

## Ovarialinsuffizienz und deren Ursachen

## Die sieben Stufen der Amenorrhö

Maximilian Franz

Die meisten Fälle einer Amenorrhö lassen sich mittels Anamnese, Ultraschall und einem einfachen Hormonstatus klären, seltenere Diagnosen können mittels einer Stufendiagnostik gefunden werden. Die Entscheidung zu einer Therapie hängt von der Notwendigkeit einer Hormontherapie, einem allfälligen Kinderwunsch und möglichen Begleiterkrankungen ab.

Die Definition der Amenorrhö unterscheidet zwischen der primären Amenorrhö, bei der die Regel noch nie eingesetzt hat, und der sekundären Amenorrhö, bei der die Regel länger als drei bis sechs Monate aussetzt.

Ein Ausbleiben der Regel kann je nach Ursache unterschiedliche gesundheitliche Folgen für die betroffene Patientin haben: Bei der primären Amenorrhö kann eine Pubertas tarda, ein Ausbleiben der Pubertät oder auch eine Gonadendysgenese mit den sich ergebenden Konsequenzen vorliegen. Aufgrund des

Estrogenmangels kann es sowohl bei primärer als auch bei sekundärer Amenorrhö zu einer verminderten Knochendichte kommen. Ein sehr früher Mangel an Estradiol zum Beispiel im Rahmen einer vorzeitigen Menopause führt zu vermehrten Komplikationen im kardiovaskulären System. Bei Amenorrhö mit noch erhaltener Rest-Estradiolproduktion, zum Beispiel bei polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) und Adipositas, kann es zu einer Endometriumhyperplasie oder auch einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko kommen.

Da die Amenorrhö eine relativ häufige Fragestellung in der gynäkologischen Praxis ist und so viele verschiedenen Ursachen und Konsequenzen haben kann, ist eine strukturierte Abklärung und gegebenenfalls Therapie notwendig.

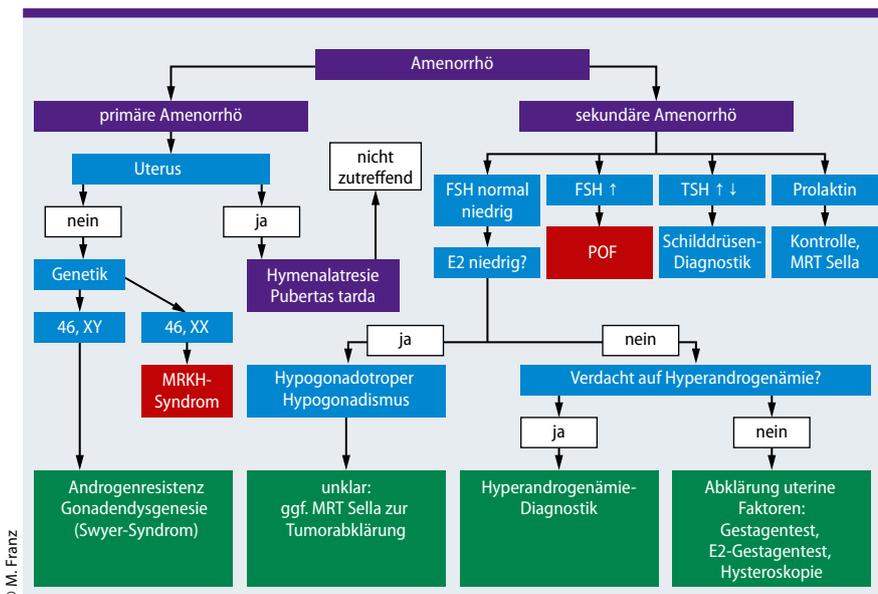
## Klassifikation der WHO

Bereits seit Langem besteht eine Klassifikation der Amenorrhö durch die WHO. Diese ist in **Tab. 1** angegeben und hilft bei der strukturierten Abklärung. Eine Amenorrhö kann mehrere physiologische oder iatrogene Ursachen haben, die am Anfang der Diagnostik ausgeschlossen werden sollten: eine Schwangerschaft, Pilleneinnahme (sowohl bei Gestagenpille als auch bei Einphasenpille möglich), Laktation, physiologische „frühe“ Menopause ab dem 41. Lebensjahr oder hormonelle Veränderung durch Medikamenteneinnahme.

Mit einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung inklusive Ultraschall sowie einem Basishormonstatus lassen sich bereits die meisten Diagnosen abklären und eine Spezialdiagnostik wird nur in wenigen Fällen notwendig.

**Abb. 1** zeigt einen Stufenplan, wie er zur Abklärung der Amenorrhö dienen kann. Liegt keine anatomische Anomalie vor, so handelt es sich vor allem bei der sekundären Amenorrhö um eine endokrine Störung. Als Ebene der Störung kommen Hypothalamus, Hypophyse oder Ovar infrage. Um die Ebene der Störung zu evaluieren, können als erster Schritt follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Anti-Müller-Hormon (AMH) herangezogen werden: Ist FSH normal oder niedrig, liegt eine hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion oder Schädigung vor; ist FSH hoch und AMH niedrig, ist die Störung/Schädigung ovariell.

Bei der primären Amenorrhö liegen sehr häufig (in etwa 65 % der Fälle) gene-



**Abb. 1:** Stufenplan zur Abklärung der Amenorrhö

tische Störungen zugrunde. Diese können eine Gonadendysgenese, eine genetische Androgeninsensitivität oder eine Fehlbildung der Müllerschen Gänge sein.

#### **Hypogonadotroper Hypogonadismus**

Bei der ersten Gruppe der WHO-Stufen-Klassifikation handelt es sich um Störungen der Gonadotropinsekretion aus der Hypophyse. Vor allem durch (psychischen) Stress, Spitzensport und Anorexie kann es zu einer ungenügenden Pulsatilität des GnRH aus dem Hypothalamus kommen und so zu einer hypothalamischen Amenorrhö. Diese Amenorrhö ist reversibel, wenn die Ursache behoben wird.

Neben den reversiblen Ursachen kommen auch anatomische Ursachen in Betracht. Diese sind wesentlich seltener, so zum Beispiel Tumoren der Hypophyse oder Verletzungen des Hypophysenstiels. Aber auch das Sheehan-Syndrom, eine peripartale Nekrose der Hypophyse gehört zu den anatomischen Ursachen. Da-

mit fällt das Sheehan-Syndrom sowohl in WHO-Stufe 1 als auch in Stufe 7.

Das Kallmann-Syndrom ist eine seltene genetische Ursache für einen hypogonadotropen Hypogonadismus (Frauen: 1:50.000). Hierbei handelt es sich um einen Symptomenkomplex aus Hypogonadismus und Anosmie. Ursächlich kommen mehrere genetische Mutationen in Betracht. Zum Hypogonadismus kommt es beim Kallmann-Syndrom durch eine Störung der pulsatilen GnRH-Ausschüttung und der damit folgenden mangelnden LH/FSH-Ausschüttung.

#### **Normogonadotrope Ovarialinsuffizienz**

In diese Gruppe der (sekundären) Amenorrhöen fallen vor allem die Störungen durch Hyperandrogenämie, die Post-Pill-Amenorrhö und die Schilddrüsenfunktionsstörungen. Eine ausgeprägte und länger bestehende Hypo- oder Hyperthyreose kann einen Einfluss auf die Ovarfunktion und die Gonadotropinausschüttung haben. Thyreoidstimulie-

rendes Hormon (TSH) muss daher bei Amenorrhö abgeklärt werden.

#### **Hyperandrogenämie**

Das PCOS als Ursache einer Hyperandrogenämie wird an anderer Stelle in dieser Ausgabe ausführlich behandelt (Seite 22). Weitere Gründe für eine Hyperandrogenämie können sein:

- „late-onset“ adrenogenitales Syndrom (Late-Onset-, nicht klassisches AGS),
- androgenproduzierende Tumoren,
- das HAIRAN-Syndrom (Hyperandrogenämie, Insulinresistenz und Acanthosis nigrans).

Beim Late-Onset-AGS handelt es sich meistens um einen genetisch bedingten Enzymdefekt der 21-Hydroxylase. Daneben kommen selten auch noch Defekte der 11 $\beta$ -Hydroxylase und sehr selten der 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase infrage. Bei einer Störung der 21-Hydroxylase steigen 17-OH-Progesteron, Androstendion und DHEAS (Dehydroepiandrosteronsulfat) an.

# Hier steht eine Anzeige.

Tab. 1: WHO-Stufen-Klassifikation der Amenorrhö

Stufe	Definition	Beispiel
1	hypogonadotrope normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz = hypogonodotroper Hypogonadismus	Leistungssport, Anorexie, Sheehan-Syndrom, Kallmann-Syndrom
2	normogonadotrope normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz = hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion	polyzystisches Ovarsyndrom
3	hypergonadotroper Hypogonadismus	vorzeitige Menopause, gonadotoxische Schädigung bei Chemotherapie
4	anatomisch bedingte Amenorrhö	Asherman-Syndrom, Hysterektomie, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom
5	hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz mit Tumor	Prolaktinom
6	hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz ohne Tumor	idiopathische Hyperprolaktinämie, medikamentös induzierte Hyperprolaktinämie
7	normoprolaktinämische hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion	Hypophysentumor

*Quelle: Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2006; 86 (Suppl 1): 148–55*

Da eine Hyperandrogenämie durch Störung der Ovulationsfunktion zu einem klinisch polyzystischen Erscheinungsbild der Ovarien führen kann, kann das Late-Onset-AGS im Rahmen der Diagnostik auch als PCOS falsch eingeschätzt werden. Daher muss bei der Abklärung der Hyperandrogenämie oder des PCOS auch immer die Messung des 17-OH-Progesterons Teil der Diagnostik sein. Im Gegensatz zum PCOS sind beim Late-Onset-AGS neben dem Testosteron auch die DHEAS- und 17-OH-Progesteron-Serumkonzentrationen erhöht. Das Late-Onset-AGS wird diagnostisch durch einen molekulardiagnostischen Nachweis des entsprechenden Gendefektes gesichert.

Als Post-Pill-Amenorrhö bezeichnet man das Ausbleiben der Menstruation nach Absetzen von hormonellen Ovulationshemmern. Die Post-Pill-Amenorrhö ist ebenfalls eine normogonadotrope Ovarialinsuffizienz, gelegentlich kommen hier auch niedrige LH-Spiegel vor. Sie ist eine Ausschlussdiagnose bei unauffälliger Basisdiagnostik.

**Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz**

Bei der hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz beziehungsweise dem hyper-

gonadotropen Hypogonadismus handelt es sich um eine Störung der Ovarialfunktion, die mit einer erhöhten Ausschüttung von FSH (und LH) einhergeht. Dies ist bei „premature ovarian failure“ (POF) der Fall sowie bei Schädigung der Ovarien durch Chemotherapie, Bestrahlung oder Operationen. Bei operativen Eingriffen aufgrund von Zysten, bilateralen Dermoiden oder Endometriomen kam es vor allem in der Vergangenheit und bei radikaleren Operationsmethoden immer wieder zu einem iatrogenen POF. Aufgrund dieser Gefahr ist die Indikation zur Operation vor allem bei Endometriosezysten des Ovars bei Kinderwunsch streng zu stellen und auf eine schonende Vorgehensweise mit möglichst wenig Koagulation an den Ovarien zu achten.

Als Ursache für POF wurden verschiedene genetische Mutationen identifiziert, so zum Beispiel das fragile X-Syndrom. Aber auch bei einem Turner-Mosaik (X0) kommt es zu einer frühzeitigen Erschöpfung des Follikelpools und damit zu einem POF. Bei POF vor dem 30. Lebensjahr ist daher eine genetische Beratung und gegebenenfalls Abklärung immer Teil der Diagnostik.

Bei primärer Amenorrhö und hypergonadotropen Hypogonadismus ist immer auch an eine Gonadendysgenese zu den-

ken. Ursache von Gonadendysgenesen sind angeborene Fehlentwicklungen oder fehlende Anlage der Gonaden. Bei einem kompletten Funktionsverlust entstehen Stranggonaden und – da Testosteron zur Ausbildung der männlichen Geschlechtsorgane fehlt und dadurch auch die fetalen Hoden kein AMH ausschütten auch bei männlichem Karyotyp – ein weiblicher Phänotyp mit Vagina und Uterus. Bei normaler Körpergröße ist die primäre Amenorrhö mit ausbleibender Brustentwicklung das erste Symptom, das den Betroffenen auffällt und sie dann in die gynäkologische Sprechstunde führt.

**Anatomisch bedingte Amenorrhö**

Bei primärer Amenorrhö sollte auch eine kongenitale anatomische Entwicklungsstörung in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen Atresien im Zervix-, Vaginal- oder Hymenbereich sowie das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKH-Syndrom). Beim MRKH-Syndrom kommt es zu einer normalen Anlage der Ovarien bei gleichzeitiger teilweiser oder kompletter Uterus- und Vaginalaplasie. Es bestehen daher normale ovarielle Zyklen und der Hormonstatus ist unauffällig. Erworbene anatomische Ursachen bei sekundärer Amenorrhö kommen als Asherman-Syndrom nach intrauterinen operativen Eingriffen vor.

**Hyperprolaktinämie**

Die Hyperprolaktinämie mit und ohne Tumor führt ebenfalls zu einer (sekundären) Amenorrhö. Ausgelöst werden kann die Hyperprolaktinämie durch ein Prolaktinom, dopaminerge Medikamente (Psychopharmaka, Antiemetika, Antihypertensiva) oder nach Ausschluss aller oben genannten Ursachen idiopathisch. Teilweise kommt es zu einer Galaktorrhö, die aber bei weitem nicht bei allen Hyperprolaktinämien vorkommt. Stress, Schlafstörungen oder Manipulation an der Mamille können ebenfalls zu einer leichten Erhöhung der Prolaktinwerte führen. Daher ist bei leicht erhöhten Prolaktinwerten als erster Schritt immer die Kontrolle der Werte vorgesehen.

**Diagnostik**

Zur Abklärung der Amenorrhö gehören in einem ersten Schritt eine vollständige Anamnese, eine gynäkologische Untersu-

chung inklusive Sonografie von Uterus und Ovarien sowie eine Basishormondiagnostik. Zum Hormonstatus gehören: FSH, LH, Estradiol, Prolaktin, Progesteron, TSH, Androstendion, DHEAS und Testosteron. Estradiol und Progesteron dienen bei der Amenorrhö vor allem dazu, einen möglichen Zyklus und eine Ovulation festzustellen.

Bei einer Hyperandrogenämie sollte eine weiterführende Diagnostik entsprechend bei PCOS durchgeführt werden, wobei hier auch auf 17-OH-Progesteron zum Ausschluss eines Late-Onset-AGS nicht vergessen werden sollte. Der ACTH-Test zum Ausschluss des Late-Onset-AGS bei erhöhtem 17-OH-Progesteron ist mittlerweile weitgehend durch die molekular diagnostische Bestimmung der entsprechenden genetischen Defekte ersetzt worden.

Bei einer massiven Erhöhung der Androgene müssen auch androgenbildende ovarielle und Nebennierenrindentumoren ausgeschlossen werden.

Bei einer primären Amenorrhö ohne offensichtlich endokrinologische Ursache sollte ein Karyogramm durchgeführt werden. Bei sekundärer Amenorrhö ist eine Karyotypisierung und weiterführende genetische Diagnostik bei frühem POF sinnvoll.

Bei hypogonadotroper Ovarialinsuffizienz wird ein GnRH(LHRH)-Test durchgeführt, um die Ebene der Störung zu bestimmen. Bei unauffälligem Befund (adäquater Anstieg von FSH und LH nach 30 Minuten) liegt die Störung auf Ebene der GnRH-Ausschüttung, bei inadäquatem Anstieg oder Ausbleiben liegt die Ebene der Störung in der Hypophyse. Ein Beispiel für einen unauffälligen GnRH-Test ist das Kallmann-Syndrom, ein Beispiel für einen auffälligen GnRH-Test das Sheehan-Syndrom.

Bei deutlich erhöhten Prolaktinspiegeln (> 40–50 ng/ml, je nach Labor) sollte eine MRT der Sella durchgeführt werden, um ein Prolaktinom auszuschließen. Bei Prolaktinomen unter 10 mm Durchmesser spricht man von Mikroprolaktinomen. Ebenso sollte bei unklarer hypogonadotroper Amenorrhö eine MRT-Aufnahme des Schädels erstellt werden.

Ein Gestagentest ist optional und dient dazu, einen massiven Östrogenmangel auszuschließen. Bei negativem

Gestagentest kann ein Östrogen-Gestagen-Test folgen. Ist dieser ebenfalls negativ, muss man mittels Hysteroskopie eine anatomische Schädigung des Endometriums ausschließen. Bei primärem Verdacht auf eine anatomische Schädigung zum Beispiel nach mehrfachen Kürettagen ist eine diagnostische Hysteroskopie frühzeitig angezeigt.

Bei lang dauernden Amenorrhöen mit einem Estradiol unter 35 pg/ml sollte auch eine Knochendichtemessung (DEXA-Scan) zum Ausschluss einer Osteopenie oder Osteoporose durchgeführt werden.

Bei lang andauernder Amenorrhö bei normalen Estradiolwerten und Anovulation ist immer auch an die Entstehung einer Endometriumhyperplasie zu denken und eine dementsprechende Abklärung großzügig einzuleiten.

### Therapie

Die Entscheidung zur Therapie hängt von mehreren Faktoren ab:

- der Form der Amenorrhö,
- der Therapierbarkeit,
- der Prognose ohne Therapie sowie der Therapienotwendigkeit,
- etwaigem Kinderwunsch,
- Kontrazeptionsbedarf.

### Hyperandrogenämie

Die häufigste Form der endokrinologischen Störung, das PCOS, wurde bereits inklusive der entsprechenden Therapie an anderer Stelle in dieser Ausgabe ausführlich behandelt.

Liegt bei Kinderwunsch bei Hyperandrogenämie ein Late-Onset-AGS vor, so ist der erste Schritt die genetische Untersuchung des Partners. Das Late-Onset-AGS basiert auf einem autosomal-rezessiven Erbgang, sodass bei heterozygoter Veranlagung des Partners aufgrund der Gefahr für ein klassisches AGS eine Kortisontherapie in der Schwangerschaft indiziert ist, um ein intersexuelles Genitale beim weiblichen Fetus zu verhindern.

### Hyperprolaktinämie

Bei einem (Mikro-)Prolaktinom wird immer medikamentös therapiert. Im Zweifel sollte bei einem Prolaktinom, immer aber bei Verdrängung des Chiasma opticum oder bei Einschränkungen des Gesichtsfeldes, ein Neurologe

und Neurochirurg zu Rate gezogen werden.

Bei idiopathischer Hyperprolaktinämie mit Amenorrhö ist diese ebenfalls eine Indikation zur Therapie. Es stehen mehrere Dopamin-D2-Agonisten zur Verfügung. Die bei Hyperprolaktinämie am häufigsten eingesetzten Dopaminagonisten sind Cabergolin und Bromocriptin.

### Hormontherapie

Kann die Ursache der Amenorrhö nicht behandelt werden und liegt ein Estradiolmangel vor, so ist eine Hormontherapie indiziert, was insbesondere bei POF der Fall ist. Indikation für eine Hormontherapie sind vor allem die Induktion der pubertären Entwicklung bei primärer Amenorrhö, die Knochenmineralisation sowie das allgemeine Wohlbefinden mit Verhinderung klimakterischer Beschwerden.

Besonders bei POF muss auch daran gedacht werden, dass eine frühzeitige Menopause mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht: Im Rahmen der Framingham-Heart-Studie wurde bei Frauen, die vor dem 45. Lebensjahr in die Menopause kamen, im Vergleich zu Frauen mit normaler Ovarfunktion ein vier- bis siebenmal so hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gesehen.

Üblicherweise wird aufgrund der positiven Wirkung auf den Knochen eine Therapie mit Estradiol durchgeführt, mittlerweile gibt es bereits auch hormonelle Kontrazeptiva mit Estradiol und Estradiolvalerat.

Bei Kinderwunsch und Amenorrhö wird eine hormonelle Stimulation durchgeführt. Dies ist bei hypergonadotroper Ovarialinsuffizienz nicht möglich. Hier kommt aufgrund der Erschöpfung des Follikelpools nur noch die in Deutschland nicht erlaubte Eizellspende in Betracht.

### Literatur beim Verfasser

**Dr. med. Maximilian Franz**  
Facharzt für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe, FW Gynäkologische Endo-  
krinologie und Reproduktionsmedizin  
Menzelstr. 4a 81679 München  
E-Mail: mf@gyn-boghenhausen.de