *Punktmutation* kann zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führen mit daraus resultierender Anomalie der Genfunktion. Wenn ein

Merkmal sich im heterozygoten Zustand ausdrückt und sich auf 50% der Nachkommen beiderlei Geschlechtes vererbt, wird dieses als **dominant** bezeichnet. Dagegen werden **rezessive Merkmale** nur im homozygoten Zustand ausgedrückt.

Für den **X-chromosomalen Erbgang** ist charakteristisch, dass eine Übertragung von männlichen betroffenen Personen auf männliche Personen nicht möglich ist, während alle Töchter betroffener Männer das betreffende mutierte Gen tragen werden. Betroffene Männer können das mutierte Chromosom nicht weitergeben, und 50% der Töchter von weiblichen Überträgerinnen werden, das betreffende Chromosom tragen.

Beispiele für den **X-gekoppelten Erbgang** sind die *Duchenne-* bzw. *Becker-Muskeldystrophie* und der *Dreifußtyp* sowie die *Hämophilie* und das *Martin-Bell (Fragile-X)-Syndrom*. Bei diesem Krankheitsbild befindet sich eine fragile Stelle auf dem distalen Abschnitt des langen Arms des X-Chromosoms. Dieser Marker kann durch spezielle zytogenetische Methoden nachgewiesen werden aber inzwischen auch mit molekulargenetischen Methoden.

Dem **multifaktoriellen Erbgang** folgen Krankheiten wie Diabetes, Herzfehler, Neuralrohrdefekte, Polyrusstenosen, Epilepsie etc., wobei das Risiko bei erstgradigen Verwandten messbar und bei weiterentfernten drittgradigen Verwandten kaum noch erhöht ist. Das Risiko für Geschwister und Nachkommen ist etwa gleich, wobei das Risiko für erstgradige Verwandte in der Größenordnung von 3–5% liegt bei einem Betroffenen, aber auf 10–15% steigt, wenn zwei erstgradig Verwandte betroffen sind. Ein Beispiel für das Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren sind Neuralrohrdefekte, bei denen sich gezeigt hat, dass durch eine *perikonzeptionelle Gabe von Folsäure* in einigen Studien das Wiederholungsrisiko bei erstgradigen Verwandten von 4,6 auf 0,7% gesenkt werden konnte.

### 1.7.4 Genetisches „Imprinting“; uniparenterale Disomie

**Imprinting.** Bisher war davon ausgegangen worden, dass die Herkunft der Chromosomen, von der mütterlichen oder väterlichen Seite, sich

nicht auf den Phänotypen auswirken würde. Am Beispiel der *Blasenmole* konnte jedoch gezeigt werden, dass bei **paternalem Ursprung** das *Gewebe größtenteils zystisch* ist, während bei **mütterlichem Ursprung** ein *komplett anderer Phänotyp* mit wachstumsretardiertem Kind und häufigen Spontanaborten resultiert. Auch beim *Prader-Willy-* und *Angelman-Syndrom* findet sich ein unterschiedlicher Phänotyp in Abhängigkeit vom elterlichen Ursprung der Deletion des Chromosoms 15. Es gibt weitere Beispiele für dieses Phänomen, welches „genetic imprinting“ genannt wird.

**Uniparenterale Disomie.** Insbesondere durch die Erfahrungen in der Chorionzotendiagnostik wurden Fälle ermittelt, bei denen sich z. B. in der Plazenta eine Trisomie 16 fand, während der Fetus einen euploiden Chromosomensatz aufwies. Es zeigte sich, dass beide Chromosomen 16 des Fetus von einem Elternteil stammten. Von einer ursprünglich trisomen Fruchtanlage ist es offensichtlich zum Verlust des Chromosoms eines Elternteils gekommen, sodass beim Kind dann eine uniparentale Disomie vorliegt. Ähnliche Phänomene sind auch z. B. bei der autosomal-rezessiv vererbten zystischen Fibrose in Einzelfällen beobachtet worden sowie beim Prader-Willy-Syndrom.

### 1.7.5 Genetische Beratung

**Indikationen** für eine genetische Beratung sind u. a.

- erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen aufgrund fortgeschrittenen *mütterlichen Alters* bzw. Chromosomenstörungen bei vorausgegangenen Kindern
- erhöhte oder erniedrigte *AFP-Werte* bzw. Auffälligkeiten beim sog. *Triple-Test*, d. h. der Bestimmung von Alphafoeto-Protein, HCG und Östriol im mütterlichen Blut im zweiten Trimenon zur Ermittlung des Risikos für kindliches Down-Syndrom
- *Mendelsche Erbleiden* in der Familiengeschichte und vorausgegangene Geburten von Kindern mit *angeborenen Fehlbildungen* oder geistiger Retardierung
- Entdeckung von Auffälligkeiten im *Ultraschall* während der Schwangerschaft
- Arzneimittel- oder Umweltgiftexposition

- mütterliche *Erkrankungen*, *Blutsverwandtschaft*, wiederholte Spontanaborte bzw. Totgeburten etc.

Bei der genetischen Beratung geht es um eine sachkompetente Aufklärung der Rat Suchenden über tatsächliche oder vermeintliche Risiken, wobei diese Beratung einfühlsam erfolgen sollte, da häufig sehr basale Ängste angesprochen sind. Die Beratung sollte nicht direktiv sein, sondern die Entscheidungsautonomie der Rat Suchenden anerkennen. Häufig ist die Hinzuziehung mehrerer Experten erforderlich, um genaue Diagnosen in einer Familie zu stellen und um adäquate Aussagen über das Wiederholungsrisiko machen zu können. Insbesondere wenn bei einer Schwangeren eine Entscheidung über einen intrauterinen Eingriff wie Amniozentese oder Chorionzotendiagnostik ansteht, sollte eine sorgfältige Beratung vorausgehen, weil unter anderem mögliche Eingriffsrisiken gegen den Wunsch, diagnostizierbare Krankheiten zu erfassen, abgewogen werden müssen. Neben der genauen Diagnose der in der Familie aufgetretenen Krankheiten ist in der Regel eine *Stammbaumanalyse* zur Ermittlung der Risiken nötig.

### 1.7.6 DNA-Analysen

Durch rapide Fortschritte im Bereich der Molekulargenetik werden immer mehr der etwa 3000 **Einzelgenerkrankungen** in ihrer genetischen Basis geklärt und die entsprechenden Gene kloniert. Durch *direkte Analysen* der Mutationen bzw. der Kopplungsanalysen von in der Nähe der interessierenden Gene liegenden *DNA-Marker* kann bei einer steigenden Zahl von Einzelgenerkrankungen die Diagnose heute über die DNA-Untersuchungen gestellt werden.

**Diagnostizierbar durch DNA-Marker sind:** Sichelzellanämie, Thalassämien, Lesch-Nyhan-Erkrankung, Huntington-Chorea, Ornithintranskarbamylase-Mangel, die Duchenne-Muskeldystrophie, die Norrie-Erkrankung und die 21-Hydroxylase- und die Alpha-1-Antitrypsin-Mangelkrankheit. Die Liste der auf diese Weise diagnostizierbaren Krankheiten wird ständig länger, wobei dann nicht mehr das Genprodukt, sondern die Mutation direkt untersucht werden kann.

Wenn die Untersuchung nur über die indirekte Methode, also über gekoppelte DNA-Marker möglich ist, muss in der Regel vor einer angestrebten pränatalen Diagnostik zunächst eine molekulargenetische Untersuchung des Indexfalles sowie weiterer Angehöriger durchgeführt werden.

Bei einer steigenden Zahl von Erkrankungen wie z. B. Sichelzellanämie oder dem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist allerdings inzwischen eine direkte Erfassung der Mutation ohne Koppelungsanalyse möglich.

### 1.7.7 Screening zur Erfassung genetischer Erkrankungen

Bei Screeninguntersuchungen geht es um die Erfassung von Merkmalsträgern in der scheinbar gesunden Allgemeinbevölkerung durch Reihenuntersuchungen.

Erfolgreiche Screeningsprogramme sind in definierten ethnischen Risikogruppen durchgeführt worden, wie z. B. im Mittelmeerraum zur Erfassung von Trägern der **Thalassämie-Gene** sowie in der *Ashkenazi-jüdischen Bevölkerung* in den USA Programme zur Entdeckung des **Tay-Sachs-Gens**.

Die Erfassung von Paaren, in denen beide Eltern heterozygot sind, ermöglicht eine rechtzeitige pränatale Diagnose, bevor ein erstes Kind mit homozygotem Zustand und manifester Erkrankung geboren worden ist.

Im Jahre 1989 wurde auch das Gen für die **zystische Fibrose** kloniert, und eine bestimmte Mutation (Delta-F-508) wurde bei etwa 70–75 % der Betroffenen in der nordeuropäischen Bevölkerung gefunden. Inzwischen sind zahlreiche weitere Mutationen bekannt geworden, die im homozygoten Zustand zur zystischen Fibrose führen können.

Da ungefähr eine von 25 Personen in unserer Bevölkerung Träger einer CF-Mutation ist, die im homozygoten Zustand zur zystischen Fibrose führen kann, ist auch in diesem Zusammenhang diskutiert worden, ob ein Screeningprogramm angeboten werden soll. Ein solches wäre allerdings nur dann sinnvoll, wenn dies nicht nur von der Bevölkerung gewünscht würde, sondern auch ausreichende Beratungskapazität vorhanden ist, um die teilweise schwierigen Risikoberechnungen und die möglichen Konsequenzen allgemein verständlich erklären zu können.

### 1.7.8 Teratologie

Mögliche teratogene Effekte können von Medikamenten, Chemikalien, Bestrahlung, Hyperthermie, Infektionen und Abweichungen im mütterlichen Stoffwechselstatus sowie von mechanischen Faktoren ausgehen.

Von Widukind Lenz, Münster, wurde erarbeitet, dass es eine bei der Thalidomid-Embryopathie ganz bestimmte sensible Periode in der Embryonalentwicklung gab, in der charakteristische Anomalien aus einer Exposition resultierten.

Beim Menschen ist ganz allgemein die *Organogenese* von der 8.–16. SSW die Phase der größten Sensitivität im Hinblick auf teratogene Faktoren. Speziell Anomalien des Urogenitalsystems, des Gaumens bzw. des Gehirns können durchaus auch später entstehen.

Manchmal können Metabolite eines Stoffes das eigentliche Teratogen darstellen. Auch scheint es so zu sein, dass die chronische Exposition bei bestimmten Teratogenen, z. B. den Antikonvulsiva, besonders problematisch ist. Entscheidend für den möglichen teratogenen Effekt einer Substanz ist der Plazentatransfer, welcher z. B. mit dem Molekulargewicht einer Substanz zusammenhängt.

So können beispielsweise warfarinähnliche Substanzen, die als orale **Antikoagulantien** eingesetzt werden, leicht die Plazenta passieren und zu *Blutungen* beim Fetus führen, während **Heparin** mit einem Molekulargewicht von 20 000 Dalton die Plazenta nicht passieren kann. Tierstudien und in-vitro-Studien können bei der Entdeckung von Teratogenen und bei Untersuchungen der Pharmakokinetik verdächtiger Substanzen hilfreich sein.

Neben Infektionen wie Rubella, Zytomegalie, Herpes und Toxoplasmose sowie mütterlichen Stoffwechselanomalien wie Diabetes mellitus und Phenylketonurie sind u. a. folgende Noxen mit möglichen teratogenen Effekten in Zusammenhang gebracht worden:

- **Aminopterin und Methotrexat:** Hierbei handelt es sich um *Folsäureantagonisten*, die in Abhängigkeit von der Dosis nicht nur im Tierexperiment zu Malformationen führten, sondern auch beim Menschen fetale Wachstumsretardierung, Ossifikationstörungen und faziale Dysmorphien bewirken können.

- **Androgene:** Bei Einfluss starker Dosen von Testosteron zwischen Testosteronderivaten in utero wurden Vermännlichungen weiblicher Feten beschrieben.
  - **Kaptopril:** Inhibitoren des angiotensin-umwandelnden Enzyms sind in Zusammenhang gebracht worden mit der Entwicklung von Anurien beim Kind mit daraus folgender Oligohydramnie, intrauteriner Wachstumsverzögerung, Hypotonie sowie Schädelhypoplasie.
  - **Antikonvulsiva:** Sowohl Barbiturate als auch Hydantoine, Oxazolinderivate, Valproinsäure und Carbamazepin scheinen einen teratogenen Effekt zu haben. Die Erhöhung des teratogenen Risikos für Antikonvulsiva wird mit 6% bei Barbiturat-Hydantoin-Exposition und 1% bei Valproinsäure angegeben. Selbst bei dem als relativ sicher angesehenen Carbamazepin wurden kraniofaziale Auffälligkeiten, Fingernagelhypoplasien und Entwicklungsverzögerungen beobachtet.
  - **Diphenylhydantoin:** Bei chronischer Aufnahme von Diphenylhydantoin wird ein Risiko von 10% für stärkere Ausprägungen und 30% für leichtere angegeben. Die leichteren betreffen Hypoplasien der Nägel und distalen Phalangen, die schwereren Herzfehler und Mikrozephalie.
  - **Cumarinderivate:** Als Warfarin-Embryopathie wurden charakteristische Tüpfelungen der sekundären Epiphysen, Nasenhypoplasie und ZNS-Anomalien beschrieben, wobei das Risiko etwa 10 bis 25% bei Exposition zwischen der 8. und 14. SSW beträgt. Bei Expositionen im ersten Trimenon wurden Dandy-Walker-Malformationen, Augenanomalien und Corpus-callosum-Agenesien festgestellt.
  - **Cyclophosphamid:** Bei Cyclophosphamideinsatz in der Schwangerschaft wird das Risiko beim Menschen mit 1:6 angegeben, wobei Wachstumsverzögerungen, Ektodaktylie, Syndaktylie, Herzfehlbildungen und andere Anomalien im Vordergrund stehen.
  - **Diethylstilböstrol:** Es ist gut dokumentiert, dass sich bei weiblichen Nachkommen von Müttern, die im ersten Trimenon mit Diethylstilböstrol (DES) behandelt worden sind, später eine erhöhte Inzidenz von Adenokarzinomen der Scheide findet. Diese Karzinome treten nach dem 14. Lebensjahr bei solchen Mädchen auf, die vor der 18. SSW in utero exponiert waren. Wenn die Exposition vor der 9. SSW lag, ist das Risiko für die Entwicklung einer vaginalen Adenose immerhin 75%. Es ist unklar, ob auch ein teratogener Effekt auf männliche Fruchtanlagen vorliegt.
  - **Lithium:** Im Zusammenhang mit der Behandlung manisch-depressiver Leiden durch Lithium wurden Neuralrohrdefekte, Skelettstörungen, Schilddrüsenanomalien und insbesondere Herzfehler, vor allem die Epstein-Anomalie beschrieben.
  - **Trimethadion und Paramethadion:** Diese beiden antiepileptischen Medikamente können Entwicklungsverzögerungen und charakteristische faziale Auffälligkeiten wie V-förmige Augenbrauen und tief sitzende Ohren, irreguläre Zähne und hohen Gaumen verursachen. Auch Herzfehler sind in diesem Zusammenhang diskutiert worden.
  - **Penicillamin:** Bei diesem Medikament handelt es sich um ein Kupferchelator, bei dem nach Einnahme in der Schwangerschaft Cutis laxa, Hyperflexibilität der Gelenke und Skelettanomalien beschrieben wurden.
  - **Gestagene:** Obwohl der Begriff Gestagene und der Begriff Progestine nicht genau definiert ist, ist im Zusammenhang mit hohen Dosen von 17-alpha-Hydroxyprogesteron-Kaproat bzw. einiger synthetischer Progestine in der Schwangerschaft über virilisierende Effekte berichtet worden.
- Auch Neuralrohrdefekte und Extremitätenfehlbildungen wurden diskutiert, während sich in anderen Studien solche Effekte nicht fanden.
- **Radioaktive Isotope:** Die Verwendung von <sup>131</sup>Jod in der Schwangerschaft stellt ein potenzielles Risiko für die fetale Schilddrüsenentwicklung dar, da die Jodkonzentrierung bereits in der 10. bis 12. SSW beginnt.
  - **Externe Strahlung:** Bei stärkerer Strahlenbelastung in graviditate sind Wachstumsretardierung, Augenanomalien und ZNS-Defekte beobachtet worden. Insbesondere die Mikrozephalie und geistige Retardierung sind gefürchtet und im Zusammenhang mit der Atombombenexplosion in Hiroshima und Nagasaki beobachtet worden. Vor der Implantation ist der Säugerembryo nur wenig sensitiv, und auch nach der Organogenese nimmt in der Fetalperiode die Sensitivität wieder ab.

- **Retinoide:** Wenn massive Vitamin-A-Dosen während der Schwangerschaft eingenommen werden, kann es zu Entwicklungen von Urogenitalanomalien sowie zu Symptomen des Goldenhar-Syndroms kommen. Die Einnahme von Isotretinoin, welches zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt wurde, kann zu ZNS-Anomalien, Mikrotie, Spaltbildungen und kardialen Anomalien führen.
  - **Tetrazykline:** Tetrazykline können leicht die Plazentaschranke überwinden und zu einer Verfärbung der Zähne führen. Bei starken Dosen kann es auch zu weiteren Skeletteffekten und Zahnhypoplasien kommen.
  - **Thalidomid:** Im Jahre 1962 wiesen Lenz und Knapp auf die durch Thalidomid-(Contergan)bedingten Fehlbildungen hin, wobei die charakteristischen Extremitätenfehlbildungen bei Exposition zwischen dem 26. und 36. Schwangerschaftstag auftraten. Als weitere Anomalien wurden geistige Retardierung, Gehirnfehlbildungen und Spaltbildungen, Hämangiome, Mikrotie, Ösophagus- und Duodenalatriesie, Taubheit und Anomalien der Nieren, des Herzens und des externen Ohres beschrieben.
  - **Schilddrüsenbehandlung:** Jodmangel kann zu Kretinismus führen, ebenso die Behandlung mit jodhaltigen Substanzen. Propylthiouracil und Methimazol können leicht die Plazentaschranke passieren und eine fetale Kropfbildung bewirken.
  - **Vitamin D:** Hohe Dosierungen von Vitamin D, die zur Prävention und Behandlung von Rachitis eingesetzt worden sind, wurden im Zusammenhang gebracht mit supra-avalvulären Aortenstenosen, auffälliger Fazies und geistiger Retardierung.
- **Alkohol:** Das fetale Alkoholsyndrom ist charakterisiert durch intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, Maxillaryhypoplasie, flaches Philtrum, dünne Oberlippe, charakteristischen fazialen Aspekt und gelegentlich Herzfehler. Auch kurzfristige Exposition kann zu Neuralrohrdefekten führen.
- **Kokain:** Crack oder Kokain können dazu führen, dass beim Feten ein niedriger Plasmacholin-esterasespiegel entsteht. Gehäuft wurden perinatale Komplikationen wie Abruption placenta, vorzeitige Wehentätigkeit und intrauterine Fruchttode beobachtet, ebenso wie vermindertes Geburtsgewicht, Mikrozephalie, Extremitäten- und Urogenitalfehlbildungen sowie Verhaltensauffälligkeiten.

## 1.8 Klimakterium

H. P. G. Schneider

### 1.8.1 Einleitung

Der *kontinuierliche Anstieg der Lebenserwartung* der letzten Jahrzehnte ist nicht nur auf die gesunkene Säuglingssterblichkeit sowie die Senkung der Sterblichkeit im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter zurückzuführen, sondern ganz wesentlich auch auf eine verringerte Alterssterblichkeit. Die Lebenserwartung ist einer der besten Indikatoren für den Gesundheitszustand einer Bevölkerung. International liegt Anfang der 90er Jahre Japan vorn (mit 79,6 Jahren für beide Geschlechter zusammen sowie 82,8 Jahren bei Frauen und 76,4 Jahren bei Männern). In Deutschland wurden 1993 73,1 Jahre für Männer und 79,4 Jahre für Frauen errechnet, in der ehemaligen DDR 69,9 Jahre für Männer und 77,2 Jahre für Frauen. Der auffallende Geschlechtsunterschied zugunsten einer höheren Lebens-

erwartung der Frauen gegenüber Männern bewegt sich zwischen 5,2 Jahren in Griechenland und 9,7 Jahren in der ehemaligen Sowjetunion. Tendenziell ist der Vorsprung der weiblichen Lebenserwartung in Ländern mit ungünstigen Sterbeverhältnissen am größten.

Warum leben Frauen länger als Männer? Epidemiologische Analysen und Erhebungen nennen einige Gründe, die eng mit dem Lebensstil verknüpft sind. Im Erwachsenenalter wird die Lebenserwartung der Männer besonders durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankungen, dabei vorwiegend Tumoren der Atemwege und der Verdauungsorgane, und Unfälle beeinträchtigt. Die Risikofaktoren für diese Erkrankungen sind bei Männern häufiger anzutreffen, es finden sich aber auch deutliche Unterschiede im Risikoverhalten und im Präventionsverhalten

der Geschlechter. Eine Ausschaltung der Todesursache Herzkrankheiten würde bei Männern über fünf Jahre mittlere Lebenserwartung addieren, bei Frauen über drei Jahre. Die Sozialisation übt nach Aussage wissenschaftlicher Untersuchungen direkte und indirekte Einflüsse auf die unterschiedliche Lebenserwartung von Männern und Frauen aus. Ein Risikoverhalten bei männlichen Mitgliedern der Gesellschaft wird akzeptiert, gefordert oder sogar gefördert. Der höhere Alkoholkonsum der Männer addiert sich zur höheren Unfallrate, der höhere Zigarettenkonsum ist ein weiterer Grund. Schadstoffbelastungen am Arbeitsplatz und geringere Inanspruchnahme von ärztlichen Vorsorgeuntersuchungen kommen hinzu. Sterblichkeit und Erkrankungshäufigkeit klaffen bei beiden Geschlechtern auseinander. Die höhere Erkrankungshäufigkeit der Frauen veranlasst zugleich eine höhere Bereitschaft, hierüber zu berichten und sich ärztlich betreuen zu lassen. So leiden nach eigenen Angaben 47% der Frauen und 23% der Männer an Kopfschmerzen und Migräne, 40% der Frauen und 34% der Männer unter Stress, 67% der Frauen und 54% der Männer unter Müdigkeit sowie 60% der Frauen und 42% der Männer unter seelischer Verstimmung. In welchem Maße auch biologische Faktoren (hormonale und immunologische Einflüsse) oder Verhaltensnormen (Lebensstil, Risikofaktoren) eine Rolle spielen, wird sehr unterschiedlich erörtert. Es gibt viele *Hinweise für eine generelle protektive Wirkung der Östrogene gegen Alterungsprozesse.*

Die Weltbevölkerung nimmt um etwa 80 Millionen jedes Jahr zu und erreichte 1996 5,8 Milliarden. Dabei stieg der Anteil der Adoleszenten um etwa 0,7%, der erwachsenen Bevölkerung um 1,8% und der der Älteren um 2,4%. Die Zahl der 65-Jährigen und Älteren stieg auf 380 Millionen entsprechend einem 50-prozentigen globalen Zuwachs dieser Altersgruppe zwischen 1980 und 1995. In den Jahren 1996 bis 2020 wird die über 65-jährige Weltbevölkerung um 82% global und 104% in den weniger entwickelten Ländern im Vergleich zu 40% in den Industrieländern zunehmen. 1996 betrug die Lebenserwartung bei Geburt 65 Jahre und war damit global um 4,6 Jahre zwischen 1980 und 1995 angestiegen; diese Anteile verteilen sich auf 4,4 Jahre für Männer und 4,9 Jahre für Frauen. Unter den 52 Millionen To-

desfällen 1996 weltweit waren 17 Millionen auf Infektionen und parasitäre Erkrankungen zurückzuführen, 15 Millionen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen und über 6 Millionen auf Karzinome. Etwa 60% aller Krebserkrankungen werden in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit von der Lunge, dem Magen, der Brust, Kolon/Rektum, Mundhöhle, Leber, Cervix uteri und dem Oesophagus gestellt.

## 1.8.2 Definition von Klimakterium und Menopause

**Die klimakterischen Jahre** werden umschrieben als die Jahre eines biologischen Wechsels im weiblichen Organismus, der gebunden ist an den Alterungsprozess der Ovarien. *Die Menopause* umschreibt den *Zeitpunkt der letzten vom Ovar gesteuerten Menstruationsblutung*. Die natürliche Menopause kann nur retrospektiv bestimmt werden nach Ablauf einer zwölfmonatigen Amenorrhö. Das mittlere Menopausealter liegt nach Bevölkerungsstichproben zwischen 50 und 52 Jahren, in unserer Bevölkerung im Mittel bei 51,3 Jahren. Eine deutliche Verbesserung der Definition der Wechseljahre hat die Massachusetts Women's Health Study vorgenommen, die an über 2570 Frauen beobachtete, dass sich der Eintritt der Menopause innerhalb der nächsten drei Jahre aus dem Beginn unregelmäßiger Zyklen oder dem Auftreten amenorrhöischer Episoden von drei bis sechs Monaten vorausagen lässt. Die *Perimenopause* umschreibt die Zeit um die Menopause herum, in der diese Veränderungen des Menstruationszyklus beobachtet werden und die im Mittel bei 47,5 Jahren einsetzt. Nur 10% aller Frauen verlieren ihre Menstruation ohne den Eintritt bedeutender Blutungsunregelmäßigkeiten. Die perimenopausale Übergangszeit beträgt im Mittel aller Frauen etwa vier Jahre mit einer Spannbreite von eins bis neun Jahren. Für die Praxis ist es bedeutend, sich zu vergegenwärtigen, dass nur die Hälfte aller Frauen im Durchschnittsalter von 51 Jahren die Menopause erreicht haben, die Schwankungsbreite jedoch das Alter von 48 bis 55 umfasst. Nach neueren Untersuchungen gibt es praktisch keine Beziehung zwischen Menarche und Menopausealter. Der Beitrag des subkutanen Fettes zur Östrogenproduktion erklärt jedoch, das dünnere Frauen ein früheres Menopausealter erfahren, während Rasse, Einkom-

mensverhältnisse, der Lebensraum, die Parität oder die Körpergröße keinen wesentlichen Einfluss auf das Menopausealter ausüben. Leben im Hochland sowie Zigarettenkonsum sind mit einem früheren Menopausealter assoziiert. Es gibt Hinweise auf ein vorzeitiges Versagen der Ovarialfunktion nach Hysterektomie. Etwa 1% aller Frauen erleben vor dem 40. Lebensjahr den Eintritt einer *prämaternen Menopause*.

Erfahrene Ärzte interpretieren die Menopause als ein bedeutsames Signal der Natur. Dieses auffallende physiologische Ereignis führt die betroffenen Frauen in ärztliche Betreuung und damit in die präventive Gesundheitsvorsorge. In diesem Sinne sollte die Menopause auch nicht als Zeichen des beginnenden körperlichen Verfalls gesehen werden, sondern als ein *Signal zur Umgestaltung des Lebens im Sinne einer bewussten Gesundheitsvorsorge*. So gesehen, ist die Menopause weniger ein Blitzschlag in die gesellschaftliche und persönliche Existenz, sondern ein Aufruf für die Gestaltung eines lebensfrohen Alters, ganz im Sinne von Voltaire: „Qui n'a pas l'esprit de son age, de son age a tout le malheur.“

### 1.8.3 Seneszenz der Ovarien

Die Menopause ist Folge einer folliculären Erschöpfung der Ovarien mit Verlust ihrer Östrogensekretion. *Östrogene erhalten die Sexualorgane und ihre Strukturen; unter Östrogenmangel geht deren Funktion verloren und sie degenerieren*. Zu den mit Östrogenrezeptoren ausgestatteten Geweben gehören das urogenitale System, die Mamma, der Knochen, das kardiovaskuläre System, das zentrale Nervensystem sowie der gastrointestinale Trakt. Die zelluläre Reaktion auf östrogene Stimuli erfolgt über spezifische intranukleäre Rezeptoren. Die mit dem Östrogenrezeptor  $\alpha$  oder  $\beta$  ausgestatteten Gewebe sind in Tabelle 1.3 gelistet. Diese östrogenen Zielgewebe sprechen mit unterschiedlicher Sensitivität auf das Hormonsignal an. Eine Hierarchie der Gewebsantwort auf Östrogene ist in Tabelle 1.4 dargestellt. Die Kenntnis einer solchen Gewebshierarchie der Östrogenreaktion ist Voraussetzung für eine angemessene Dosierung der Hormonsubstitution. Nach Barbieri lassen sich die peripheren Östrogenspiegel grob festlegen, die für eine Erhaltung der Gewebefunktion erforderlich sind (Tabelle 1.5).

Tab. 1.3: Gewebe mit Östrogenrezeptoren (ER).

ER $\alpha$	ER $\beta$
ZNS	Hypothalamus, Hippokampus, limbisches System
Endometrium	Gefäßendothel
Leber	Osteoblasten Urothel
Testis	Testis
Ovar	Stroma; Granulosazelle des Ovars
Mamma	Duktales Endothel der Mamma; einige Mammakarzinome Lunge Prostata

Das Ovar entwickelt eine Höchstzahl von Primärfollikeln bis zur 20. SSW – etwa sieben Millionen. Danach führt die *Follikelatresie* zu einer Reduktion auf ein bis zwei Millionen Primärfollikel zum Zeitpunkt der Geburt und etwa 200 000 bis 400 000 bei Einsetzen der Geschlechtsreife. *Im Alter von etwa 35 Jahren ist die Steroidgenese des Ovars rückläufig*, und es werden weniger Inhibin und Östradiol in den Granulosazellen des Follikels produziert. Eine größere Anzahl von Follikeln wird rekrutiert, um ausreichende periphere Östrogenspiegel zu erhalten. Die abfallenden Inhibinkonzentrationen können das FSH nicht mehr ausreichend supprimieren, da FSH sich invers-proportional zum Inhibin verhält. Der hierdurch *ansteigende FSH-Titer ist der erste messbare endokrine Hinweis auf die Alterung des Ovars* (mehr als 30 IE/l); vor und während der Menstruation erreichen die FSH-Spiegel ihr Maximum. Durch diese verstärkte FSH-Sekretion wird eine beschleunigte Reifung der Follikel ausgelöst mit einer verkürzten Follikelphase. Die verstärkte FSH-Sekretion hält zunächst die peripheren Östradiolspie-

Tab. 1.4: Hierarchie der Gewebereaktion auf Östrogene.

Abstufung der Sensitivität hoch bis gering

Endometrium  
Knochen  
Lipide  
SHBG  
Fettzelle  
Haut  
ZNS  
Vaginalsekretion  
Brust  
Achselhaar

Tab. 1.5: Periphere Östrogenspiegel und physiologische Gewebsreaktion.

Östradiol im Serum pg/ml	Ansprechbarkeit des Gewebes
20	Knochen
40	Vasomotorische Symptome
60	Vaginaepithel
80	Lipide
100	Leberproteinsynthese SHBG, TBG, CBC

nach Barbieri, 1992

gel; zunächst bleiben klinische Symptome aus, und ovulatorische Zyklen sind erhalten. Der LH-Anstieg, die Lutealphase und die Progesteronsekretion bleiben normal. Eine verstärkte LH-Sekretion findet sich erst nach inadäquater Lutealfunktion in der späten Perimenopause.

### 1.8.3.1 Perimenopause

Die Perimenopause ist durch variable Hormonproduktion, Zykluslänge und Blutungsepisoden gekennzeichnet. Die Zyklen verkürzen sich zunächst, werden dann bei geringerem Ansprechen der noch verbliebenen Follikel länger und schließlich schwankend mit Anovulation. Einsetzende Symptome des Östrogenmangels schwanken von Monat zu Monat in Abhängigkeit von der Östradiolproduktion. Es gibt keine etablierte Methode wie etwa eine Ovarialbiopsie, bildgebende Verfahren oder die Bestimmung von Serum-Steroidkonzentrationen, die eine Aussage zuließen über die Follikelreserve oder den Zeitpunkt der Menopause. Die Jahre der Transition sind charakterisiert durch ansteigende FSH- und LH-Spiegel und abfallende Niveaus der Sekretion von Östradiol und Progesteron mit gelegentlichen Sekretionsschüben des Östradiol. Ein persistierender hypergonadotroper Status (FSH und LH) signalisiert den bevorstehenden Eintritt der Menopause. Die FSH-Spiegel können nicht als Maß für eine Östrogensubstitution herangezogen werden, da kein direkter Bezug zu den peripheren Östrogenspiegeln besteht. Für den Kliniker hilfreich ist in dieser Situation der Hinweis auf die Massachusetts Women's Health Study, nach der das erstmalige Auftreten unregelmäßiger Zyklen oder drei- bis neunmonatige Episoden einer Amenorrhö das Einsetzen der Menopause innerhalb der nächsten drei Jahre erwarten lassen.

Nach Einsetzen der Menopause stabilisieren sich die Serum-Östrogenspiegel bei weniger als 30 pg/ml. Das Ovargewicht, das seit dem 30. Lebensjahr bereits rückläufig ist, ist deutlich reduziert. Gelegentlich entwickelt sich noch ein atretischer Follikel auf eine präovulatorische Größe, aber Ovulationen werden nicht mehr beobachtet. Etwa 5% aller Frauen haben bis zum Eintritt der Menopause noch regelmäßige ovulatorische Zyklen. FSH und LH stimulieren verstärkt das ovarielle Stroma, aus dem noch etwa die Hälfte die prämenopausalen Spiegel von Androstendion produziert werden, während die perimenopausalen Testosteronspiegel zunächst erhalten bleiben und noch etwa 1% des Östradiols sezerniert werden. Die Nebenniere produziert größere Mengen Androstendion, das in peripheren Adipozyten zu Östron konvertiert wird, die Konversionsrate korreliert mit dem subkutanen Fettpolster. Eine minimale Progesteronsekretion kann LH-abhängig aus dem Stroma des regressiven Ovars erfolgen. Das Verhältnis von Östron zu Östradiol kehrt sich um, die Östronspiegel fallen unter 30 pg/ml. Die Serumspiegel der Geschlechtsreife, nach Ovarrektomie und in der natürlichen Menopause sind in Tabelle 1.6 gegenübergestellt.

### 1.8.3.2 Prämatüre Menopause

Ein prämaures Versagen der Ovarien mit Einsetzen der Menopause vor dem 40. Lebensjahr wird als prämatüre Menopause bezeichnet. Weniger als 1% aller Frauen sind betroffen. Bekannte genetische Faktoren betreffen Anomalien der Geschlechtschromosomen, wie das Turner-Syndrom oder ein zusätzliches X-Chromosom. Autoimmunerkrankungen sind mit etwa 20% als Ursache beteiligt. Hierzu gehören der Morbus Addison, die Myasthenia gravis, die rheumatoide Arthritis, der Lupus erythematodes sowie Schilddrüsen- oder Nebenschilddrüsenenerkrankungen. Iatrogene Funktionseinbußen des Ovars betreffen chirurgische Eingriffe, ionisierende Strahlen sowie eine Chemotherapie, insbesondere mit Alkylantien oder Cyclophosphamid. Intrauterine Infektionen, wie Tuberkulose oder Mumps, können zur Follikeldestruktion führen. Die idiopathische prämatüre Menopause ist eine Ausschlussdiagnose. Zur Sicherung der Diagnose ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich, um behandlungsfähige Ursachen zu erkennen. Bei jungen Frauen mit prämatürer Menopause

Tab. 1.6: Periphere Hormonspiegel der Frau.

Hormon	Geschlechtsreife	Ovarektomie-Status	Natürliche Menopause
Östriol pg/ml	35–500	18	15
Östron pg/ml	20–200	25–27	30
Progesteron ng/ml	0,5–30	>0,5	>0,5
Androstendion ng/ml	150	80–90	80–90
Testosteron ng/ml	20–60	11	23
FSH IU/ml	2–10*	>30	>30
LH IU/l	2–10*	>30	>30

\* ohne Zyklusmitte

ist eine Hormonsubstitution absolut indiziert. Die Technologie der Assistierte Reproduktion mit der nach dem deutschen Embryonen-Schutzgesetz nicht zulässigen Eizellspende wäre eine Option für betroffene Individuen mit Kinderwunsch.

#### 1.8.4 Klimakterische Beschwerden

Klimakterische Beschwerden umfassen eine Vielfalt von Symptomen, die Frauen in der Perimenopause erfahren. Die Charakteristika der vasomotorischen Symptome sind in Tabelle 1.7 zusammengefasst.

**Die diagnostische Bewertung der klimakterischen Symptome** ist in der Praxis sehr bedeutsam. Es wurden zahlreiche Schemata entwickelt, die eine Bewertung durch den Arzt oder durch die Betroffenen selbst vorsehen. Der *Kupperman-Index*, welcher zahlreiche subjektive Beschwerden erfasst und durch Faktoren zusätzlich gewichtet, war über mehrere Jahrzehnte das bevorzugte Hilfsmittel zur Quantifizierung der klimakterischen Symptome durch den betreuenden Arzt. Eine größere Objektivität wird erreicht durch Selbstbewertungsskalen, von denen im deutschsprachigen Raum die auf objektiven klimakterischen Symptomen beruhende *Menopause Rating Scale* (MRS) (Tabelle 1.8) sich besonders eignet. Diese MRS erfasst auch die Lebensqualität (QOL), gemessen an internationalen Standards wie der Short Form-36.

##### 1.8.4.1 Altersveränderungen an Genitale und Harntrakt

Das weibliche Genitale und der untere Harntrakt sind anatomisch eng benachbart und haben mit dem Sinus urogenitalis und den Müller'schen Gängen einen gemeinsamen embryologischen

Ursprung. Beide sind auch östrogenabhängige Zielgewebe. Die Prävalenz der vaginalen Atrophie und von Harnentleerungsstörungen ist bei postmenopausalen Frauen relativ hoch; ihre Häufigkeit wird eher unterschätzt. Epidemiologische Erfahrungen sprechen für eine *kausale Beziehung von urogenitaler Atrophie und dem Beginn der urogenitalen Dysfunktion*. Frauen sprechen ungern über solche Beschwerden und zögern bei Befragungen. Deshalb gibt es nicht viele verlässliche Literaturangaben (Tabelle 1.9).

Die **Harninkontinenz** beeinträchtigt zwei Drittel aller Frauen während ihrer Alltagsaufgaben. Aber 75% aller inkontinenten Frauen konsultieren nie einen Arzt, obwohl sie seit Jahren urogenitale Beschwerden haben. Eine tägliche schwerwiegende Harninkontinenz betrifft etwa 7 bis 14% aller postmenopausalen Frauen. Urogenitale Infektionen überwiegen in höherem Alter, besonders bei Pflegefällen.

**Pathophysiologisch** finden sich **bei der genitalen Atrophie** eine verminderte Reifung des Vaginalepithels, eine Verminderung der Durchblutung des benachbarten Bindegewebes, begleitet von Fragmentation der elastischen Fasern und Hyalinisierung des Kollagen. Der Glykogengehalt des Vaginalepithels ist vermindert, damit zusammenhängend eine verringerte Kolonisierung durch *Lactobacillus*. In der Folge führt der abgefallene vaginale pH zu Veränderungen der Vaginalflora mit einer verstärkten Besiedlung pathogener fäkaler coliformer Bakterien und von Kokken, die für die Harnwegsinfektion verantwortlich sind. Die Atrophie des Urethralepithels und die verminderte Vaskularisierung der urethralen Submukosa haben einen verringerten urethralen Verschlussdruck zur Folge. *Zur resultierenden Harninkontinenz gehören:*

Tab. 1.7: Hitzewallungen und Schweißausbrüche.

**A Grundlagen**

## 1. Subjektive Empfindungen

- plötzlich aufsteigende Hitze
- häufig nachfolgendes Frösteln oder Frieren
- begleitende Schlafstörungen mit Tief- und REM-Schlafverlust

## 2. Objektive Zeichen

- Hautrötung, beginnend im Brustbereich, über Gesicht, Hals und Oberarm
- profuse Transpiration

## 3. Physiologische Reaktion

- periphere Vasodilatation
- Tachykardie
- normaler Blutdruck
- erhöhte Hauttemperatur und Abnahme der Körperkerntemperatur

**B Vorkommen, Häufigkeit, Schweregrad**

## 1. Prävalenz

- keine bis 85% in verschiedenen Kulturen
- Europa und USA 50–80%

## 2. Auftreten und Dauer der Episoden

- innerhalb von Tagen oder Wochen nach chirurgischer Menopause
- 80% der Frauen  $\geq$  1 Jahr
- 50% 2–5 Jahre
- 30% > 5 Jahre
- vereinzelt 10–15 Jahre
- vorzeitig bei hysterektomierten Frauen und Raucherinnen

## 3. Schweregrad und Intensität

- große Schwankungsbreite zwischen und innerhalb von Gesellschaften abhängig von kulturellen, sozio-ökonomischen und psychosozialen Faktoren

**C. Wirkungsmechanismen**

nicht geklärt; theoretische Erwägungen betreffen thermoregulatorische Störungen

- inädaquate Aktivierung von Wärmeabgabemechanismen mit kutaner Vasodilatation und Diaphoresis
- plötzliche neuroendokrine Herabregulierung des zentralen Thermostaten ( $\beta$ -Endorphin, Serotonin, Azetylcholin, Noradrenalin)
- Auslösung durch niedrige und fluktuierende perimenopausale Östrogenspiegel

**D. Behandlungsmöglichkeiten**

- Östrogen sehr wirksam
- weitere Steroidhormone mit Effekt, wie Progestagene und Tibolon 2,5 mg s. i. d.
- Atemkontrolle, körperliche Aktivität und Clonidin 0,05 mg s. i. d.

- Detrusorinstabilität
  - verminderter Harnröhrenverschlussdruck
  - beeinträchtigter urethraler Sphinktermechanismus
  - kombinierte Detrusorinstabilität und Stressinkontinenz
  - Überlaufinkontinenz
  - Fisteln
  - Harnwegsinfektionen
  - medikamentös (Diuretika, Hypnotika)
  - Kreislauf- oder Nierenversagen oder Kombination von beidem
  - Diabetes
- Die **vaginale Atrophie** manifestiert sich kurz nach der Menopause. Erhebliche Beschwerden

**Tab. 1.8:** Menopause Rating Scale (MRS) – Menopause-Bewertungsskala: Bewertung der Beschwerden mit 0–3 Punkten (siehe Fußnote)

Symptome
<b>HITZEWALLUNGEN, SCHWEISSAUSBRÜCHE</b> plötzlich aufsteigende Hitze, oft nachfolgende markante Schweißausbrüche
<b>ANGST</b> Gefühl körperlicher und seelischer Bedrohung
<b>SCHLAFSTÖRUNGEN</b> nächtliches Erwachen, Schlafatenz
<b>REIZBARKEIT</b> seelische Labilität, Nervosität
<b>DEPRESSIVE VERSTIMMUNG</b> Dysphorie, Trübsinnigkeit
<b>HERZSYMPTOME</b> Palpitationen, Tachykardie
<b>ERSCHÖPFUNGSZUSTÄNDE</b> Energielosigkeit, Müdigkeit, Schwäche, Erschöpfung
<b>MUSKEL-/GELENKSCHMERZEN</b> anhaltende oder periodisch auftretende Gelenkschmerzen und Muskelkrämpfe oder -zerrungen
<b>SEXUELLE BESCHWERDEN</b> verminderte Libido, eingeschränkte sexuelle Aktivität und/oder Befriedigung
<b>HARNWEGSSYMPTOME</b> Harndrang, Harnverlust, Inkontinenz
<b>TROCKENHEIT DER VAGINA</b> Reizzustände, Ausfluss und Infektion, vulvovaginaler Pruritus, Dyspareunie
Durchschnittswert
Präparat:
Dosis:
Uterus vorhanden: ja/nein
Blutung vorhanden: ja/nein
Ovarien vorhanden: ja/nein
Bewertung der Beschwerden:
0 Punkte = keine Symptome
1 Punkt = leicht; Symptome werden erlebt, jedoch nicht stark genug, um Behandlung zu rechtfertigen
2 Punkte = mittel; Symptome beeinträchtigen das Wohlbefinden so, dass eine Behandlung gewünscht wird
3 Punkte = stark; Symptome stören die Lebensabläufe; Behandlung ist erforderlich
Gesamt-Punktwert $\sum \leq 33$ Punkte

mit Beeinträchtigung des Sexuallebens beklagen sehr viele Frauen. Libido, Orgasmusfähigkeit und sexuelle Ansprechbarkeit sind jedoch nicht von der lokalen Östrogenwirkung abhängig.

Ein persistierender vaginaler Fluor als Folge der lokalen Infektion oder eines Traumas der atrophischen Vagina stellt sich häufig ein. Es ist Aufgabe des betreuenden Arztes, die Ursache vaginaler Blutungen in diesem Alter besonders sorgfältig zu klären (siehe Kapitel 11 und 13).

**Tab. 1.9:** Urogenitale Symptome in der Postmenopause

	Prozent
Trockene Vagina	27–40
Dyspareunie	9–25
Harninkontinenz	24–29
Dysurie	5–11
Rezidivierende Harnwegsinfekte	8–13

Auszug aus Populationsstudien (nach Kenemans et al. 1996)

Die mit dem urogenitalen Altern assoziierten Veränderungen und Symptome der Vagina und des Harntraktes sind nach sorgfältiger klinischer Abklärung einschließlich Zytologie, Kolposkopie, Histologie und Urodynamik einer Substitutionsbehandlung gut zugänglich. Die vaginale Administration ist Methode der Wahl für Frauen

- mit vaginaler epithelialer Atrophie
- mit urogenitalen Beschwerden
- vor operativen Eingriffen am unteren Genitaltrakt
- unter systemischer Hormonsubstitution mit persistierenden Symptomen der urogenitalen Atrophie

Die Applikationsformen und Dosierungen zur Behandlung atrophischer Veränderungen des Urogenitaltraktes sind in Tabelle 1.10 zusammengefasst. Die erfolgreiche Behandlung der Kolpatrophie im Sinne einer Colpitis senilis ist innerhalb weniger Wochen möglich. Damit lindern sich auch die Symptome der gestörten vaginalen Trophik wie Trockenheit, Brennen, Juckreiz, Fluor und vaginale Blutungen. Eine fortschreitende Rückbildung mit dem Bild der Craurosis vaginae stellt ein wesentlich hartnäckigeres Therapieproblem dar. Die Herstellung normaler Durchblutungsverhältnisse und bindegewe-

Tab. 1.10: Östrogenbehandlung atrophischer Veränderungen des Urogenitaltraktes.

Anwendung	
<b>Vaginal</b>	
17 $\beta$ -Östradiol	Vaginalring (7,5 $\mu$ g Östradiol/24 h für 3 Monate)
Konjugierte equine Östrogene	Vaginalcreme (0,625 mg/die)
Östriol	Vaginaltabletten (0,5 mg) Vaginalcreme (0,1%)
Dienöstrol	Vaginalcreme (0,01%)
<b>Transdermal</b>	
17 $\beta$ -Östradiol	Reservoir- oder Matrixpflaster ab 12,5 $\mu$ g
<b>Oral</b>	
Östriol	Tabletten (0,25; 1,0 und 2,0 mg)
Standardisierte systemische HRT	Östrogen-Monotherapie  Östrogen-Gestagen-Kombination dauerhaft oder sequentiell

biger Elastizität nimmt Monate bis Jahre in Anspruch. Störungen der Sexualität einschließlich psychosexueller Veränderungen des Alters siehe Kapitel 18.

Die empirische Basis für einen Einfluss der Östrogene auf die Harninkontinenz ist kontrovers. Es sind jedoch eindeutig Östrogeneffekte im Vergleich zur Plazebowirkung hinsichtlich einer subjektiven Verbesserung aller Formen der Harninkontinenz nachgewiesen; hierzu gehört insbesondere ein Einfluss auf das häufige Wasserlassen, den imperativen Harndrang und die Dysurie. Bei genuiner Stressinkontinenz ist bereits nach vier bis sechs Wochen eine Verbesserung des urethralen Verschlussdruckes nachgewiesen; bei Ansprechen sollte die Therapie langfristig fortgesetzt werden; die Kombination von  $\alpha$ -Adrenergika mit Östrogenen kann den Behandlungserfolg zusätzlich verbessern.

#### 1.8.4.2 Perimenopausale Zyklusstörungen

Grundlagen der Veränderungen des Menstruationszyklus in der Perimenopause sind in Kapitel 10 und unter dem Aspekt der ovariellen Seneszenz vorangehend dargestellt. Diese Blutungsstörungen gehen einher mit pathologischen Veränderungen des Reproduktionstraktes. **Zyklus-anomalien** wie Polymenorrhöen, Oligomenorrhöen oder Amenorrhöen lassen an eine gestörte endokrine Regulation denken, während Metrorrhagien und intermenstruelle Blutungen eher organischen Veränderungen des Genitaltraktes zugeordnet werden oder hämatologischen, systemischen und endokrinen Einflüssen (Tabelle 1.11).

Nach Ausschluss dieser organischen oder medikamentösen Blutungsursachen bleibt eine Gruppe von Patientinnen mit *dysfunktionellen Blutungen*. Wesentlich ist die Beobachtung einer Regression des Menstruationszyklus, die sich spiegelbildlich zur Zyklusentwicklung während der Pubertät verhält (siehe Kapitel 10). Ein Überwiegen der ovariellen Östrogensekretion bei gleichzeitigem Progesteronmangel – wie bei einem anovulatorischen Zyklus – führt zur Hyperplasie des Endometriums mit zunehmender Fragilität. Es sind aber auch multifaktorielle uterine Mechanismen für die Kontrolle der Menstruationsblutung nachgewiesen. Bei Menorrhagien

Tab. 1.11: Organische Ursachen perimenopausaler Blutungsstörungen.

<b>Genitaltrakt</b>
Gutartig Verletzungen, Zervizitis, Polypen der Zervix und des Endometrium, Endometriumhyperplasie, Myomatosis uteri, Endometriose, Adenomyosis
Bösartig Karzinome der Vulva, Vagina, Endometrium, Zervix
<b>Allgemeine organische Erkrankungen</b>
Dysfunktion der Nebenniere, Schilddrüse, Leber, Niere
<b>Blutungsübel</b>
Willebrand-Jürgens-Syndrom, Gerinnungsfaktormangel II, V, VII, X, XI, Leukämien, Thrombozytopenie
<b>Medikation</b>
Antikoagulantien, Sexualhormone, IUD, Chemotherapie, Hämodialyse, Antiepileptika
<b>Abortive Gravidität</b>
Ektope Gravidität, Trophoblasttumor, Aborte

(Menstruationsblutverlust bei 80 ml) ist das Stroma und subendometriale Gefäßbett betroffen mit Störungen der lokalen Hämostase und Prostaglandinsekretion.

Die **Behandlung** betrifft entweder die spezifischen organischen Ursachen (siehe dort) oder die Einflussnahme auf funktionelle Störungen. Hierzu gehören die zyklusgerechte Progesteronsubstitution mit nachfolgender sekretorischer Transformation des Endometrium. Das Ausmaß dieser Transformation hängt von der Wahl des Progestogens, der Dosierung und Behandlungsdauer ab. Die Behandlungsgrundsätze dysfunktionaler Blutungen mit Progestogenen oder nichthormonal mit Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren, Antifibrinolytika, Danazol oder GnRH-Analoga ist in Tabelle 1.12 skizziert. Darüber hinaus können vaginale Blutungsstörungen auch operativ behandelt werden (siehe Kapitel 12). Hierher gehört vor allem die transzervikale Endometriumablation mit einer etwa 85-prozentigen Erfolgsrate; langfristige Untersuchungsergebnisse stehen jedoch nicht zur Verfügung. Als therapeutische Ultima ratio verbleibt die *Hysterektomie*, die bei 45- bis 60-jährigen Frauen in drei von vier Fällen wegen Blutungsstörungen oder Fibromyomatosis durchgeführt wird. Die Hysterektomie dieser Altersgruppe beträgt 23,8% nach unseren repräsentativen Um-

fragen des Jahres 1996; bei 12% der Frauen dieses Alters werden Ovariectomien durchgeführt.

Trotz der Vielzahl rationaler Therapieansätze der Behandlung perimenopausaler Zyklusstörungen gibt es kein einheitliches Vorgehen für Frauen dieser Altersgruppe. Deshalb bedarf es gerade hier einer auf den Einzelfall zugeschnittenen Therapieentscheidung.

### 1.8.4.3 Extragenitale klimakterische Beschwerden

Die typischen vasomotorischen Beschwerden des Klimakterium in Kombination mit Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Ermüdung und Palpitationen bilden sich bei erfolgreicher Behandlung gemeinsam zurück. Ob jedoch auch depressive Verstimmungszustände, Gelenk- und Muskelbeschwerden sowie die epitheliale Atrophie der Haut, der Mundregion und der Konjunktiva spezifisch dem Östrogenmangel zuzuschreiben sind, bleibt in der Literatur umstritten.

#### 1.8.4.3.1 Dysphorische Verstimmungszustände

Um den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders gerecht zu werden, kann die **Diagnose** einer echten Depression nur einer Person zugeschrieben werden, die über zwei Wochen oder länger depressiv verstimmt ist oder ihr allgemeines Interesse eingebüßt hat, begleitet von anderen psychischen Störungen. Eine **Dysthymie** ist charakterisiert durch eine über mindestens zwei Jahre anhaltende Neigung zu depressiven Verstimmungen von insgesamt mehrtägiger Dauer und über die Hälfte der gesamten Beobachtungszeit anhaltend. Prämenstruelle dysphorische Verstimmungen sind zyklisch auftretende psychiatrische Symptome, die nach der Ovulation einsetzen und innerhalb der ersten Tage der nachfolgenden Menses sich wieder zurückbilden. Diese unterscheiden sich deutlich von Stimmungsschwankungen mit prämenstrueller Exazerbation, die auch eine depressive Komponente haben, über den gesamten Zyklus hinweg beobachtet werden können und vor Einsetzen der Menses sich intensivieren. Die *Menopause*, weder chirurgisch induziert noch natürlich, *erhöht nicht die Rate echter Depressionen*. Die große Massachusetts Women's Health Study, eine prospektive Kohortenstudie an über 2500 Frauen im Alter von 45 bis 55 Jahren, ergab in der Tat neu auftretende depressive

Tab. 1.12: Behandlung dysfunktioneller Blutungsstörungen.

**A. Beseitigung der Blutung**

1. Hormonale Intervention  
Orale Progestagene, z. B. Norethisteronazetat 5 mg täglich für 10 Tage
2. Dilation und Kürettage  
bei persistierender Blutung nach Hormongabe; Vorteil die histologische Abklärung und fast immer wirksam

**B. Prävention des Rezidivs**

1. Orale Kontrazeptiva (siehe Kapitel 2)
2. Progestagene

Schema	Ziel	Anwendung
Zyklustag 16–25	luteale Substitution	oral
Zyklustag 5–25 kontinuierlich	Endometriale Proliferationshemmung endometriale Suppression	oral
Pille	kombinierte OC	oral, IUD, i. m., transdermal

**C. Prostaglandinsynthetasehemmer**

	Menge	
Mefenaminsäure	500 mg	t. i. d.
Naproxen	500 mg	b. i. d.
Ibuprofen	400 mg	t. i. d.
Diclofenac	50 mg	t. i. d.

**D. Antifibrinolytika**

Tranexamsäure	1,0–1,5 g	t. i. d.
---------------	-----------	----------

**E. GnRH-Analoga**

Nasalspray, s. c. Implantat  
Cave: klimakterische Symptome und Osteoporoserisiko  
ggf. add back von Östrogenen

Symptome in der Perimenopause, aber von transitorischem Charakter. *Nach Übergang in die Postmenopause nimmt die Depressionsneigung ab.* Aus der Anamnese einer Depression lässt sich die Depression zum Zeitpunkt der Menopause am besten vorhersagen. Ihr assoziiert sind ein geringeres Bildungsniveau, die Partnerschaft (verwitwet, geschieden, getrennt) und psychosozialer Stress anderer Herkunft. Kliniker bemühen sich seit langem um eine Erklärung für zum Zeitpunkt der menopausalen Transition erstmals auftretende depressive Verstimmungszustände. Bestimmende Begleitfaktoren sind gesundheitliche Störungen oder die allgemeine emotionale Last des Übergangsalters. Es zeigt sich jedoch deutlich, dass *Frauen, die einmal auf reproduktive Veränderungen mit einer affektiven Störung reagieren* (Dysphorie unter Pillen-

einnahme, prämenstruelles Syndrom, postpartale Depression), *eher auch zum Zeitpunkt der Menopause betroffen sind.*

Die *neuroendokrine* Forschung weist auf eine *Beeinflussung des Tryptophan- und Katecholaminstoffwechsels durch Östrogene* hin. Häufig wird eine Stimmungsaufhellung unter Hormonsubstitution beobachtet. Diese ist offenbar abhängig von der Östrogendosis, weshalb auch von einem „zentralen tonischen Effekt“ der Östrogene gesprochen wird. Ein Behandlungsversuch über mindestens drei Monate, vorzugsweise transdermal, hat sich am besten bewährt. Sollte kein Einfluss auf die Stimmungslage beobachtet werden, erscheint eine Hormonsubstitution wenig aussichtsreich, und es ist eine andere antidepressive Behandlung angezeigt.

#### 1.8.4.3.2 Gelenk- und Muskelbeschwerden

Viele Frauen erfahren dauerhaft oder periodisch deutliche Gelenk- und Muskelbeschwerden. Die physikalische Untersuchung, unterstützt durch bildgebende Verfahren, ergibt häufig keine degenerativen Gelenkveränderungen. Zusammenhänge der typischen Muskelspannungen und -krämpfe mit vasomotorischen Symptomen, dem Body mass index oder dem Knochenmineralgehalt wurden nicht gefunden. Die Beschwerden sind unterschiedlich stark ausgeprägt bis hin zu deutlichem Vermeidensverhalten bei körperlicher Bewegung und Belastung. Es gibt *nur wenige aussagefähige Untersuchungen über den Einfluss einer Östrogenbehandlung auf Muskelbeschwerden und Arthralgie*. Unkontrollierte Untersuchungen weisen auf eine Beseitigung der Beschwerden bei einer von vier Frauen innerhalb von zwölf Wochen hin, Linderungen bei etwa jeder zweiten und völlig fehlende Wirksamkeit bei etwa einem Drittel. Dies entspricht allgemeiner praktischer Erfahrung. Ein Hormonsubstitutionsversuch über drei Monate ist angezeigt.

#### 1.8.4.3.3 Epitheliale Atrophie

Die Haut ist ein *geschlechtshormonabhängiges Organ*. Die Lebensspanne der Epidermalzellen von 100 Tagen bei jungen Menschen geht bei über 50-Jährigen auf 46 Tage zurück. Die Haut wird dünner, durchsichtiger und auch vulnerabel. Mit abnehmender Mitoserate der Epidermis steigt die Pigmentierung, Altersflecken treten vermehrt auf. Die Kollagenbündel der Haut entwirren sich mit Abnahme der kutanen Elastizität. Sexualsteroider erhöhen die Kollagen- und Muskelfibrillen der Haut ähnlich wie auch an den Blutgefäßen mit Einfluss auf ihre Elastizität. Die Sexualhormone beeinflussen die Kollagensynthese und Kollagendichte und damit die interzelluläre Matrix, von der Schwangerschaft her vertraute Phänomene. *In zeitlicher Koinzidenz zur Seneszenz der Ovarien vermindern sich Hautdicke, deren Kollagengehalt und Kapillarisation*. Eine Hormonsubstitution kann diesen Zustand umkehren. Da nicht nur das Östrogen, sondern auch das Testosteron über die Kornifikation in die Differenzierung der Keratinozyten eingreift, bewährt sich auch eine Kombination von Östrogen und Testosteron. Aus diesen Gründen ist – besonders bei hysterektomierten Frauen – die subkutane Implantation eines Östradiolkristalls (25 mg) mit einem

Testosteronkristall (100 mg) synchron empfohlen worden, wodurch die Kollagensynthese und die Epidermisdicke zunimmt; ein solches Implantat hat einen etwa sechsmonatigen Therapieeffekt. Sind nur einige Hautareale betroffen, können die Hormone auch topisch angewandt werden.

**Andere epitheliale Veränderungen** betreffen die Mundregion, Zungenbrennen, Geschmacksveränderungen ohne Hinweis auf Zahnerkrankung. Die Keratoconjunctivitis sicca reagiert sehr gut sowohl auf topische als auch systemische Östrogenbehandlung. Andere Augenbeschwerden betreffen insbesondere den Mangel an Tränenflüssigkeit, der auch günstig durch Östrogene beeinflusst wird. Kontrollierte klinische Studien zu dieser Problematik sind angezeigt.

#### 1.8.5 Metabolische Langzeitfolgen des Klimakteriums und ihre Prävention

Außer der Behandlung und Vorbeugung länger bestehender klimakterischer Symptome und urogenitaler Beschwerden gehört angesichts der demographischen Entwicklung zu den besonderen ärztlichen Aufgaben unserer Zeit, die Gesundheit sowie die körperliche und geistige Lebensfähigkeit und das seelische Gleichgewicht der Frau im dritten Lebensabschnitt aufrechtzuerhalten. Hierzu gehört vor allem die *Verhütung der Osteoporose* mit ihren Folgezuständen drohender knöcherner Frakturen, der *Atherosklerose mit Herzinfarkt und Schlaganfall* sowie die *Erhaltung der Vigilanz, der kognitiven Leistungen und die Prävention oder das Hinausschieben hirnorganischen Alterns wie des Morbus Alzheimer*. Ziel ist eine „Kompression der Morbidität“, also der Versuch, Alterskrankheit und Invalidität durch Prävention auf einen möglichst eng begrenzten Zeitraum vor Ablauf der individuellen Lebenserwartung zusammenzudrängen. Die epidemiologischen Daten sind viel versprechend; mit einer präventiven hormonellen Langzeitsubstitution gelingt eine Herabsetzung der allgemeinen Morbidität sowie der Mortalität mit einer Lebensverlängerung um im Mittel zwei bis drei Jahre. Unter Langzeitsubstitution verstehen wir die *Verabfolgung der fehlenden ovariellen Hormone über mehr als fünf Jahre*. Während die vegetativen Symptome des klimakterischen Syndroms meist innerhalb von drei bis fünf Jahren

abklingen, ist nach etwa fünf Jahren die Entscheidung zu fällen, ob die Substitution unter präventiver Zielsetzung weitergeführt werden soll. Voraussetzungen für eine Langzeitsubstitution mit Östrogenen sind eine bisherige gute Verträglichkeit und komplikationsloser Verlauf der Substitution, erkennbare positive Wirkungen, Beachtung aktueller Kontraindikationen und Behandlungsrisiken und eine individuelle Risikoabschätzung hinsichtlich der Osteoporose, des Herzinfarktes, des Schlaganfalls, allgemeiner kognitiver Störungen und insbesondere des Morbus Alzheimer. Ein ausführliches Aufklärungsgespräch fördert die Motivation der Patientinnen.

### 1.8.5.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Sexualhormone schützen das kardiovaskuläre System in vielfältiger Weise; *Östrogene senken den Cholesterinspiegel, normalisieren den Blutdruck und verbessern stenokardische Beschwerden*. Sie wirken demnach wie Nitropräparate, Kalziumantagonisten und Clofibratderivate. Deshalb eignen sie sich für die primäre Behandlung von Herz-Kreislauf-Problemen. Eine symptomatische Behandlung mit Lipidsenkern, Antihypertensiva oder Betablockern erübrigt sich in vielen Fällen. Ein derartiger Schutzeffekt der Sexualsteroiden für das kardiovaskuläre System der Frau resultiert aus ihren spezifischen reproduktiven Aufgaben. Aus der Schwangerschaft lässt sich der lipidsenkende Effekt der Sexualsteroiden erklären. Um den Fetus wie auch das periphere Gewebe mit ausreichend Cholesterin und Triglyzeriden zu versorgen, werden unter dem Einfluss von Sexualsteroiden vermehrt Triglyzeride aus der Leber freigesetzt und hohe Mengen Cholesterin und Triglyzeride durch entsprechende Rezeptoren in das periphere Gewebe eingeschleust. Hieraus resultiert insgesamt eine Abnahme der Blutfette. Außerdem amplifiziert Östradiol die LDL-Rezeptoren der Leber und senkt damit den Cholesterinspiegel. Aus der Analogie dieser Grundkenntnisse lässt sich unser heutiges Wissen um den sexuellen Dimorphismus kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD) ableiten.

Während das **Atheroskleroserisiko** bei Männern mit steigendem Lebensalter eine nahezu lineare Zunahme erfährt, ist das Risiko bei der Frau bis zur Menopause relativ gering, während in den

Jahren danach das CVD-Risiko für Frauen exponentiell zunimmt, wobei die Morbiditätsrate sich in Abständen von nur fünf Jahren fast verdoppelt. Die in Tabelle 1.13 aufgelisteten **Risikofaktoren für CVD** haben ihre höchste Prädiktivität für die Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen. Ungefähr zwei Drittel aller CVD-abhängigen Ereignisse betreffen 20% der Frauen mit der höchsten Risikobelastung.

Mit zunehmendem Lebensalter steigen die Serumspiegel von Cholesterin, LDL und somit auch von LDL-Cholesterin an. *Die durch Östrogenmangel bedingten Veränderungen des Lipidstoffwechsels* werden daher besonders auffällig, wenn das Defizit in einer frühen Phase des Lebens auftritt, etwa durch eine prämatüre Menopause oder nach bilateraler Ovarektomie. Ohne Substitution ist der Cholesterinspiegel im Serum 11 bis 15 Jahre nach bilateraler Ovarektomie um 25% und 16 bis 20 Jahre nach dem Eingriff um 40% angestiegen. Die weniger ausgeprägte Veränderung bei natürlicher und zeitgerechter Menopause erklärt sich aus dem eher allmählichen, nicht schlagartigen Erlöschen der Östrogensekretion. Die Definition pathologisch veränderter Lipide im Serum ist in Tabelle 1.13 angefügt. Die metabolischen Östrogenwirkungen mit den sich

Tab. 1.13: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen der Frau.

- 
- Alter und prämatüre Menopause
  - Bluthochdruck
  - Dyslipidämie\*
  - Rauchen
  - Übergewicht
  - Diabetes mellitus
  - familiäre Belastung  
CVD vor 60. Lebensjahr bei Mutter oder Schwester  
CVD vor 50. Lebensjahr bei Vater oder Bruder
  - Periphere Gefäßerkrankung
  - sitzende Lebensweise
  - Stress
- 

* Gesamtcholesterin	>200 mg/dl (5,2 mmol/l)
HDL- Cholesterin	<50 mg/dl (1,3 mmol/l)
LDL- Cholesterin	>130 mg/dl (3,4 mmol/l)
Triglyzeride	>250 mg/dl (2,3 mmol/l)
Gesamtcholesterin/ HDL-Cholesterin:	3,8–5,6 durchschnittlich 5,7–8,3 erhöht > 8,3 gefährdet