

Die primäre Amenorrhö

Das Symptom mit und ohne Störungen der Pubertätsentwicklung

Die primäre Amenorrhö (keine Menarche bis zum 16. Lebensjahr) oder die fehlende Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale bis zum 14. Lebensjahr sind abklärungsbedürftig. Die Abklärung erfolgt nach Leitsymptomen als Grundlage für eine rationelle und kostengünstige Diagnostik.

IRÈNE DINGELDEIN, RENATE HÜRLIMANN

Bei der primären Amenorrhö mit Störung der Pubertätsentwicklung handelt es sich in der Hälfte der Fälle ursächlich um Störungen der Hypophyse und des Hypothalamus (hypogonadotroper Hypogonadismus). Es handelt sich vorwiegend um chronische Erkrankungen des Kinder- und Jugendalters wie Essstörungen, zystische Fibrose, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, juvenile chronische Arthritis, Hypothyreose und so weiter. Dabei können ebenfalls kausal sein: Status nach Chemo- und Radiotherapie, Schädel-Hirn-Trauma und chirurgische Eingriffe, vor allem bei ZNS-Tumoren.

Bei 20% ist eine Virilisierung respektive Hyperandrogenämie verantwortlich; zunehmend gehäuft werden ein PCO-Syndrom gefunden, selten auch Tumoren des Ovars oder der Nebennierenrinde.

Bei 12 bis 14% findet sich eine Ovarialinsuffizienz (hypergonadotroper Hypogonadismus) bedingt durch eine Gonadendysgenese, Radio- oder Chemotherapie, oder eine autoimmune Ätiologie.

Bei nur 10% aller primären Amenorrhöen liegen eine Hymenalatresie, Vaginalsepten oder das Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser-Syndrom (MRKH-Syndrom) vor. (vgl. *Tabelle*). Die betroffenen Mädchen zeigen eine normale Pubertätsentwicklung und ein normales Wachstum.

Primäre Amenorrhö mit Störung der pubertären Entwicklung

Praktische Hinweise zur Anamnese

An erster Stelle bei der Abklärung der primären Amenorrhö stehen die ausführliche persönliche Anamnese und die Familienanamnese.

Persönliche Anamnese

Zur persönlichen Anamnese gehören Informationen über das bisherige Längenwachstum und die Gewichtszunahme innerhalb der Perzentilen ab dem Kleinkindesalter. Gefragt wird nach:

- Frühgeburtlichkeit, Untergewicht und Kleinwuchs bei Geburt
- chronischer Erkrankung
- vorangegangene Chemo- oder Radiotherapie
- Leistungssport
- Ernährungsverhalten
- bisherige Pubertätsentwicklung (Zeitpunkt von Thelarche, Pubarche, Axillarche, sofern stattgefunden).

Das Schema nach Prader ist heute noch für den Ablauf und die Abfolge der Pubertätsmerkmale gültig; zu beachten ist aber, dass die Pubertät heute um ein bis zwei Jahre früher beginnt und das mittlere Menarchealter bei 12,5 und nicht mehr bei 13,5 Jahren liegt. Eine aktuell publizierte Studie aus Norwegen

Tabelle:

Primäre Amenorrhö und Ursachenklärung nach Leitsymptomen

Leitsymptom	Mögliche Ursachen
normale, zeitgerechte Pubertätsentwicklung und normale Körpergröße	Hymenalatresie, Vaginalsepten, uterovaginale Atresie (MRK-Syndrom), Androgen-Insensitivitäts-Syndrom (AIS)
verspäteter Pubertätsbeginn oder verlängerte Intervalle der Meilensteine nach Prader	chronische Erkrankungen, Essstörungen, Endokrinopathie, Leistungssport, konstante Verzögerung von Wachstum und Entwicklung
konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Entwicklung	Gonadendysgenese (XO, Mosaik oder DSD= Disorder of Sex Development, früher: Intersex), Ovarialinsuffizienz durch Radiotherapie, Chemotherapie oder autoimmun bedingt, zentrale Hypophyseninsuffizienz, zentrale Raumforderung, Status nach Schädel-Hirn-Trauma
Virilisierung oder Androgenisierung	virilisierende Tumoren, DSD, AGS, PCO-Syndrom

(Pediatrics 2009, 123, 932–9) hat den Pubertätsbeginn (= Thelarche) zwischen 1991 und 1993 mit dem zwischen 2006 und 2009 verglichen und kam zu dem interessanten Schluss, dass bei den Mädchen heute die Thelarche rund ein Jahr früher (mit 9,86 Jahren) stattfindet als im Untersuchungszeitraum 1991 bis 1993 (10,88 Jahre). Dagegen scheint sich das Menarchealter nicht signifikant nach vorne zu verschieben. Die Verfasser postulieren chemische Substanzen mit östrogenähnlicher Wirkung als Ursache der Verlängerung des Intervalls zwischen Thelarche und Menarche.

Wir gehen davon aus, dass die Entwicklungsdauer von der Thelarche bis zur Menarche heute rund zwei bis drei (max. 4) Jahre beträgt. Physiologischer Fluor albus tritt rund sechs bis neun Monate vor der Menarche auf. Diese Information ist wichtig bei der Beratung von Müttern sowie den betroffenen Mädchen selbst, denen bei dieser Gelegenheit die Menstruationshygiene erklärt werden sollte (Bereithaltung von Binden/Tamppons). Das Längenwachstum beträgt nach der Menarche im Mittel noch 7 cm. Etwa zwei Jahre nach der Menarche sind die Wachstumsfugen geschlossen und das Wachstum ist abgeschlossen.

Familienanamnese

In der Familienanamnese ist die Grösse der Eltern relevant, dabei empfiehlt es sich, die Eltern selbst zu messen, da die gemachten Längenangaben häufig nicht stimmen. Zu fragen ist ferner nach dem Wachstum und der Pubertätsentwicklung (Zeitpunkt der Menarche bzw. des Stimmbruchs) beider Elternteile sowie der Geschwister und gegebenenfalls näherer Verwandter.

Die *familiäre Zielgrösse* lässt sich folgendermassen berechnen: Grösse von Mutter und Vater ± 13 cm (+ «Knabenzeichen» – «Mädchenzeichen») : 2 $\pm 8,5$ cm (Konfidenzintervall 95%).

Wächst ein Kind ab dem zweiten Lebensjahr ausserhalb dieses genetischen Kanals, muss an eine Pathologie gedacht werden. Die konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Entwicklung ist immer eine Ausschlussdiagnose. In der Kindheit wird das Wachstum vorwiegend durch das *Wachstumshormon* und das *Schilddrüsenhormon* bestimmt. Hier ma-

nifestieren sich Wachstumshormonmangel und Hypothyreose. Ab der Pubertät sind zusätzlich die *Sexualhormone* für das Wachstum verantwortlich. Der individuell unterschiedliche Pubertätsbeginn scheint genetisch determiniert zu sein, denn bei Mädchen, deren Mütter eine späte Menarche hatten, setzt die Pubertätsentwicklung (respektive Menarche) ebenfalls spät ein.

Körperliche Untersuchung und Zusatzuntersuchungen

Die körperliche Untersuchung darf sich nicht nur auf den Genitalbereich beschränken. Neben Gewicht, Grösse und BMI ist eine Blutdruckmessung und Ganzkörperuntersuchung inklusive Palpation der Schilddrüse obligatorisch. Hinzu kommen, sofern die Frage nach zerebraler Raumforderung gestellt wird, auch neurologische Untersuchungen.

Die Beurteilung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Brust und Pubes) erfolgt nach Tanner. Bei der *Genitaluntersuchung* genügt die übliche Traktionsmethode: Mit Auseinanderziehen der grossen Schamlippen (nach vorne und unten) ist der Introitus mit dem Vestibulum und Hymen gut einsehbar. Beurteilt werden die Östrogensierung und der Introitus mit Form des Hymens. Eine Hymenalatresie, eine uterovaginale Aplasie sollte hiermit diagnostiziert werden können.

Als *Zusatzuntersuchungen* kommen nach der ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung je nach Fragestellung dazu:

■ **Die Knochenalterbestimmung:** Sie dokumentiert das biologische Alter. Das Knochenalter ist retardiert bei chronischen Erkrankungen, endokrinen Störungen wie Hypothyreose, Wachstumshormonmangel sowie konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Entwicklung (Letzteres bleibt eine Ausschlussdiagnose!). Eine Retardierung von drei und mehr Jahren in der Pubertät weist primär auf eine organische Ursache hin. In die Differenzialdiagnose ist die Zöliakie einzubeziehen, die ebenfalls zu einer Pubertas tarda führen kann.

■ **Die Abdomensonografie:** Sie gibt Aufschluss über das Vorhandensein, die Grösse und Struktur von Uterus

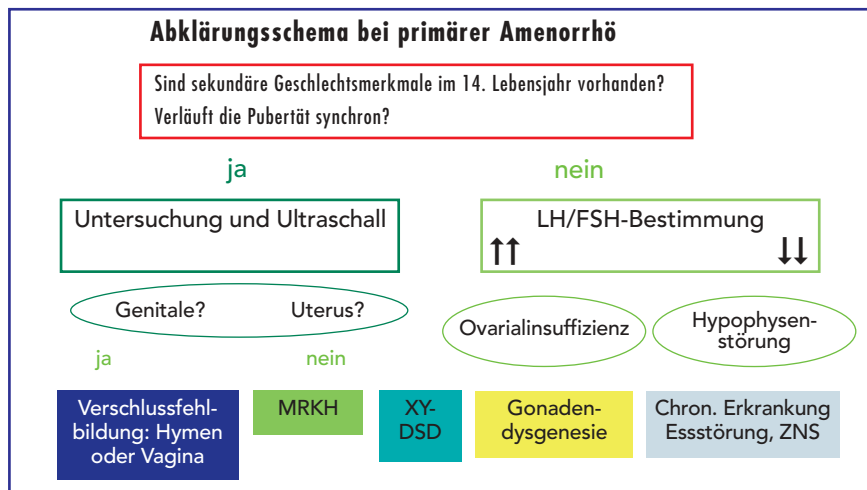
Primäre Amenorrhö aufgrund Hymenalatresie



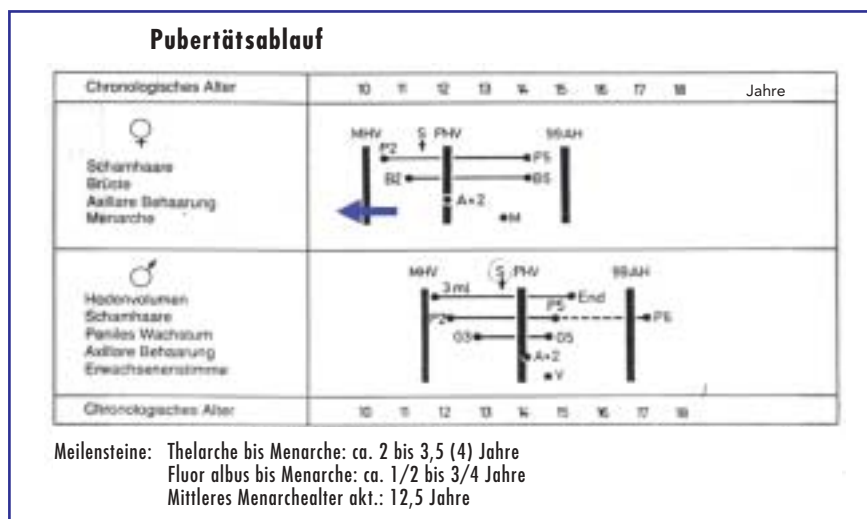
Abbildungen 2 bis 4: Bei Mädchen mit Hymenalatresie tritt keine Menarche ein, das heisst es besteht eine Abflussstörung des Menstruationsbluts. Beklagt werden chronisch rezidivierende, an Intensität zunehmende Bauchschmerzen; sonografisch zeigt sich ein Hämatokolpos. Die Therapie besteht in der Exzision des Hymens.

und Ovarien sowie über eine Abflussstörung (Hämatokolpos oder -metra). Zusätzlich kann eine Sonografie der Nieren sinnvoll sein, denn uterovaginale Missbildungen sind oft mit Nierenmissbildungen oder Nierenagenesie vergesellschaftet.

■ **Die Hormondiagnostik:** Diese sollte selektiv erfolgen: Liegt eine Abfluss-



Grafik 1: Bei primärer Amenorrhö im 14. Lebensjahr steht die gesamte Pubertätsentwicklung im Zentrum der körperlichen und sonografischen Untersuchung oder auch Hormondiagnostik.



Grafik 2: Zeitliche Struktur der klinischen Ereignisse einer regelhaften pubertären Entwicklung gemäss Züricher longitudinale Wachstumsstudie.

MHV/PHV = minimal bzw. peak height velocity

störung vor, erübrigen sich teure Analysen der Gonadotropine sowie die Chromosomenanalyse (u.v.m.). Das Abklärungsschema bei primärer Amenorrhö mit Störungen der Pubertätsentwicklung ist in *Grafik 1* dargestellt. Die regelhafte pubertäre Entwicklung zeigt *Grafik 2*.

Primäre Amenorrhö ohne Störung der pubertären Entwicklung

Genitale Fehlbildungen stellen wie oben beschrieben in 10% der Fälle die Ursache für eine primäre Amenorrhö dar. Infrage kommen die Hymenalatresie, die Vaginalsepten sowie die uterovaginale Aplasie und das sogenannte Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKH-Syndrom).

Für das Verständnis der Entstehung dieser Fehlbildungen ist die Kenntnis der embryonalen Entwicklung unumgänglich: Bei der Befruchtung wird das gonadale Geschlecht festgelegt. Bis zur siebten Schwangerschaftswoche besteht das sogenannte Indifferenzstadium, danach werden die primären Geschlechtsorgane ausgebildet. Ist ein y-Chromosom vorhanden, entstehen aus den primären Keimsträngen und dem Mark die Hoden. Fehlt hingegen das y-Chromosom, wird aus den sekundären Keimsträngen und dem Mark das Ovar gebildet. Die Bildung der sekundären Geschlechtsorgane ist schliesslich davon abhängig, ob Hoden (bzw. Testosteron) vorhanden ist oder nicht.

Hymenalatresie

Mädchen mit Hymenalatresie (vollständigem Verschluss der Vaginalöffnung) machen eine normale pubertäre Entwicklung durch. Es tritt jedoch keine Menarche ein. Häufig werden chronisch rezidivierende Bauchschmerzen über mehrere Monate beschrieben, die an Intensität zunehmen. Bei sexuell aktiven Mädchen wird die Unmöglichkeit des Geschlechtsverkehrs beklagt.

Die klinische Untersuchung kann einen Tumor in abdomine ergeben. Bei der Inspektion des äusseren Genitales kann eine Vorwölbung des Hymens auffallen, muss aber nicht. Sonografisch zeigt sich dann das Bild eines HämatoKolpos, eventuell einer Hämatometra.

Die Therapie besteht in der Exzision des Hymens, damit eine bleibende Öffnung des Hymens sichergestellt ist (vgl. *Abbildungen 2 bis 4*).

Vaginalsepten

Vaginalsepten treten mit einer Häufigkeit von 1:70 000 Geburten auf. Die pubertäre Entwicklung verläuft normal, allerdings besteht eine primäre Amenorrhö und «Bauchschmerzen» werden beklagt. Das äussere Genitale zeigt sich unauffällig. Bei der klinischen Untersuchung findet sich ein Septum transversal auf verschiedenen Höhen in der Vagina. Vaginalsepten werden im Rahmen eines Syndroms entdeckt, wie zum Beispiel dem McKusick-Kaufmann-Syndrom (= Herzfehler, Vaginalsepten, Polydaktylie) oder dem Bardet-Biedel-Syndrom (= Vaginalseptum, hypoplastischer Uterus, Retinitis pigmentosa, Polydaktylie, mentale Retardierung, Nieren- und Herzfehlbildungen). Die chirurgische Entfernung ist die Therapie der Wahl.

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom

Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKH-Syndrom) tritt mit einer Häufigkeit von 1:4000 bis 1:5000 Geburten auf. Es stellt die zweithäufigste Ursache für eine primäre Amenorrhö dar. Die Vagina und der Uterus fehlen ganz oder teilweise. Es besteht ein normaler weiblicher Karyotyp (XX), die Ovarien funktionieren normal, somit sind die sekundären Geschlechtsorgane normal entwickelt. Eine Assoziation mit Nieren-

fehlbildungen (40%), skeletalen Fehlbildungen (10–12%) oder mit Störungen des Gehörs ist möglich.

Die Therapiemöglichkeiten reichen von der konservativen Dehnungsmethode nach Frank über verschiedene operative Methoden (laparoskopisch assistierte Neovagina nach Vecchietti, Koloninterponat) bis zu der seit mehreren Jahren an der Universitätsfrauenklinik in Bern praktizierten Neovagina nach Shears, welche eine reine vaginale Operation darstellt. Ziel aller Operationen ist es, einen Vaginalkanal von adäquater Länge und Weite zu bilden, um normalen Geschlechtsverkehr zu ermöglichen.

Androgen-Insensitivitäts-Syndrom (AIS)

Dieses Syndrom ist mit 1:20 000 bis 1:60 000 selten. Es besteht ein Intersexsyndrom mit meist weiblicher Entwicklung.

Bei der *kompletten Androgenresistenz (CAIS)* sind die Androgenrezeptoren völlig unwirksam. Es werden zwar genügend männliche Geschlechtshormone von den Hoden gebildet, diese können jedoch vom Körper nicht wahrgenommen werden. Die Mädchen zeigen eine normale Brustentwicklung, die Pubes- und Axillarbehaarung fehlt jedoch fast vollständig. In der Anamnese wird häufig eine Inguinalhernienoperation beidseitig in der Kindheit erwähnt (häufig handelt es sich um die nicht deszendierten Hoden).

Das äussere Genitale entwickelt sich weiblich, allerdings ist meist weder eine Vagina noch ein Uterus vorhanden. Der Karyotyp ist männlich (46 XY).

Bei der *partiellen Androgenresistenz* ist die Wirksamkeit der Androgenrezeptoren nicht vollständig aufgehoben, sodass sich die männlichen inneren und äusseren Genitalorgane teilweise oder vollständig entwickeln. ■



Dr. med. Irène Dingeldein
FMH Gynäkologie und Geburtshilfe
Konsiliarärztin für Kinder- und Jugendgynäkologie an der Universitätsfrauen- und -kinderklinik
Inselspital Bern
3010 Bern
E-Mail:
irene.dingeldein@insel.ch

und



Dr. med. Renate Hürlimann
FMH Kinder- und Jugendmedizin
Kinder- und Jugendgynäkologische Sprechstunde
Universitätskinderklinik Zürich
8032 Zürich
E-Mail:
renate.huerlimann@kisp.uzh.ch

Literatur bei den Verfasserinnen.