Sexuelle Differenzierung und Entwicklung

M. Ludwig, G. Bonatz, W. Küpker und A. Schultze-Mosgau

3.1 Sexuelle Differenzierung und ihre Störungen – 38
3.1.1 Normale sexuelle Differenzierung – 38
3.1.2 Störungen der sexuellen Differenzierung – 41

3.2 Die Entwicklungsphasen der Frau und ihre Störungen – 52
3.2.1 Normale Entwicklung der Frau – 52
3.2.2 Störungen der Pubertätsperiode – 56

3.1 Sexuelle Differenzierung und ihre Störungen

M. Ludwig

Einführung

Die sexuelle Differenzierung wird durch die An- oder Abwesenheit eines Y-Chromosoms in der befruchteten Eizelle bestimmt: Ist ein Y-Chromosom vorhanden, differenziert sich die zunächst indifferente Keimdrüsenanlage zu Hoden und diese induzieren die Differenzierung der anderen männlichen Geschlechtsorgane. In Abwesenheit eines Y-Chromosoms entwickeln sich weibliche Geschlechtsorgane.

Störungen der sexuellen Differenzierung sind durch Gen- oder Chromosomendefekte oder exogene Noxen bedingt. Sie lassen sich in Gonadendysgenesie (Funktionsausfall der Keimdrüsen), Intersexualität und Genitalfehlbildungen einteilen.

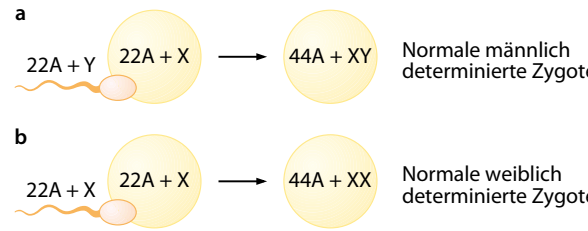
3.1.1 Normale sexuelle Differenzierung

Geschlechtsdeterminierung. Das genetische Geschlecht eines Menschen ist durch seinen **Karyotyp**, d. h. die Anzahl und Struktur seiner Chromosomen, vom Moment der Befruchtung an festgelegt. Ein normales Individuum hat 46 Chromosomen: 22 Autosomenpaare und 2 Geschlechtschromosomen (Heterosomen: X, Y). Männer besitzen ein X- und ein Y-Chromosom (XY, ◘ Abb. 3.1), Frauen besitzen zwei X-Chromosomen (XX, ◘ Abb. 3.1).

Chromosomensatz:
Mann: 22 Autosomenpaare + XY
Frau: 22 Autosomenpaare + XX

Gonadale Differenzierung. Die Anlage der Keimdrüsen (Gonaden) ist indifferent (◘ Abb. 3.2). Die Differenzierung der Gonaden wird durch die An- oder Abwesenheit des Y-Chromosoms bestimmt: Ist ein Y-Chromosom vorhanden, differenzieren sich die Gonaden ab etwa der 6. bis 8. Embryonalwoche (d. h. 6. bis 8. Woche nach Befruchtung) zu Hoden.

In der Embryologie wird das Schwangerschaftsalter und damit das Alter des Embryos bzw. Fetus stets ausgehend von der Befruchtung und nicht wie im klinischen Alltag ausgehend von der letzten Regelblutung berechnet.



◘ **Abb. 3.1.** Männlicher **(a)** und weiblicher **(b)** Karyotyp

Verantwortlich für die Differenzierung der Gonaden zu Hoden ist ein Protein, der »testes differentiating factor« (TDF), der vom SRY (»sex-determining region of the y-chromosome«)-Gen des Y-Chromosoms kodiert wird.

Weitere Differenzierung des männlichen Genitales

Für die weitere Differenzierung des männlichen Genitales sind in den Hoden gebildete Hormone verantwortlich: das von den Leydig-Zellen produzierte Testosteron (induziert die Proliferation (»Stabilisierung«) der Wolff-Gänge (▶ unten) und damit die Differenzierung des äußeren männlichen Genitales) und das von den Sertoli-Zellen produzierte Anti-Müller-Hormon (AMH, induziert die Rückbildung der Müller-Gänge, ▶ unten). Bei Fehlen des Y-Chromosoms differenzieren sich die Gonaden zu Ovarien, da TDF und AMH fehlen.

Differenzierung des Ovars und Entwicklung der Eizellen (Oogenese). Das Ovar entwickelt sich aus einer Verdickung des Zölomepithels – der Genitalleiste, die die indifferente Gonadenanlage bildet, – und den Urkeimzellen: In die indifferente Gonadenanlage wandern in der 5. bis 6. Embryonalwoche die Urkeimzellen aus dem Dottersack ein. Aus ihnen entstehen beim weiblichen Embryo durch synchrone Mitosen insbesondere ab der 12. Entwicklungswoche ca. 6 Mio. **Oogonien**, die wachsen und nun als **primäre Oozyten** bezeichnet werden. Diese treten während der Fetalzeit in die Prophase der Meiose (◘ Abb. 3.3) ein und verharren mindestens bis zur Pubertät im Diktyotän (zwischen Pro- und Metaphase I). Sie bilden mit dem sie umgebenden Epithel die Primärfollikel. Erst kurz vor der Ovulation treten sie wieder in die Meiose ein und vollenden die 1. Reifeteilung. Die entstehende **sekundäre Oozyte** tritt in die 2. Reifeteilung ein und vollendet sie nach der Befruchtung.

Die Zahl der primären Oozyten sinkt bis zur Geburt auf ca. 1.000.000, vor und während der Pubertät sinkt sie weiter, sodass zu Beginn der Geschlechtsreife je Ovar dann noch ca. 200.000 vorhanden sind, von denen insgesamt nur ca. 450 zur Reifung gelangen. Den Untergang von Oozyten und umgebendem Epithel, also des Follikels, bezeichnet

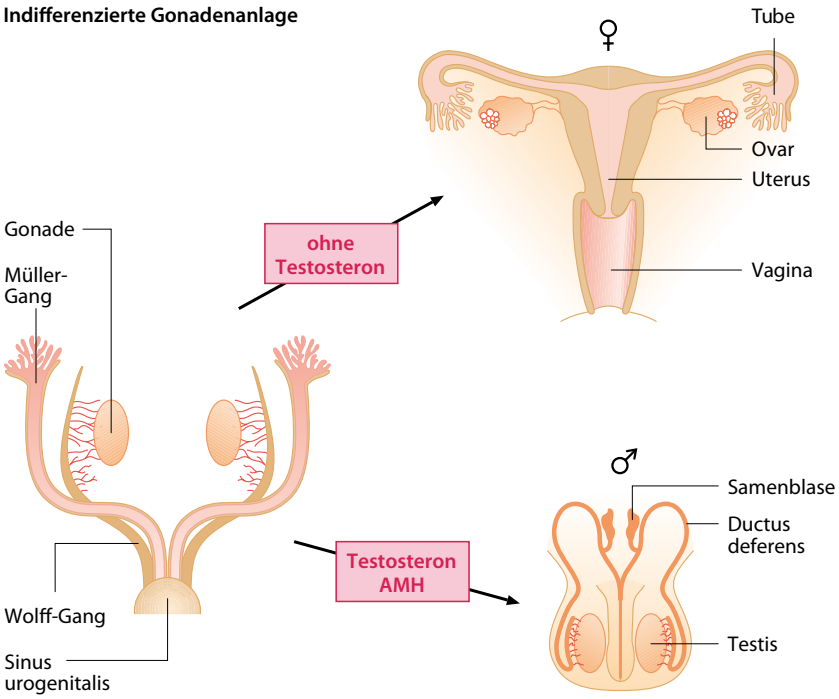


Abb. 3.2. Normale sexuelle Differenzierung. Bei Vorliegen eines Y-Chromosoms differenzieren sich die zunächst indifferenten Gonaden zu Hoden, die Testosteron und Anti-Müller-Hormon (AMH) produzieren. Testosteron stabilisiert die Wolff-Gänge, aus denen sich die inneren männlichen Genitalien entwickeln, AMH induziert die Rückbildung der Müller-Gänge. In Abwesenheit eines Y-Chromosoms entwickeln sich weibliche Geschlechtsorgane

man als **Follikelatresie**; er tritt postnatal und zu Beginn der Menarche verstärkt auf.

Es werden ca. 6 Mio. Oogonien angelegt. Bei Geburt liegen aufgrund von Follikelatresie noch 1.000.000 vor, durch weitere Rückbildung verbleiben bei Geschlechtsreife insgesamt noch 400.000, wovon bis zur Menopause 400 zur Ausreifung gelangen. Im Unterschied zum Mann werden bei der Frau nach der Geburt wahrscheinlich keine neuen Keimzellen in nennenswerter Zahl mehr gebildet.

Differenzierung der anderen weiblichen Genitalorgane. Bei Embryonen beiderlei Geschlechts entstehen zuerst die Urnierengänge **(Wolff-Gänge),** die in den Sinus urogenitalis münden. Lateral von diesen entstehen in der 6. und 7. Entwicklungswoche, ausgehend vom kranialen Ende der Wolff-Gänge, die **Müller-Gänge**. Distal überkreuzen die Müller-Gänge die Wolff-Gänge und münden gegen Ende der 8. Embryonalwoche ebenfalls in den Sinus urogenitalis (Abb. 3.2). Beim weiblichen Embryo vereinigen sich die kaudalen, parallel verlaufenden Abschnitte der Müller-Gänge etwa in der 12. Entwicklungswoche zum **Uterovaginalkanal,** der zunächst noch durch ein medianes Septum geteilt ist. Nach dessen Auflösung entsteht aus dem kranialen Abschnitt des Uterovaginalkanals das **Cavum uteri**, aus dem distalen Abschnitt entstehen die **oberen 2/3 der Vagina**. Die kranialen Abschnitte der Müller-Gänge diffenzieren sich zu den **Tuben**. Die trichterförmige Einsenkung am Abgang der Müller-Gänge aus den Wolff-Gängen bildet die Anlage des abdominalen, offenen Tubenendes.

Aus den 4 Genitalgängen (2 Wolff-, 2 Müller-Gänge) entwickelt sich die mit dem Perineum in Verbindung stehende **epitheliale Vaginalplatte**, die kranial in der Uterovaginalkanal übergeht. Aus ihr entsteht das **kaudale 1/3 der Vagina**. In der Vaginalplatte bildet sich ab der 11. Entwicklungswoche ein Lumen, das im 5. Entwicklungsmonat vollständig ausgeprägt ist. Inwieweit das Epithel des Sinus urogenitalis an der Bildung der Vagina beteiligt ist, ist nicht endgültig geklärt. Im distalen Abschnitt der Vaginalplatte, an der Grenze zum Sinus urogenitalis, bleibt eine epitheliale Schicht stehen, die außen von Mesoderm überzogen ist: das Hymen (Jungfernhäutchen). Es kennzeichnet die Grenze zwischen innerem und äußerem weiblichem Genitale.

Das **äußere weibliche Genitale** entwickelt sich aus dem Sinus urogenitalis, dem Genitalhöcker, den Genitalfalten und Genitalwülsten (Tab. 3.1). Die Wolff-Gänge degenerieren beim weiblichen Embryo; Reste können sowohl in

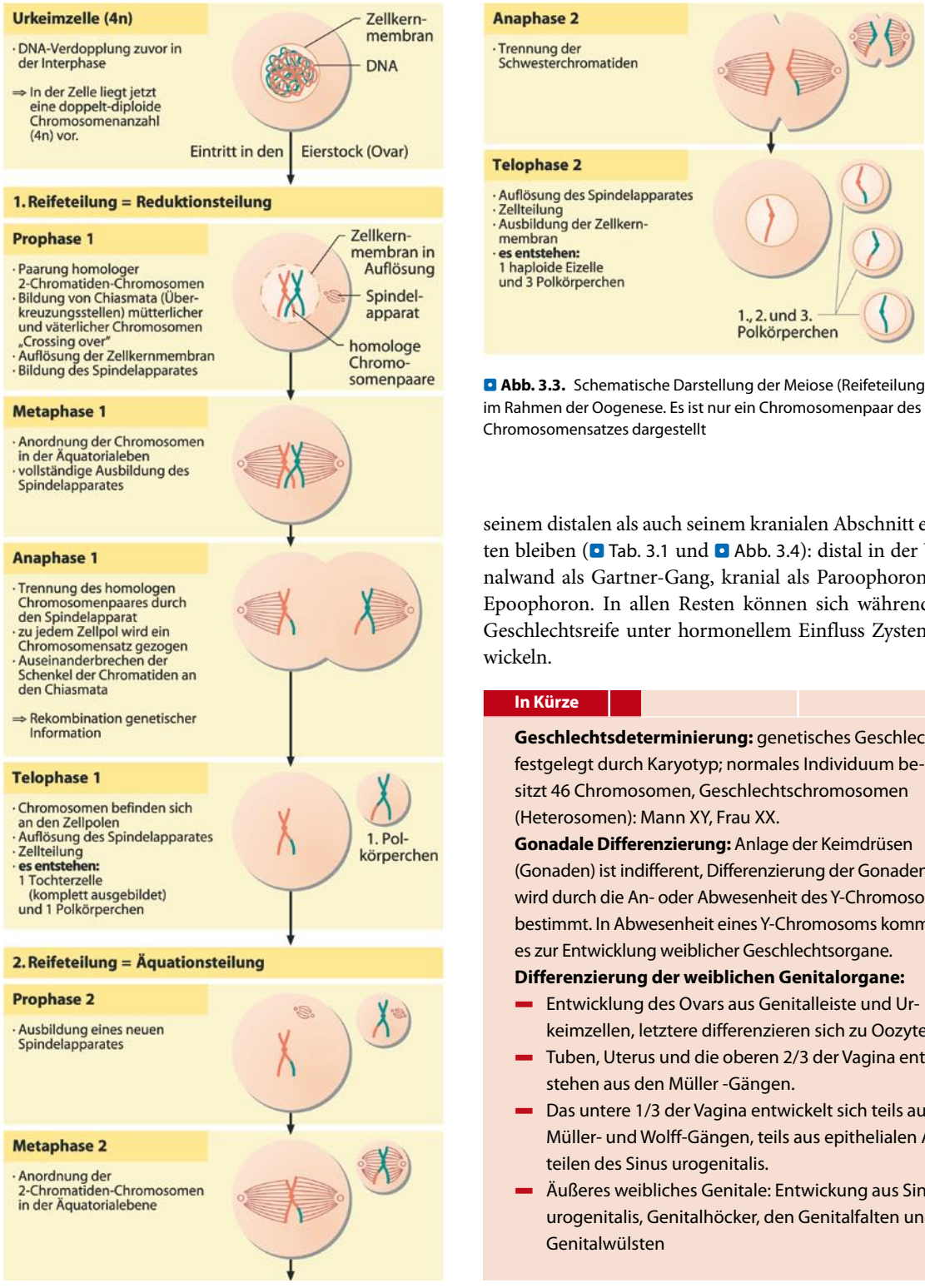


Abb. 3.3. Schematische Darstellung der Meiose (Reifeteilung) im Rahmen der Oogenese. Es ist nur ein Chromosomenpaar des Chromosomensatzes dargestellt

seinem distalen als auch seinem kranialen Abschnitt erhalten bleiben (Tab. 3.1 und Abb. 3.4): distal in der Vaginalwand als Gartner-Gang, kranial als Paroophoron und Epoophoron. In allen Resten können sich während der Geschlechtsreife unter hormonellem Einfluss Zysten entwickeln.

In Kürze

Geschlechtsdeterminierung: genetisches Geschlecht festgelegt durch Karyotyp; normales Individuum besitzt 46 Chromosomen, Geschlechtschromosomen (Heterosomen): Mann XY, Frau XX.

Gonadale Differenzierung: Anlage der Keimdrüsen (Gonaden) ist indifferent, Differenzierung der Gonaden wird durch die An- oder Abwesenheit des Y-Chromosoms bestimmt. In Abwesenheit eines Y-Chromosoms kommt es zur Entwicklung weiblicher Geschlechtsorgane.

Differenzierung der weiblichen Genitalorgane:

- Entwicklung des Ovars aus Genitalleiste und Urkeimzellen, letztere differenzieren sich zu Oozyten.
- Tuben, Uterus und die oberen 2/3 der Vagina entstehen aus den Müller -Gängen.
- Das untere 1/3 der Vagina entwickelt sich teils aus Müller- und Wolff-Gängen, teils aus epithelialen Anteilen des Sinus urogenitalis.
- Äußeres weibliches Genitale: Entwickung aus Sinus urogenitalis, Genitalhöcker, den Genitalfalten und Genitalwülsten

Tab. 3.1. Analoge Anteile des weiblichen und männlichen Genitale in Abhängigkeit vom embryonalen Ursprungsorgan

	Männlich	Weiblich
Wolff-Gang	Ductus epididymidis, Ductus deferens, Appendix epididymidis	*Rudiment:* Epoophoron, Paraophoron, Gartner-Gang, Appendix vesiculosa Morgagni
Müller-Gang	*Rudiment:* Appendix testis, Utriculus prostaticus	Eileiter; Uterus, Vagina (aus dem Uterovaginalkanal)
Sinus urogenitalis		
Pars vesicourethralis	Proximale Urethra, Harnblase	Ganze Urethra, Harnblase
Pars pelvina	Proximale Urethra, Pars membranacea urethrae, Prostata, Bulbourethraldrüsen	Vagina, Gll. vestibulares majores
Pars phallica	Urethra des Penisschaftes, Gll. urethrales	Gll. vestibulares minores
Genitalhöcker	Corpora cavernosa penis, Glans penis	Klitoris
Genitalfalten	Corpus spongiosum	Labia minora
Genitalwülste	Skrotum	Labia majores

3.1.2 Störungen der sexuellen Differenzierung

Störungen der sexuellen Differenzierung können durch Gendefekte (Punktmutationen), Chromosomenanomalien oder exogene Noxen bedingt sein. **Chromosomenanomalien** lassen sich unterteilen in Veränderungen der Chromosomenstruktur **(strukturelle Chromosomenanomalien** [Aberrationen], z. B. Translokation, Deletion) und Veränderungen der Chromosomenanzahl **(numerische Chromosomenanomalien).** Numerische Chromosomenanomalien entstehen, wenn homologe Chromosomen bei der Mitose oder Meiose nicht getrennt werden (Non-disjunction). Eine Non-disjunction bei den ersten beiden mitotischen Teilungen der befruchteten Eizelle führt zu einem **Mosaik**, d. h. der Koexistenz von Zellen mit normalem und abnormalem Chromosomensatz.

Manifestation von Störungen der sexuellen Differenzierung

- Gonadendysgenesie
- ovarielle oder testikuläre Dysgenesie
- Intersexualität
- Genitalfehlbildungen

Gonadendysgenesie

Ein Entwicklungsstop vor oder mit Beginn der Gonadendifferenzierung mündet in einer Gonadendysgenesie.

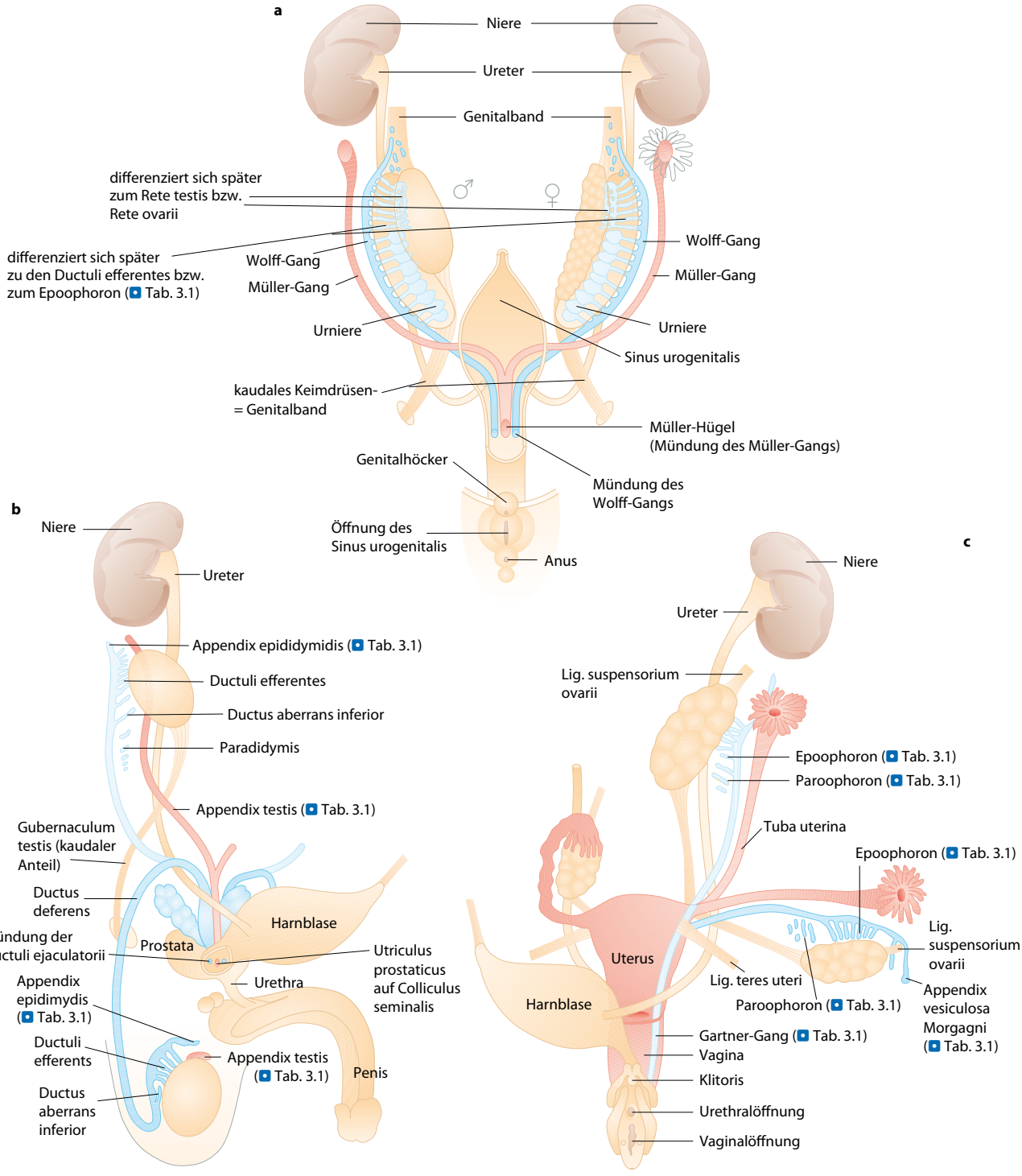
Definition

Als Gonadendysgenesie bezeichnet man das Fehlen funktionstüchtiger Gonaden.

Die Gonaden bestehen hierbei lediglich aus bindegewebigen Strängen (Streakgonaden); Keimzellen fehlen. Die Gonaden sind hierbei stark unterentwickelt oder nicht vorhanden. Ein Entwicklungsstop nach Beginn der gonadalen Entwicklung wird ovarielle oder testikuläre Dysgenesie genannt. Hierbei sind Gestalt und Funktion der Ovarien mit unterschiedlicher Ausprägung gestört. Es bestehen fließende Übergänge zwischen der Gonadendysgenesie und der ovariellen/testikulären Dysgenesie.

Ätiologie. Ursache sind meist numerische Anomalien der Gonosomen (Tab. 3.2, ▸ unten). Sie führen zu einem Entwicklungsstopp vor oder bei Beginn der Gonadendifferenzierung.

Klinik. Leitsymptome bzw.- befunde bei Gonadendysgenesie sind die primäre Amenorrhö (das Ausbleiben der Regelblutung nach Vollendung des 15. Lebensjahres), der


a
Niere
Ureter
Genitalband
differenziert sich später zum Rete testis bzw. Rete ovarii
differenziert sich später zu den Ductuli efferentes bzw. zum Epoophoron (Tab. 3.1)
Wolff-Gang
Müller-Gang
Urniere
Wolff-Gang
Müller-Gang
Urniere
Sinus urogenitalis
kaudales Keimdrüsen- = Genitalband
Müller-Hügel (Mündung des Müller-Gangs)
Genitalhöcker
Mündung des Wolff-Gangs
Öffnung des Sinus urogenitalis
Anus
b
Niere
Ureter
Appendix epididymidis (Tab. 3.1)
Ductuli efferentes
Ductus aberrans inferior
Paradidymis
Appendix testis (Tab. 3.1)
Gubernaculum testis (kaudaler Anteil)
Ductus deferens
Harnblase
Mündung der Ductuli ejaculatorii
Prostata
Utriculus prostaticus auf Colliculus seminalis
Urethra
Appendix epidimydis (Tab. 3.1)
Ductuli efferents
Appendix testis (Tab. 3.1)
Penis
Ductus aberrans inferior
c
Niere
Ureter
Lig. suspensorium ovarii
Epoophoron (Tab. 3.1)
Paroophoron (Tab. 3.1)
Tuba uterina
Epoophoron (Tab. 3.1)
Lig. suspensorium ovarii
Uterus
Lig. teres uteri
Harnblase
Paroophoron (Tab. 3.1)
Appendix vesiculosa Morgagni (Tab. 3.1)
Gartner-Gang (Tab. 3.1)
Vagina
Klitoris
Urethralöffnung
Vaginalöffnung

Tab. 3.2. Mögliche Gonosomenkomplemente der Zygote bei Fehlverteilung der Gonosomen während der Gametogenese

Spermium	Reife Eizelle		
	X	XX	0
X	XX normal weiblich	XXX Triplo-X (»superfemale«)	X0 Turner-Syndrom
Y	XY normal männlich	XXY Klinefelter-Syndrom	Y0 (letal)
XY	XXY Klinefelter-Syndrom	XXXY Variante des Klinefelter-Syndroms	XY »normal männlich«
0	X0 Turner-Syndrom	XX »normal weiblich«	00 (letal)

niedrige Östrogenspiegel und erhöhte Gonadotropinspiegel.

Diagnostik. Wegweisend sind neben den o. g. Laborbefunden die Bestimmung des Kerngeschlechts und des Karyotyps.

Bestimmung des Kerngeschlechts

In Zellen, die mehr als ein X-Chromosom enthalten, werden die überzähligen »inaktiviert« und liegen in der Interphase als Chromatinverdichtung der Kernmembran an. Diese Chromatinverdichtung **(Barr-Körperchen, Geschlechts- oder Sexchromatin)** lässt sich durch Anfärbung identifizieren.

Bei Frauen findet man normalerweise ein Barr-Körperchen, bei Männern dagegen keines.

Barr-Körperchen finden sich nicht in allen weiblichen Zellen und Geweben. Deshalb müssen zu ihrer Erfassung 200 Interphasekerne aus z. B. Abstrichen der Mundschleimhaut, des Vaginalepithels oder der Haarwurzeln des Kopfhaares ausgewertet werden. Mögliche Befunde zeigt Abb. 3.5.

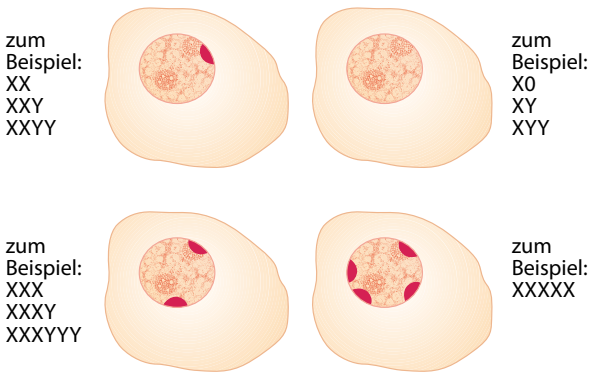


Abb. 3.5. Geschlechtschromatin bei verschiedenen Karyotypen. Das inaktivierte X-Chromosom wird als Geschlechtschromatin in 25–90% der Zellen je nach Gewebe abgelagert und als Barr-Körper an der Kernmembran sichtbar. Numerische Anomalien der Gonosomen sind aus der Zahl der Barr-Körper nach der Formel × – 1 ableitbar

Darstellung der Chromosomen

Lymphozyten oder Hautfibroblasten werden angezüchtet und mit dem Spindelgift Colchicin behandelt, sodass sie in der Metaphase der Mitose verbleiben. Nach Lyse der Zellkerne und Färbung der Chromosomen (ergibt für jedes Chromosom ein spezifisches Bandenmuster) wird eine Chromosomenkarte (Karyogramm, Abb. 3.6) angefertigt, auf der jedes Chromosom anhand seiner Größe, der Lage des Zentromers – das die Chromosomen in 2 Arme teilt – und des Bandenmusters zu identifizieren ist. Die relative Länge der Arme und die Lage des Zentromers lässt darüber hinaus die Zuordnung der Chromosomen zu 7 Gruppen (A bis G) zu. Bei möglicher Mosaikkonstellation sollten möglichst 2 unterschiedliche Gewebe kultiviert werden. Numerische oder strukturelle Anomalien des Y-Chro mosoms können durch fluoreszenz-

◀ **Abb. 3.4.** Die Entwicklung der Genitalorgane. **a** Die Anlagen der Genitalorgane im indifferenten Stadium. *Hellblau:* Derivate des Wolff-Gangs. **b** Die Genitalorgane beim Mann. *Rot:* Derivate des Müller-Gangs und ehemaliger Verlauf des Müller-Gangs (durchscheinend dargestellt), *blau:* Derivate des Wolff-Gangs und ehemaliger Verlauf des Wolff-Gangs (durchscheinend dargestellt). **c** Die Genitalorgane bei der Frau. *Rot:* Derivate des Müller-Gangs, *blau:* Derivate des Wolff-Gangs und ehemaliger Verlauf des Wolff-Gangs (durchscheinend dargestellt).

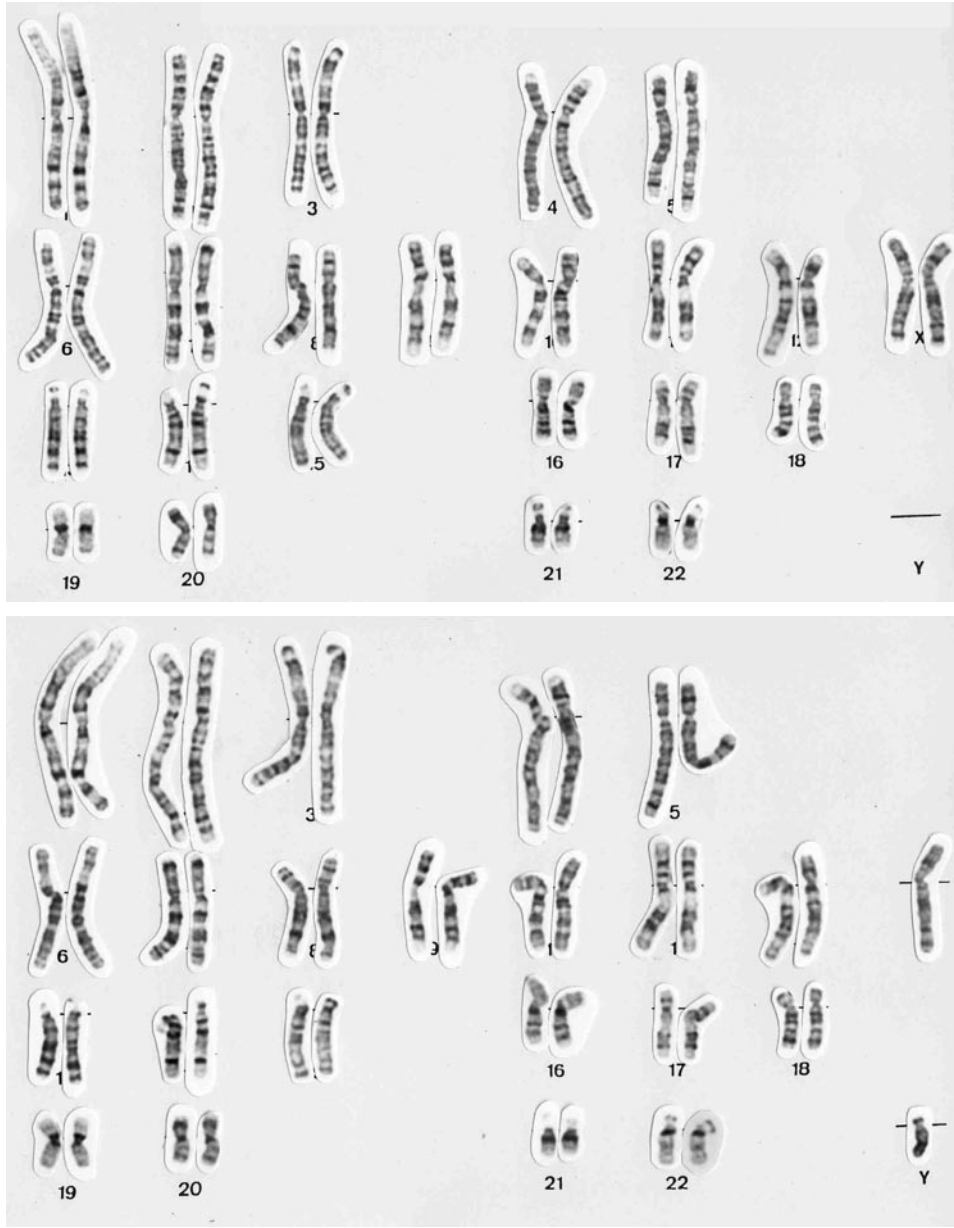


Abb. 3.6a, b. Normale Karyogramme. **a** Männlicher, **b** weiblicher Karyotyp

mikroskopische Untersuchungen der Interphasezellen, z. B. aus der Wangenschleimhaut, aufgedeckt werden.

Therapie. Sie ist symptomatisch: Mit Beginn der Pubertät wird ein Östrogen- und später ein **Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparat** verabreicht. Liegt ein Y-Chromosom vor, besteht das Risiko einer malignen Entartung der Streakgonaden. Dann empfiehlt sich die frühzeitige Entfernung der Streakgonaden.

Formen der Gonadendysgenesie

Ullrich-Turner-Syndrom. Dieses beruht auf einer **gonosomalen Fehlverteilung** (Karyotyp 45, X0) oder einem Mosaik (▸ unten, gemischte Gonadendysgenesie). Es ist mit 1:2

500–7500 die häufigste Form der Gonadendysgenesie. Der Phänotyp ist weiblich. Charakteristisch sind Kleinwuchs, eine Hypoplasie des inneren und äußeren Genitales und primäre Amenorrhö. Aufgrund des Östrogenmangels setzt frühzeitig eine progrediente Osteoporose ein. Oft bestehen weitere Charakteristika: Pterygium colli (Flügelfell, eine Hautfalte, die von der Halsseite zur Schulter zieht), fassförmiger Thorax, gedrungene Figur, Cubitus valgus, Epikanthus. Auch Fehlbildungen können vorliegen, z. B. Hufeisenniere, gedoppelte Ureteren, ASD und VSD des Herzens, Koarktation der Aorta. Diese sind schon pränataldiagnostisch in der Sonographie nachweisbar. Die Intelligenz ist weitgehend normal, es bestehen jedoch Defizite in bestimmten Bereichen, z. B. dem räumlichen Wahrnehmungsvermögen.

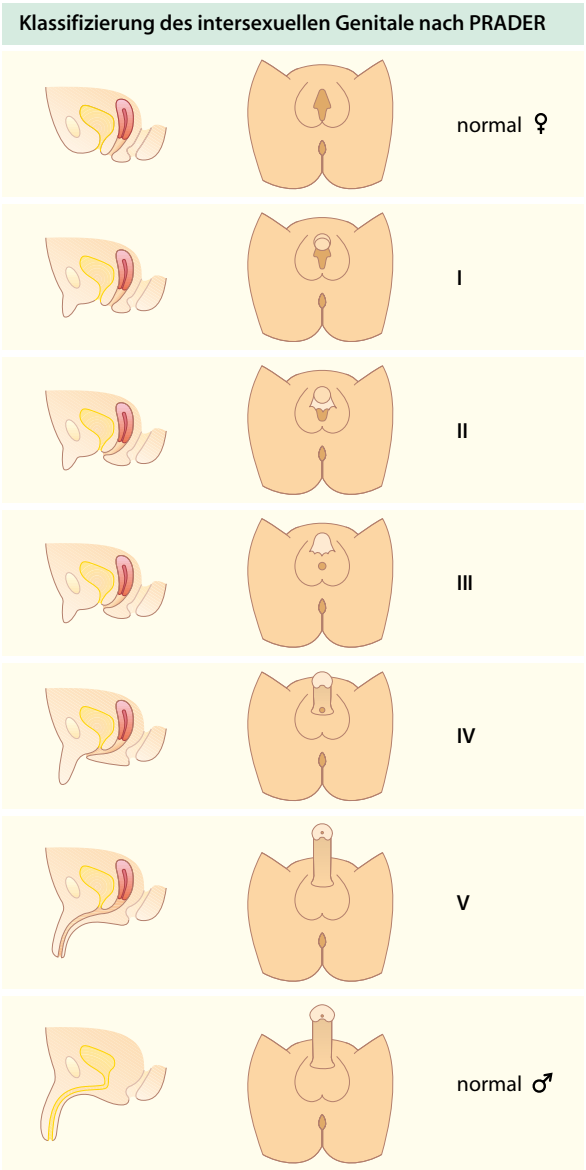
Abzugrenzen ist das **Noonan-Syndrom**, bei dem bei normalem weiblichen Karyotyp auch normale funktionstüchtige Ovarien vorliegen, aber klinische Stigmata des Turner-Syndroms zu finden sind.

Swyer-Syndrom (reine Gonadendysgenesie). Meist besteht ein männlicher Karyotyp (46, XY), seltener ein weiblicher (46, XX). Der Phänotyp ist weiblich (auch bei männlichem Karyotyp), mit hypoplastischem Genitale. Bei Vorliegen eines Y-Chromosoms empfiehlt sich aufgrund des **erhöhten Malignitätspotenzials** – insbesondere des Potenzials zur Entwicklung von Dysgerminomen – die Entfernung der Gonaden.

Gemischte Gonadendysgenesie. Sie hat den Karyotyp 45, X0/46, XY. Aufgrund dieser Mosaikkonstellation können Symptome des Turner-Syndroms auftreten (▸ oben). Die einseitig angelegte Hodenanlage kann das äußere Genitale entsprechend den Stadien I–V nach Prader (◘ Abb. 3.7) verändern. Um eine Virilisierung und eine Tumorentstehung zu verhindern, ist auch hier die frühzeitige Entfernung der Gonaden zu empfehlen.

Rössle-Syndrom. Bei diesem Syndrom mit dem Karyotyp 45, X0 besteht eine Gonadendysgenesie mit Kleinwuchs ohne andere phänotypische Veränderungen.

Klinefelter-Syndrom. Dieses Syndrom zeigt meist den Karyotyp 47, XXY, aber es kommen auch Varianten (◘ Tab. 3.2) und Mosaike vor. Der Phänotyp ist männlich, jedoch finden sich eine Gynäkomastie, ein weiblicher Behaarungstyp und eine Hypoplasie des Genitales (Hodenatrophie) mit Azoospermie. Oft besteht Hochwuchs. Die Androgenspiegel sind niedrig, der FSH-Spiegel hoch (hypergonadotroper Hypogonadismus). Für die beiden Hauptsymptome Gynäkomastie und Infertilität existieren keine ausreichenden Therapieoptionen.



◘ **Abb. 3.7.** Klassifizierung des intersexuellen Genitale nach Prader

Ovarielle bzw. testikuläre Dysgenesie

Hierunter versteht man einen Entwicklungsstopp nach Beginn der gonadalen Differenzierung. Gestalt und Funktion der Gonaden sind – in unterschiedlicher Ausprägung – gestört, die Zahl der Keimzellen in den Gonaden ist reduziert.

Ursache hierfür ist eine X-Polysomie. Typischer Karyotyp ist 47, XXX, das **Triplo-X-Syndrom**. Der Phänotyp ist weiblich und unauffällig, jedoch kommt es häufig zu einer vorzeitigen Einschränkung der ovariellen Funktion. Bei mehr als 3 X-Chromosomen kann es zu einer primären Amenorrhö kommen.

Es besteht eine leichte geistige Retardierung. In Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad sind Konzeption und Fortpflanzung möglich.

Intersexualität

Als Intersexualität (Zwittertum) bezeichnet man das gemeinsame Vorkommen männlicher und weiblicher Merkmale in einem Organismus. Chromosomales Geschlecht und Gonadenbefund (und äußere Geschlechtsmerkmale) stimmen nicht überein.

Formen der Intersexualität
- Hermaphroditismus verus
- Pseudohermaphroditismus masculinus
- Pseudohermaphroditismus femininus

Hermaphroditismus verus

Definition. Bei einem Individuum mit Hermaphroditismus verus bestehen Ovar und Hoden nebeneinander (echter Zwitter). Der Karyotyp ist meist weiblich, selten liegen ein männlicher Karyotyp oder ein XX/XY-Mosaik vor. Hoden und Ovargewebe können seitengetrennt oder in einer Gonade (Ovotestes) angelegt sein.

Ätiologie. Sie ist unbekannt.

Klinik. Das äußere Genitale ist weiblich und männlich; welcher Phänotyp überwiegt, hängt von der Hormonproduktion der Gonaden ab. Am häufigsten ist Typ II nach Prader (◘ Abb. 3.7).

Diagnostik. Wegweisend sind das klinische Bild und der histologische Nachweis von Hoden- und Ovargewebe.

Da das äußere Genitale für die psychosoziale Identifizierung richtungsweisend ist, bestimmt der Phänotyp die Geschlechtsfestlegung.

Therapie. Der vorherrschende Phänotyp sollte durch plastische-chirurgische Eingriffe, Hormonsubstitution (vorherrschender weiblicher Phänotyp: Östrogene, Gestagene: vorherrschender männlicher Phänotyp: Testosteron) und psychologische Maßnahmen betont werden.

Pseudohermaphroditismus masculinus

Definition. Verweiblichung des äußeren Genitales bei männlichem Karyotyp 46, XY und normal angelegten, funktionstüchtigen Hoden. Die Betroffenen sind männliche Scheinzwitter.

Epidemiologie. Diese Anomalie ist mit einer Häufigkeit von 1:10.000 sehr selten.

Ätiologie und Pathogenese. Ursache ist ein Androgenrezeptordefekt, der zu einer kompletten oder inkompletten Androgenresistenz führt. Die normal angelegten Hoden produzieren Testosteron und Anti-Müller-Hormon, d. h. die Müller-Gänge bilden sich zurück, die Stabilisierung und Differenzierung der Wolff-Gänge bleibt jedoch aus, da der Testosteronrezeptor der Zielzellen defekt ist. Da die Hoden funktionstüchtig sind, wird das Krankheitsbild auch als testikuläre Feminisierung bezeichnet.

Klinik. Bei kompletter Androgenresistenz ist das äußere Genitale weiblich, die Mammae entwickeln sich bei normaler Körpergröße normal. Die Körperbehaarung, die androgenabhängig ist, fehlt jedoch meist vollständig (»hairless women«). Die Patientinnen fallen in der Pubertät auf, da die Menarche ausbleibt.

Bei partieller Androgenresistenz ist das äußere Genitale oft zwittrig: Aufgrund der verminderten Testosteronwirkung kommt es zu einer unterschiedlich ausgeprägten Virilisierung mit Klitorishypertrophie, männlichem Behaarungstyp und männlicher Stimme.

Bei beiden Formen bleiben die Hoden intraabdominell oder im Leistenkanal liegen. Die Vagina endet blind, Tuben und Uterus fehlen vollständig.

Diagnostik. Die Diagnose wird durch Karyotypisierung, einen Androgenresistenztest und der Untersuchung des Androgenrezeptorgens gestellt.

Therapie. Wegen der Gefahr der malignen Entartung (▸ oben, Abschnitt »Therapie der Gonadendysgenesie«) sollten die Hoden entfernt werden. Bei kompletter Androgenresistenz nach der Pubertät, bei partieller Androgenresistenz möglichst frühzeitig, um weitere Virilisierungserscheinungen zu verhindern und eine normale weibliche psychosoziale Entwicklung zu gewährleisten. Eine Östrogensubstitution ist

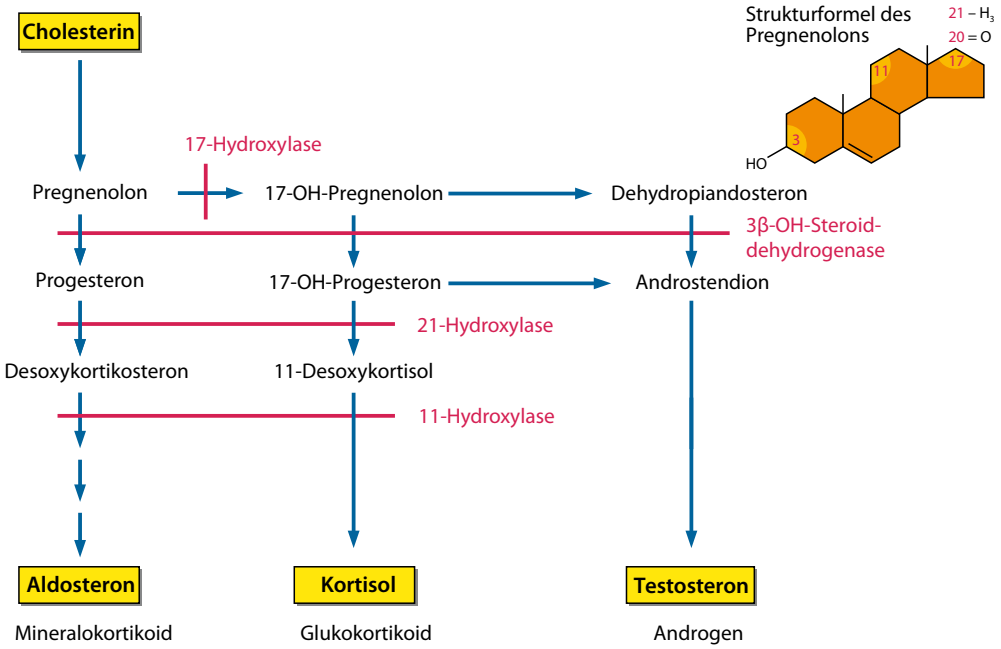


Abb. 3.8. Schema der Steroidsynthese und der dem adrenogenitalen Syndrom zugrunde liegenden Enzymdefekte. Bei Defekt der Enzyme 1–5 ist die Kortisolsynthese eingeschränkt. Bei Defekt des Enzyms 4 (klassisches AGS) oder des Enzyms 5 (AGS mit Hypertension) kommt es durch vermehrte Androgenproduktion (»im Überlauf«) zur Virilisierung. Der mögliche Salzverlust bei den Defekten 1, 4 und 6 ist durch mangelhafte Aldosteronproduktion bedingt, dagegen ist die Hypertension beim Defekt 5 Folge einer vermehrten Bildung von Desoxykortikosteron. Bei den Defekten 1 und 3 ist die Bildung aller biologisch aktiven Steroide (auch Sexualhormone) eingeschränkt, beim Defekt 2 ist dagegen die Produktion von Mineralokortikoiden nicht behindert, eher erhöht. Defekt 7 (17,20-Desmolasedefekt) und 8 (Steroid-17-Reduktasedefekt) bedingen mangelhafte Androgenproduktion und dadurch bei männlichen Föten einen Pseudohermaphroditismus masculinus

zwingend. Um eine Kohabitationsfähigkeit zu erlangen, müssen operative Korrekturen durchgeführt werden.

Praxisbox Aufklärung bei Intersexualität

Da die psychosexuelle Entwicklung aufgrund des eindeutigen Phänotyps weiblich ist und eine Aufklärung über die Intersexualität starke Konflikte herbeiführt, muss die Aufklärung über die Störung und die notwendigen operativen Eingriffe gemeinsam mit den erziehungsberechtigten Personen einfühlsam und vorsichtig erfolgen.

Pseudohermaphroditismus femininus

Definition. Vermännlichung des äußeren Genitales bei normalem weiblichen Karyotyp 46, XX.

Ätiologie und Pathogenese. Ursachen sind angeborene Enzymdefekte, die zu ausgeprägter adrenaler Androgenproduktion in der Fetalzeit führen, die Zufuhr virilisierender Hormone während der Gravidität oder, sehr selten, androgenproduzierende Tumoren der Schwangeren. Die häufigste Ursache des Pseudohermaphroditismus femininus ist eine Gruppe autosomal-rezessiv vererbter Enzymdefekte, die die Steroidbiosynthese betreffen und das **adrenogenitale Syndrom (AGS)** hervorrufen. Dem AGS können zahlreiche Enzymdefekte zugrunde liegen (Abb. 3.8). Am häufigsten sind – in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit – die 21-Hydroxylase, die 11β-Hydroxylase, die 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase und die 17-Hydroxylase defekt. Durch den Enzymdefekt ist die Kortisol- und Aldosteronsynthese reduziert, sodass über einen Feedback-Mechanismus ACTH-Releasing-Hormon (CRF) aus dem Hypothalamus freigesetzt wird, das die Produktion und Sekretion von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen induziert. Der erhöhte ACTH-Spiegel führt zur Nebennierenrindenhyperplasie. Die Kortisolvorstufen werden zu Androgenen umgewandelt, die zu Veränderungen des Phänotyps führen.

Abb. 3.9. Klitorishypertrophie

Klinik. Man unterscheidet das klassische, konnatale AGS vom Late-onset-AGS. Das klassische, **konnatale AGS** ist durch eine **schon intrauterin stattfindende Virilisierung des weiblichen äußeren Genitales** mit Klitorishypertrophie (Abb. 3.9) bis hin zur Phallusbildung und hypoplastischen Labien gekennzeichnet. In den meisten Fällen kann das Geschlecht als weiblich festgelegt werden, jedoch kommen alle Stadien nach Prader (Abb. 3.7) vor. Da die Androgene die Gonadotropinausschüttung bremsen, fällt der Wachstumsstimulus für die Ovarien weg. Die Folgen sind eine primäre Amenorrhö und ein hypoplastisches inneres Genitale. Beim Knaben findet man bei Geburt eine Hodenhypoplasie und in der weiteren Entwicklung eine Pseudopubertas praecox. Bei beiden Geschlechtern wird durch den erhöhten Androgenspiegel ein **beschleunigtes Längenwachstum** induziert, mit allerdings **vorzeitigem Verschluss der Epiphysenfugen**. Als Kinder sind die Betroffenen größer als ihre Spielgefährten; als Erwachsene im Allgemeinen kleiner als ihre Mitmenschen. Das Behaarungsmuster von Mädchen ist männlich (Stirnglatze, Geheimratsecken, Bartwuchs, Behaarung der Brust und der Extremitäten, männliche Pubeshaarbegrenzung), der Knochenbau ist android, die Mammae sind unterentwickelt.

Bei Defekt der 21-Hydroxylase oder der 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase entwickelt sich in den ersten Lebenswochen durch Aldosteronmangel häufig auch ein **Salzverlustsyndrom** mit Erbrechen, Diarrhö und Nahrungsverweigerung bei Hyponatriämie und Hyperkaliämie. Bei Defekt der 11β-Hydroxylase entwickelt sich durch Überschuss an Desoxykortikosteron eine Hypertonie.

Das **Late-onset-AGS** tritt erst nach der Pubertät auf, daher ist die Symptomatik weniger ausgeprägt: Es findet sich ein Hirsutismus mit Aknebildung, gelegentlich auch eine Klitorishypertrophie. Oftmals besteht Sterilität bei sekundärer Amenorrhö (▶ Kap. 5.2) oder anovulatorischer Oligomenorrhö (▶ Kap. 5.1.1).

Diagnostik. Um beim **konnatalen AGS** die Virilisierungserscheinungen zu minimieren und ggf. ein Salzverlustsyndrom zu vermeiden, ist eine frühzeitige Erkennung erforderlich. Bei familiärem Auftreten des AGS kann die Diagnose intrauterin durch molekulargenetische Untersuchungen gestellt werden. Ansonsten wird die Diagnose anhand des klinischen Bildes und folgender Laborbefunde gestellt: verminderter Kortisol-, erhöhter ACTH-Spiegel, erhöhte Spiegel bestimmter Hormonvorstufen (z. B. 17-OH-Progesteron bei 21-Hydroxylase-Defekt, 11-Desoxykortisol bei 11-Hydroxylase-Defekt). Auf das Salzverlustsyndrom weisen Hyperkaliämie mit metabolischer Azidose und Hyponatriämie hin.

Beim **Late-onset-AGS** lassen sich die erhöhten Androgenspiegel beim Dexamethason-Hemmtest supprimieren (bei einem hormonbildenden Tumor wäre dies nicht der Fall). Ein ACTH-Test sollte zur Sicherung der Diagnose durchgeführt werden.

Therapie. Therapie der Wahl beim **konnatalen AGS** ist die lebenslange Substitution mit einem Glukokortikoid (z. B. Hydrokortison), bei Salzverlustsyndrom auch mit einem Mineralokortikoid (z. B. Fludrokortison). Bei pränataler Diagnose des AGS verabreicht man der Schwangeren Glukokortikoide, um intrauterine Virilisierungserscheinungen zu vermeiden. Unter dieser Behandlung kann eine zyklische Ovarialfunktion mit normalen Menstruationsblutungen erreicht werden. Auch eine Schwangerschaft ist bei von AGS betroffenen Frauen möglich, da die Vagina lediglich stenotisch ist, was durch plastische Operationen und Bougierungen behoben werden kann.

Auch beim **Late-onset-AGS** ist die lebenslange Substitution mit einem Glukokortikoid Therapie der Wahl. Nebenwirkungen der Therapie sind Infektanfälligkeit, Hypertonie, Induktion eines Diabetes mellitus und Osteoporose.

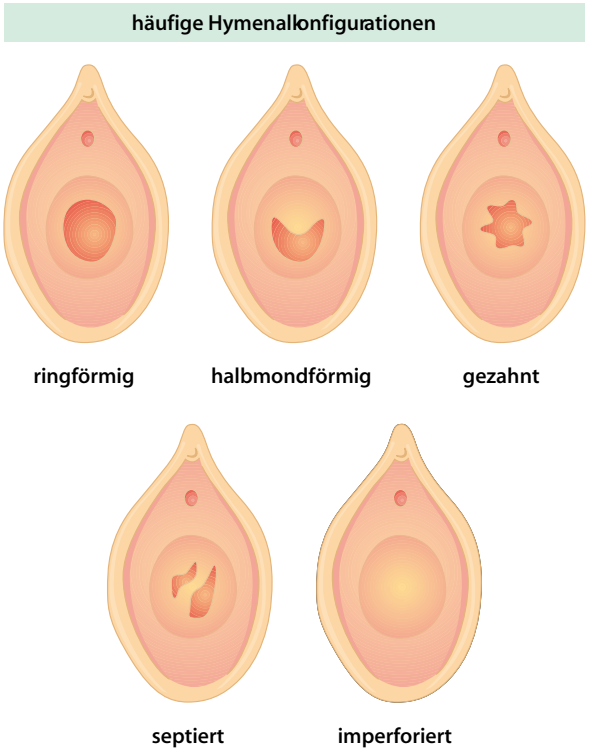


Abb. 3.10. Häufige Hymenalkonfigurationen

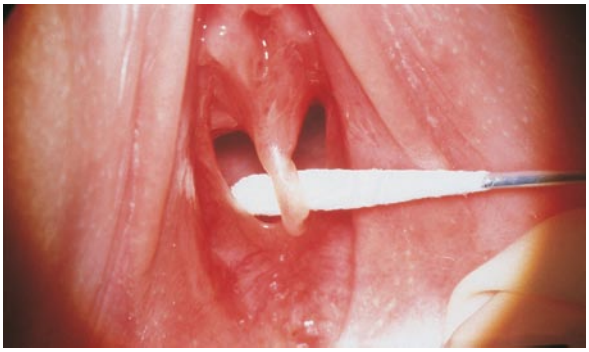


Abb. 3.11. Hymenalseptum

Abb. 3.12. Labiensynechie

Genitalfehlbildungen

Überblick

Ätiologie und Pathogenese. Genitalfehlbildungen sind nicht durch Chromosomenanomalien, sondern durch Gendefekte und exogene Noxen bedingt. Die Art der Fehlbildung hängt von dem Zeitpunkt ab, an dem sich der Gendefekt manifestiert oder die exogene Noxe einwirkt.

Klinik. Hemmungsfehlbildungen, d. h. Fehlbildungen, die durch mangelndes Wachstum, fehlende Kanalisierung oder fehlende Verschmelzung der Müller-Gänge entstehen, ziehen entweder Abflussbehinderungen des Menstrualblutes nach der ersten Regelblutung oder aber eine primäre Amenorrhö nach sich. Bei ungleicher Doppelbildung und einseitig funktionsgerechtem innerem Genitale kann sich ein akutes Abdomen aufgrund einer Abflussbehinderung entwickeln.

Diagnostik. Diagnostische Methoden sind Inspektion, Palpation, Sonographie, u. U. Röntgenkontrastdarstellung und Endoskopie.

Praxisbox Diagnostik bei Genitalfehlbildungen
Da Genitalfehlbildungen häufig mit Fehlbildungen der Harnwege kombiniert sind, sollte man auch eine urologische Diagnostik durchführen. Um anatomische Fehlbildungen zu diagnostizieren, ist die Kenntnis der Normvarianten entscheidend: So müssen z. B. Normvarianten des Hymens (Abb. 3.10 und 3.11) von einer Labiensynechie (Abb. 3.12) und einer Hymenalatresie abgegrenzt werden.

Therapie. Meist ist ein chirurgischer Eingriff erforderlich.

Hymenalatresie

Pathogenese. Das Hymen bildet die Trennplatte zwischen dem Sinus urogenitalis und der Vaginalanlage aus den Müller-Gängen. Bleibt die Perforation aus, wird das ursprüngliche Epithel durch Bindegewebe ersetzt. Dieser Vorgang führt bei 1:16.000 Mädchen zur Hymenalatresie.

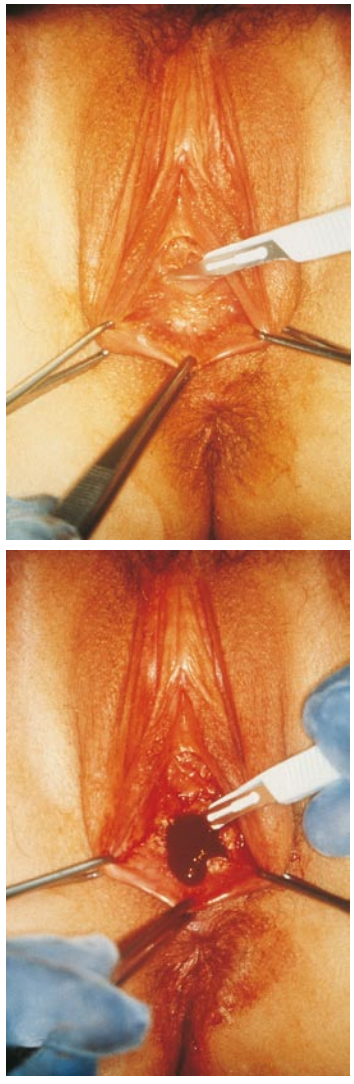


Abb. 3.13. Therapie des Hämatokolpos durch Inzision

Klinik. Bei einer Abflussbehinderung entwickelt sich nach der ersten Regelblutung ein **Hämatokolpos** (Blutansammlung in der Scheide), später auch eine **Hämatometra** (Blutansammlung im Uterus) bis hin zur **Hämatosalpinx** (Blutansammlung in der Tube). Es kann sich ein **akutes Abdomen** entwickeln. Bei primärer Amenorrhö treten in monatlichen Intervallen krampfartige Unterbauchschmerzen auf, die an Intensität zunehmen. Sie werden als **Molimina menstrualia** bezeichnet. Dysurie, Harnverhalt und Stuhlentleerungsstörungen können auftreten.

Diagnostik. Die primäre Amenorrhö mit Molimina menstrualia ist wegweisend. Die Inspektion und die rektale Untersuchung des Genitales erlauben eine Verdachtsdiagnose: Bei Spreizung der kleinen Labien sieht man einen sich vorwölbenden, bläulich schimmernden Tumor, der palpatorisch das kleine Becken ausfüllt und bis zum Nabel reichen kann. Die abdominale oder rektale Sonographie zeigt einen Hämatokolpos, evtl. eine Hämatometra und Hämatosalpinx.

Therapie. Das Hymen wird kreuzweise inzidiert (Abb. 3.13), die Ränder daraufhin fixiert. Das Blut fließt aus der Scheide und dem Uterus spontan ab, aus den Tuben wird es gewöhnlich resorbiert. Wegen der Gefahr einer aufsteigenden Infektion ist eine Antibiotikaprophylaxe sinnvoll.

Fehlbildungen der Vagina

Pathogenese und Formen. Es handelt sich um Hemmungsfehlbildungen:

- Unterbleibt die Verschmelzung der Müller-Gänge, bildet sich keine Vagina aus **(komplette Vaginalaplasie)** und der Uterus ist meist nur rudimentär angelegt (▸ »Fehlbildungen des Uterus, Rokitansky-Küster-Mayer-Hauser-Syndrom«).
- Verschmelzen die Müller-Gänge, unterbleibt aber die Kanalisierung, ist nur das kraniale Drittel der Vagina vorhanden **(partielle Vaginalaplasie).** Uterus und Tuben sind meist normal entwickelt. Die Fehlbildung manifestiert sich durch primäre Amenorrhö und Kohabitationsschwierigkeiten.
- Bildet sich nach Verschmelzung der Müller-Gänge das mediane Septum nur teilweise zurück, entsteht die **Vagina septa bzw. subsepta**: Längs oder quer verlaufende Septen unterteilen die Vagina komplett bzw. teilweise. Die Fehlbildung kann zu Kohabitationsschwierigkeiten führen; Blutungsstörungen bestehen nicht.
- Verschmelzen die Müller-Gänge nur teilweise miteinander und entwickeln sich unabhängig voneinander weiter, entsteht eine **Vagina duplex**.
- Eine **Vaginalatresie** ist eine erworbene Fehlbildung (Folge einer intra- oder extrauterinen Infektion), bei der das obere Scheidendrittel kein Lumen aufweist.

Diagnostik. Die Symptomatik in Verbindung mit Inspektion und bimanueller Palpation des Genitales erlauben eine Verdachtsdiagnose, die Sonographie (vaginal soweit möglich, sonst rektal oder abdominal) gibt Aufschluss über die höher liegenden Abschnitte des Genitales. Oft ist eine Pel-

viskopie bzw. Laparoskopie sinnvoll, insbesondere wenn Schmerzen oder Kinderwunsch bestehen.

Therapie. Bei Vaginalaplasie oder -atresie lässt sich eine Neovagina durch Bildung eines Tunnels zwischen Rektum und Harnröhre/Blase herstellen, der dann mit Spalthaut ausgekleidet wird. Wegen starker Schrumpfungstendenz ist eine lange Nachbehandlung (bis zu 2 Jahren) mit Dilatatoren erforderlich.

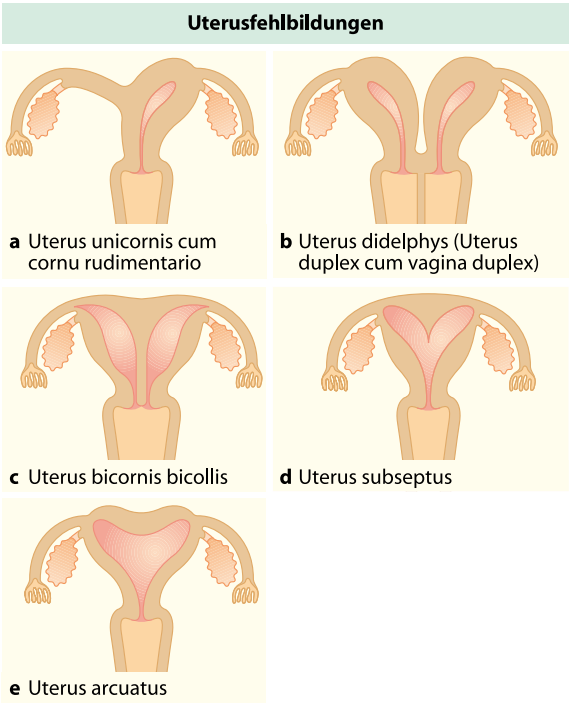
Weitere Behandlungsmethoden der Vaginalaplasie oder -atresie

Eine Alternative ist das Verfahren nach Vecchietti, bei dem Zugfäden an die Stelle des o. g. Tunnels treten, die mittels Pelviskopie/Laparoskopie oder Laparotomie eingebracht werden. Sie treten einerseits durch die Bauchdecke, andererseits durch die Hymenalmembran aus und ziehen einen Dilatator durch konstante Traktion innerhalb von etwa 8 Tagen soweit nach kranial, dass eine Neovagina entsteht, die durch mitgezogene Perinealhaut ausgekleidet ist. Auch hier ist eine Nachbehandlung mit Dilatatoren sinnvoll. Kommt man mit diesen Verfahren nicht zum Ziel, kann auch ein ausgeschaltetes Dünn- oder Dickdarmsegment als Scheidenersatz dienen. Dies ist jedoch eine relativ aufwendige Operation. In jedem Falle ist die Anlage einer Neovagina nur dann sinnvoll, wenn eine regelmäßige Kohabitation zu erwarten ist, weil damit der Schrumpfungstendenz entgegengewirkt wird.

Fehlbildungen des Uterus

Pathogenese und Klinik. Es handelt sich um Hemmungsfehlbildungen. Die Art der Fehlbildung hängt von dem Zeitpunkt ab, an dem die Differenzierungsstörung der Müller-Gänge auftritt:

- Tritt die Differenzierungsstörung bis zur **9. Schwangerschaftswoche (SSW)** auf, kann dies zur Aplasie beider Müller-Gänge und damit zur **Aplasie des Uterus** führen. Der Uterus besteht dann lediglich aus einem bindegewebigen Strang. Ist nur ein Müller-Gang aplastisch, so wird ein **Uterus unicornis** ausgebildet. Wird dieser Gang nur rudimentär entwickelt, kann ein rudimentäres Nebenhorn bestehen (◘ Abb. 3.14a).
- Tritt die Differenzierungsstörung zwischen der **10. und 12. SSW** auf, kommt es zu Doppelbildungen von Uterus und Vagina:
  - Unterbleibt die Verschmelzung der Müller-Gänge, entsteht ein **Uterus didelphys** (**Uterus duplex**) **mit Vagina duplex** (◘ Abb. 3.14b).
  - Verschmelzen lediglich die kaudalen Abschnitt der Müller-Gänge, entsteht ein **Uterus bicornis** (**bicollis**, ◘ Abb. 3.14c).
  - Bleibt die Lumenbildung der Müller-Gänge aus, kommt es zu einem **Uterus didelphys rudimentarius solidus** oder einem **Uterus bicornis rudimentarius solidus**.
  - Erfolgt die Verschmelzung der Müller-Gänge normal, wird jedoch das Septum nicht resorbiert, so resultiert ein **Uterus septus** (◘ Abb. 3.14d) mit normaler Form und Größe, jedoch unterteiltem Cavum uteri. Das Septum kann auch in der Vagina vorhanden sein.
  - Beim **Uterus arcuatus** (◘ Abb. 3.14e) besteht lediglich eine Eindellung des Fundusbereiches.



◘ **Abb. 3.14a–e.** Uterusfehlbildungen. **a** rudimentäres Nebenhorn, **b** Uterus didelphys (Uterus duplex) mit Vagina duplex, **c** Uterus bicornis, **d** Uterus septus, **e** Uterus arcuatus

Doppelbildungen der Gebärmutter oder der Zervix können unter der Geburt Probleme verursachen; im Allgemeinen wird jedoch das zweite Uterushorn während der Schwangerschaft verdrängt.

Rokitansky-Küster-Mayer-Hauser-Syndrom

Eine Kombination von Uterus- und Vaginalhemmungsfehlbildungen ist das **Rokitansky-Küster-Mayer-Hauser-Syndrom** (Inzidenz: 1 : 5000 neugeborene Mädchen) mit familiär-autosomalem Erbgang: Normal

angelegte Ovarien sind mit rudimentären Tuben, einem rudimentären Uterus und einer Vaginalaplasie vergesellschaftet. Zusätzlich kommen häufig urologische Anomalien, z. B. einseitige Nierenaplasie, und Fehlbildungen des Skelettsystems vor. Da die Ovarien normal angelegt sind, erfolgt die Entwicklung in weiblicher Richtung. Die Mädchen werden in der Pubertät symptomatisch, da eine primäre Amenorrhö besteht und eine Kohabitation unmöglich ist. Aufgrund der Uterusaplasie kann keine Schwangerschaft eintreten, auch wenn eine Neovagina operativ hergestellt werden kann.

Diagnostik. Bei Uterusfehlbildungen kann eine primäre Dysmenorrhö (Schmerzen bei der Regelblutung, die einige Monate nach der ersten Regelblutung einsetzen) mit ständig zunehmender Tendenz, schließlich bis zum Dauerschmerz bestehen, die durch eine progrediente Hämatometra und eine Hämatosalpinx bedingt ist. Ein Beispiel ist der **Uterus bicornis** mit rudimentärem Nebenhorn: In diesem Horn kann sich Menstrualblut ansammeln. In diesem Fall können der Tastbefund und das sonographische Bild als Adnextumor interpretiert werden.

Therapie. Bei den angeborenen Fehlbildungen des Uterus, die zur Amenorrhö führen, besteht keine Behandlungsnotwendigkeit. Es gibt kein Verfahren, das die resultierende Sterilität beseitigen kann. Die übrigen Fehlbildungen lösen keine Blutungsstörungen aus und werden erst bei der Behandlung einer Sterilität oder Infertilität bedeutungsvoll. Eine Ausnahme hiervon ist der **Uterus bicornis** mit abflussgestörtem rudimentärem Horn: Eine abdominale Operation mit Entfernung der Hämatosalpinx und des Nebenhorns ist bei Bildung einer Hämatometra angezeigt. Ergänzend ist eine Hysteroskopie zu empfehlen, um die Fehlbildung exakt zu klassifizieren und um festzustellen, ob beide Tubenostien darstellbar sind.

In Kürze

Störungen der sexuellen Differenzierung:

- **Gonadendysgenesie:** meist durch Fehlverteilung der Gonosomen bedingt; häufigste Form Ullrich-Turner-Syndrom (45, X0); primäre Amenorrhö
- **Intersexualität:**
  - **Hermaphroditismus verus** (selten): gleichzeitiges Vorliegen von Hoden und Ovarien
  - **Pseudohermaphroditismus masculinus:** chromosomales Geschlecht männlich, äußeres Genitale aufgrund einer Androgenresistenz verweiblicht; bei kompletter Androgenresistenz fehlende Schambehaarung (»hairless women«)
  - **Pseudohermaphroditismus femininus:** chromosomales Geschlecht weiblich, äußeres Genitale – meist aufgrund eines Enzymdefekts der Steroidbiosynthese (adrenogenitales Syndrom) – vermännlicht
- **Genitalfehlbildungen:** durch Gendefekte oder exogene Noxen bedingt; unvollständiges Verschmelzen der Müller-Gänge

3.2 Die Entwicklungsphasen der Frau und ihre Störungen

W. Küpker, M. Ludwig, G. Bonatz und A. Schultze-Mosgau

Einführung

Die Frau durchläuft während ihres Lebens verschiedene Phasen:

- Geburt
- Ruhephase (Kindheit)
- Pubertät
- Geschlechtsreife
- Klimakterium und Menopause
- Senium
- Tod

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit den Besonderheiten dieser Lebensphasen und den Störungen der Pubertätsperiode.

3.2.1 Normale Entwicklung der Frau

Präpubertät

Nach der Geburt sind die Gonaden – nach einer initialen Stimulation – durch eine Inaktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zunächst weitgehend ruhig gestellt.

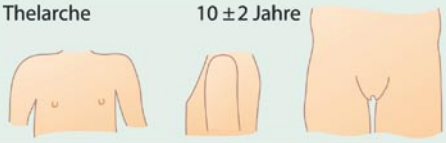
Charakteristika	Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale	Stadium	Charakteristika
einzig die Brustwarze ist über das Hautniveau angehoben	Thelarche 10 ± 2 Jahre 	I	Die Behaarung der Genitalgegend entspricht der des Abdomens, d. h. keine Schambehaarung
Knospenbrust: leichte Erhebung der Brust und der Brustwarze über das Hautniveau, Areola gegenüber Stadium I im Durchmesser vergrößert	Pubarche 11 ± 2 Jahre	II	spärliches Wachstum von langen, leicht pigmentierten, geraden oder nur leicht gekräuselten Haaren an der Basis des Penis oder der großen Labien
Brust und Areola vergrößert und gegenüber Stadium II stärker über das Hautniveau angehoben, fließender Übergang der Areolakontur in die Brustkontur bei seitlicher Betrachtung		III	wesentlich dunklere, dichtere und gekräuselte Haare über der Symphyse
Areola und Brustwarze bilden eine zweite Erhebung, die sich von derjenigen der Brust abhebt[1]	Menarche 13 ± 2 Jahre	IV	Haarstruktur vom Erwachsenentyp, jedoch noch keine dreieckförmige Verteilung und kein Übergang auf die Oberschenkel
vollentwickelte Brust: Die Areola ist abgeflacht und hebt sich von der Kontur der Brust nicht mehr ab[2]		V	dreieckförmige Verteilung der Haare mit horizontalem Abschluss (klassische feminine Verteilungsform), Übergang auf die Innenseite der Oberschenkel
1 Das Stadium IV wird nicht von allen Mädchen durchlaufen, d. h. ein direkter Übergang von Stadium III in Stadium V ist möglich. 2 Stadium V kann erst spät oder überhaupt nie erreicht werden.		VI	über Stadium V hinausgehende Behaarung, auf der Linea alba gegen den Nabel zugespitzt, dreieckförmig (dieses Stadium wird von 80% der Männer und 10% der Frauen erreicht)

Abb. 3.15. Stadien der Brustentwicklung und der Entwicklung der Schambehaarung nach Tanner; Pubertätsmeilensteine (*mittleres Alter)

Pubertät und Adoleszenz

Körperliche Veränderungen

Die Pubertät ist der Lebensabschnitt, in dem
- die Geschlechtsorgane zur Funktionsreife gelangen,
- die sekundären Geschlechtsmerkmale sich entwickeln,
- die Fortpflanzungsfähigkeit erreicht wird.

Die Pubertät dauert ca. 3–6 Jahre.

Der Zeitpunkt des Beginns der Pubertät hängt von endokrinen Faktoren, aber auch von Umweltfaktoren wie Klima und Ernährung ab. Er hat sich über die vergangenen 175 Jahre pro Dekade um 1–3 Monate nach vorne verlagert. Erstes Pubertätszeichen bei Mädchen ist der Beginn der Brustentwicklung **(Thelarche)** ab dem 8. Lebensjahr. Ungefähr 6 Monate nach der Thelarche folgt der Beginn der Entwicklung der Schambehaarung **(Pubarche).** Die Entwicklung der Brustdrüse und der Schambehaarung wird in Stadien (nach Tanner) unterteilt (Abb. 3.15). Mit der ersten Regelblutung **(Menarche)** ist im 12. bis Lebensjahr zu rechnen. Die ersten Zyklen sind jedoch anovulatorisch und unregelmäßig. Es vergeht ca. 1 Jahr, bis der regelmäßige Zyklus etabliert ist. Während im ersten Jahr nach der Menarche noch 55% aller Zyklen anovulatorisch sind, findet nach 5 Jahren bei mindestens 80% der Zyklen eine Ovulation statt.

Ein wesentliches Merkmal der Pubertät ist der **Wachstumsschub**. Nachdem direkt vor der Pubertät die Wachs-

tumsgeschwindigkeit auf 3–6 cm pro Jahr abgenommen hat, nimmt sie während der Pubertät durch vermehrte Ausschüttung peripherer Sexualhormone und konsekutive vermehrte Ausschüttung von Wachstumshormon wieder rapide zu, sodass Mädchen – deutlich vor der Menarche – eine Spitzenwachstumsgeschwindigkeit von bis zu 8 cm pro Jahr erreichen können.

Thelarche – Pubarche – Wachstumsschub – Menarche

Hormonelle Veränderungen

Zwischen dem 8. und 10. Lebensjahr nimmt die Produktion und Sekretion von Androgenen in der Nebennierenrinde zu. Diese sog. **Adrenarche** wird möglicherweise von einem bisher nicht isolierten hypophysären Hormon, dem adrenalen androgenstimulierenden Hormon (AASH), gesteuert. Die Zona reticularis der Nebennierenrinde entwickelt sich. Der Anstieg der Androgene ist verantwortlich für die Entwicklung der Schambehaarung, also die Pubarche. Es wird vermutet, dass die Androgene die Reifung des Sexualzentrums im Hypothalamus fördern.

Mit dem Beginn der Pubertät kommt es zur **pulsatilen Ausschüttung von GnRH** aus dem Hypothalamus, zunächst nur nachts, in Korrelation zu den REM-Phasen, später auch tagsüber im typischen, ca. 90-minütigen Rhythmus. Die pulsatile Freisetzung steigert die Empfindlichkeit der Hypophyse gegenüber GnRH und führt so zu einer stetig zunehmenden Produktion und Sekretion von Gonadotropinen. Auch diese werden pulsatil freigesetzt: zunächst nachts, später auch tagsüber. Sie induzieren eine Reifung der Gonaden **(Gonadarche).** In den Ovarien setzt die Follikelreifung und damit die Östrogensynthese ein. Die während des Ovarialzyklus gebildeten Hormone Östradiol und Progesteron steuern die Entwicklung der Brustdrüse.

Geschlechtsreife

Die Geschlechtsreife ist erreicht, wenn sich ein regelmäßiger Zyklus etabliert hat, der mit einer Ovulation einhergeht.

Geschlechtsreife bedeutet Fortpflanzungsfähigkeit.

Zentrale Elemente der Fortpflanzungsfähigkeit der Frau sind ein normaler Menstruationszyklus (▸ Kap. 2.2) und eine normale Anatomie des inneren und äußeren Genitales (▸ Kap. 11). Mit fortschreitendem Alter kommt es zur Erschöpfung der ovariellen Reserven. So ist eine natürliche Schwangerschaft nur noch bei ca. 45% der Frauen im Alter von 40–45 Jahren möglich, während in der Altersgruppe der 20- bis 25-Jährigen nur 5% kinderlos bleiben. Schließlich kommt es mit dem Übergang in das Klimakterium zur Beendigung des fortpflanzungsfähigen Alters.

Ursachen der mit dem Alter abnehmenden Fertilität (nach Leidenberger 1992)

- Zunahme gestörter ovarieller Zyklen
- Zunahme der Abortrate
- Zunahme der Totgeburten
- Zunahme chromosomaler Aberrationen (z. B. Down-Syndrom)
- Zunahme pathologischer Veränderungen des inneren Genitale (evtl. durch vorangegangene Geburten)
- Abnahme der Koitusfrequenz

Klimakterium, Menopause und Senium

Klimakterium und Menopause

Definition und Ätiologie. Als **Klimakterium** bzw. **Wechseljahre** bezeichnet man die Übergangsperiode von der Geschlechtsreife zum Alter (Senium). Sie liegt ungefähr zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr und ist durch eine Abnahme der ovariellen Funktion gekennzeichnet. Einschneidendes Ereignis in dieser Periode ist die letzte Regelblutung, die **Menopause**. Sie wird definitionsgemäß von einer einjährigen sekundären Amenorrhö gefolgt. Somit kann die Menopause nur retrospektiv bestimmt werden. Die Zeit vor und nach dieser Blutung wird als Prä- bzw. Postmenopause bezeichnet. Die Menopause tritt durchschnittlich zwischen dem 51. und 52. Lebensjahr auf.

Menopause: letzte physiologische Regelblutung
Klimakterium: Übergang von der Geschlechtsreife zum Alter

Dem Klimakterium zugrunde liegt die Alterung des Ovars. Das Ovargewicht nimmt ab dem 40. Lebensjahr ab. Im Verlauf der 5. Dekade kommt es zu einer Sklerose der ovariellen Gefäße und einer Verarmung an Follikeln, sodass eine suffiziente Östradiolproduktion nicht mehr gewährleistet ist. Das alternde Ovar stellt seine endokrine Funktion jedoch nicht völlig ein, vielmehr findet sich auch weiterhin eine ausgeprägte Androgensynthese insbesondere in den Hilus-Zellen. Diese Androgene können im peripheren Fettgewebe durch die dort vorhandene Aromatase in Östrogene, vor allem in Östron, umgewandelt werden.

Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil anovulatorischer Zyklen an. Er ist zwischen dem 25. und 35. Lebens-

jahr mit 5% am geringsten und steigt in den letzten 5 Jahren vor der Menopause auf über 15% an; 35% aller Zyklen weisen eine Lutealinsuffizienz auf.

Hormonelle Veränderungen. Aufgrund der abnehmenden Granulosazellreserven, des Abfalls der Inhibin-Produktion als Hemmstoff des sezernierten FSH, sowie einer zunehmenden Einschränkung der Östradiolsekretion kommt es reaktiv zu einem Anstieg von FSH, sowie – geringfügig – auch zu einem solchen von LH. Während des Klimakteriums steigt LH auf das 4- bis 5-fache, FSH auf das 10- bis 15-fache der Werte in der Geschlechtsreife an, und der LH/FSH-Quotient, der in der Geschlechtsreife bei 1 liegt, sinkt auf unter 0,7 ab. Der FSH-Spiegel im Blut liegt über 20–40 mU/l, der LH-Spiegel über 15 mU/l, der Östradiolspiegel unter 10–20 pg/ml. Nicht nur die Menge, sondern auch die Qualität des sezernierten LH scheint sich von der des unter Östrogeneinfluss sezernierten LH zu unterscheiden.

Körperliche Veränderungen. Neben hormonellen kommt es zu körperlichen Veränderungen. Diese äußern sich vornehmlich in Blutungsunregelmäßigkeiten, die alle Facetten der Regelstörungen (▸ Kap. 3.3) aufweisen können, sich jedoch meist als Menometrorrhagien äußern. Ursache ist oftmals eine lang dauernde Follikelpersistenz. Diese führt zu einer übermäßigen Endometriumproliferation, glandulär-zystischen Endometriumhyperplasie und schließlich zu einer Blutung (▸ Kap. 3.1).

Bei jeder postmenopausalen Blutung, die nicht durch Hormonsubstitution zu erklären ist, muss zum Ausschluss maligner Veränderungen eine Abrasio mit histologischer Untersuchung des Endometriums durchgeführt werden.

Der Wegfall der peripheren Sexualhormone, insbesondere der Östrogene und ihres parasympathikotonen Effekts, wirkt sich auch auf das vegetative Nervensystem aus: Aufgrund einer hypersympathikotonen Situation kommt es zu sog. klimakterischen Symptomen, insbesondere zu Hitzewallungen, Frösteln, Nachtschweiß, Schlafstörungen und Konzentrationsschwäche.

Psychische Veränderungen. Psychische Veränderungen sind einerseits auf das Absinken der Sexualhormonproduktion zurückzuführen, andererseits auf die Umstellung von der Phase der Fortpflanzungsfähigkeit auf eine Phase, in der eben diese und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten unwiederbringlich verloren gegangen sind. So kann es zu Reizbarkeit, Müdigkeit, Niedergeschlagenheit, Lustlosigkeit und depressiven Reaktionen kommen. Zur Häufigkeit dieser Beschwerden ◘ Tab. 3.3.

Tab. 3.3. Häufigkeit klimakterischer Beschwerden

	Nach Nestler u. Sies 1991	Nach Neugarten u. Kraines 1965
Depressionen	30%	78%
Gewichtszunahme		61%
Herzklopfen	24%	44%
Hitzewallungen	55%	68%
Irritierbarkeit	29%	
Kopfschmerzen	38%	71%
Müdigkeit	43%	88%
Nervosität	41%	
Psychische Labilität		92%
Rückenschmerzen	25%	48%
Schlaflosigkeit	32%	51%
Schwindel	24%	
Schwitzen	39%	
Stechen und Kribbeln	22%	
Vergesslichkeit		64%

Die psychische Reaktion auf das Klimakterium und insbesondere die Menopause hängt nach Nestler und Sies vorwiegend von kulturellen Bedingungen ab: Solange die Frau in ihrem gesellschaftlichen Umfeld keine Abwertung erfährt – oder zu erfahren glaubt –, wie z. B. in Indien, wird sie keine oder nur sehr geringe klimakterische Beschwerden entwickeln; in einem westeuropäischen Land dagegen kann das Gefühl der Abwertung klimakterische Beschwerden aggravieren.

Senium

Haben sich das Zwischenhirn und das vegetative Nervensystem auf die hormonelle Veränderung eingestellt, kommt es etwa im 65. Lebensjahr zum Übergang in das Senium. Die Gonadotropinspiegel sinken langsam wieder ab, sind jedoch noch immer höher als während der Geschlechtsreife. Der Östrogenmangel führt zu **atrophischen Veränderungen** zahlreicher Gewebe und Organe: Im Bereich des Genitales äußern sie sich vor allem an Vulva, Vagina und Mammae. Es kann sich eine (progrediente) Belastungs-

Harninkontinenz entwickeln, da der Muskeltonus der Urethra und des urethralen Epithels nachlässt und so ein wichtiger Verschlussmechanismus insuffizient werden kann.

In Kürze

Normale Entwicklung der Frau

- **Thelarche:** Beginn der Brustdrüsenentwicklung
- **Pubarche:** Beginn der Schambehaarung
- **Menarche:** erste Regelblutung
- **Prämenopause:** Beginn des Klimakteriums mit Abnahme der ovariellen Funktion
- **Menopause:** letzte Regelblutung
- **Postmenopause:** letzte Phase des Klimakteriums
- **Senium:** Altersphase mit atrophischen Veränderungen der Genital- und anderer Organe

3.2.2 Störungen der Pubertätsperiode

Pubertas praecox

Definition. Einsetzen der Brustentwicklung und der Entwicklung der Schambehaarung (Thel- und Pubarche) vor dem 7. Lebensjahr und Menarche vor dem 8. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese. Hinsichtlich der Pathogenese unterscheidet man zwischen **echter Pubertas praecox (Pubertas praecox vera)**, die durch eine vorzeitige Induktion des hypothalamisch-hypophysären Regulationsmechanismus bedingt ist, und die **Pseudopubertas praecox**, die durch eine pathologische periphere Sexualhormonproduktion oder Zufuhr dieser Hormone bedingt ist.

Ursachen für eine Pubertas praecox

Pubertas praecox vera

- idiopathisch – konstitutionell
- zerebral
- Tumoren
- Infektionen

Pseudopubertas praecox

- adrenal
- adrenogenitales Syndrom (ohne Behandlung bei männlichen Individuen und nach Behandlung mit Kortison bei weiblichen Individuen)
- androgen- bzw. östrogen-produzierende Tumoren
- gonadal
- androgen- bzw. östrogen-produzierende Tumoren
- McCune-Albright-Syndrom
- exogene Hormonzufuhr

Klinik. Bei der Pubertas praecox vera treten die Pubertätszeichen in derselben Reihenfolge wie bei der zeitgerechten Pubertät auf, bei der Pseudopubertas praecox treten sie isoliert und in abweichender Reihenfolge auf. Unabhängig von der Ursache führt eine schnelle Knochenreifung zu einem extremen Wachstumsschub in der Kindheit und zu einer verminderten Endgröße im Vergleich zu anderen Erwachsenen.

Diagnostik. Sie umfasst die Anamnese (Reihenfolge des Auftretens der Pubertätszeichen?), die körperliche Untersuchung (Hinweise auf Grunderkrankung? ▸ oben), die Bestimmung von Östradiol, Androgenen und Gonadotropinen im Serum (bei Pseudopubertas praecox sind Östrogene oder Androgene evtl. erhöht, ▸ oben) und den GnRH-Test. Bei Pubertas praecox vera steigen die Gonadotropinspiegel nach GnRH-Injektion an, bei Pseudopubertas praecox nicht. Bei Verdacht auf zentrale Ursachen der Pubertas praecox ist ein kraniales CT oder MRT indiziert.

Therapie. Bei **Pubertas praecox vera** werden GnRH-Agonisten verabreicht. Ihre kontinuierliche Anflutung in der Hypophyse führt initial zu einer Freisetzung von Gonadotropinen, dann zur Suppression der Gonadotropinsekretion (Down-Regulation der Rezeptoren). Bei **Pseudopubertas praecox** hängt die Therapie von der Ursache ab.

Pubertas tarda

Definition. Von Pubertas tarda spricht man, wenn bis zum vollendeten 15. Lebensjahr keine menstruelle Blutung eingetreten ist oder nach dem 13. Lebensjahr noch keine Thelarche und Pubarche erkennbar sind.

Ätiologie. Die häufigste Ursache ist die primäre hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz infolge Gonadendysgenesie oder Hermaphroditismus verus. Seltener ist eine Unterfunktion des hypothalamisch-hypophysäre Achse infolge schwere Allgemeinerkrankungen (z. B. Malignome), massiven Gewichtsverlusts (z. B. Anorexia nervosa), Hypophysentumoren oder hereditärem GnRH-Mangel (z. B. Kallmann-Syndrom).

Klinik. Es besteht eine primäre Amenorrhö; die sekundären Geschlechtsmerkmale sind nicht ausgebildet.

Diagnostik. Die Hormonanalyse (Bestimmung der Gonadotropine und von Prolaktin) und die Karyotypisierung führen zur Diagnose. Bei Verdacht auf Hypophysentumor sind radiologische Untersuchungen indiziert.

Therapie. Soweit möglich, ist die Therapie kausal (z. B. Entfernung eines Hypophysentumors). Bei funktionslosen Gonaden ist eine lebenslange Substitution mit Östrogenen und Gestagenen erforderlich.

In Kürze

Störungen der Pubertätsperiode

- **Pubertas praecox vera:** vorzeitige Pubertät, hypothalamisch-hypophysäre Ursache
- **Pseudopubertas praecox:** vorzeitige Pubertät aufgrund gesteigerter peripherer Sexualhormonproduktion oder Zufuhr dieser Hormone
- **Pubertas tarda:** verspätete Pubertät, meist Folge einer Gonadendysgenesie

http://www.springer.com/978-3-540-32867-4

Gynäkologie und Geburtshilfe
(Eds.)K. Diedrich; W. Holzgreve; W. Jonat; A. Schultze-Mosgau; K.-T.M. Schneider; J.M. Weiss
2007, XVIII, 677 p., 547 illus., 547 in colour, Softcover
ISBN: 978-3-540-32867-4