

**Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener**

**Das MRKH-Syndrom:
Klinik, Analyse der Fehldiagnosen und Entwicklung
eines Leitfadens zur Differenzialdiagnostik und zur
Vermeidung von „Malpractice“**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Jessica Bungartz
aus
München
2012**

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. S. Brucker
2. Berichterstatter:	Professor Dr. O. Rieß

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	9
1.1.	Einführung in die Thematik	9
1.2.	Grundlagen des MRKH-Syndroms	10
1.2.1.	Normale Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und Harnwege	10
1.2.2.	Ätiologie und Pathogenese des MRKH-Syndroms	11
1.2.3.	Inzidenz des MRKH-Syndroms	13
1.2.4.	Klinisches Erscheinungsbild und Charakteristika des MRKH-Syndroms	14
1.2.5.	Assoziierte Fehlbildungen	15
1.2.6.	Therapie des MRKH-Syndroms	16
1.2.6.1.	Operative Verfahren	17
1.2.6.2.	Nicht-operative Dehnungsverfahren	18
1.2.7.	Häufige psychische Belastungen	19
1.3.	Differenzialdiagnosen	20
1.4.	Probleme bei der Diagnostik	20
1.5.	Fragestellung	21
2.	Material und Methoden	23
2.1.	Patienten und Einschlusskriterien	23
2.2.	Anamneseerhebung	23
2.3.	Untersuchungsmethoden	24
2.3.1.	Untersuchungen auf assoziierte Fehlbildungen	24
2.3.2.	Chromosomenanalyse	25
2.3.3.	Hormonprofil	25
2.4.	Laparoskopische Neovagina-Anlage nach Vecchiotti (modifiziert nach Wallwiener und Brucker)	25
2.4.1.	Vorbereitung der Patientin	25
2.4.2.	Vorbereitung des Spannapparats und der Dehnungsolive	26
2.4.3.	Neovaginaanlage	27
2.4.3.1.	Erster laparoskopischer Schritt	27

2.4.3.2.	Vaginaler Schritt	28
2.4.3.3.	Zweiter laparoskopischer Schritt	28
2.4.4.	Dehnungsphase	29
2.4.5.	Entfernen des Spannapparats	29
2.5.	Ethikvotum und Datenschutz	30
2.6.	Statistische Auswertung	31
3.	Ergebnisse	32
3.1.	Patientinnenkollektive	32
3.2.	Anamnestische Befunde	33
3.2.1.	Gründe für den ersten Frauenarztbesuch	33
3.2.2.	Zyklische Beschwerden	34
3.2.3.	Vordehnung des Vaginalgrübchens	35
3.2.4.	Leistenbruch in der Vorgeschichte	35
3.2.5.	Assoziierte Fehlbildungen	36
3.2.5.1.	Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege	36
3.2.5.2.	Skelettale Fehlbildungen	37
3.2.5.3.	Andere Fehlbildungen	38
3.2.6.	Geschwisteranamnese	38
3.2.7.	Sonstige Familienanamnese	41
3.3.	Diagnostik	43
3.3.1.	Verzögerte Diagnostik	43
3.3.1.1.	Alter beim ersten Frauenarztbesuch	43
3.3.1.2.	Alter bei Diagnose	44
3.3.1.3.	Anteil Patientinnen mit verzögerter Diagnose	45
3.3.1.4.	Gründe für die verzögerte Diagnostik	45
3.3.1.5.	Zeitliche Entwicklung verzögerter Diagnostik	47
3.3.2.	Ambulante Untersuchungsmethoden	49
3.3.3.	Klinische Untersuchungsergebnisse	50
3.3.3.1.	Ergebnisse der Chromosomenanalyse	50
3.3.3.2.	Ergebnisse der Hormonanalyse	51
3.3.3.3.	Präoperative Scheidenlänge	52
3.3.3.3.1.	<i>Präoperative Scheidenlänge im Verhältnis zu Vordehnungsversuchen</i>	52

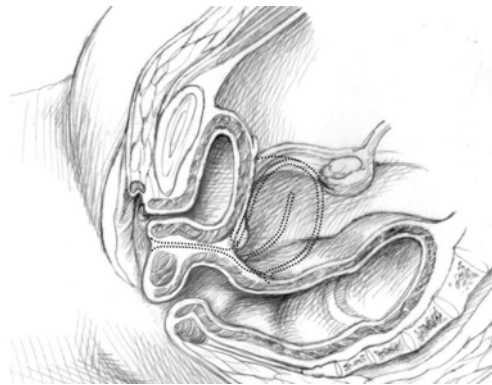
3.4.	Operative Befunde	53
3.4.1.	Rahmendaten der Operation nach Vecchiatti	53
3.4.1.1.	Alter der Patientinnen bei Operation	54
3.4.1.2.	Dauer der Operation	55
3.4.1.3.	Spanndauer	55
3.4.1.4.	Stationärer Aufenthalt	56
3.4.1.5.	Postoperative Länge und Weite der Neovagina	57
3.4.2.	Intraoperativer Situs der Beckenorgane	57
3.4.2.1.	Erscheinungsformen des Uterusrudiments	58
3.4.2.2.	Erscheinungsformen der Ovarien	59
3.4.2.3.	Erscheinungsformen der Tuben	59
3.4.2.4.	Erscheinungsformen der Leistenkanäle	60
3.4.3.	Kombinierte Fehlbildungen der Beckenorgane - mit Seitenzusammenhang auf der gleichen Körperseite	60
3.4.3.1.	Häufigkeit kombinierter Fehlbildungen auf der gleichen Körperseite	62
3.4.4.	Kombinierte Fehlbildungen der Beckenorgane – mit Seitenzusammenhang auf der gegenüberliegenden Körperseite	64
4.	Diskussion	65
4.1.	Zusammenfassung der Problemdarstellung und Fragestellung	65
4.2.	Anamnestisches und klinisches Erscheinungsbild der MRKH-Patientinnen	65
4.3.	Intraabdominaler Befund im Seitenvergleich	68
4.4.	Verzögerte Diagnosen und Fehldiagnosen	70
4.5.	Diagnostisches Vorgehen bei MRKH	72
4.6.	Abgrenzung gegenüber Differenzialdiagnosen	75
4.7.	Darstellung eines diagnostischen Leitfadens für Praxis und Klinik	78
4.8.	Ausblick	81
5.	Zusammenfassung	83

6.	Anhang	84
a.	Fragebogen Patientin	84
b.	Fragebogen Mutter	102
c.	Fragebogen Vater	121
7.	Abkürzungsverzeichnis	134
8.	Literaturverzeichnis	135
9.	Veröffentlichungen	146
	Danksagung	147
	Lebenslauf	148

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik

Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (kurz: MRKH-Syndrom) bezeichnet eine kombinierte Fehlbildung von Uterus und Vagina, die durch embryonale Fehlentwicklung der Müller-Gänge im zweiten Schwangerschaftsmonat entsteht. Es sind dabei - je nach Ausprägungsgrad der Malformation - verschiedene Abstufungen möglich, von Hypoplasie bis Atresie bzw. Aplasie der beteiligten Organstrukturen. Eine Hypoplasie (griechisch: ‚hypo‘ = unter, ‚plastein‘ = gestalten, formen) ist eine zu kleine Ausbildung der Organanlagen mit meist eingeschränkter Funktionalität, der Begriff der Aplasie (griechisch: ‚a‘ = nicht) bezeichnet das Fehlen oder die Nichtanlage des Organs¹⁴.



*Abb. 1: Situs bei MRKH-Syndrom,
die gepunktete Linie zeigt die normale Lage von Uterus und Vagina.
Quelle: Henkel, Universitäts-Frauenklinik Tübingen.*

Während die Vaginalaplasie bereits seit Avicenna, 980 n.Chr.⁴³ bekannt ist, wurde das MRKH-Syndrom in der Literatur erstmals im Jahr 1829 durch den Bonner Anatomen und Physiologen Prof. C.A. Mayer⁷⁹ beschrieben. Damals handelte es sich um Einzelfalldarstellungen bei Totgeburten. Mayer beschrieb ein „bogenförmiges, unausgehöhltetes Uterusrudiment“ mit Vaginalaplasie und bezeichnete die Fehlbildung irrtümlich noch als „Uterus bipartitus“, also als zweigeteilten Uterus.

Prof. C. Rokitansky¹⁰⁷ publizierte 1838 ebenfalls Einzelfallbeschreibungen, er berichtete über uterovaginale Aplasie bei 19 erwachsenen Autopsie-Patientinnen. Erst im Jahr 1910 fasste Dr. H. Küster⁶⁸ die Ausführungen seiner Vorgänger zu einem Syndrom zusammen („Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida“), berichtete über assoziierte Fehlbildungen, und lieferte erstmals eine Literaturübersicht zu dem Thema. 1961 schließlich komplettierte G.A. Hauser⁵⁰ die Ausführungen von Mayer, Rokitansky und Küster, grenzte das Krankheitsbild gegenüber Differenzialdiagnosen wie der testikulären Feminisierung ab, und benannte es in Anlehnung an die Vorbeschreiber als „Mayer-Rokitansky-Küster“ Syndrom. Später wurde die Bezeichnung zu dem heute gebräuchlichen Terminus „Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom“ erweitert.

1.2. Grundlagen des MRKH-Syndroms

1.2.1. Normale Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und Harnwege

Die Entwicklung der inneren und äußeren Geschlechtsorgane erfolgt im menschlichen Embryo zwischen der 6. und 20. Schwangerschaftswoche (kurz: SSW). Der frühe Embryo ist dabei für beide Geschlechter identisch, d.h. die primären Gonadenanlagen sind indifferent⁶⁴. Die männliche Differenzierung erfolgt durch die Wirkung von Androgenen und des Müller'schen inhibitorischen Faktors (auch Anti-Müller-Hormon, AMH), die weibliche Differenzierung ist ein passiver Vorgang und wird durch das Fehlen einer Hormoneinwirkung induziert. Anfangs existieren beim männlichen und weiblichen Embryo zwei Genitalgänge, der Urnierengang oder Wolff-Gang und der Müller-Gang. Die Müller-Gänge entstehen aus Zölomepithel im Bereich der anterolateralen Urogenitalleiste^{27,28}, und bleiben im weiblichen Embryo ohne die Einwirkung von AMH erhalten. Sie treffen sich in der Mittellinie und sind anfangs noch durch ein Septum getrennt, später vereinigen sie sich zum Uterovaginalkanal, aus dem die Tuben, der Uterus und der obere Teil der Vagina entstehen. Aus einem großen Spektrum von Fusionsanomalien können sich uterine und

vaginale Fehlbildungen wie Uterus bicornis, subseptus, Vaginalsepten, etc. entwickeln. Der untere Teil der Vagina entsteht aus Bulbi des Sinus urogenitalis, der in der 6. SSW aus der Kloake hervorgeht¹⁰⁸. Die Wolff-Gänge degenerieren im weiblichen Embryo ohne die Einwirkung von Testosteron.

Die Entwicklung der Ovarien verläuft unabhängig von den Genitalgangsystemen. Ohne den Einfluss eines Y-Chromosoms lösen sich die indifferenten Gonadenanlagen durch eindringendes Mesenchym in Zellhaufen auf, die Keimstränge bilden den Rinden- und Markbereich⁶⁴. Zwischen den Harnwegen und den Genitalorganen besteht hingegen entwicklungs-geschichtlich eine sehr enge räumliche Beziehung. Aus der gemeinsamen mesodermalen Leiste (intermediäres Mesoderm) gehen die Urnieren- und die Genitalleiste hervor¹⁰⁸. Das Mesoderm ist zudem die verbindende Struktur zwischen Urogenital- und Skelettsystem⁴⁶. Dies erklärt, warum nicht selten klinische Fehlbildungsassoziationen aller drei Systeme auftreten. So führen Störungen der Differenzierung des Urogenitalsystems zu Aplasien, Zysten oder sonstigen Fehlbildungen, die - wie im Falle des MRKH-Syndroms - teilweise in Verbindung mit Skelettanomalien beobachtet werden⁶⁴.

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese des MRKH-Syndroms

Das MRKH-Syndrom entsteht in der 6. bis 12. SSW¹²¹. Ursächlich ist eine Hemmung der Entwicklung, der Ausdifferenzierung und Vereinigung der Müller-Gänge, sowie eine fehlende EpithelausknoSPung aus dem Sinus urogenitalis, wodurch keine Vaginalplatte angelegt, und der Anschluss an die Müller'schen Gänge nicht erreicht wird^{3,52,76,90}. Was diese Hemmungsfehlbildung letztendlich verursacht, konnte bis heute trotz intensiver Forschung nicht geklärt werden¹²⁰. Diskutiert wurde der Einfluss teratogener Substanzen während der Schwangerschaft, wie Thalidomide^{50,52}, oder eines Gestationsdiabetes^{78,82}. Es gelang jedoch nicht, derartige exogene Faktoren als ursächlich nachzuweisen^{82,121,122}. Ebenso wenig konnte eine Assoziation mit Drogenkonsum oder Krankheiten der Mutter, vor oder während der

Schwangerschaft, gefunden werden⁴⁷. Auch Untersuchungen auf Spontanmutationen führten zu keinem positiven Ergebnis^{67,121}.

Die genetischen Forschungen konzentrierten sich anfangs besonders auf das Anti-Müller-Hormon (AMH) und den zugehörigen Rezeptor^{37,116,122}. Das AMH, ausgeschüttet von Sertoli-Zellen, führt in der embryonalen Entwicklung zwischen der 6. und 9.SSW zur Rückbildung des Müller-Ganges. Es konnte jedoch in Verbindung mit MRKH keine genetische Störung in der Promotorregion des AMH nachgewiesen werden, auch der AMH-Serumspiegel war bei betroffenen Patientinnen nicht erhöht. Heute betrachtet man eine Beteiligung des AMH oder seines Rezeptors an der Entstehung des MRKH-Syndroms als nahezu ausgeschlossen^{87,88,91}. Darüberhinaus wurden ätiologisch vor allem solche Genorte in Betracht gezogen, die im Mausmodell eine Rolle bei der Entwicklung des Urogenitaltraktes spielen⁸⁸. Insbesondere die HOX-Gene, eine große Genfamilie, die einen signifikanten Einfluss auf die Embryogenese, und dabei besonders auf die skelettale und urogenitale Entwicklung hat, stand dabei im Fokus des Interesses^{25,117}. Es konnten jedoch auch hier bisher keine Mutationen nachgewiesen werden^{70,113}. Das gleiche gilt für andere Gene und Genfamilien wie PBX1, PAX 2, WT1, CFTR, RAR- γ , RXR- α , das β -Catenin^{82,117} und die TGF- β -Superfamilie¹¹⁴. Bislang konnte allein das Wnt4-Gen mit MRKH in Verbindung gebracht werden^{11,29,97,98}. Im Maus-Modell führt der monozygotische Defekt dieses Gens zu Malformationen des Müller-Gangs, außerdem spielt es eine wichtige Rolle bei der Nephrogenese⁸¹. In einer aktuellen Studie wurden Mikrodeletionen und -duplikationen an mehreren Genorten gefunden, die vermuten lassen, dass verschiedene chromosomale Regionen mit der Entstehung des MRKH-Syndroms assoziiert sind (1q21.1, 17q12, 22q11.21)⁷³. Insgesamt wird heute ein autosomal-dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität^{47,82}, bzw. eine multifaktorielle Pathogenese^{96,111,121} als ursächlich für das MRKH-Syndrom vermutet.

Pathogenetisch verlaufen die Müller-Gänge bei MRKH während der Embryonalentwicklung parallel zueinander ohne zu verschmelzen. Je nachdem,

ob es kranial zu einer Restverschmelzung kommt oder nicht, entsteht eine vollständige Aplasie oder ein rudimentärer, als Strang angelegter Uterus mit ein- oder beidseitig ausgebildeten Uterushörnern, die klassischerweise jeweils in normal angelegte Tuben münden^{77,88,64}. Nach Ludwig⁷⁶ sind verschiedene Formen einer rudimentären Vagina möglich. Die Bandbreite reicht von einer kompletten Aplasie, bis hin zu einer Vaginalöffnung mit einem unterschiedlich tiefen, blind endenden Vaginalgrübchen⁹⁰. Je nach Ausprägung der Hemmungsfehlbildung zeigt sich in den rudimentären Uterushörnern bei bis zu 7%³ der Patientinnen ein Restlumen, z.T. mit funktionstüchtigen Endometriumsanteilen⁸⁸.

In der Literatur wurden zwei Subtypen des MRKH-Syndroms festgelegt, und das klinische Erscheinungsbild somit in eine typische (44% der Fälle = Typ A) und eine atypische (56% der Fälle = Typ B) Form eingeteilt¹¹⁶. Beim Typ A sind rudimentäre Uterushörner vorhanden; die Ovarien, Tuben, und das renale System sind normal entwickelt. Folglich ist lediglich der kaudale Anteil des Müller-Ganges von der Hemmungsfehlbildung betroffen⁵⁷. Beim Typ B liegen unterschiedliche Fehlbildungen des Uterus vor, z.B. in Form von asymmetrischen uterinen Fragmenten; es treten zusätzlich renale, ovarielle oder andere Veränderungen des Reproduktionstraktes auf¹¹⁶.

Die ausgeprägteste und mit 16%⁹⁹ seltenste Form stellt die MURCS-Assoziation dar (Müllerian aplasia, Renal anomalies and Cervicothoracic Somite dysplasia), die mit renalen und skelettalen Veränderungen und/oder somitischer Dysplasie einhergeht⁵⁷.

1.2.3. Inzidenz des MRKH-Syndroms

Die Vaginalaplasie ist in der täglichen Praxis ein außergewöhnliches, aber kein seltenes Krankheitsbild². Genitale Fehlbildungen im Allgemeinen haben eine Prävalenz von 0,1%-0,4% in der weiblichen Gesamtbevölkerung²⁵. Bei reproduktiv beeinträchtigten Frauen steigt diese Inzidenz bis auf 3%-13%. Die Inzidenz des MRKH-Syndroms wird mit einer Häufigkeit von 1:4000 bis 1:5000^{4,87,104} aller weiblichen Lebendgeburten angegeben. Das Vorkommen in

der gesamten weiblichen Bevölkerung wird mit 1:14.000-1:50.000 beziffert⁸³. Bei Frauen, die klinisch durch primäre Amenorrhö auffallen, ist das MRKH-Syndrom sogar die zweithäufigste Ursache hinter der Gonadendysgenese^{16,46}. In Deutschland leben derzeit bei einer Bevölkerungszahl von 41.818.000 Millionen Frauen und einer zugrundegelegten Inzidenz von 1:5000 rund 8364 MRKH-Patientinnen¹. Im Jahr 2009 wurden ca. 65 Mädchen mit dem MRKH-Syndrom geboren². Allerdings ist anzunehmen, dass die Fehlbildung nicht bei allen betroffenen Frauen diagnostiziert wird.

1.2.4. Klinisches Erscheinungsbild und Charakteristika des MRKH-Syndroms

Klinisch tritt das MRKH-Syndrom meist erst in der Pubertät, zwischen dem 14. Und 17. Lebensjahr in Erscheinung⁵⁸. Die häufigsten Gründe für die Erstvorstellung beim Gynäkologen sind die primäre Amenorrhö ohne Unterbauchschmerzen, und die eingeschränkte bzw. gar nicht vorhandene Kohabitationsfähigkeit¹⁰¹.

Äußerlich liegt ein unauffälliger weiblicher Phänotyp mit regelrecht ausgebildeten sekundären Geschlechtsorganen und normaler Körperbehaarung vor^{37,72}. Zurückzuführen ist dies auf eine reguläre ovarielle Funktion. Sowohl die Fähigkeit zur Ovulation, als auch die endokrine Funktion der Ovarien ist dabei regelrecht ausgebildet⁴⁶. Die körperliche Entwicklung verläuft zeitgerecht nach den Tanner-Stadien mit normaler Pubarche und Telarche¹⁴. Das hormonelle Profil der Patientinnen ist weitgehend normal, es konnten bislang nur leichte Veränderungen der GnRH-Achse nachgewiesen werden, die ohne therapeutische Konsequenz blieben³³. Es liegt ein normaler weiblicher Karyotyp vor: 46,XX.

Das äußere Genitale ist im Allgemeinen unauffällig entwickelt, bei der vaginalen Inspektion zeigt sich häufig eine hymenähnliche Struktur, die ein mehr oder weniger tiefes Vaginalgrübchen bedeckt (s. Abb.2).

¹ Eigene Berechnung mit Hilfe der Quelle: Statistisches Bundesamt; Stand der Bevölkerungszahl vom 31.12.2008

² Eigene Berechnung mit Hilfe der Quelle: Statistisches Bundesamt; Stand der Lebendgeburten vom 31.12.2009



Abb. 2: Präoperatives Erscheinungsbild des äußeren Genitals bei MRKH-Syndrom; einliegender Einmalkatheter in der Urethra. Quelle: Universitäts-Frauenklinik Tübingen.

Die Tiefe des Vaginalgrübchens kann teilweise stark variieren, Carranza-Lira et al. beschreiben ein Spektrum zwischen 0,5 cm und 7 cm¹⁸. Ein Teil der Patientinnen berichtet über rezidivierende Unterbauchschmerzen im Sinne eines zyklischen Mittelschmerzes^{14,121}. Diese Beschwerden stehen vermutlich in Zusammenhang mit der variablen Ausprägung von Endometriumsresten in den Uterushörnern oder sind ganz einfach auf den Ovulationsschmerz zurückzuführen⁴⁶. Die intraabdominalen Befunde können je nach Ausprägungsgrad der Uterusaplasie sehr stark variieren⁵². Am häufigsten ist jedoch eine hypoplastische Uterusleiste mit ein- oder beidseitig entwickelten Uterusknospen unterschiedlicher Größe und normal entwickelten Adnexen zu finden¹⁰¹.

1.2.5. Assoziierte Fehlbildungen

Aufgrund der engen Interaktion von Müller- und Wolff-Gängen in den ersten Wochen der Embryonalentwicklung können gleichzeitig Organe und Organsysteme von den Fehlbildungen betroffen sein, die in der Embryonalphase aus den gleichen Strukturen entstehen (s.1.2.1). Bis zu 53% der Patientinnen⁹⁰ zeigen außer den MRKH-spezifischen Veränderungen noch weitere Malformationen. Am häufigsten sind der Harntrakt, das Skelett, die Adnexe und das Hörorgan betroffen, seltener werden kardiale oder andere Fehlbildungen beobachtet^{8,82,25}. Speziell die Assoziation mit Fehlbildungen des Harnsystems wurde in der Literatur bereits sehr früh von Küster und Hauser

selbst beschrieben. Oppelt et al. führten im Jahr 2006 Untersuchungen an 107 MRKH Patientinnen durch, und fanden bei 36% der Patientinnen Fehlbildungen des Harnsystems, am häufigsten wurden Nierenagenesien, Beckennieren und sklerotisch veränderte Nieren beobachtet⁹⁰. Skelettale Malformationen treten bei etwa 10%-28% der MRKH-Patientinnen auf. Am häufigsten ist die Wirbelsäule betroffen, meist in Form von skoliotischen Fehlbildungen⁸¹. Auch Blockwirbel, Keilwirbel, Spina bifida, Rippendeformitäten, und komplexe Fehlbildungssyndrome wie das Klippel-Feil-Syndrom und die Sprengel-Anomalie wurden beschrieben⁹⁹. Seltener wurden Syndaktylien, Gaumenspalten^{82,90}, sowie fehlende oder hypoplastische Finger und Daumen⁹³ beobachtet.

Auffälligkeiten der Leistenkanäle sind ebenfalls häufig^{3,50}. Etwa 15% der Patientinnen geben anamnestisch bereits Operationen von Leistenhernien an¹⁰¹. Teilweise zeigen sich auch erst intraoperativ ein- oder beidseitig geöffnete Leistenkanäle, in die teilweise ein rudimentäres Ligamentum rotundum oder Stranggonaden ziehen¹⁶. Sehr selten treten inguinale Herniationen von Uterus und Ovar bei MRKH-Patientinnen auf⁸⁶.

Bis zu 10% - 25% der MRKH-Patientinnen leiden an Innen- oder Mittelohrdeformitäten und/oder Schwerhörigkeit¹¹⁶. Kardiale Fehlbildungen, wie die Fallot-Tetralogie oder Pulmonalklappenstenosen⁶⁷, treten eher sporadisch in Verbindung mit dem MRKH-Syndrom auf⁸². Ebenfalls wurde nur vereinzelt über assoziierte Malformationen der Bauchorgane⁹², sowie der Lunge¹ berichtet.

1.2.6. Therapie des MRKH-Syndroms

Im Zentrum der Therapie steht das Ziel, eine funktionell und ästhetisch ansprechende Neovagina zu erschaffen. Die dadurch gewonnene Fähigkeit zum Geschlechtsverkehr leistet einen wesentlichen Beitrag für eine glückliche Partnerschaft und das psychische Selbstverständnis als Frau^{12,55}. In einer aktuellen Studie zur sexuellen Funktion bei Frauen mit Vaginalaplasie zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Lebensqualität der betroffenen Frauen und deren sexueller Aktivität nach der funktionellen Wiederherstellung der Vagina⁶⁵.

1.2.6.1. Operative Verfahren

Es wurden zahlreiche operative Methoden zur Bildung einer Neovagina beschrieben. Die grundlegenden Prinzipien sind einerseits operativ-plastische Verfahren, bei denen mit Hilfe von verschiedenen Materialien eine Vagina rekonstruiert wird, und operative Dehnungsverfahren, bei denen die Vaginalgrube gedehnt wird, ohne Fremdmaterialien zu verwenden^{89,120}.

Im europäischen Raum ist die populärste und gleichzeitig am häufigsten angewendete Methode die Operation nach Vecchietti¹¹⁹. Das Grundprinzip besteht in der Dehnung des Vaginalgrübchens nach intraabdominal. Anschließend wird über ein Steckgliedphantom⁹⁵, bzw. eine Dehnungsolive über mehrere Tage kontinuierlich Druck ausgeübt, wodurch sich die Neovagina aus dem Bindegewebe zwischen Urethra und Anus bildet. Der dafür notwendige Dehnungsdruck wird über Zugfäden aufgebaut, die durch einen auf der Bauchdecke sitzenden Spannapparat auf permanentem Zug gehalten werden (s. Abb.3).

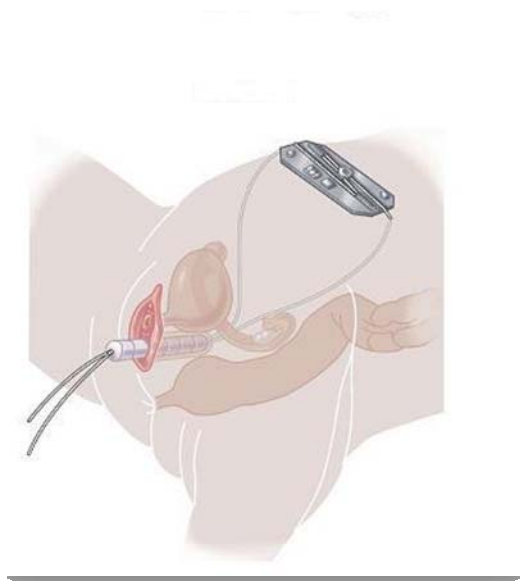


Abb. 3: Schematische Darstellung der Neovagina - Anlage nach Vecchietti.

Quelle: Patientenaufklärung von Prof. Dr. D. Wallwiener, Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Ursprünglich war für die Rekonstruktion noch eine Laparotomie notwendig, nach der Modifikation der Technik durch Gauwerky und Wallwiener 1992 in Heidelberg⁴², wird die Operation heute laparoskopisch durchgeführt. Brucker et al. entwickelten 2004 ein neues Instrumentarium, inklusive eines neuen mechanischen Spannapparats¹³, seitdem wurde die Methode gegenüber der

konventionellen laparoskopischen Technik weiter optimiert¹⁵. Die verbesserten Methoden führten zu einer kürzeren Operationszeit, einem damit verbundenen kürzeren stationären Aufenthalt und einer geringeren Rate an intra- und postoperativen Komplikationen. Die Zulassung für den US-amerikanischen Markt erhielt das verbesserte Operationsverfahren 2009 durch die Food and Drug Administration (FDA).

Bislang war in den USA die Operation nach McIndoe⁸⁰ die am weitesten verbreitete Operationstechnik zur Konstruktion einer Neovagina. Bei diesem Verfahren wird nach vaginaler Tunnelung unter Verwendung von Spalthaut eine Neovagina gebildet. Daneben existieren verschiedene sonstige operativ-plastische Techniken, z.B. die Verwendung von Vollhauttransplantaten⁵, Peritoneum^{23,40}, Amnion³⁸, Darmanteilen wie Kolon⁸⁵ (v.a. Sigma^{20,94}) oder Dünndarm⁷, und sogar von Wangenschleimhaut⁷⁵.

1.2.6.2. Nicht-operative Dehnungsverfahren

Die nicht-operativen Dehnungsverfahren werden vom US-amerikanischen „Committee on Adolescent Health Care“ (ACOG)³ und einigen anderen Autoren^{37,53,72,41} noch immer als Therapie der ersten Wahl angesehen. Das Hauptargument dafür ist die nicht-invasive Vorgehensweise und die damit verbundene, niedrige Komplikationsrate im Vergleich zur operativen Therapie. Frank et al. entwickelten 1938 die Dehnungsmethode mit Hilfe von an Länge und Dicke zunehmenden Glasdilatoren³⁹. Ingram et al. fertigten 1981 einen Fahrradsitz an, der die Dehnung im Sitzen ermöglichte⁶¹. Das Grundprinzip bei allen Varianten besteht darin, dass die Patientin selbstkontrolliert durch regelmäßige Dehnung des Vaginalgrübchens eine Vagina schafft, die – meist nach mehreren Monaten Dehnungszeit – eine adäquate Länge und Breite hat, und eine natürliche Lubrikation ermöglicht^{62,74}. Eine Alternative zur Dehnung mit Dilatoren ist die „natürliche“ Dehnung durch Geschlechtsverkehr²¹. Allen Dehnungsverfahren ist gemein, dass sie einen hohen Grad an persönlicher Reife und Motivation der Patientinnen voraussetzen². Der Prozess kann als äußerst schmerzhaft, langwierig und belastend empfunden werden, die Länge der Neovagina wird zudem nur durch regelmäßige sexuelle Aktivität

aufrechterhalten⁵⁸. In Einzelfällen wurde auch über die Entstehung von Drucknekrosen⁹ und Vaginalprolaps¹⁷ nach Selbstdehnung berichtet. Bei vielen Patientinnen ist zudem eine begleitende psychologische Betreuung während des Dehnungsprozesses nötig⁷⁴. Aus heutiger Sicht besteht daher nur bei hochmotivierten Patientinnen eine Indikation zu Selbstdehnungsverfahren, die sich der langen Behandlungsdauer bewusst sind, und einer operativen Therapie ablehnend gegenüber stehen²⁵.

1.2.7. Häufige psychische Belastungen

Die wesentlichen psychosozialen Problemfelder in Verbindung mit der Diagnose MRKH sind das weibliche Selbstbild und Selbstwertgefühl, Partnerschaft und Sexualität, und insbesondere die lebenslange Infertilität^{54,106}. Die jungen Frauen können das Gefühl von Zugehörigkeit und Normalität in Bezug auf Gleichaltrige verlieren⁵⁹, und stellen ihre Rolle als Frau in der Gesellschaft und ihre Weiblichkeit an sich in Frage²². Die Entwicklung einer sexuellen Identität wird durch die Unfähigkeit zur Kohabitation gestört. In der Summe können diese psychischen Belastungsfaktoren zu Angststörungen und Depressionen führen⁶⁹. Am schwersten zu akzeptieren ist für viele Patientinnen die lebenslange Infertilität, und die damit verbundene Kinderlosigkeit^{83,84}. Auch die operative Rekonstruktion einer Neovagina ändert aufgrund des fehlenden Uterus nichts an der Unmöglichkeit schwanger zu werden. Der betreuende Arzt³ sollte mit der Patientin und dem Partner über Möglichkeiten wie Adoption oder Leihmutterschaft¹⁰ sprechen, da dies zu einer verbesserten Akzeptanz der Diagnose führt^{2,105}.

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2009 zum Stand der internationalen psychosomatischen Forschung bezüglich MRKH von Huber et al. offenbarte, dass auf diesem Gebiet weiterhin großer Forschungsbedarf besteht, vor allem hinsichtlich der Diagnosemitteilung und der Auswirkungen des Syndroms auf das soziale Umfeld der Betroffenen⁶⁰.

³ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten selbstverständlich für beiderlei Geschlecht.

1.3. Differenzialdiagnosen

Für Patientinnen, die sich initial im Jugendalter mit primärer Amenorrhö vorstellen, kommen verschiedene Differenzialdiagnosen in Frage. Statistisch gesehen liegen Gonadendysgenese-Syndrome (30-45%), wie das Ulrich-Turner-Syndrom, das Swyer-Syndrom, oder die reine Gonadendysgenese mit der Ausbildung von Stranggonaden, noch vor Hemmungsmisbildungen der Genitalorgane (20%), wie MRKH oder eine isolierte Vaginalaplasie¹⁴. Seltener sind ovarielle Störungen, wie die Ovarialinsuffizienz (17%), hypothalamisch-hypophysäre Störungen, wie hypogonadotroper Hypogonadismus (17%), endokrine Störungen (7%) oder Störungen der sexuellen Differenzierung, wie testikuläre Feminisierung (XY) oder Hermaphroditismus (7%)¹⁴.

1.4. Probleme bei der Diagnostik

Obwohl heute modernste diagnostische Mittel zur Verfügung stehen und in den letzten Jahren viel getan wurde, um die diagnostische Prozesskette effizienter zu gestalten, gibt es Hinweise dafür, dass viele MRKH-Patientinnen erst spät diagnostiziert werden¹⁰¹. Nicht nur die Patientinnen selbst, sondern auch deren Familienangehörige und insbesondere deren Sexualpartner sind von den negativen Auswirkungen einer verzögerten Diagnosestellung betroffen. Gerade in der sensiblen Phase der Pubertät kann eine unzureichende Behandlung der genitalen Malformation das Selbstverständnis als Frau und das generelle Selbstwertgefühl der jungen Mädchen beschädigen⁵⁴, und die Entwicklung eines normalen Sexuallebens stark beeinträchtigen. Es ist anzunehmen, dass für Mediziner im ambulanten und stationären Bereich der Bedarf für weiterentwickelte Leitlinien im Umgang mit primärer Amenorrhö, zumindest aber für ein neues Konzept der „Bewusstmachung“ für genitale Fehlbildungssyndrome besteht^{16,101}.

1.5. Fragestellung

Diese Dissertationsarbeit hat zum Ziel, einen Überblick über das typische anamnestische und klinische Erscheinungsbild, sowie über das diagnostische Vorgehen bei MRKH zu geben. Ein besonderer Fokus wird dabei auf die Häufigkeit und Art möglicher Fehldiagnosen gelegt. Von großer Aussagekraft ist dabei im Vergleich zu bisherigen Studien die große Patientinnenzahl (n=183), die in dieser Arbeit untersucht wurde und nach heutigem Kenntnisstand bisher in der Literatur nicht erreicht wurde. Auf diesen Ergebnissen aufbauend soll ein diagnostischer Leitfaden entwickelt werden, um künftig die Prozesskette von Diagnostik und Therapie bei MRKH zu verbessern. Dabei ist es im Sinne von Arzt und Patientin wichtig, in der Untersuchung so einfach wie möglich, dabei aber so gründlich wie nötig vorzugehen. Es wird also ein stufenweiser Prozess von einfachen, kostengünstigen Untersuchungen, bis hin zu aufwändiger „Gerätemedizin“ sichtbar gemacht, um auch den Anforderungen an niedergelassene Ärzte gerecht zu werden. Denn statistisch gesehen bestand, bei einer Inzidenz von 1:4000-1:5000⁴, im Jahre 2010 eine Wahrscheinlichkeit von mehr als 10%¹⁶, dass ein niedergelassener Gynäkologe in Deutschland mit diesem Krankheitsbild konfrontiert wird.

Bezüglich der invasiven Diagnostik wird untersucht, wie sich der intraabdominale Situs bei den nach Vecchietti operierten Patientinnen laparoskopisch darstellt. Dabei sollen hauptsächlich bisher kaum erforschte Zusammenhänge zwischen Fehlbildungen des Uterus, der Adnexe und der Nieren im Seitenvergleich ausgewertet werden. Neue Erkenntnisse über eine seitenabhängige Verteilung der verschiedenen urogenitalen Fehlbildungen könnten zu wichtigen Rückschlüssen auf die bisher ungeklärte Ätiologie des MRKH-Syndroms führen.

Folgende Fragestellungen werden im Einzelnen bearbeitet:

- Welche mit dem MRKH-Syndrom vergesellschafteten, anamnestischen Befunde lassen sich erheben? Welche Hinweise ergeben sich dabei auf eine differenzialdiagnostische Abgrenzung?

- Welche mit dem MRKH-Syndrom vergesellschafteten manuellen, laborchemischen und instrumentellen Untersuchungsergebnisse lassen sich bei der Diagnostik erheben? Welche sind dabei wegweisend für die richtige Diagnose? Welche helfen bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung?
- Wie groß ist der Anteil an assoziierten Fehlbildungen? Welche kommen am häufigsten vor?
- Wie häufig ist die Diagnostik initial verzögert? Wie häufig sind dabei initiale *Fehl*diagnosen? Wie viel Zeit vergeht im Schnitt bis zur richtigen Diagnose?
- Welche sind die häufigsten Fehldiagnosen? Welche falschen Therapien werden eingeleitet, und wie häufig kommen diese vor?
- Wie könnte ein diagnostischer Leitfaden aussehen, der auf das sichere Erkennen und die effiziente Behandlung von MRKH-Patientinnen abzielt?
- Wie stellt sich der intraabdominale Situs bei den Patientinnen dar? Gibt es seitenbezogene Fehlbildungssyndrome, die verschiedene urogenitale Organstrukturen mit einschließen?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten und Einschlusskriterien

In der Universitäts-Frauenklinik Tübingen stellten sich zwischen 1998 und 2010 insgesamt 241 Patientinnen mit dem Leitsymptom Vaginalaplasie vor. Bei 212 dieser Patientinnen wurde im gleichen Zeitraum die laparoskopisch assistierte Anlage einer Neovagina nach Vecchietti durchgeführt, 2 Patientinnen wurden auf Wunsch nach der McIndoe Methode operiert. Dies konnte unter Verwendung des Prozedur-Schlüssels aus den Operationsberichten nachrecherchiert werden. Die 27 nicht-operierten Patientinnen wünschten bis zum heutigen Zeitpunkt keine, bzw. eine spätere operative Therapie, oder stellten sich für eine Zweitmeinung nach auswärtiger Operation vor (4 Patientinnen).

In diese Studie wurden ausschließlich Patientinnen mit der Diagnose MRKH-Syndrom aufgenommen. Patientinnen mit der Grunderkrankung testikuläre Feminisierung (XY) (Synonym: „Complete Androgen Insensitivity Syndrome, CAIS“) wurden ausgeschlossen, da sich hier der diagnostische Pfad stark unterscheiden kann (Diagnose wird im Gegensatz zu MRKH häufig früher und aufgrund anderer Symptome gestellt, z.B. Herniation der maldeszendierten Hoden). Weitere Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer vollständigen Anamnese und/oder einer kompletten Beschreibung des intraoperativen Situs der Beckenorgane (bei den ersten Operationen im Jahr 1998 waren die Operationsberichte bezüglich der Situsbeschreibungen noch nicht standardisiert). Auf dieser Grundlage konnten 183 MRKH-Patientinnen eingeschlossen werden, die sich bis Juli 2010 mit dem Leitsymptom Vaginalaplasie in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vorgestellt hatten.

2.2. Anamneseerhebung

Ein Teil der Krankengeschichte wurde während des ausführlichen präoperativen Beratungsgesprächs in Arztbriefen dokumentiert und an Hand der Patientenakten nachrecherchiert. Alle Patientinnen, die sich mit dem Leitsymptom Vaginalaplasie in der Universitäts-Frauenklinik vorstellten,

erhielten zusätzlich einen speziell entwickelten, standardisierten Fragebogen. Dieser liegt in drei separaten Ausführungen vor und wurde sowohl der Patientin selbst, als auch beiden Elternteilen ausgehändigt. Alle Beteiligten beantworteten die Fragen präoperativ, insgesamt liegen dadurch Angaben von 177 Patientinnen und deren Elternteilen vor. Die aus den Arztbriefen und den Fragebögen erlangten Daten wurden systematisch erfasst und statistisch ausgewertet.

2.3. Untersuchungsmethoden

Präoperativ wurden alle in diese Studie eingeschlossenen Patientinnen körperlich mit Hilfe nicht-instrumentaler und instrumentaler Methoden untersucht. Zur Anwendung kamen dabei: Vaginale Untersuchung, Sonographie, Uro-MRT (wird an der Universitäts-Frauenklinik standardmäßig präoperativ durchgeführt), Chromosomenanalyse, Hormonprofil. Im Rahmen der vaginalen Untersuchung wurde die Scheidenlänge durch digitale Austastung mit Hilfe eines Lineals ohne Drucken auf das Vaginalgrübchen ermittelt. Teilweise erhielten die Patientinnen auswärtig (vor der Aufnahme in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen) auch Röntgenuntersuchungen, wie die Computertomographie (CT), Urographie oder Pyelographie.

2.3.1. Untersuchung auf assoziierte Fehlbildungen

Lag eine auffällige Anamnese hinsichtlich weiterer Fehlbildungen vor, erfolgten nach der Basisdiagnostik weiterführende Untersuchungen. Bei V.a. skelettale Malformationen wurden Röntgenaufnahmen der entsprechenden Körperregion angefertigt, bei V.a. Augen- oder Ohrfehlbildungen wurden Konsile der jeweiligen Abteilungen veranlasst und die Befunde anschließend für die Auswertung der Untersuchungsdaten übernommen.

2.3.2. Chromosomenanalyse

Bei jeder Patientin wurde präoperativ eine Chromosomenanalyse aus Heparinblut durchgeführt. So wurden differenzialdiagnostisch Syndrome wie die testikuläre Feminisierung ausgeschlossen, und der bei MRKH zu erwartende, normale weibliche Chromosomensatz (XX) nachgewiesen.

2.3.3. Hormonprofil

Bei 159 Patientinnen mit der Diagnose MRKH-Syndrom wurde mindestens einmalig eine Blutentnahme zur Bestimmung des Hormonstatus durchgeführt. Analysiert wurden die hypophysären Gonadotropine (LH, FSH), Prolaktin, Estradiol (E2), Progesteron, Testosteron, Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS).

2.4. Laparoskopische Neovagina-Anlage nach Vecchiotti (modifiziert nach Wallwiener und Brucker)

Die Operation erfolgte bei einigen wenigen Patientinnen noch mit konventionellem Armentarium (n=14), bei allen anderen mit optimiertem Armentarium (n=159) in Vecchiotti-Technik. Im Folgenden wird die neue verbesserte Operationstechnik inklusive des neuen Armentariums beschrieben. Intraoperativ wurde der intraabdominale Situs inklusive der Morphologie, Größe und Lage der Beckenorgane von den Operateuren diktiert und fotodokumentiert, später an Hand der Operationsberichte nachvollzogen und systematisch erfasst.

2.4.1. Vorbereitung der Patientin

Alle Patientinnen erhalten perioperativ eine antibiotische Prophylaxe mit dem Breitspektrum-Cephalosporin Cefazolin. Für den Eingriff wird die Patientin in der Steinschnittlage gelagert, die sowohl den Zugang von vaginal, als auch von abdominal her erlaubt. Anschließend folgen die vaginale und abdominale

Hautdesinfektion und die für laparoskopische Eingriffe übliche sterile Abdeckung der Patientin.

2.4.2. Vorbereitung des Spannapparats und der Dehnungsolive

Um eine optimale Platzierung des Spannapparats und der benötigten Instrumente zu gewährleisten, werden die Umriss und Einstichstellen nach der sterilen Abdeckung auf der Bauchdecke der Patientin angezeichnet. Die Dehnungsolive (s. Abb.4) wird bereitgelegt und zwei Spannfäden so mit ihrer Spitze verknotet, dass sie später sowohl in die Vagina hinein- als auch aus der Vagina herausgezogen werden können. Ein gerader und ein gebogener Fadenführer werden bereitgelegt (s. Abb.5).

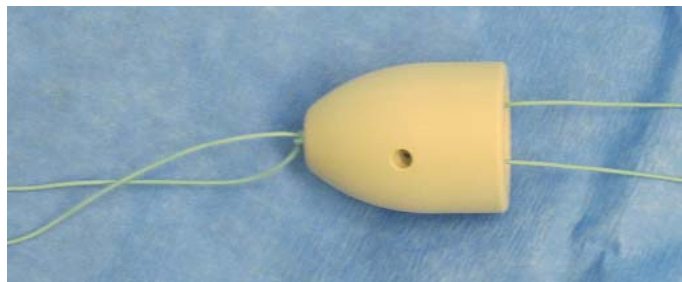


Abb. 4: Dehnungsolive mit eingezogenen Spannfäden
Quelle: Universitäts-Frauenklinik Tübingen

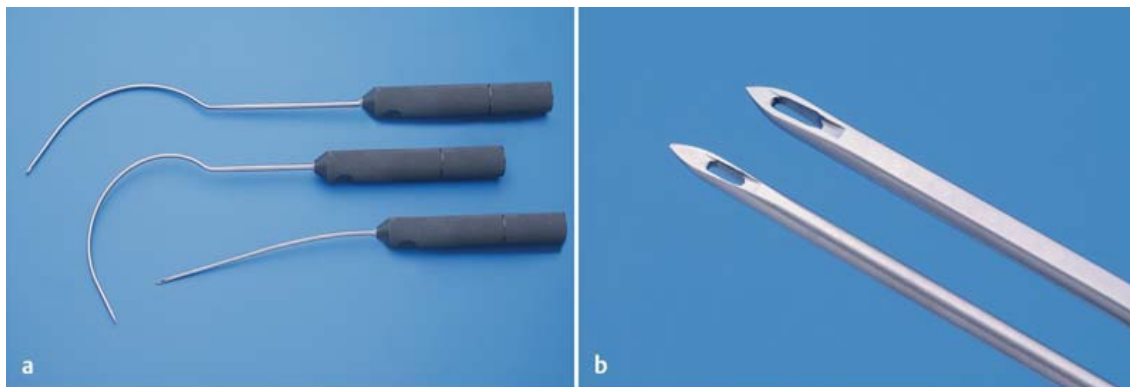


Abb. 5:

a. gerader und gebogene Fadenführer

b. Fadenführerspitzen: scharfkantig-spitze Ausführung mit Bohrloch

Quelle: Brucker et al., Geb Fra 2004 (Brucker2004)

2.4.3. Neovaginaanlage

2.4.3.1. Erster laparoskopischer Schritt

Nach Anlage des Pneumoperitoneums und vorsichtigem Einführen der laparoskopischen Instrumente und der Kamera, erfolgt eine genaue Inspektion und Fotodokumentation des Bauch- und Beckenraumes. Verschiedene laparoskopische Befunde bei MRKH sind in Abbildung 6 dargestellt.

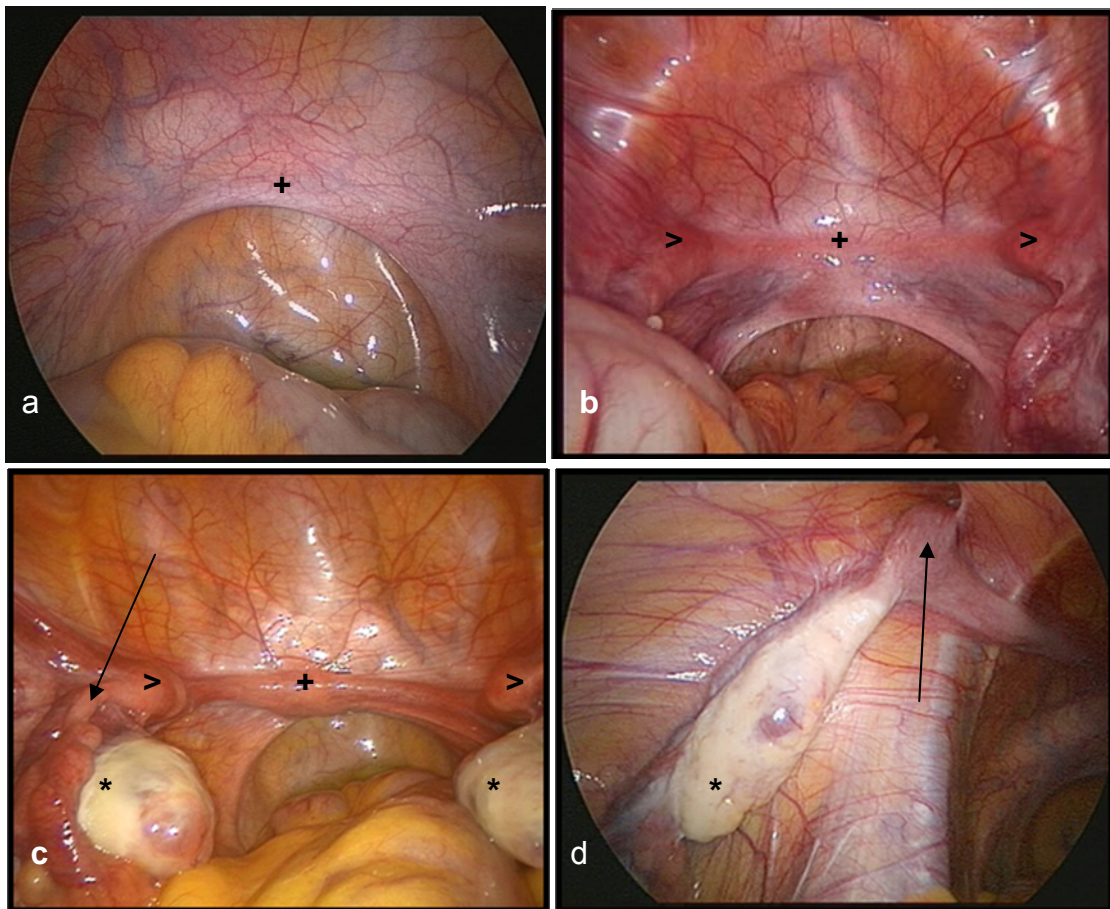


Abb.6: Laparoskopische Befunde der Beckenorgane bei MRKH-Syndrom:

- a. Situs ohne Uterusrudiment, sichtbar ist lediglich das Ligamentum sacro-uterinum (+).
- b. Situs mit zarter Uterusleiste (+) und beidseitig ausgebildeten Uterusknospen (>) von jeweils ca. 2cm Größe.
- c. Situs mit kräftig ausgeprägter Uterusleiste (+), beidseitig ausgebildeten Uterusknospen (>). Gut sichtbar ist hier die linke Tube (Pfeil) und die beidseitig normal ausgebildeten Ovarien (*).

- d. Ausschnitt eines Situs mit elongiertem, aber normal funktionierendem Ovar (*), das vor einem geöffneten Leistenkanal zu liegen kommt. Gut sichtbar ist das in den Leistenkanal ziehende Ligamentum rotundum (Pfeil).

Quelle: Intraoperative Fotodokumentation der Universitäts-Frauenklinik Tübingen.

Anschließend wird das Vaginalgrübchen digital ausgetastet. Simultan erfolgt von abdominal die Identifikation des Perforationspunktes an der Hinterwand des Vaginalgrübchens.

2.4.3.2. Vaginaler Schritt

Um das Vaginalgrübchen gefahrlos durchstechen zu können, wird das Rektum digital distanziert. Daraufhin erfolgt die Perforation der Vaginalmembran mit dem geraden Fadenführer. Anschließend wird eine Zystoskopie durchgeführt, um durch den Fadenführer oder die Spannfäden verursachte Läsionen der Blasenwand oder des Ureters auszuschließen.

2.4.3.3. Zweiter laparoskopischer Schritt



Abb. 7:

- a. Anordnung des Operationsteams bei der laparoskopischen Neovagina-Anlage nach Vecchiatti.
- b. Nahaufnahme: endoskopische Instrumente im Pneumoperitoneum einliegend; schwarz angezeichnet ist der spätere Sitz des Spannapparats.

Quelle: Brucker et al., Geb Fra 2004¹³

Nach der vagino-abdominalen Perforation des Vaginalgrübchens werden die Fäden mit Hilfe eines gebogenen Fadenführers unter Sichtkontrolle aufgenommen, und präperitoneal unterhalb des Nabels ausgeleitet. Dabei wird sorgfältig vermieden, benachbarte Strukturen wie den Ureter oder die Iliacalgefäße zu verletzen. Die von vaginal aus eingebrachten Fäden werden dann in den Spannapparat eingespannt. Der gleiche Vorgang wird auf der Gegenseite wiederholt. Anschließend wird der Spannapparat auf der Bauchdecke fixiert.

2.4.4. Dehnungsphase

Mit Hilfe der in den Spannapparat eingezogenen Zugfäden wird ein kontinuierlicher Dehnungsdruck aufgebaut, der über die Dehnungsolive auf das Vaginalgrübchen übertragen wird. Auf der Bauchdecke werden die Zugfäden täglich maximal nachgezogen. Auf diese Art formt die Dehnungsolive über einige Tage hinweg eine Neovagina aus dem Bindegewebe zwischen der Urethra und dem Anus. Während dieser Zeit wird die Patientin durchgehend auf der Wachstation betreut und erhält über einen Periduralkatheter eine ausreichende Anästhesie.

2.4.5. Entfernen des Spannapparats

Die Dehnungsphase ist beendet, wenn das Steckgliedphantom vollständig intravaginal liegt. Dies ist an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen nach durchschnittlich 4-5 Tagen der Fall. Nach dieser Zeit erfolgt in einem kurzen zweiten Eingriff die Entfernung des Steckgliedphantoms und Reinigung der Neovagina. Normalerweise dauert diese zweite Operation 10-15 Minuten und ist in Lokalanästhesie oder Kurznarkose durchführbar. Anschließend wird ein passendes Vaginalphantom in die Neovagina eingelegt, um Verklebungen und Verkürzungen, besonders während der ersten postoperativen Zeit zu verhindern (s. Abb.8b).

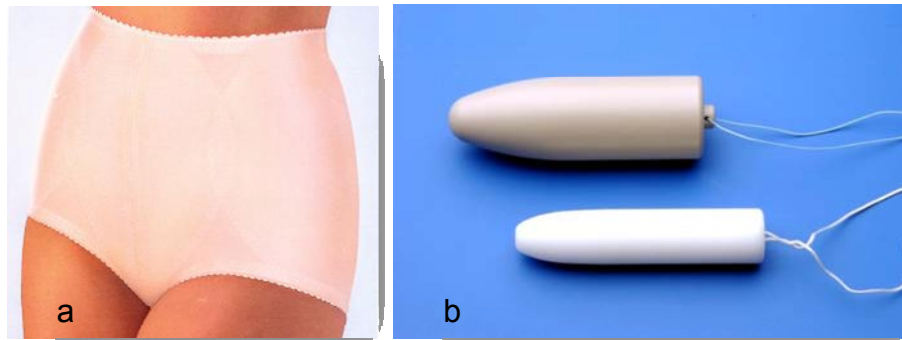


Abb.8:

- a. Miederhose.
- b. Vaginaldilatoren unterschiedlicher Länge und Dicke.

Quelle: Patientenaufklärungsmaterial Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Die Patientin ist angehalten, das Phantom während der ersten 4 Wochen 24 Stunden täglich in Kombination mit einer Miederhose (s. Abb.8a) und einer östrogenhaltigen Creme zu tragen und die Tragedauer dann langsam über insgesamt 6 Monate zu reduzieren. Bei regelmäßigem Geschlechtsverkehr in diesem Zeitraum kann die Tragedauer je nach Heilungsgeschwindigkeit verkürzt werden.

2.5. Ethikvotum und Datenschutz

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen geprüft und zugelassen (Ethikvotum Nr. 28/2008BO1). Die Teilnahme an der Untersuchung war für die Patientinnen freiwillig. Die Zustimmung zur Teilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung zurückgezogen werden. Die im Rahmen der Studie gewonnenen Daten wurden pseudonymisiert und auf dem zentralen, geschützten Server der Universitätsklinik archiviert.

2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv unter Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen. Um die Verteilung kontinuierlicher Merkmale zu charakterisieren, werden Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum angegeben, bei nicht normalverteilten Merkmalen zusätzlich der Median. Grafisch wird die Verteilung dieser Merkmale in Histogrammen, bzw. in Boxplots dargestellt.

Für nominale Merkmale werden die Anzahlen und Anteile angegeben. Für die grafische Wiedergabe werden für diese Merkmale Mosaikplots verwendet. Um Zusammenhänge zwischen zwei dichotomen Merkmalen aufzuzeigen, wurde die Odds Ratio geschätzt und mit 95% Konfidenzintervall angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Patientinnenkollektive

Aus den unter 2.1. dargestellten Einschlusskriterien für das Kollektiv der MRKH-Patientinnen, ergibt sich eine Besonderheit hinsichtlich der erhobenen Ergebnisse (s. Abb.9).

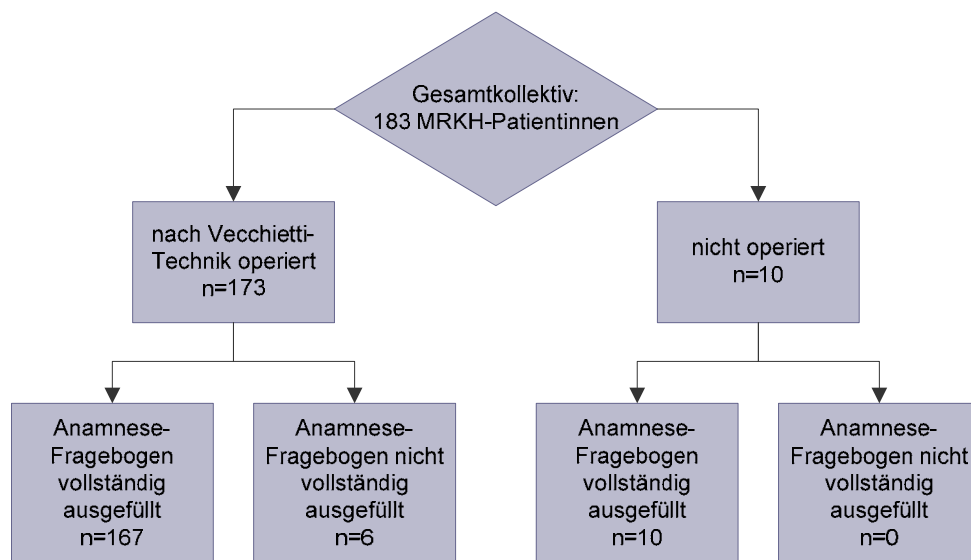


Abb. 9: Patientinnenkollektive

Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von 183 Frauen, die sich zwar alle in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vorgestellt haben, jedoch bisher nur teilweise operiert (n=173) wurden. Die übrigen Patientinnen entschieden sich entweder gänzlich gegen eine operative Therapie, oder verschoben diese auf unbestimmte Zeit. Andererseits liegt auch nur bei denjenigen Patientinnen eine vollständig auswertbare Datenlage vor, die den Fragebogen vollständig ausfüllten (n=177). Die hier fehlenden Werte sind auf den mangelnden Rücklauf der restlichen Fragebögen zurückzuführen. Aus den genannten Gründen ergeben sich in der folgenden Auswertung teilweise unterschiedliche Kollektive für die einzelnen Auswertungsmerkmale, die jedoch alle dem Gesamtkollektiv von 183 Patientinnen anteilig sind.

3.2. Anamnestische Befunde

3.2.1. Gründe für den ersten Frauenarztbesuch

Gründe für gynäkologische Erstvorstellung	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
<i>Mehrfachnennungen möglich</i>		
primäre Amenorrhö	174	98,3 %
versuchter Geschlechtsverkehr	26	14,7 %
Drängen der Mutter	8	4,5 %
HPV-Impfung	2	1,1 %
Mittelschmerz	2	1,1 %
Zufallsbefund bei akutem Abdomen durch Laparatomie/LSK	2	1,1 %
Wunsch nach Beratung hinsichtlich Kontrazeption	1	0,6 %

Tab. 1: Gründe für die erste gynäkologische Vorstellung, n=177

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass bei fast allen Patientinnen (98,3%) das Ausbleiben der Menarche der Grund für die erste gynäkologische Vorstellung war. Knapp 15% der Patientinnen bemerkten eine Unfähigkeit zur Kohabitation bei versuchtem Geschlechtsverkehr, in weitaus geringerer Zahl lagen andere Gründe für den ersten Frauenarztbesuch vor.

3.2.2. Zyklische Beschwerden

zyklische Beschwerden	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
ja	69	39,0 %
nein	108	61,0 %
gesamt	177	100,0 %

Tab.2: zyklische Beschwerden, n=177

Nach zyklisch wiederkehrenden Beschwerden befragt, gaben rund 40% der Patientinnen periodisch auftretende Schmerzen oder Stimmungsauffälligkeiten an. Eine genaue Differenzierung der Beschwerden zeigt Tabelle 3. Demnach ist der Mittelschmerz (25,4%) (= Ovulationsschmerz: ein charakteristisches Ziehen im Unterleib in der Mitte des Ovulationszyklus) das häufigste Symptom zyklischer Beschwerden, gefolgt von Stimmungsschwankungen wie Reizbarkeit (12,4%), und Brustspannen (11,3%).

zyklische Beschwerden	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
<i>Mehrfachnennungen möglich</i>		
Mittelschmerz	45	25,4 %
Stimmungsschwankungen/ Reizbarkeit	22	12,4 %
Mastodynie	20	11,3 %
Heißhunger	3	1,7 %
Ausfluss	1	0,6 %
Kopfschmerzen	1	0,6 %

Tab.3: Art der zyklischen Beschwerden, n=177

3.2.3. Vordehnung des Vaginalgrübchens

Vordehnung des Vaginalgrübchens	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
ja	36	20,3 %
nein	141	79,7 %
gesamt	177	100,0 %

Tab. 4: (präklinische) Vordehnung des Vaginalgrübchens, n=177

Ein Fünftel der Patientinnen gab an, vor der Vorstellung in der Frauenklinik Tübingen bereits eine Dehnungsbehandlung des Vaginalgrübchens durchgeführt zu haben (s. Tab.4). Dies geschah entweder medizinisch betreut im Sinne einer Selbstdehnungsbehandlung nach Frank, oder durch versuchte Penetration beim Geschlechtsverkehr (s. Tab.5).

Dehnungsmethoden	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
Selbstdehnung nach Frank	23	13,0 %
Geschlechtsverkehr	13	7,3 %

Tab. 5: Arten der (präklinischen) Vordehnung des Vaginalgrübchens, n=177

3.2.4. Leistenbruch in der Vorgeschichte

Von 177 Patientinnen gaben 27 (15,3%) im Fragebogen an, bereits einen oder mehrere Leistenbrüche in der Vorgeschichte erlitten zu haben. In den meisten Fällen wurde dieser operativ therapiert.

3.2.5. Assoziierte Fehlbildungen

Assoziierte Fehlbildung	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
ja	101	57,1 %
nein	76	42,9 %
gesamt	177	100,0 %

Tab. 6: Häufigkeit von assoziierten Fehlbildungen bei MRKH-Syndrom, n=177

Über die Hälfte der 177 MRKH-Patientinnen in unserem Kollektiv waren von mindestens einer zusätzlichen Malformation betroffen. Ausgewertet wurden Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege, des Skelettsystems, der Leistenkanäle und sonstiger Organsysteme bzw. Körperteile.

3.2.5.1. Fehlbildungen der Nieren und der ableitenden Harnwege

	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
Nierenfehlbildung	55	31,1 %
<i>darunter (Mehrfachnennungen möglich)</i>		
Nierenagenesie	28	15,8 %
Beckenniere	17	9,6 %
Doppelnieren	9	5,1 %
Malrotation	9	5,1 %
Schrumpfnieren	2	1,1 %
sonstige	10	5,6 %
gesamt	75	42,3 %

Tab. 7: Nierenfehlbildungen, n=177

Rund ein Drittel der 177 MRKH-Patientinnen leidet an zusätzlichen Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege. Die häufigsten Formen sind die einseitige Nierenagenesie und ein- oder beidseitige Beckennieren. Unter den sonstigen Malformationen fanden sich doppelte Ureteren, doppelte

Nierenbecken, eine Hufeisenniere sowie eine fehlgebildete Harnblase mit persistierendem Urachus.

3.2.5.2. Skelettale Fehlbildungen

	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
Skelettfehlbildung	34	19,2 %
<i>darunter (Mehrfachnennungen möglich)</i>		
Wirbelsäule	21	11,9 %
Hüfte oder Becken	10	5,6 %
Kleinwuchs	3	1,7 %
Klippel-Feil-Syndrom	1	0,6 %
sonstige	10	5,6 %
gesamt	45	25,4 %

Tab. 8: Skelettfehlbildungen, n=177

Knapp ein Fünftel der MRKH-Patientinnen leidet an zusätzlichen skelettalen Fehlbildungen. Veränderungen der Wirbelsäule, die mit knapp 12% den Hauptanteil dieser Malformationen bilden, schließen Skoliosen (8,5%), Blockwirbelbildungen, Bogenschlussstörungen und Kyphosierung ein. In einem Fall lag ein Klippel-Feil-Syndrom, in einem Fall eine Spina bifida occulta vor. Bezüglich der Hüfte und des Beckengürtels handelt es sich um Hüftdysplasien und Beckenschiefstände aufgrund von Beinlängendifferenzen. Die sonstigen Skelettfehlbildungen betreffen insbesondere den Kiefer, und die Finger und Zehen der Patientinnen. Hier traten Syndaktylien, Klumpfinger und ein Hallux valgus auf.

3.2.5.3. Andere Fehlbildungen

	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
andere Fehlbildungen	42	23,7 %
<i>darunter (Mehrfachnennungen möglich)</i>		
Ohr	11	6,2 %
Uterus	10	5,6 %
Auge	9	5,1 %
Herz	7	4,0 %
sonstige	9	5,1 %
gesamt	46	26,0 %

Tab. 9: andere Fehlbildungen, n=177

Bei knapp einem Viertel der MRKH-Patientinnen sind noch weitere Fehlbildungen bekannt, am häufigsten anzutreffen sind hierbei Malformationen der Ohren, wie z.B. Ohrmuscheldeformitäten und Schwerhörigkeit. Die Augen sind durch Augenfehlstellungen betroffen, die erfassten Herzfehler variierten von zwei Fällen Fallot'scher Tetralogie bis hin zu Klappenfehlern und einer Dextropositio Cordis. Unter den sonstigen Fehlbildungen sind Hernien von Bauchwand, Nabel und Zwerchfell, sowie drei Fälle von geistiger Retardierung ohne bekannte Ursache subsummiert.

3.2.6. Geschwisteranamnese

Es liegen von 166 Patientinnen Angaben zu Malformationen bei Geschwistern vor. Insgesamt haben 144 Patientinnen (86,7%) mindestens einen Bruder oder eine Schwester, bei 23 (13,9%) von ihnen liegen Fehlbildungen vor. 5 Patientinnen haben Halbgeschwister. Im Ganzen haben die 166 Patientinnen 123 Brüder, 110 Schwestern, 2 Halbbrüder und 8 Halbschwestern. Von ihnen sind insgesamt 28, genauer 12 Brüder (9,8%), 15 Schwestern (13,6%) und 1 Halbbruder (50%), von Fehlbildungen betroffen. Diese Angaben sind nochmals in Tabelle 10 zusammengefasst.

Ergebnisse

Patientinnen	ohne Geschwister	mit Geschwistern		gesamt	mit Halbgeschwistern		gesamt
		mit Fehlbildungen	ohne Fehlbildungen		mit Fehlbildungen	ohne Fehlbildungen	
Anzahl	22	23	121	166	1	4	5
Anteil	13,3%	13,9%	72,9%	100,1%	20%	80%	100%

Tab. 10: Anzahl und Anteil der Patientinnen mit Geschwistern oder Halbgeschwistern mit oder ohne Fehlbildungen, n=166

Enthalten in der Anzahl der Geschwister sind auch **vier eineiige Zwillingsschwestern** und **eine zweieiige Zwillingsschwester** der Patientinnen. Bei keiner von ihnen wurde ein MRKH-Syndrom oder eine andere Fehlbildung festgestellt.

Ergebnisse

Betroffenes Organsystem	Geschwister		Halbgeschwister		Anzahl Gesamt	Anteil Gesamt
	Schwester	Brüder	Halb-schwester	Halbbrüder		
<i>Mehrfachnennungen möglich</i>						
Uro-Genitaltrakt	8	3	0	1	12	42,9%
Herz	5	4	0	0	9	32,1%
Skelett	5	2	0	0	7	25,0%
<i>darunter</i>						
Wirbelsäule	3	1	0	0	4	14,3 %
Hüfte/ Becken	1	0	0	0	1	3,6 %
sonstige	1	1	0	0	2	7,1 %
Ohr	2	2	0	0	4	14,3%
Niere	3	0	0	0	3	10,7%
<i>darunter</i>						
Doppelniere	1	0	0	0	1	3,6 %
unbekannt	2	0	0	0	2	7,1 %
sonstiges	5	0	0	0	5	17,9%

Tab. 11: Anzahl und Anteil der betroffenen Organsysteme bei Geschwistern mit Fehlbildungen, n=28

Die betroffenen Geschwister leiden am häufigsten unter Fehlbildungen des Uro-Genitaltrakts (42,9%), des Herzens (32,1%) und des Skelettsystems (25,0%). Bezüglich des Uro-Genitaltraktes lagen bei drei Schwestern Nierenfehlbildungen, wie z.B. Doppelnieren vor. Bei einem Bruder und einem Halbbruder trat ein Maldescensus testis auf, eine Schwester zeigte eine nicht näher diagnostizierte Uterusfehlbildung in Kombination mit einem Vaginalseptum, ein Bruder litt an den Folgen einer Urethralklappe. Eingeschlossen in die Fehlbildungen des Herzens sind u.a. eine Aortenklappenstenose, Klappenfehlbildungen, Herzrhythmusstörungen (AV-Block) und ein

Septumdefekt. Hinsichtlich des Skeletts variierten die Angaben von skoliotischen Wirbelsäulen, bis hin zu Fehlbildungen von Schulter und Hand. Die Ohren waren teils von äußeren Fehlbildungen betroffen (z.B. Ohrmuscheldeformitäten), die durch operative Eingriffe korrigiert werden mussten, teils von Störungen des Hörorgans selbst, bis hin zur ein- oder beidseitigen Schwerhörigkeit.

Unter den sonstigen Diagnosen fanden sich ein Hypophysentumor einer Schwester, ein Fall von Neurofibromatose einer Schwester, sowie Muskelschwächen unbekannter Ursache bei drei Geschwistern.

3.2.7. Sonstige Familienanamnese

Es liegen von 168 Patientinnen Angaben zur Familienanamnese vor. 13 Patientinnen (7,7%) haben mindestens einen Familienangehörigen (außer Geschwister) mit relevanten Erkrankungen oder Fehlbildungen. Die im Einzelnen betroffenen Organsysteme sind in Tabelle 12 dargestellt. Die erfassten skelettalen Fehlbildungen betrafen Hüfte, Becken und Wirbelsäule. Hinsichtlich der Nierenfehlbildungen traten Fälle von Nierenagenesie, Doppelnieren, Schrumpfnieren und Hufeisennieren in der näheren Verwandtschaft der MRKH-Patientinnen auf. Bei einer Tante bestand eine Hymenalatresie, bei einer Mutter ein Uterus duplex. 2 Cousinen einer Patientin waren aus unbekannter Ursache primär steril (s. Tab.12).

Ergebnisse

Betroffenes Organsystem	Eltern		Großmutter	Cousin/ Cousine	Tante/Onkel	Anzahl Gesamt	Anteil Gesamt
	Mutter	Vater					
<i>Mehrfachnennungen möglich</i>							
Skelett	2	0	0	1	2	5	10,9 %
<i>darunter</i>							
Hüfte/ Becken	1	0	0	0	1	2	4,3 %
Wirbel- säule	1	0	0	1	1	3	6,5 %
Niere	2	2	0	0	0	4	8,7 %
<i>darunter</i>							
Nieren- agenesie	0	1	0	0	0	1	2,2 %
Doppel- niere	1	0	0	0	0	1	2,2 %
Schrumpf- niere	0	1	0	0	0	1	2,2 %
Hufeisen- niere	1	0	0	0	0	1	2,2 %
Genitaltrakt	1	0	0	0	1	2	4,3 %
<i>darunter</i>							
Hymenal- atresie	0	0	0	0	1	1	2,2 %
Uterus duplex	1	0	0	0	0	1	2,2 %
sonstiges	2	0	0	2	1	5	10,9 %

Tab. 12: Anzahl und Anteil der betroffenen Organsysteme bei Verwandten mit Fehlbildungen, n=13

3.3. Diagnostik

3.3.1. Verzögerte Diagnostik

3.3.1.1. Alter beim ersten Frauenarztbesuch

Die Patientinnen gaben im Fragebogen nur vollendete Lebensjahre an, z.B. 15 Jahre, waren dann aber im Schnitt 15,5 Jahre alt. Unter diesen Voraussetzungen errechnet sich der Mittelwert des Alters beim ersten Frauenarztbesuch auf 15,8 Jahre (Standardabweichung 1,7 Jahre), bei einem Median von 16,0 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der ersten gynäkologischen Vorstellung 10 Jahre alt. In diesem Fall handelte es sich um einen Zufallsbefund, der im Zuge einer diagnostischen Laparoskopie bei V.a. akutes Abdomen erhoben wurde. Die älteste Patientin in unserem Kollektiv war bei ihrer ersten Konsultation 28 Jahre alt.

Für die Verteilung des Alters beim ersten Frauenarztbesuch ergibt sich folgendes Histogramm (s. Abb.10):

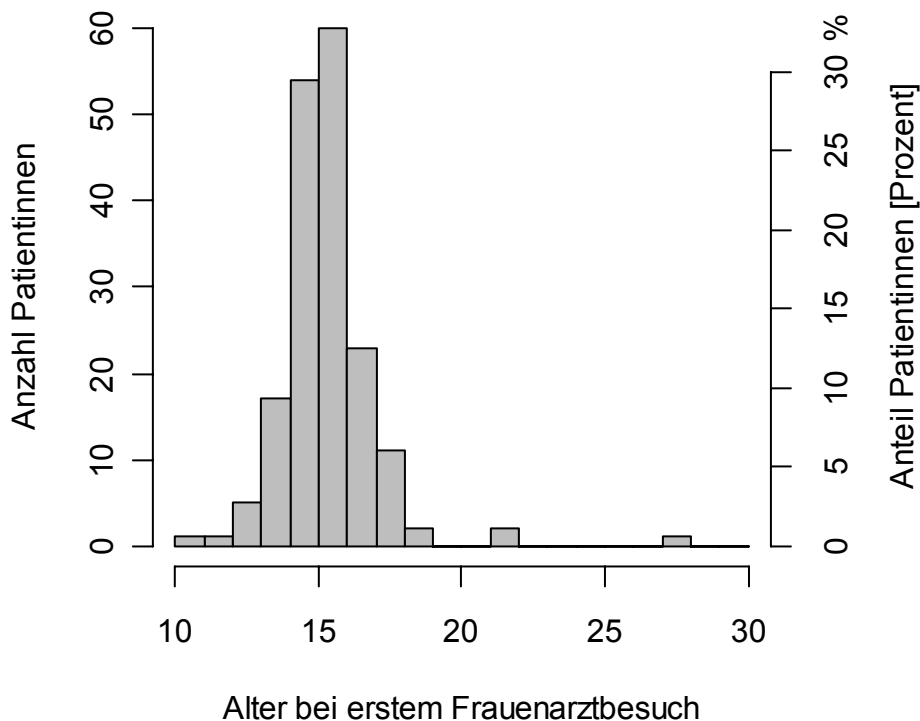


Abb. 10: Alter beim ersten Frauenarztbesuch, n=177

3.3.1.2. Alter bei Diagnose

Die Patientinnen gaben auch bezüglich des Alters bei Diagnosestellung im Fragebogen nur ganze Jahre an, waren dann aber im Schnitt 0,5 Jahre älter. Auf dieser Rechengrundlage liegt der Mittelwert des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 16.5 Jahren (Standardabweichung 2.2 Jahre), der Median bei 16.0 Jahren. Die jüngste Patientin war bei der unter 3.3.1.1. beschriebenen diagnostischen Laparoskopie 10 Jahre alt, die älteste war bei Diagnosestellung 28 Jahre alt (s. Abb.11).

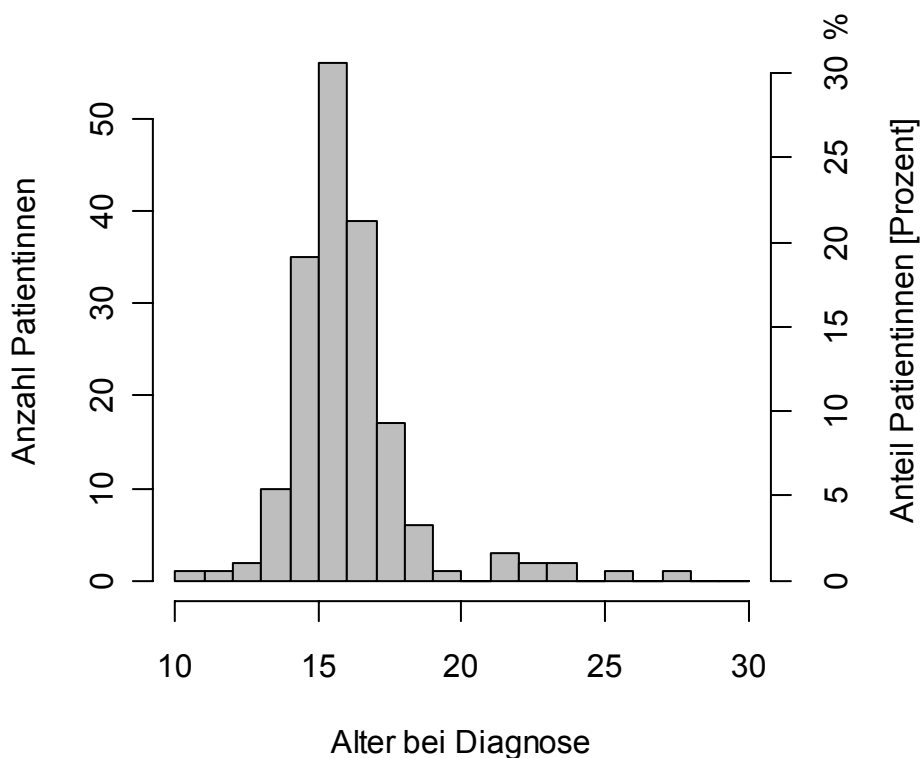


Abb. 11: Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, n=177

Im Schnitt lag der Mittelwert des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung um 0,7 Jahre über dem Mittelwert des Alters beim ersten Frauenarztbesuch. Durchschnittlich mussten alle 177 Patientinnen also 8,4 Monate auf die korrekte Einordnung ihrer Fehlbildung warten.

3.3.1.3. Anteil Patientinnen mit verzögerter Diagnose

Aus den anamnestischen Angaben von 177 Patientinnen geht hervor, dass bei knapp 60% der jungen Frauen initial eine Fehldiagnose gestellt wurde und/oder eine verzögerte Diagnostik stattgefunden hat (mehrere Ärzte mussten bis zur richtigen Diagnosestellung aufgesucht werden) (s. Abb.12).

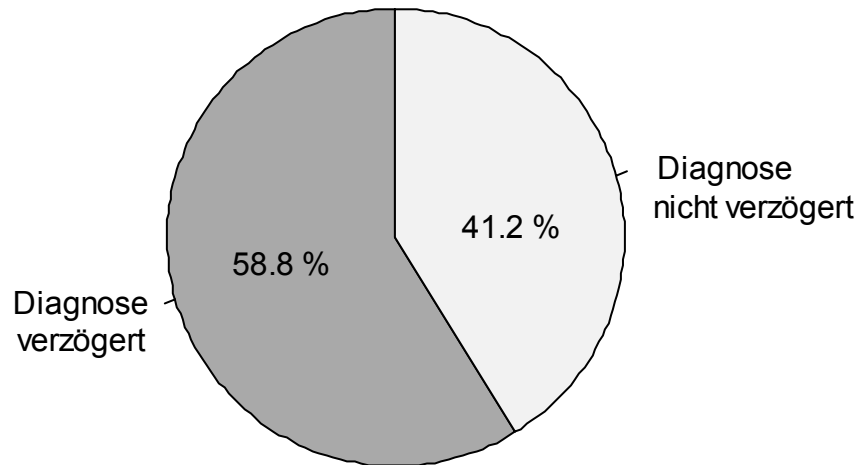


Abb. 12: Anteil der Patientinnen mit initial verzögerter oder falscher Diagnose, n=177

Die durchschnittliche Zeitdauer bis zur richtigen Diagnose ist unter 3.3.1.2. nochmals genauer dargestellt.

3.3.1.4. Gründe für die verzögerte Diagnostik

Die unten stehende Balkengrafik (s. Abb.13) zeigt die häufigsten Ursachen für die verzögerte Diagnostik bei 58,8% der Patientinnen in unserem Kollektiv. Ein Drittel der Frauen musste mehrere Ärzte aufsuchen (56 Patientinnen, 31,6%) bis das MRKH-Syndrom richtig erkannt wurde, bei einem Viertel (44 Patientinnen, 24,9%), wurde eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) im Sinne einer physiologisch verzögerten Pubertät als ursächlich für die primäre Amenorrhö vermutet, und zur Induktion der Menarche ein Hormonpräparat verschrieben. 15,3% der Patientinnen wurden auf die Verdachtsdiagnose Hymenalatresie hin behandelt, bei 9% von ihnen wurde

Ergebnisse

sogar eine operative Hymenalinzision durchgeführt, um das vermutete aufgestaute Menstruationsblut abfließen zu lassen.

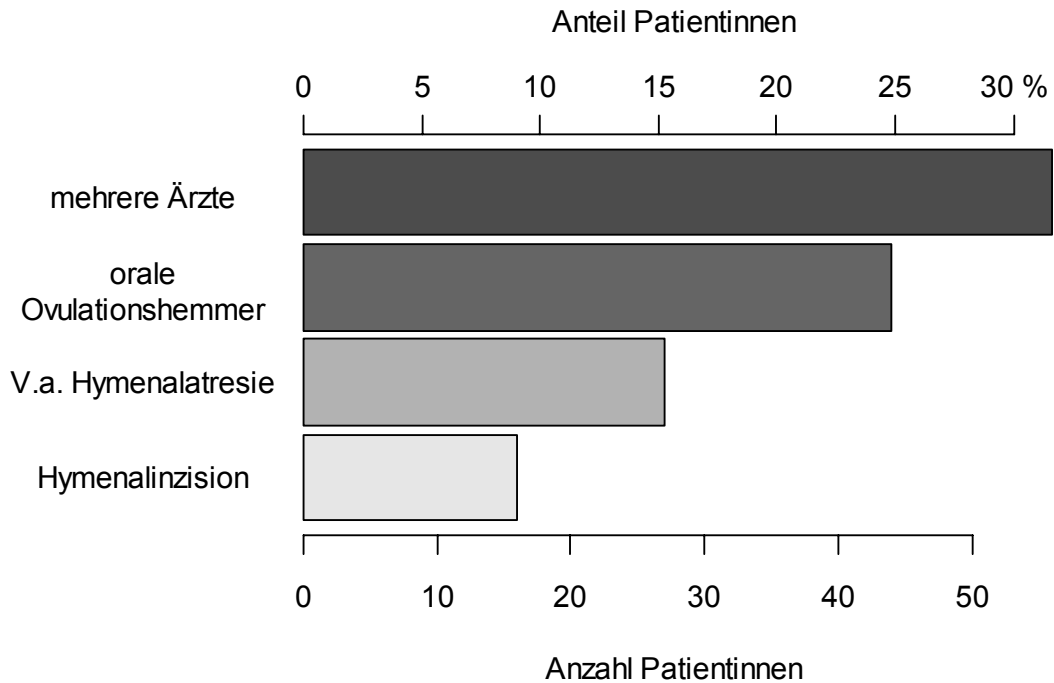


Abb. 13: Gründe für die verzögerte Diagnostik, n=177
(Mehrfachnennungen möglich)

Der Anteil der Patientinnen die initial fehldiagnostiziert (V.a. konstitutionelle Verzögerung in Wachstum und Entwicklung oder V.a. Hymenalatresie) wurden und daraufhin teilweise eine invasive Fehltherapie erhielten ist zur Veranschaulichung in Abbildung 14 dargestellt.

Ergebnisse

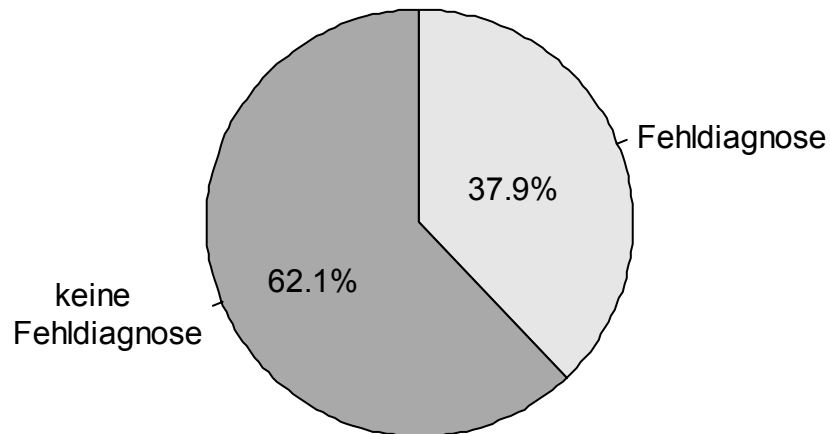


Abb. 14: Anteil der Patientinnen mit initial falscher Diagnose, n=177

3.3.1.5. Zeitliche Entwicklung verzögerter Diagnostik

Das unten abgebildete Mosaikplot (s. Abb.15) zeigt einen leichten Abfall an verzögerten und/oder falschen diagnostizierten Patientinnen ab dem Jahr 2007. Dieser Zeitraum wurde aufgrund einer vermuteten Assoziation zwischen dem Anteil an verzögert und/oder falsch diagnostizierten MRKH-Patientinnen mit dem Start einer Bewusstmachungskampagne für genitale Fehlbildungssyndrome gewählt, die von der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ausging, und im Jahr 2007 begann. Die Zahl der Patientinnen wird aus der Breite der Balken deutlich, der Anteil an verzögert und/ oder fehldiagnostizierten Patientinnen ist schwarz gefärbt und zeigt sich in der Höhe der Balken.

Ergebnisse

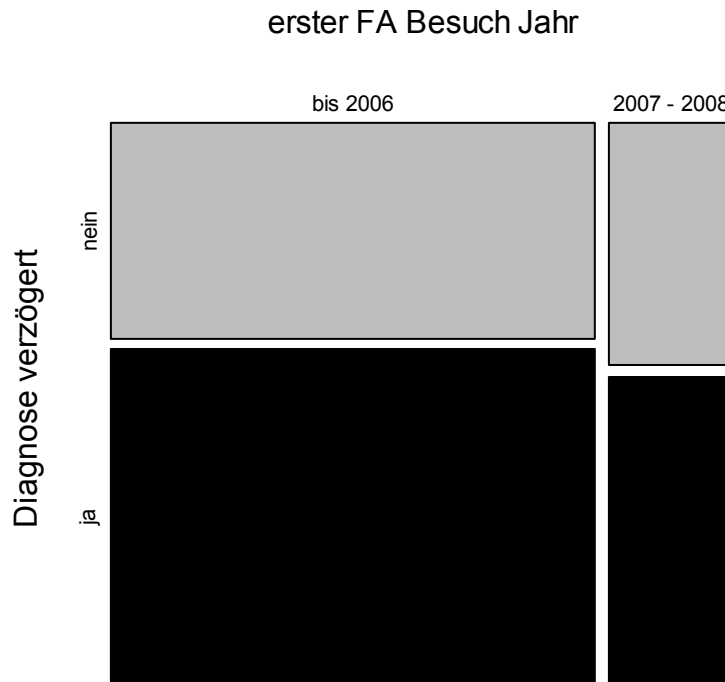


Abb. 15: Mosaikplot zur Darstellung der Anteile an verzögerten und/oder falschen Diagnosen, aufgeschlüsselt nach dem Jahr des ersten Frauenarztbesuchs (FA Besuch), $n=177$

Die Jahre 2009 und 2010 wurden in Abbildung 15 nicht mit beurteilt, da besonders diese Jahre in der Darstellung verzerrt sein können. Viele verzögert diagnostizierte Frauen wurden vermutlich bis Juli 2010 noch gar nicht erfasst, z.B. sind Patientinnen, die im Jahr 2009 zum ersten Mal beim Frauenarzt waren, eher in den vorliegenden Daten, wenn es keine Verzögerung bei der Diagnose gab.

Noch deutlicher wird der beobachtete Rückgang an Fehldiagnosen, wenn die Darstellung ohne den Anteil an Patientinnen erfolgt, die „nur“ verzögert diagnostiziert wurde („mehrere Ärzte“). Aus Abbildung 16 wird ersichtlich, dass der Anteil an tatsächlichen initialen Fehldiagnosen, die teilweise eine operative und/oder hormonelle Therapie nach sich zogen seit dem Jahr 2006 rückläufig ist.

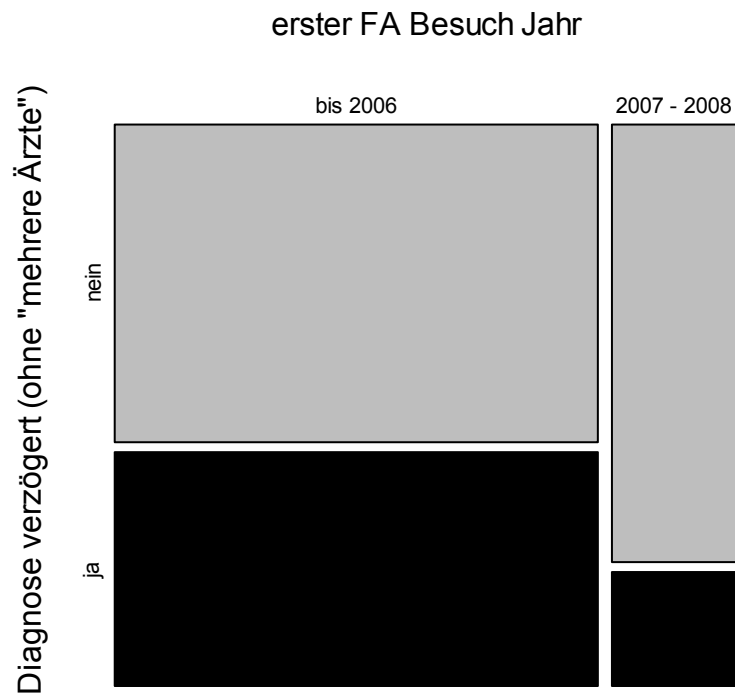


Abb. 16: Mosaikplot zur Darstellung der Anteile an falschen Diagnosen, aufgeschlüsselt nach dem Jahr des ersten Frauenarztbesuchs, n=177

3.3.2. Ambulante Untersuchungsmethoden

Bevor die Patientinnen in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen als spezialisiertes Zentrum eingewiesen wurden, erhielten die meisten bereits auswärtig im ambulanten oder stationären Bereich eine Form von Diagnostik. Tabelle 13 zeigt nach Häufigkeiten absteigend sowohl invasive als auch nicht-invasive Untersuchungsmethoden, die außerhalb der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchgeführt wurden.

Ergebnisse

Präklinische Diagnostik	Anzahl Patientinnen	Anteil Patientinnen
<i>Mehrfachnennungen möglich</i>		
Abdomensonographie	183	100,0 %
MRT	121	66,1 %
Laparoskopie ⁴	77	42,5 %
CT	5	2,7%
Urographie	2	1,1 %
Pyelographie	1	0,5 %

Tab.13: vor der Aufnahme in die UFK Tübingen durchgeführte Diagnostik, n=183

Besondere Aufmerksamkeit verdient die Tatsache, dass strahlenbelastende Untersuchungsmethoden wie die Computertomographie (CT), bzw. eine Uro- oder Pyelographie wurden nur in Ausnahmefällen angewandt wurden.

3.3.3. Klinische Untersuchungsergebnisse

3.3.3.1. Ergebnisse der Chromosomenanalyse

Es lag von allen Patientinnen der Befund einer genetischen Untersuchung vor, die im Rahmen der MRKH-Diagnostik erhoben wurde. Die Analyse wurde nach Einwilligung der Patientin aus Heparinblut durchgeführt. Einige Patientinnen brachten bei der Aufnahme den Befund eines auswärtigen Labors mit, der in Operationsberichten oder Arztbriefen dokumentiert war. In allen Fällen wiesen die Frauen einen normalen weiblichen Chromosomensatz 46,XX auf (s. Abb.17).

⁴ Daten von 181 Patientinnen, 2 unbekannt

Ergebnisse

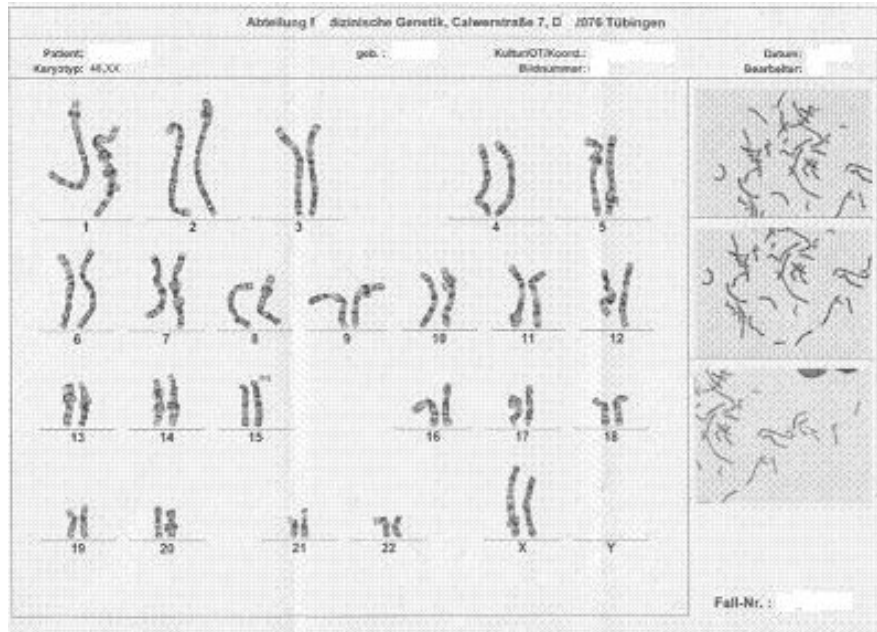


Abb. 17: Karyogramm einer Patientin mit MRKH-Syndrom.
Quelle: Universitäts-Frauenklinik Tübingen.

3.3.3.2. Ergebnisse der Hormonanalyse

Bei 159 der MRKH-Patientinnen wurden in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen Hormonanalysen im Rahmen der präoperativen Untersuchungen durchgeführt. Bei den übrigen Patientinnen wurden diese bereits auswärtig im ambulanten oder klinischen Bereich veranlasst und standen für diese Arbeit nicht zur Verfügung. Bestimmt wurden die Blutspiegel der Hormone LH, FSH, Prolaktin, Estradiol (E2), Progesteron, Testosteron, SHBG und DHEAS. In 103 Fällen (64,7%) zeigten sich Normalbefunde eines regelrechten hormonellen Zyklus, die Werte wurden entweder periovulatorisch (9,4%), oder während der Follikel (37,7%)- bzw. der Lutealphase (17,6%) erfasst. Bei 17,6% der untersuchten Patientinnen war im Blut eine Hyperandrogenämie nachweisbar, bei 7,5% eine Hyperprolaktinämie. 10,1% der Frauen wiesen in ihrem Hormonprofil unspezifische und - laut der endokrinologischen Spezialisten der Frauenklinik Tübingen - nicht therapiebedürftige Veränderungen auf, beispielsweise fanden sich hier leicht erhöhte Werte von SHBG oder DHEAS.

3.3.3.3. Präoperative Scheidenlänge

Bei 100 Patientinnen von 183 betrug die präoperative Scheidenlänge des Vaginalgrübchens 0,5 cm oder weniger. Minimal wurde eine Scheidenlänge von 0,1 cm, maximal von 7,5 cm gemessen (s. Abb.18).

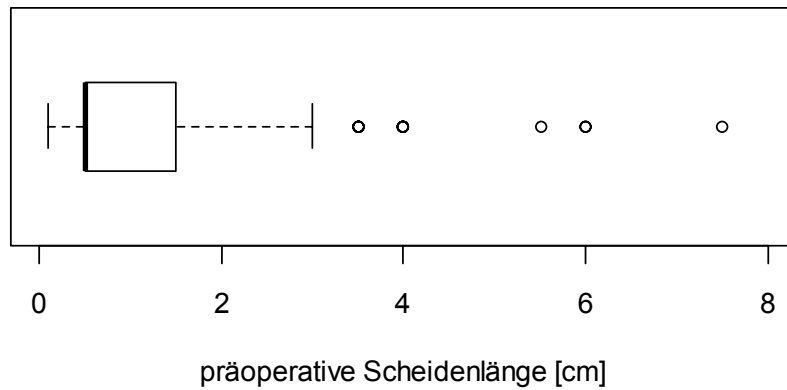


Abb. 18: präoperative Scheidenlänge in cm, n=183

3.3.3.3.1. Präoperative Scheidenlänge im Verhältnis zu Vordehnungsversuchen

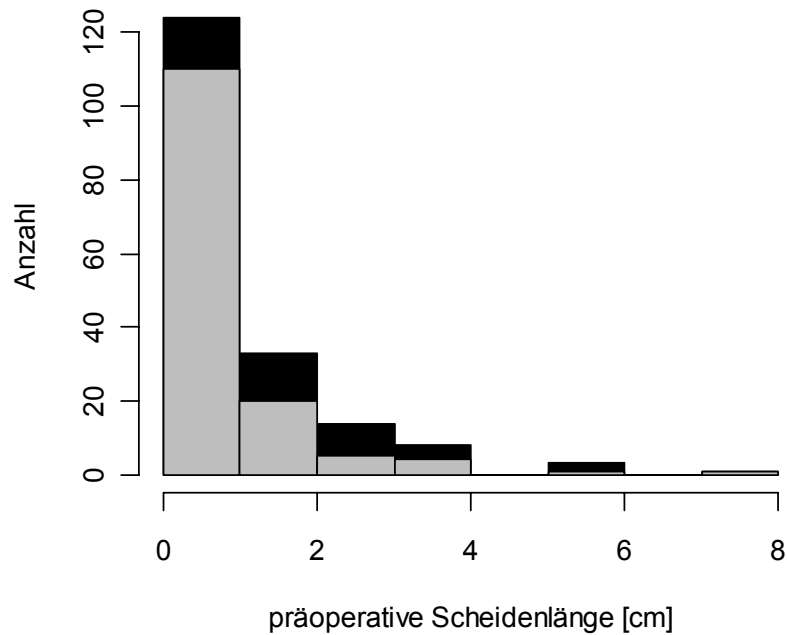


Abb. 19: Verhältnis der präoperativen Scheidenlänge zu Vordehnungsversuchen der Patientinnen, n=177

In Abbildung 19 wurde die präoperative Scheidenlänge ins Verhältnis zu stattgehabten Vordehnungsversuchen gesetzt. Die schwarzen Anteile der Balken stehen für Patientinnen mit Vordehnungsversuchen, die grauen Anteile für Patientinnen ohne Vordehnungsversuche. Durch die Vordehnung des Vaginalgrübchens wurden in den meisten Fällen lediglich Scheidenlängen von 0,5 cm bis 3 cm erreicht, der Mittelwert liegt bei 2,0 cm. Tabelle 14 stellt diesen Zusammenhang nochmals genauer dar.

Präoperative Scheidenlänge [cm]	Vordehnung		alle
	mit	ohne	
Anzahl	36	141	183
Mittelwert	2,0	1,0	1,2
Standardabweichung	1,5	1,0	1,2
Median	2,0	0,5	0,5
Minimum	0,5	0,1	0,1
Maximum	6,0	7,5	7,5

Tab. 14: Präoperative Scheidenlänge, n=183

3.4. Operative Befunde

3.4.1. Rahmendaten der Operation nach Vecchiatti

Bei der Auswertung der Ergebnisse für die Operationsdauer, Spanndauer, den stationären Aufenthalt und die postoperative Scheidenlänge wird im Folgenden zwischen alten (n=14) und neuen Instrumenten (n=159) unterschieden. Diese Differenzierung zielt auf die von Brucker et al. seit dem Jahre 2004 praktizierte, neu entwickelte Operationstechnik, und die Verwendung neuer Instrumente inklusive eines neuen Spannapparates ab.

3.4.1.1. Alter der Patientinnen bei Operation

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Neovagina-Anlage konnte aus dem Geburtsdatum und dem Operationsdatum exakt berechnet werden. Der Mittelwert des Alters beträgt 20,2 Jahre (Standardabweichung 5,4 Jahre), der Median liegt bei 18,1 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 14,5 Jahre alt, die älteste 40,7 Jahre alt. (Daten von 173 Patientinnen).

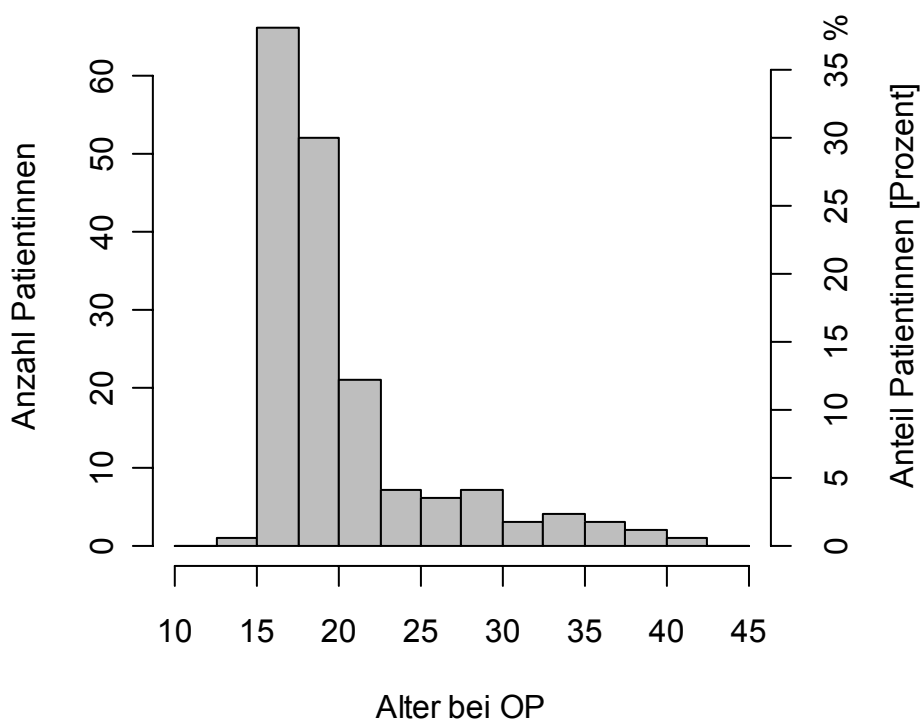


Abb. 20: Alter der Patientinnen bei der Neovagina-Anlage, $n=173$

Aus Abbildung 20 ist die rechtsschiefe Verteilung des Alters bei der Operation ersichtlich. Begründbar ist dies durch das Aufschieben der operativen Korrektur auf ein späteres Lebensalter, z.B. wenn zunächst andere Therapiemöglichkeiten, oder die Option keine Behandlung durchführen zu lassen, erwogen werden. Rund 70% der Patientinnen sind zum Zeitpunkt der Neovagina-Anlage zwischen 15 und 20 Jahre alt.

3.4.1.2. Dauer der Operation

OP Dauer [min]	Instrumente		alle
	alt	neu	
Anzahl	12	158	170
Mittelwert	97,0	48,7	52,2
Standard- abweichung	37,2	16,3	22,2
Median	90,0	45,0	45,0
Minimum	47,0	20,0	20,0
Maximum	180,0	120,0	180,0

Tab. 15: Dauer der Operation Neovagina-Operation nach Vecchiotti, n=170

Die mittlere Operationsdauer beider Verfahren liegt bei 52 Minuten. Unter Berücksichtigung des deutlich kleineren Patientinnen-Kollektivs, zeigt sich mit neuem Armentarium beim Vergleich der Mittelwerte eine Verkürzung der Operationsdauer um 48 Minuten, von durchschnittlich 97 Minuten auf 49 Minuten.

3.4.1.3. Spanndauer

Spanndauer [Tage]	Instrumente		alle
	alt	neu	
Anzahl	12	158	170
Mittelwert	5,6	4,9	4,9
Standard- abweichung	2,8	1,3	1,4
Median	5,0	5,0	5,0
Minimum	2,0	2,0	2,0
Maximum	13,0	11,0	13,0

Tab. 16: Spanndauer nach Neovagina-Anlage, n=170

Ergebnisse

Bezogen auf alle 170 Patientinnen liegt der Mittelwert der Spanndauer nach Neovagina-Anlage bis zur vollständigen Ausdehnung des Vaginalgrübchens bei annähernd fünf Tagen. Mit dem neuen Armentarium sank die Spanndauer von 5,6 auf 4,9 Tage.

3.4.1.4. Stationärer Aufenthalt

Stationärer Aufenthalt [Tage]	Instrumente		alle
	alt	neu	
Anzahl	13	154	167
Mittelwert	12,2	8,9	9,2
Standard-abweichung	4,0	1,9	2,3
Median	11,0	9,0	9,0
Minimum	7,0	4,0	4,0
Maximum	19,0	19,0	19,0

Tab. 17: Stationärer Aufenthalt im Rahmen der Neovagina-Anlage, n=167

Im Rahmen der operativen Neovagina-Anlage befinden sich die MRKH-Patientinnen durchschnittlich 9 Tage in stationärer Betreuung. Tabelle 17 zeigt die deutliche Reduktion der stationären Verweildauer in der Klinik von 12,2 auf 9 Tage bei Verwendung des neuen Instrumentariums.

3.4.1.5. Postoperative Länge und Weite der Neovagina

	Postoperative Länge [cm]			Postoperative Weite [cm]		
	Instrumente		alle	Instrumente		alle
	alt	neu		alt	neu	
Anzahl	11	154	165	11	151	162
Mittelwert	8,7	9,8	9,8	2,1	2,0	2,0
Standardabweichung	2,0	1,1	1,2	0,3	0,3	0,3
Median	8,0	10,0	10,0	2,0	2,0	2,0
Minimum	6,0	5,0	5,0	2,0	1,0	1,0
Maximum	12,0	12,0	12,0	3,0	4,0	4,0

Tab. 18: postoperative Länge und Weite der Neovagina bei Verwendung alter und neuer Instrumente, n=165 (Länge) bzw. n=162 (Weite)

Unter Verwendung des neuen Armentariums wird eine durchschnittliche postoperative Scheidenlänge von 9,8 cm erreicht (im Vergleich zu 8,7 cm mit altem Armentarium). Bezüglich der Weite der Neovagina zeigen sich bei Vergleich beider Methoden nur marginale Unterschiede. Auf das Gesamtkollektiv bezogen beträgt die durchschnittliche Länge der Neovagina rund 10 cm, die durchschnittliche Weite 2 cm.

3.4.2. Intraoperativer Situs der Beckenorgane

Hinsichtlich der Analyse des intraabdominalen Situs wird im Folgenden nach mehreren Kriterien ausgewertet, z.B. nach Lage und Morphologie des Uterusrudiments, der Ovarien und Tuben. Als unbekannt gelten sowohl die Patientinnen, die nicht operiert wurden (n=10), als auch die Patientinnen, bei denen keine vollständige Beschreibung des jeweiligen Merkmals im Operationsbericht vorlag.

3.4.2.1. Erscheinungsformen des Uterusrudiments

	vorhanden	nicht vorhanden	unbekannt
Uterusleiste	145	19	9
<i>Ausprägungen</i>			
normal	105	0	9
kräftig	12	0	9
zart	28	0	9
Uterusknospen	152	18	3
<i>Ausprägungen</i>			
links	14	0	3
rechts	14	0	3
beidseits	124	0	3
Endometrium	12	148	13

Tab. 19: intraoperative Beschreibung des Uterusrudiments, n=173

Bei 151 Patientinnen wurden zusätzlich die Uterusknospen vermessen. Der Mittelwert der Größe der Uterusknospen beträgt 30.9 mm (Standardabweichung 18.6 mm), der Median liegt bei 40.0 mm. Maximal zeigten die Knospen eine Größe von 140 mm. Lediglich bei 12 Patientinnen (6,9%) wurden intraoperativ Endometriumsreste in den Uterusknospen vermutet. In einem Fall fand sich intraoperativ eine Hämatometra, bei einer Patientin war im Vorfeld bereits ein Uterusrudiment entfernt worden wegen symptomatischer Hämatometra.

3.4.2.2. Erscheinungsformen der Ovarien

	vorhanden	nicht vorhanden	unbekannt
Ovarien	160	0	13
<i>Ausprägungen - Morphologie</i>			
normal/zystisch	134	0	13
Stranggonade	20	0	13
Aplasie/ Hypoplasie	6	0	13
<i>Ausprägungen – Lage</i>			
orthotop	132	0	13
kranialisiert	21	0	13
inguinalisiert	4	0	13
lateralisiert	3	0	13

Tab. 20: intraoperative Beschreibung der Ovarien, n=173

Im Falle einer normalen Morphologie und einer orthotopen Lage sind immer beide Ovarien eingeschlossen. Die übrigen Merkmale beziehen sich auf mindestens ein Ovar. Bei allen Patientinnen waren Ovarien nachweisbar. In den meisten Fällen (83,8%) waren diese normal bis zystisch, im Sinne von physiologischen Follikelzysten, ausgebildet. Bei nicht orthotoper Lage, wurde am häufigsten eine Kranialisierung oberhalb der Fossae ovaricae beobachtet.

3.4.2.3. Erscheinungsformen der Tuben

	Hypoplasie		Aplasie		sonstige Veränderungen	normal	unbekannt	gesamt
	ein- seits	beid- seits	ein- seits	beid- seits				
Tuben	9	8	3	3	2	144	4	173

Tab. 21: intraoperative Beschreibung der Tuben, n=173

Hypoplastische Tuben oder eine komplette Aplasie zeigte sich bei 23 Patientinnen auf mindestens einer Seite. Die sonstigen Veränderungen umfassten eine Hyatide, sowie einmal den Z.n. Tubenteilresektion bei Uterushornresektion.

3.4.2.4. Erscheinungsformen der Leistenkanäle

	offen			geschlossen	unbekannt	gesamt
	links	beidseits	rechts			
Leistenkanäle	17	31	13	98	14	173

Tab. 22: intraoperative Beschreibung der Leistenkanäle intraoperativ, n=173

Intraoperativ zeigt sich bei einem Drittel (33,3%) der Patientinnen ein auf mindestens einer Seite geöffneter Leistenkanal. Einen stattgehabten Leistenbruch in der Vorgeschichte gaben dagegen nur 15,3% der Patientinnen an (s. 3.2.4.).

3.4.3. Kombinierte Fehlbildungen der Beckenorgane – mit Seitenzusammenhang auf der gleichen Körperseite

Einige Operateure der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, bemerkten unabhängig voneinander bei der Betrachtung des intraabdominalen Situs während der Operation nach Vecchiotti, eine gewisse Regelmäßigkeit an gleichzeitig auftretenden Fehlbildungen. Laut dieser Erfahrungsberichte sahen sie häufig eine Nierenagenesie, gepaart mit einem kranialisierten Ovar, einer hypo- oder aplastischen Tube und einer fehlenden Uterusknospe auf der jeweils gleichen Seite. Auf der Grundlage dieser Erfahrungsberichte, erfolgte die Untersuchung von allgemeinen Zusammenhängen und speziellen Seitenzusammenhängen bei Fehlbildungen der Beckenorgane.

Ergebnisse

Setzt man einzelne Fehlbildungen der Beckenorgane in Beziehung zueinander ohne die Seitenzugehörigkeit der Malformation zu werten, zeigt sich allen Fällen ein positiver Zusammenhang (s. Tab.23).

Seite	Merkmal 1	Merkmal 2	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
links	Nierenagenesie	kranialisierte Ovarien	18,3	4,21	85,1
	Nierenagenesie	Uterusknospe fehlend	4,2	1,07	16,0
	Nierenagenesie	Tube hypo- /aplastisch	11,5	2,66	49,3
	kranialisierte Ovarien	Uterusknospe fehlend	7,71	2,37	26,7
	kranialisierte Ovarien	Tube hypo- /aplastisch	18,2	4,88	73,1
	Uterusknospe fehlend	Tube hypo- /aplastisch	8,22	2,52	28,4
rechts	Nierenagenesie	kranialisierte Ovarien	8,55	1,52	43,7
	Nierenagenesie	Uterusknospe fehlend	4,24	1,10	15,6
	Nierenagenesie	Tube hypo- /aplastisch	9,38	2,00	41,6
	kranialisierte Ovarien	Uterusknospe fehlend	4,77	1,30	17,6
	kranialisierte Ovarien	Tube hypo- /aplastisch	25,1	5,93	118,0
	Uterusknospe fehlend	Tube hypo- /aplastisch	8,31	2,39	31,3

Tab. 23: Odds Ratio und Konfidenzintervall gleichzeitig beobachteter Merkmale auf der gleichen Seite.

Zur Veranschaulichung ist die Odds Ratio im Falle eines positiven Zusammenhangs in Tabelle 23 schwarz hervorgehoben. Z.B. besteht bei Vorliegen einer Nierenagenesie ein 18,3-fach erhöhtes Risiko, zusätzlich ein kranialisiertes Ovar auf der gleichen Seite zu beobachten.

3.4.3.1. Häufigkeit kombinierter Fehlbildungen auf der gleichen Körperseite

Für die Berechnung der Wahrscheinlichkeit gleichzeitig auftretender Fehlbildungen der Beckenorgane auf der gleichen Körperseite, legt man zunächst den Anteil der Patientinnen zugrunde, die an diesen bestimmten Fehlbildungen leiden (s. Tab.24).

	Anteil Patientinnen mit Fehlbildungen	
	links	rechts
Nierenagenesie	7,9 %	7,9 %
kranialisierte Ovarien	10,6 %	8,8 %
Uterusknospe fehlend	18,8 %	18,8 %
Tube hypo-/ aplastisch	10,7 %	9,5 %

Tab. 24: Anteil Patientinnen mit Fehlbildungen der Beckenorgane, n=152

Bei Unabhängigkeit der Merkmale wäre zu erwarten, dass die Wahrscheinlichkeit, alle vier Fehlbildungen gleichzeitig zu beobachten gleich. Für die linke Seite ergibt dies folgende Rechnung: $0.079 * 0.106 * 0.188 * 0.107 = 0,0001684$. Bezogen auf 152 Patientinnen, bei denen alle Angaben zu den Malformationen vorliegen, würde man also im Schnitt $0,0001684 * 152 = 0,02559$ (aufgerundet 0,03) Patientinnen erwarten, bei denen alle vier Fehlbildungen gleichzeitig beobachtet werden. Tatsächlich sind in unserem Kollektiv aber vier Patientinnen von diesen vier auf der linken Körperseite Fehlbildungen betroffen, also deutlich mehr als 0,03.

Noch deutlicher zeigt sich dies, wenn man nur drei Fehlbildungen für die Berechnung zugrunde legt. Die Wahrscheinlichkeit, gleichzeitig eine Nierenagenesie, mindestens ein kranialisiertes Ovar und mindestens eine hypo- oder aplastische Tube zu beobachten, wäre bei Unabhängigkeit der Merkmale gleich $0.079 * 0.106 * 0.107 = 0.000896$, bei 152 Patientinnen mit vollständigen Daten erwartet man folglich $0.000896 * 152 = 0.136$ Patientinnen mit allen drei Fehlbildungen. Tatsächlich betroffen sind von dieser Kombination aber sechs Patientinnen in unserem Kollektiv, also deutlich mehr.

Ergebnisse

		erwartete Anzahl an Patientinnen	beobachtete Anzahl an Patientinnen
links	4 Merkmale ⁵	0,03	4
	3 Merkmale ⁶	0,14	6
rechts	4 Merkmale	0,02	0
	3 Merkmale	0,10	2

Tab. 25: erwartete und tatsächlich beobachtete Anzahl von Patientinnen mit Fehlbildungskombinationen von Beckenorganen auf der gleichen Seite, n=152

Tatsächlich stimmt die erwartete und die beobachtete Anzahl an Patientinnen mit Fehlbildungskombinationen nur in einem Fall überein: bei keiner Patientin in unserem Kollektiv waren alle vier Fehlbildungen auf der rechten Seite nachweisbar (s. Tab.25).

⁵ Nierenagenesie + kranialisiertes Ovar + Uterusknospe fehlend + Tube hypo-/aplastisch

⁶ Nierenagenesie + kranialisiertes Ovar + Tube hypo-/aplastisch

3.4.4. Kombinierte Fehlbildungen der Beckenorgane – mit Seitenzusammenhang auf der gegenüberliegenden Körperseite

Seite	Merkmal 1	Merkmal 2	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
links zu rechts	Nierenagenesie	kranialisierte Ovarien	5,54	0,805	29,5
	Nierenagenesie	Uterusknospe fehlend	2,30	0,478	9,10
	Nierenagenesie	Tube hypo-/aplastisch	6,71	1,27	30,8
	kranialisierte Ovarien	Uterusknospe fehlend	2,44	0,677	8,01
	kranialisierte Ovarien	Tube hypo-/aplastisch	16,6	4,25	68,9
	Uterusknospe fehlend	Tube hypo-/aplastisch	4,43	1,25	15,4
rechts zu links	Nierenagenesie	kranialisierte Ovarien	1,60	0,157	8,49
	Nierenagenesie	Uterusknospe fehlend	1,17	0,196	4,83
	Nierenagenesie	Tube hypo-/aplastisch	6,73	1,51	27,5
	kranialisierte Ovarien	Uterusknospe fehlend	3,43	0,899	12,4
	kranialisierte Ovarien	Tube hypo-/aplastisch	13,1	3,26	54,7
	Uterusknospe fehlend	Tube hypo-/aplastisch	3,49	1,03	11,3

Tab. 26: Odds Ratio und Konfidenzintervall gleichzeitig beobachteter Merkmale auf der gegenüberliegenden Seite.

In Tabelle 26 wurden, als Gegenprobe zu einem Zusammenhang von Malformationen auf der gleichen Seite, die jeweils gegenüberliegenden Seiten in Beziehung zueinander gesetzt. In diesem Fall zeigt sich eine deutlich schwächere Assoziation der Fehlbildungen zueinander als in Tabelle 23 unter 3.4.3. Es kann also von einem relevanten seitlichen Zusammenhang ausgegangen werden.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Problemdarstellung und Fragestellung

In diese Dissertationsarbeit wurde ein großes Patientinnenkollektiv von insgesamt 183 MRKH-Patientinnen eingeschlossen. Die Patientinnen wurden anamnestiziert, mit Hilfe verschiedener invasiver und nicht-invasiver Methoden untersucht, und teilweise nach der Vecchietti-Methode operiert (n=173). Durch die zusätzliche Auswertung von Fragebögen konnten Hinweise auf ein typisches anamnestisches und klinisches Profil der Betroffenen gesammelt werden (n=177). Insbesondere wurden diejenigen Beschwerden analysiert, die erstmals zu einer Vorstellung beim Frauenarzt führten. Weiterhin wurde erhoben, welche Untersuchungen präoperativ durchgeführt wurden, um das MRKH-Syndrom selbst, und assoziierte Fehlbildungen verschiedener Organsysteme zu erfassen. Dabei wurde gezeigt, dass die Diagnostik initial häufig verzögert stattfindet. In diesem Zusammenhang wurden die häufigsten Gründe für eine verzögerte Diagnostik, bzw. die wichtigsten Differenzialdiagnosen des MRKH-Syndroms aufgezeigt. Im Rahmen der operativen Neovagina-Anlage nach Vecchietti wurde der intraabdominale Situs der Patientinnen untersucht, und dabei besonders nach seitenbetonten Zusammenhängen der verschiedenen urogenitalen Fehlbildungen ausgewertet.

4.2. Anamnestisches und klinisches Erscheinungsbild der MRKH-Patientinnen

Das anamnestische und klinische Erscheinungsbild der MRKH-Patientinnen ergibt in dieser Arbeit ein heterogenes Profil der betroffenen Frauen. Dies wird auch in der interdisziplinären Leitlinie für weibliche genitale Fehlbildungen angedeutet²⁵. Im komplikationslosen Fall mit direkter Diagnosestellung ist die typische Patientin durchschnittlich 16 Jahre alt, hat gesunde Geschwister, keine zyklischen Beschwerden und berichtet über keine Voroperationen. Die deutliche Mehrzahl der Betroffenen zeigt an initialer Symptomatik eine primäre Amenorrhö, was zu 98,3% auch der Grund für den ersten Frauenarztbesuch ist.

In wenigen Fällen führte ein erfolgloser Versuch Geschlechtsverkehr zu haben zur Vorstellung der jungen Frauen, bei einer Patientin war die Diagnose ein Zufallsbefund im Rahmen einer notfallmäßigen diagnostischen Laparoskopie. Das Vaginalgrübchen wurde normalerweise nicht vorgedehnt, und ist zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung zwischen 0,5 cm und 1 cm tief. Bei Aufnahme in ein spezialisiertes Zentrum bringen die Patientinnen typischerweise die Befunde einer Abdomensonographie, eines Becken-MRT und, in knapp der Hälfte der Fälle, einer diagnostischen Laparoskopie mit.

Diese typische, „unkomplizierte“ Anamnese findet sich jedoch nur bei ca. 40% der Frauen des Kollektivs. 13,9% der Geschwister der Patientinnen weisen Fehlbildungen auf, insbesondere sind in diesen Fällen der Urogenitaltrakt, das Herz und das Skelett betroffen. Allerdings wurde bei keiner Schwester ein MRKH-Syndrom nachgewiesen. Diese Ergebnisse stützen eine Studie von Wottgen et al. aus dem Jahr 2008, in deren Rahmen 103 Geschwister von 73 Patientinnen nach Fehlbildungen befragt wurden¹²¹. 12,6% von ihnen gaben Auffälligkeiten an, am häufigsten waren hier das Skelett, das Herz und die Muskulatur betroffen. Besonders aussagekräftig im Hinblick auf die Vererblichkeit des MRKH-Syndroms ist die Untersuchung der vier eineiigen Zwillingsschwestern und einer zweieiigen Zwillingsschwester in unserem Kollektiv. Keine von ihnen leidet am MRKH-Syndrom oder zeigt Auffälligkeiten hinsichtlich urogenitaler oder skelettaler Fehlbildungen. Auch in der Literatur wurde bereits mehrfach über eineiige Zwillinge berichtet, von denen nur jeweils eine Schwester vom MRKH-Syndrom betroffen war^{30,51,112}. Diese Ergebnisse zur Geschwisteranamnese liefern weitere Hinweise für die Hypothese, einen Erbgang mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität, nicht jedoch eine direkte autosomal-dominante Vererbung als ursächlich für das MRKH-Syndrom zu vermuten^{34,47,67,82}.

In unserem Kollektiv zeigten 31,1% der Patientinnen zusätzlich assoziierte Fehlbildungen der Nieren und/oder der ableitenden Harnwege, dabei traten vor allem Beckennieren und Nierenagenesien auf. Auch diese Zahlen bestätigen die Ergebnisse früherer Studien⁹⁰. In Bezug auf skelettale Fehlbildungen variieren die in der Literatur beschriebenen Raten von 12%⁴⁶ bis hin zu 28%⁹⁰.

In unserem Kollektiv wiesen 19,2% der Patientinnen assoziierte Malformationen des Skelettsystems auf, besonders häufig waren Wirbelsäule (Skoliose, Blockwirbel, Bogenschlussstörungen), Hüfte (Hüftdysplasie) und Becken (Schiefstand durch Beinlängendifferenzen) betroffen.

Hinsichtlich sonstiger assoziierter Malformationen zeigte die Mehrzahl der Frauen in unserem Kollektiv Fehlbildungen der Ohren (6,2%), der Augen (5,1%) und des Herzens (4,0%). Morcel et al. berichteten 2008 sogar über eine Ohrbeteiligung bei 10-25% der MRKH-Patientinnen⁸², meist in Form einer angeborenen Schwerhörigkeit, die auf Fehlbildungen des Mittelohres zurückgehen. 15,3% der jungen waren Frauen anamnestisch in der Vergangenheit von Leistenbrüchen betroffen. Auch in früheren Untersuchungen wurde eine erhöhte Inzidenz von Leistenbrüchen bei MRKH-Patientinnen beobachtet³, genaue Zahlen existierten jedoch diesbezüglich nicht.

Die Chromosomenanalyse zeigte, wie zu erwarten, in allen Fällen einen unauffälligen, weiblichen Karyotyp. Derzeit werden an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen weitere Studien durchgeführt, die durch detaillierte molekulargenetische Analysen neue Erkenntnisse über die Ätiologie des MRKH- Syndroms liefern sollen.

In der vorliegenden Arbeit lagen Hormonprofile von 159 Patientinnen vor, die von endokrinologischen Spezialisten der Universitäts-Frauenklinik Tübingen auf Auffälligkeiten hin untersucht wurden. Dabei zeigte sich, dass 64,7% der Profile regelrecht waren oder nur leichte, klinisch nicht relevante Abweichungen vorwiesen, was zum bisherigen Forschungsstand auf diesem Gebiet zu passen scheint³³. Die Studienlage zu diesem Thema ist jedoch noch immer spärlich. Weiterhin fanden sich bei 7,5% der untersuchten Frauen Hinweise für eine Hyperprolaktinämie, die bereits in Zusammenhang mit dem MRKH-Syndrom beschrieben wurde^{33,46}. 17,6% der Patientinnen zeigten eine Hyperandrogenämie, die teilweise in Zusammenhang mit der Wnt4- Mutation gebracht wird^{11,25,98,104}. Anzumerken ist hier jedoch, dass die Hormonanalyse in unserem Kollektiv lediglich zu einem Messzeitpunkt durchgeführt wurde. Für eine genauere Untersuchung müssten wiederholt und zu verschiedenen Zeitpunkten des ovariellen Zyklus Proben genommen und anschließend

ausgewertet werden. Auch wären zusätzliche gezielte genetische Untersuchungen sinnvoll, die Aufschluss über eine Wnt4-Mutation bei jenen Patientinnen geben könnten, die im Blutbild eine Hyperandrogenämie zeigten.

4.3. Intraabdominaler Befund im Seitenvergleich

Bereits 1988 stellte Heidenreich in ihrer Arbeit über genitale und extragenitale Fehlbildungen bei MRKH fest, dass das innere Genitale bei diesem Syndrom außerordentlich variabel entwickelt ist⁵². Auch andere Autoren wiesen in der Folge auf die Variationsbreite des intraabdominalen Situs bei MRKH hin^{35,47,90,101}. Fehlbildungen der Urogenitalorgane entstehen durch ein Zusammenwirken von Müller- und Wolff-Gängen während der ersten Wochen der Embryogenese⁹⁰. Dabei ist das Mesoderm die verbindende Struktur während der Ausdifferenzierung des Urogenitaltraktes, neben dem Uterus gehen u.a. die Nieren, Harnleiter und die Urethra daraus hervor.

Das Spektrum bei MRKH reicht von einer allenfalls tastbaren, aber nicht sichtbaren Uterusleiste, bis hin zu ausgeprägten Leisten mit ein- oder beidseitig entwickelten Uterusknospen, bzw. -hörnern von unterschiedlicher Größe. Sie liegen im Bereich der proximalen Tubenenden und können mehrere Zentimeter groß sein, mit oder ohne nachweisbares Lumen⁴⁶. In 2-7% der Fälle findet sich funktionstüchtiges Endometrium im hypoplastischen Uterus³. In dieser Studie war bei der Mehrzahl der 183 MRKH-Patientinnen eine rudimentäre, normal ausgebildete Uterusleiste mit beidseitig anliegenden Knospen ohne Endometrium, und normalen Adnexen nachweisbar. Bei 6,9% der Patientinnen zeigte sich Endometrium in den Uterusknospen. Die Tuben und Ovarien waren in den meisten Fällen in Form und Lage normal ausgebildet, zeigten jedoch in geringerem Maße auch pathologische Veränderungen, am häufigsten Hypo- bzw. Aplasien oder Lagevariationen.

Insofern decken sich die intraabdominalen Befunde in dieser Studie sowohl qualitativ als auch quantitativ mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen^{50,90}. Bisher existieren in der Literatur jedoch keine Hinweise auf einen direkten Zusammenhang der urogenitalen Malformationen, besonders

hinsichtlich einer seitenbezogenen Ausprägung. In dieser Dissertationsarbeit wurden deshalb - zusätzlich zur alleinigen Analyse des intraabdominalen Situs - gleichzeitig auf einer Seite auftretende Fehlbildungen der Uterusknospe, der Tube, des Ovars und der Niere erfasst. Bei der Auswertung fanden besonders diejenigen Ausprägungen oben genannter Organfehlbildungen Beachtung, die von erfahrenen Operateuren an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen während der Neovagina-Anlage in der Vergangenheit häufig beobachtet wurden. Dazu zählen die Nierenagenesie, ein- oder beidseits kranialisierte Ovarien, ein- oder beidseitig fehlende Uterusknospen, sowie hypo- bzw. aplastisch ausgebildete Tuben. Bei der genauen Aufschlüsselung der Fehlbildungen nach der jeweils betroffenen Seite im intraabdominalen Situs, zeigt sich ein deutlicher seitenbezogener Zusammenhang. In allen sechs verglichenen Kombinationen ist eine positive Odds Ratio nachweisbar, d.h. es besteht in allen Fällen ein erhöhtes Risiko, bei Vorliegen einer der genannten Fehlbildungen, zusätzlich eine weitere auf der gleichen Seite zu beobachten. Bestätigt wird dies bei der anschließenden Gegenprobe: Ausgewertet wurden jetzt die Zusammenhänge von Fehlbildungen nicht auf der gleichen, sondern auf der gegenüberliegenden Seite des intraabdominalen Situs, um ein zufälliges gleichzeitiges Auftreten auszuschließen. In dieser Kombination findet sich in deutlich weniger Fällen eine positive Odds Ratio.

Diese Ergebnisse spiegeln sich in der Anzahl der Patientinnen wider, die im Kollektiv gleichzeitig von mehreren Fehlbildungen der Beckenorgane betroffen sind. So liegt die **tatsächliche** Anzahl der Frauen, die gleichzeitig drei oder vier Fehlbildungen auf der gleichen Körperseite zeigen, fast immer deutlich über der rechnerisch bestimmten, **erwarteten** Anzahl an Patientinnen (s. 3.4.3.1.). Nur in einem Fall stimmte die beobachtete und erwartete Anzahl an Patientinnen überein: Auf der rechten Körperseite waren bei keiner Patientin alle vier Malformationen gleichzeitig nachweisbar. Es kann also von einem klinisch relevanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Nierenagenesie in Verbindung mit einem kranialisierten Ovar, einer gleichzeitig hypo- bzw. aplastisch ausgebildeten Tube, sowie einer gleichseitig fehlenden Uterusknospe ausgegangen werden. Das in dieser Kombination am wenigsten

relevante Merkmal ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit die fehlende Uterusknospe, da diese - im Gegensatz zu den übrigen Fehlbildungen - bereits für sich allein überdurchschnittlich häufig nachzuweisen ist.

Diese neuen Erkenntnisse sollten in zukünftigen Forschungsarbeiten überprüft werden, da sie Rückschlüsse auf die bisher noch weitgehend ungeklärte Pathogenese des MRKH-Syndroms erlauben könnten. Von besonderem Interesse ist dabei der zeitliche Zusammenhang zwischen der seitengetrenten Entwicklung der embryonalen Gangsysteme und der Entstehung der Hemmungsfehlbildung, die letztlich zur Ausbildung des MRKH-Syndroms führt.

4.4. Verzögerte Diagnosen und Fehldiagnosen

In unserem Kollektiv wurden knapp 60% der Patientinnen verzögert und/oder initial falsch diagnostiziert. Im Schnitt vergingen zwischen dem Zeitpunkt des ersten Frauenarztbesuchs und der Diagnosestellung 8,4 Monate. In Bezug auf genau diese Problematik initiierte die Universitäts-Frauenklinik Tübingen im Jahr 2007 eine Kampagne, die zum Ziel hatte, niedergelassene Ärzte hinsichtlich primärer Amenorrhö und Vaginalaplasie im klinischen Alltag zu sensibilisieren. Damals lagen bereits Hinweise für einen erhöhten Anteil an initial falsch diagnostizierten MRKH-Patientinnen vor¹⁰¹, 2009 lag die genaue Zahl initialer Fehldiagnosen bei der Untersuchung von 163 MRKH-Patientinnen bei 40,9%¹⁶. In dieser Dissertationsarbeit wurden in Weiterentwicklung dieser Kampagne nun erstmals nicht nur Fehldiagnosen, sondern auch verzögerte Diagnosen durch das Aufsuchen verschiedener Ärzte durch die Patientinnen bei der Auswertung mit berücksichtigt. Rund ein Drittel der jungen Frauen erhielt von ihrem ersten medizinischen Ansprechpartner keine Diagnose, dieses Kollektiv stellt somit den Hauptanteil der verzögert diagnostizierten Patientinnen dar. Aus anamnestischen Angaben der Frauen bei der Aufnahme in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen, sowie aus Erfahrungsberichten von Betroffenen⁷ ist bereits seit Längerem bekannt, dass viele Patientinnen ohne konkrete Diagnose oder Therapie jahrelang von Arzt zu Arzt ziehen, mit dem

⁷ s. dazu auch www.neovagina.de/forum/

Hinweis, man müsse einfach „abwarten“, bis der Körper sich entwickelt, und die Menarche von allein einsetzt. Da dies bisher in der Literatur nicht mit konkreten Zahlen belegt wurde, konnte man die Dunkelziffer der Betroffenen, die verzögert oder gar nicht diagnostiziert werden, nur schätzen. Der in dieser Dissertationsarbeit beschriebene Anteil von 31,6%, liefert das erste Mal konkrete Hinweise, wie hoch die Prozentzahl an nicht nur falsch therapierten, sondern zunächst überhaupt nicht erkannten MRKH-Patientinnen tatsächlich ist.

Hinsichtlich der Fehldiagnosen wurde bei den Patientinnen in unserem Kollektiv am häufigsten eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) als Ursache für die primäre Amenorrhö vermutet. Ein Viertel der Patientinnen erhielt von ihrem behandelnden Arzt orale Hormonpräparate, mit dem Ziel einer hormonell unterstützten Induktion der Menarche. Bei 15,3% der jungen Frauen bestand initial der Verdacht auf eine Hymenalatresie, in 9% der Fälle zog dies sogar eine invasive Therapie im Sinne einer Hymenalinzision nach sich. Aus solchen operativen Fehltherapien können teilweise schwerwiegende Konsequenzen wie Blutungs- und Miktionsprobleme ergeben. Ferner sind spätere operative Interventionen in erfahrenen Zentren wegen der Bildung von Narbengewebe nur noch eingeschränkt möglich¹⁶.

Ein weiteres grundsätzliches Risiko von verzögerten oder falschen Diagnosen ist die potentielle Gesundheitsgefährdung der MRKH-Patientinnen durch nicht erkannte (und dadurch nicht therapierte) assoziierte Fehlbildungen. Besonders Malformationen der Nieren, die bei über 30% der Patientinnen auftreten (s. 3.2.5.1.), müssen rechtzeitig erkannt werden, um möglichen Folgeschäden mit adäquaten Therapiestrategien effektiv entgegenwirken zu können. Bei ca. 16% der von Nierenfehlbildung betroffenen Patientinnen liegt in unserem Kollektiv eine einseitige Nierenagenesie vor. Zwar wurde bis heute keine eindeutige Einschränkung der Lebenserwartung aufgrund der einseitigen Nierenaplasie nachgewiesen¹¹⁰, nichtsdestotrotz erfordert dieses Krankheitsbild aber

lebenslange Kontrolluntersuchungen, um frühzeitig auf Veränderungen wie Proteinurie, renale Hypertension und Niereninsuffizienz reagieren zu können⁶. Auch mit prophylaktischen Behandlungen, wie z.B. der Bekämpfung von Übergewicht zur Vermeidung einer Progredienz der Nierenschädigung⁴⁴, einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr, oder einer aggressiven antibiotischen Therapie bei Infektion, kann nur dann rechtzeitig begonnen werden, wenn die Grunderkrankung bekannt ist. Demgegenüber mögen die assoziierten Skelettfehlbildungen bei knapp 20% der Patientinnen zunächst harmloser erscheinen. Die Skoliose als häufigste skelettale Fehlbildung (ca. 8,5%; s. 3.2.5.2.) erfordert jedoch in gleicher Weise eine fundierte und zeitgerechte Therapie^{19,36}, um Folgeschäden wie z.B. eine eingeschränkte Lungenkapazität oder Osteochondrosen der Wirbelsäule zu verhindern.

4.5. Diagnostisches Vorgehen bei MRKH

Laut der aktuellen AWMF-Leitlinie für genitale Fehlbildungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, ist das MRKH-Syndrom „durch die typische Anamnese, den Inspektionsbefund, die rektale Palpation und abdominale Sonographie eindeutig diagnostizierbar“²⁵. Zur Untermauerung dieser Aussage werden im Folgenden die zielführenden Gedankengänge zur Identifizierung des MRKH-Syndroms, und (im nächsten Gliederungspunkt) die Abgrenzung gegenüber möglichen Differenzialdiagnosen, näher ausgeführt.

Wegweisend für die richtige Diagnose ist die Überlegung, dass die Menarche spätestens 2-3 Jahre nach der Thelarche eingesetzt haben muss. Ist das nach spätestens 3 Jahren, oder bis zum 16. Lebensjahr nicht der Fall, darf nicht von einer physiologischen Pubertätsverzögerung ausgegangen werden, und es muss weitere Abklärung erfolgen^{3,56}. Wie bei allen Erkrankungen nehmen Anamnese und klinische Untersuchung eine zentrale Rolle bei der Diagnostik ein. Anamnestisch ist besonders auf den bisherigen Verlauf der Pubertät, inklusive der Längenwachstumsentwicklung zu achten. Fragen nach versuchtem Geschlechtsverkehr oder Masturbationstechniken, bei denen die

Patientin selbst die lediglich als Grübchen angelegte Vagina bemerkt hat, können Aufschluss über das vorliegende Krankheitsbild geben, erfordern aber ein hohes Maß an Vertrauen zwischen Arzt und Patientin. Hinweis auf eine Uterus- und Vaginalaplasie ist auch das Fehlen des Fluor neonatalis im Säuglingsalter, bzw. des Fluor albus, der normalerweise etwa ein halbes Jahr vor der Menarche auftritt²⁵. Ebenfalls sollte detailliert auf eventuell bekannte Fehlbildungen des Harntrakts, des Skeletts und des Herzens eingegangen werden, da bis zu 50% der MRKH-Patientinnen von assoziierten Malformationen betroffen sind⁹⁰. Auch stattgefundenere Leistenbrüche sollten festgehalten werden¹⁰¹. Familienanamnestisch ist insbesondere auf Hinweise für urogenitale Fehlbildungen bei Mutter oder Schwester/n der Patientin zu achten.

Die körperliche Untersuchung darf sich nicht nur auf den Genitalbereich beschränken, sondern umfasst die phänotypische Beurteilung der Pubertätsentwicklung nach Tanner (Brustentwicklung, Sekundärbehaarung), sowie eine gründliche Ganzkörperuntersuchung^{31,37,46}. Da sich die meisten Mädchen und jungen Frauen mit primärer Amenorrhö das erste Mal beim Gynäkologen vorstellen, ist eine behutsame Herangehensweise an die Untersuchung sehr wichtig. Die vaginale Situation kann - besser als durch bloße Inspektion - mit Hilfe der Traktionsmethode untersucht werden²². Dabei werden die großen Labien durch vorsichtigen dorsolateralen Zug separiert, um so Strukturen wie das Vestibulum vaginae, die Urethra, die Paraurethralregion, den Introitus und das Hymen besser beurteilen zu können⁹¹. Der äußere Genitalbereich ist normal entwickelt, das Vaginalgrübchen ist von variabler Tiefe angelegt und nicht, oder nur teilweise sondierbar^{37,81}. Die mittlere Tiefe lag in unserem Kollektiv bei 1,2 cm, es bestand ein leichter Zusammenhang zwischen der Tiefe des Grübchens und Vordehnungsversuchen der Patientin durch Geschlechtsverkehr oder Selbstdehnungsverfahren. In der rektalen Untersuchung ist der Uterus entweder gar nicht, oder als strangförmiges Gebilde tastbar⁴⁸, der Befund kann jedoch gerade bei MRKH-Syndrom schwer zu erfassen sein³⁷.

Der nächste Schritt des diagnostischen Prozesses beinhaltet die abdominale und/oder rektale Sonographie zur Beurteilung der inneren Beckenorgane. In den meisten Fällen wird hierbei zunächst ein zweidimensionaler Ultraschall eingesetzt werden, nach Govindarajan⁴⁵ et al. und Deuch²⁴ et al. kann eine dreidimensionale Darstellung jedoch deutlich sensitiver sein. Oppelt⁹⁰ et al. empfehlen zusätzlich immer einen Ultraschall der Nieren, da das Harnsystem am häufigsten von assoziierten Fehlbildungen betroffen ist. Mit dem Ultraschall kann obendrein sehr einfach festgestellt werden, ob eine Nierenagenesie oder eine Beckenniere vorliegt². Die exakte Zuordnung der Uterusrudimente kann jedoch mit der Ultraschalluntersuchung Probleme bereiten¹¹⁸.

Bei komplexeren Fehlbildungen der Harnwege, unklarer Situation im kleinen Becken, und generell zur genauen Beurteilung des Ausmaßes der genitalen Malformation, empfehlen die meisten Autoren deshalb heute eine Magnetresonanztomographie (MRT)^{24,45,56,100,109}. Die Universitäts-Frauenklinik Tübingen führt grundsätzlich bei allen MRKH Patientinnen präoperativ ein Uro-MRT, und in seltenen Fällen eine i.v. Pyelographie durch, um den exakten anatomischen Situs zu erfassen, und gleichzeitig assoziierte Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwege besser beurteilen zu können¹⁰². In unklaren Fällen kann eine Laparoskopie Aufschluss über den intraabdominalen Situs geben. Lanowska⁷¹ et al. beschreiben z.B. den Fall einer unklaren Raumforderung im kleinen Becken bei einer MRKH-Patientin, die erst laparoskopisch als benignes Leiomyom identifiziert werden konnte. Grundsätzlich empfiehlt es sich, diese Option im Zuge der Diagnostik kritisch zu hinterfragen, v.a. vor dem Hintergrund, dass im Zuge einer operativen Neovagina-Anlage nach Vecchietti eine gleichzeitige diagnostische Laparoskopie durchgeführt wird.

Laut Oppelt⁸⁹ et al. sind Vaginalaplasien als eine komplexe Genitalfehlbildung anzusehen. Die Basisuntersuchungen sollten also je nach Ausmaß der assoziierten Fehlbildungen um eine beschwerdeorientierte Diagnostik ergänzt werden. Dazu zählen beispielsweise ein Audiogramm bei Verdacht auf Schwerhörigkeit, weiterführende Röntgen-Untersuchungen bei Verdacht auf

skelettale Fehlbildungen, sowie Röntgen-Thorax-, und EKG- Untersuchungen bei kardialen Beschwerden¹⁴.

Laborchemisch ist eine Bestimmung der Sexualhormone vorzunehmen, um die Ovarialfunktion zu beurteilen, und um evtl. bestehende Mangelsyndrome zu detektieren^{14,33}. Eine verminderte Östrogenproduktion hat beispielsweise gravierende Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel und erfordert eine regelmäßige Substitution¹⁴. In der Universitäts-Frauenklinik Tübingen wird präoperativ standardmäßig ein komplettes Hormonprofil, bestehend aus LH, FSH, DHEA-Sulfat, Prolaktin, Testosteron, Androstendion, Estradiol (E2), Progesteron, Estron (E1), 17OH-Progesteron und SHBG, erfasst. Bei der Erstvorstellung wird außerdem einmalig eine Chromosomenanalyse durchgeführt, die für differenzialdiagnostische Überlegungen wertvolle Informationen liefert.

4.6. Abgrenzung gegenüber Differenzialdiagnosen

Ein normaler weiblicher Karyotyp (46,XX) schließt die **testikuläre Feminisierung** (Pseudo-Hermaphroditismus masculinus) als wichtigste Differenzialdiagnose aus^{37,46,66,81}. Bei dieser Erkrankung besteht durch einen Rezeptordefekt eine Androgenresistenz, so dass es trotz männlichen Karyotyps (XY), und normaler Testosteronkonzentration im Blut, zu einer phänotypischen Verweiblichung mit weiblichem Habitus und normaler Brustentwicklung kommt⁴⁸. Die Hoden zeigen keine Spermatogenese und liegen maldeszendiert in den Leisten oder im kleinen Becken. Dieses Syndrom geht ebenfalls mit einer Uterus- und Vaginalaplasie einher, und ist nicht in allen Fällen klinisch durch die mangelnde Behaarung („hairless women“) der Patientinnen zu erkennen³. Die testikuläre Feminisierung muss auch deshalb mit Hilfe einer Chromosomenanalyse ausgeschlossen werden, weil im späteren Leben ein leicht erhöhtes Entartungsrisiko der retinierten Hoden besteht³⁷.

Bei normalem weiblichem Phänotyp, regulär ausgebildeten sekundären Geschlechtsorganen, normalem Behaarungstyp, normalem Hormonprofil, und weiblichem Karyotyp 46,XX, grenzt sich die Zahl der Differenzialdiagnosen auf einige wenige ein. In Frage kommen Hemmungsfehlbildungen der Müller-

Gänge unterschiedlicher Ausprägung, wie Vaginalaplasie oder MRKH-Syndrom, Hymenalatresie, konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV), oder ein tiefes, querverlaufendes Vaginalseptum^{3,101}. Morcel⁸¹ et al. weisen auch auf das seltene Wnt4-Syndrom hin. Die Bezeichnung „Syndrom“ ist streng genommen irreführend, da es sich dabei nicht um ein einzelnes Syndrom, sondern um eine Subgruppe von MRKH-Patientinnen handelt, die eine Mutation im Wnt4-Gen aufweisen. In der oben genannten Studie wurde das Wnt4-Syndrom in drei Fällen als ursächlich für eine primäre Amenorrhö beschrieben. In diesem Fall liegen, zusätzlich zur uterovaginalen Aplasie, Zeichen der Hyperandrogenämie vor, wie Akne und Hirsutismus.

Die **Hymenalatresie** (Hymen imperforatus), bei der die Hymenalöffnung durch eine persistierende Membran verschlossen ist, lässt sich durch die Inspektion in aller Regel sicher gegen das MRKH-Syndrom abgrenzen¹⁴. Anamnestisch bestehen bei der Hymenalatresie eine primäre Amenorrhö und abdominelle monatliche Schmerzen ab dem Zeitpunkt der Menarche. Klinisch ist eine über Monate zunehmende abdominelle Raumforderung, im Sinne einer Hämatometra durch das zurückgestaute Regelblut nachweisbar^{48,63}. Beachtenswert für die Differenzialdiagnose ist, dass 39% der Patientinnen in unserem Kollektiv über zyklisch wiederkehrende Beschwerden berichten, am häufigsten über Mittelschmerzen (25,4%), was dem scheinbar asymptomatischen Charakter des MRKH-Syndroms widerspricht. Es handelt sich in diesen Fällen zumeist um Ovulationsschmerzen, seltener liegen andere Ursachen vor, wie beispielsweise postentzündliche oder kongenitale Adhäsionen¹⁶. Die anamnestische Abgrenzung zu schmerzabhängigen Syndromen, wie Hymenalatresie oder Endometriose, kann in diesen Fällen Schwierigkeiten bereiten. Die sichere Unterscheidung gelingt im Verlauf mit Hilfe bildgebender Verfahren, dennoch ist die Hymenalatresie die häufigste Fehldiagnose der Aplasia uterovaginalis¹⁶. Die Sonographie, bzw. das MRT zeigen bei Hymenalatresie oder Endometriose normale innere Geschlechtsorgane, bei MRKH sind allenfalls ein rudimentärer Uterus, und meist nur ein Vaginalgrübchen nachweisbar. In seltenen unklaren Fällen kann zusätzlich zu den nicht-invasiven Untersuchungen eine Laparoskopie

erforderlich sein, um eine definitive Einordnung des vorliegenden Syndroms treffen zu können.

Ein tief sitzendes, obstruktives **Vaginalseptum** kann rein klinisch zu sehr ähnlichen Symptomen wie eine Hymenalatresie führen (Hämatokolpos, Hämatometra), und so ebenfalls schwer von einem MRKH-Syndrom abzugrenzen sein¹⁴. Kürzlich wurde der Fallbericht einer 28jährigen Frau mit kompletter vaginaler Verwachsung veröffentlicht, die klinisch einer Vaginalagenesie täuschend ähnlich war⁴⁹. Differenzialdiagnostisch bleibt die Membran bei Septen und Verwachsungen rosa gefärbt, im Gegensatz zu der tiefblauen Verfärbung, die sich bei der Hymenalatresie zeigt^{32,64}. In der rektalen Untersuchung und in der Bildgebung sind alle urogenitalen Strukturen nachweisbar, während sie beim MRKH-Syndrom fehlen³.

Die konstitutionelle Verzögerung in Wachstum und Entwicklung (**KEV**), die mit einem verzögerten Pubertätsbeginn und Kleinwuchs einhergeht, sollte immer eine Ausschlussdiagnose sein. Der Verdacht muss vor allem vor dem Hintergrund der normalen Entwicklung der sekundären Geschlechtsorgane bei MRKH, und im Vergleich mit dem Zeitpunkt der Menarche bei Mutter und Schwestern, kritisch hinterfragt werden²⁶. Die Abgrenzung gegenüber MRKH lässt sich sehr einfach durch den fehlenden Nachweis innerer Geschlechtsorgane, sowohl in der klinischen Untersuchung, als auch in der Bildgebung, vollziehen. Besonders ist hier auf die Vaginal- und Uterusaplasie zu achten, da es im Rahmen einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung durch den fehlenden Hormoneinfluss durchaus zu hypoplastischen Adnexen kommen kann⁴⁸. Zusätzlich schließen ein normales Hormonprofil, und eine zyklische, biphasische Basalkörpertemperatur-Kurve eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung aus⁴⁶. In unserem Kollektiv zeigten 74,8% der Patientinnen ein normales bzw. nur leicht verändertes Hormonprofil, von den übrigen bestanden bei keiner Patientin therapierelevante Veränderungen. Bei immerhin 17,6% der untersuchten Patientinnen war eine Hyperandrogenämie nachweisbar, wie sie auch im Rahmen eines hypogonadotropen Hypogonadismus auftreten kann.

4.7. Darstellung eines diagnostischen Leitfadens für Praxis und Klinik

Laut Statistik wird ein niedergelassener Gynäkologe im Schnitt ein- bis zweimal während seiner beruflichen Laufbahn mit einem Krankheitsbild konfrontiert, das die Vaginalaplasie als Leitsymptom innehat³. Wie bereits ausgeführt, können die vielfältigen klinischen Erscheinungsformen des MRKH-Syndroms eine zielgerichtete und korrekte Diagnostik erschweren³⁷. In den letzten Jahren wurde deshalb in der Literatur angeregt, diagnostische Prozesse zu standardisieren, und so eine größtmögliche Effizienz bei der Betreuung betroffener Frauen zu erreichen^{91,101}.

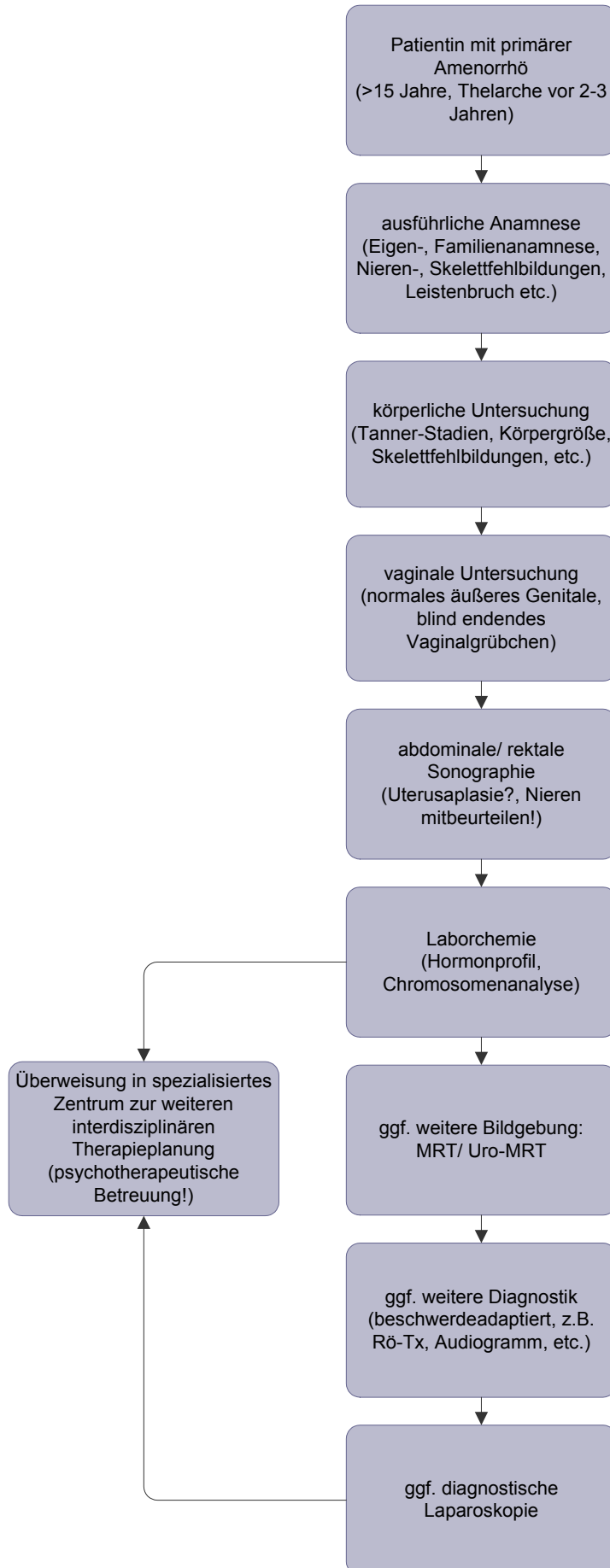
Bereits Griffin⁴⁶ et al. wiesen 1976 auf die Hauptsymptome bei MRKH hin, die von Rall¹⁰¹ et al. 2007 als „Die drei ‚A‘“ bezeichnet wurden: „Asymptomatisch, Amenorrhö und Aplasie“. Ralls Konzept der Vereinfachung des Syndroms soll dabei helfen, Fehldiagnosen zu reduzieren und Berührungängste seitens der Mediziner hinsichtlich seltener genitaler Fehlbildungen abzubauen. Dieses Anliegen ist von großer Bedeutung, gerade um vorschnelle ambulante Operationen, wie eine Hymenalinzision oder die Entfernung vermuteter Vaginalsepten, und damit verbundene körperliche und seelische Traumatisierungen zu verhindern. Edmonds³² stellte 2006 in seiner Studie zum Management genitaler Fehlbildungen fest, dass diesbezüglich ein Mangel an Erfahrung in der strukturellen Organisation, sowie in der medizinischen und psychologischen Expertise von Seiten seiner Kollegen besteht. Einen aktuellen Kenntnisstand zu Ursachen und Ausprägungen vorausgesetzt, ist es jedoch auch im niedergelassenen und ambulanten Bereich möglich, MRKH treffsicher und zeitgerecht zu diagnostizieren, und eine adäquate Therapie einzuleiten. Vereinfacht wird dieser Prozess durch die Zuhilfenahme eines standardisierten diagnostischen Prozesses in Form des folgenden Leitfadens, der sich inhaltlich besonders an niedergelassene Gynäkologen und Pädiater richtet (s. Abb.21, S. 80). Darin werden die oben ausgeführten diagnostischen und differenzialdiagnostischen Überlegungen zusammengefasst. Zusätzlich wird berücksichtigt, dass im Kinder- und Jugendalter die Maßnahmen zunächst so wenig invasiv wie nötig gehalten werden sollen, und die Strahlenbelastung so

gering wie möglich bleiben soll²⁵. Eine mit Strahlenbelastung verbundene Computertomographie sollte demnach in aller Regel vermieden werden.

Zusammenfassend besteht der erste Schritt in der „Bewusstmachung“ des MRKH-Syndroms: Eine asymptomatische, primäre Amenorrhö bei einer Patientin, die das 14. bzw. 15. Lebensjahr überschritten hat, muss differenzialdiagnostisch immer an eine kongenitale Aplasie von Uterus und Vagina denken lassen¹⁶. Ein anschließendes stufenweises Vorgehen unter Anwendung nicht-instrumentaler und instrumentaler Untersuchungsmethoden ermöglicht ein sicheres Einordnen des MRKH-Syndroms.

Generell muss das weitere Vorgehen gut überlegt werden, wenn der Verdacht auf ein genitales Fehlbildungssyndrom im Raum steht. Die Patientin wird gleichzeitig mehreren psychisch belastenden Faktoren ausgesetzt, wie der lebenslangen Infertilität und der Unfähigkeit zu einer normalen Kohabitation. Edmonds³² konstatierte folgerichtig, dass keine andere kongenitale Fehlbildung so viel interdisziplinäre Therapie verlange wie das MRKH-Syndrom. Insbesondere im niedergelassenen Bereich stoßen ärztliche Kollegen aufgrund der begrenzten zeitlichen und personellen Ressourcen bei der Betreuung betroffener Patientinnen vermutlich schnell an ihre Grenzen. Von Seiten des behandelnden Arztes sollte deshalb unbedingt auf die Möglichkeit einer begleitenden psychotherapeutischen bzw. -somatischen Behandlung hingewiesen werden. Im besten Fall erfolgt die weitere Betreuung der Patientinnen in einem spezialisierten Zentrum, in Kooperation zwischen Spezialisten aus der operativen Gynäkologie und der Psychosomatik¹⁰¹.

Diskussion



*Abb. 21:
Klinischer Leitfaden
für den Diagnostik-
prozess bei MRKH.
Quelle: eigene
Darstellung*

4.8. Ausblick

Der verhältnismäßig große Anteil an verzögert diagnostizierten MRKH-Patientinnen in der vorliegenden Studie ist bei differenzierter Betrachtung seit dem Jahr 2006 rückläufig (s. 3.3.1.5.). Insbesondere „echte“ Fehldiagnosen wie die Hymenalatresie, die teilweise eine invasive Therapie nach sich ziehen, folgen diesem Trend. Eine mögliche Erklärung dafür ist die im Jahr 2007 durch die Universitäts-Frauenklinik lancierte Kampagne zur Bewusstmachung genitaler Fehlbildungssyndrome mit Fokus auf MRKH. Dazu gehören die systematische Publikation aufklärender Artikel in weit verbreiteten gynäkologischen Fachzeitschriften^{16,101}, sowie zahlreiche Weiter- und Fortbildungen, die von der Universitäts-Frauenklinik Tübingen als spezialisiertes Zentrum für ambulant und stationär tätige ärztliche Kollegen angeboten werden. Für die Patientinnen selbst wurde eine Webseite eingerichtet, die den aktiven Austausch mit anderen Betroffenen, und die Beratung durch Spezialisten der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ermöglicht¹⁰³. Zusätzlich findet einmal im Jahr ein überregionaler Patienteninformationstag statt. Durch die verstärkte Präsenz der Thematik sollen Berührungängste mit genitalen Fehlbildungssyndromen abgebaut, diagnostische Prozesse vereinfacht, und die interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen verbessert werden.

In dieser Dissertation wurde durch die Berücksichtigung von verzögert diagnostizierten Patientinnen ein weiterer wichtiger Grundstein für ein neues Bewusstsein über den Umgang mit MRKH gelegt, und mit dem diagnostischen Leitfaden ein Instrument für eine optimierte diagnostische Prozesskette bereitgestellt. Gerade zwischen ambulanten Zuweisern, gynäkologischen Kliniken und spezialisierten Zentren ist eine gute Zusammenarbeit notwendig, um den betroffenen Frauen eine umfassende Behandlung, inklusive operativer und psychischer Betreuung zu bieten, und so der Komplexität des Krankheitsbildes MRKH gerecht werden zu können.

Es bleibt abzuwarten, in welchem Ausmaß sich die weitere Aufklärung und Forschung zum Thema MRKH künftig auf die Zahl der verzögert- und/oder fehldiagnostizierten Patientinnen auswirken wird. Beispielsweise ist in den nächsten Jahren auch ein prozentualer Anstieg verzögert diagnostizierter

Patientinnen vorstellbar: Wenn Patientinnen, deren Ärzte die Fehlbildung bisher nicht zuordnen konnten, jetzt vermehrt spezialisierten Zentren zugewiesen werden. Zukünftige Forschungsarbeiten könnten sich darauf konzentrieren, ein noch differenzierteres Bild der bestehenden Versorgungsdefizite von MRKH-Patientinnen zu entwerfen, um die Prozessqualität einer adäquaten MRKH-Diagnostik besonders an Schnittstellen ambulanter und stationärer Versorgung zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Die rechtzeitige und zielsichere Diagnose ist für Frauen mit MRKH-Syndrom von entscheidender Bedeutung für den Umgang mit nachfolgenden psychischen Belastungsfaktoren wie Kohabitationsunfähigkeit und Infertilität, sowie für die Anwendung zeitgemäßer Behandlungsmethoden, die den meist jugendlichen Patientinnen ein weitgehend normales, sexuell aktives Leben ermöglichen. Die vorliegende Untersuchung von 183 Patientinnen zeigt, dass rund 60% initial falsch oder verzögert diagnostiziert wurden, und ein Drittel von ihnen eine falsche Therapie erhielt. Im Schnitt vergingen über acht Monate zwischen dem Zeitpunkt des ersten Frauenarztbesuchs und der Diagnosestellung. Ein Viertel der Patientinnen wurde mit Hormonpräparaten mit dem Ziel der medikamentösen Menarcheinduktion behandelt, bei 9% wurde sogar eine invasive Hymenalinzision bei Verdacht auf Hymenalatresie durchgeführt. Es ist also heute trotz modernster Techniken und ständiger medizinischer Fortbildung notwendig, niedergelassene Ärzte und Kliniker noch mehr für das Krankheitsbild MRKH zu sensibilisieren, und einen standardisierten diagnostischen Ablauf zu implementieren, um den Patientinnen zeitgerecht eine adäquate Therapie zukommen zu lassen. Der in dieser Arbeit dargestellte diagnostische Leitfaden für niedergelassene Ärzte und Kliniker orientiert sich an den „Hauptsymptomen“ des MRKH-Syndroms, „Asymptomatische Amenorrhö bei Aplasie“. Im diagnostischen Prozess fällt besondere Gewichtung auf diejenigen Untersuchungen, die die typischen mit dem Syndrom vergesellschafteten Befunde aufzeigen, häufige assoziierte Fehlbildungen mit einbeziehen, und auf die differenzialdiagnostische Abgrenzung des Syndroms abzielen. Hinsichtlich zusammenhängender Fehlbildungen urogenitaler Organstrukturen, zeigt sich eine relevante seitenbezogene Häufung bestimmter Anomalien. Am häufigsten ist hier eine Nierenagenesie, kombiniert mit einem hochgestellten Ovar, einer hypo- oder aplastischen Tube und teils einer fehlenden Uterusknospe auf der jeweils gleichen – meist linken – Seite nachweisbar. Diese Beobachtungen können zukünftig neue Erkenntnisse hinsichtlich der Pathogenese des MRKH-Syndroms während der Embryonalphase ermöglichen.



Frauenklinik · Calwerstraße 7 · 72076 Tübingen

Studie zur Untersuchung von genetischen Ursachen bei Patientinnen mit genitalen Fehlbildungen

Universitätsklinikum Tübingen

Frauenklinik

Perinatalzentrum
Universitäts-Brustzentrum
Europäisches Ausbildungszentrum für ambulante und minimal invasive Chirurgie
Südwestdeutsches Beckenbodenzentrum

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener

Calwerstraße 7
72076 Tübingen

Pforte/Notfälle: (07071) 29- 8 26 81

Fax: (07071) 29- 53 81

www.uni-frauenklinik-tuebingen.de
Diethelm.Wallwiener@med.uni-tuebingen.de

Patientinnen-Code:

Fragebogen Patientin:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Alter:

Straße:

PLZ/ Wohnort:

Telefon:

E-mail:

Wie alt sind Sie jetzt?
.....Jahre

In welchem Ort und in welchem Land sind Sie geboren?

Aus welcher Region in Deutschland/Europa/Rest der Welt stammen Ihre biologischen Eltern?
1.
2.

Welches ist der höchste Grad der Ausbildung, den Sie abgeschlossen haben?
<input type="checkbox"/> kein Abschluss
<input type="checkbox"/> Hauptschule/Volksschule
<input type="checkbox"/> mittlere Reife
<input type="checkbox"/> Abitur
<input type="checkbox"/> Ausbildung
<input type="checkbox"/> Hochschulabschluss
<input type="checkbox"/> Promotion
<input type="checkbox"/> Habilitation

Wie ist Ihr Familienstand? Sind Sie zur Zeit:
<input type="checkbox"/> verheiratet
<input type="checkbox"/> in einer festen Partnerschaft
<input type="checkbox"/> verwitwet
<input type="checkbox"/> geschieden
<input type="checkbox"/> Single
<input type="checkbox"/> Single und niemals in einer festen Partnerschaft

<input type="checkbox"/> keine Angabe

Wieviel wiegen Sie?
kg

Wie groß sind Sie?
cm

Haben Sie jemals die „Antibabypille“ eingenommen?
<input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> ja

Was war der hauptsächliche Grund für die Pilleneinnahme?
<input type="checkbox"/> Verhütung
<input type="checkbox"/> unregelmäßige/ ausbleibende Periodenblutung
<input type="checkbox"/> Akne/ unreine Haut
<input type="checkbox"/> andere Gründe:.....
.....
.....

Welche Präparate haben Sie für wie lange eingenommen? (Eine Liste mit einigen Pillenpräparaten finden Sie im Anschluß an diese Frage)

1. Name:

von ____ / ____ bis ____ / ____
 Monat / Jahr Monat / Jahr

2. Name:

von ____ / ____ bis ____ / ____
 Monat / Jahr Monat / Jahr

3. Name:

von ____ / ____ bis ____ / ____
 Monat / Jahr Monat / Jahr

4. Name:

von ____ / ____ bis ____ / ____
 Monat / Jahr Monat / Jahr

Beispiele für
 Pillenpräparate:



Sind Sie jemals operiert worden?

nein

ja

Belara®
Biviol®
Cerazette®
Cilest®
Conceplan®
Depo-Clinovir®
Desmin®
Diane®
Duofem®
Eve®
Femigoa®
Femovanl®
Femranette®

Gravistat® 125
Implanon®
Lamuna® 20/30
Leios®
Levogynon®
Lovelle®
Lyn-ratiopharm®
Marvelon®
Microgynon®
Microlut®
Mikro-30 Wyeth®
28 mini®
Minisiston®
Minulet®
Miranova®
Neo-Eunomin®
Neogynon® 21
Neo-Stediril®
Non-Ovlon®
Nora-ratiopharm®
Noristerat®
Novial®
NuvaRing® Vaginalring
Oviol®
Ovovesta® M
Ovosiston®
Ovysmen® 1/35
Perikursal®
Petibelle®
Pramino®
Sequilar®
Sequostat®
Stediril®
Synphasec®
Triette Dragees®
Trigoa®
Trinordiol® 21
TriNovum®
Triquilar®
Trisiston®
Valette®
Yasmin®

Sind bei Ihnen jemals eine der folgenden Operationen an den weiblichen Geschlechtsorganen durchgeführt worden? (Bitte alle ankreuzen, die zutreffen)

einseitige teilweise Eierstockentfernung

Jahr:.....

Grund:

beidseitige teilweise Eierstockentfernung

Jahr:.....

Grund:

einseitige komplette Eierstockentfernung

Jahr:.....

Grund:

beidseitige komplette Eierstockentfernung

Jahr:.....

Grund:

einseitige Eileiterentfernung

Jahr:.....

Grund:

beidseitige Eileiterentfernung

Jahr:.....

Grund:

Gebärmutterentfernung

Jahr:.....

Grund:

Zystenentfernung von den Eierstöcken

Jahr:.....

Grund:

Myomentfernung

Jahr:.....

Grund:.....

Sind bei diesen Operationen jemals eine der folgenden Diagnosen festgestellt worden?

Myome

gutartige Eierstocksysten

Endometriose

Veränderungen am Gebärmutterhals

Eierstockkrebs

Gebärmutter Schleimhautkrebs

andere:.....

In welchem Alter hatten Sie Ihren ersten Geschlechtsverkehr?

mit.....Jahren

noch nie

Ist bei Ihnen jemals ein PAP-Abstrich des Gebärmutterhalses (Krebsvorsorge) durchgeführt worden?

nein

ja

Falls ja, in welchem Alter ist bei Ihnen zum ersten mal ein PAP-Abstrich durchgeführt worden?

Im Alter vonJahren

Wie oft hatten Sie seitdem einen PAP-Abstrich?

.....mal

Sind die PAP-Abstrichbefunde jemals in der Art auffällig gewesen, dass ein Eingriff am Gebärmutterhals erfolgen musste?

- nein
- ja, und zwar:
 - Laserbehandlung
 - Umschneidung des Gebärmutterhalses (Konisation)
 - Gebärmutterentfernung

Führen Sie regelmäßig eine Selbstuntersuchung der Brust (mindestens einmal im Monat) durch?

- nein
- ja

Falls ja, in welchem Alter führten Sie zum ersten Mal die Selbstuntersuchung der Brust durch?

Im Alter vonJahren

Wie häufig führten Sie die Selbstuntersuchung der Brust in den letzten 5 Jahren durch?

- niemals
- einmal pro Jahr
- einmal pro Monat
- einmal pro Woche
- jeden Tag

Hat bei Ihnen jemals ein Arzt eine Brustuntersuchung durch Tasten durchgeführt?

- nein
- ja

Falls ja, in welchem Alter wurde zum ersten Mal von einem Arzt eine Tastuntersuchung der Brust durchgeführt?

Im Alter vonJahren

Wie häufig ist bei Ihnen in den letzten 5 Jahren eine Tastuntersuchung der Brust bei einem Arzt durchgeführt worden?

- niemals
- alle 2 Jahre
- einmal pro Jahr
- zweimal pro Jahr
- einmal pro Monat

Ist bei Ihnen jemals eine
Ultraschalluntersuchung der Brust
durchgeführt worden?

- nein
- ja

Falls bei Ihnen schon einmal ein
Ultraschall der Brust durchgeführt
worden ist:

SeitJahren, und zwar
innerhalb der letzten 5 Jahre

- häufiger als alle 6 Monate
- alle 6 Monate
- alle 12 Monate
- alle 18 Monate
- alle 24 Monate
- seltener als alle 24 Monate

Insgesamt ist der Ultraschall
innerhalb der letzten 5 Jahre
.....mal durchgeführt worden.

Ist bei Ihnen jemals eine
**Röntgenuntersuchung
(Mammografie) der Brust**
durchgeführt worden?

- nein
- ja

Falls bei Ihnen schon einmal eine
Mammografie durchgeführt worden
ist:

SeitJahren, und zwar
innerhalb der letzten 5 Jahre

- häufiger als alle 6 Monate
- alle 6 Monate
- alle 12 Monate
- alle 18 Monate
- alle 24 Monate
- seltener als alle 24 Monate

Insgesamt ist die Mammografie
innerhalb der letzten 5 Jahre

.....mal durchgeführt worden.

Ist bei Ihnen jemals eine **Kernspinuntersuchung (MRT) der Brust** durchgeführt worden?

- nein
- ja

Ist bei Ihnen jemals eine **Ultraschalluntersuchung des Unterleibes (durch die Scheide)** durchgeführt worden?

- nein
- ja

Falls bei Ihnen schon einmal ein Kernspin der Brust durchgeführt worden ist:

SeitJahren, und zwar innerhalb der letzten 5 Jahre

- häufiger als alle 6 Monate
- alle 6 Monate
- alle 12 Monate
- alle 18 Monate
- alle 24 Monate
- seltener als alle 24 Monate

Insgesamt ist der Kernspin innerhalb der letzten 5 Jahre

.....mal durchgeführt worden.

Falls bei Ihnen schon einmal ein Unterleibsultraschall durchgeführt worden ist:

SeitJahren, und zwar innerhalb der letzten 5 Jahre

- häufiger als alle 6 Monate
- alle 6 Monate
- alle 12 Monate
- alle 18 Monate
- alle 24 Monate
- seltener als alle 24 Monate

Insgesamt ist der Unterleibsultraschall innerhalb der letzten 5 Jahre

.....mal durchgeführt worden.

Hatten Sie schon Operationen an der Brust (z.B. auch Punktion (Stanze), Probenentnahme, Brustvergrößerung, Brustverkleinerung)?

- nein
 ja

Falls ja, was wurde durchgeführt?

Punktion der Brust:

Jahr:.....

Seite: links rechts

Grund:

Brustbiopsie:

Jahr:.....

Seite: links rechts

Grund:

Teilweise Brustentfernung oder

Knotenentfernung:

Jahr:.....

Seite: links rechts

Grund:

Brustvergrößerung:

Jahr:.....

Seite: links rechts

Grund:

Brustverkleinerung:

Jahr:.....

Seite: links rechts

Grund:

andere

Operation:.....

Jahr:.....

Grund:

Ist bei Ihnen eine
Brustkrebserkrankung schon einmal
festgestellt worden?

nein

ja, und zwar im _____ / _____
Monat Jahr

Ist bei Ihnen jemals ein Myom (Muskelknötchen der Gebärmutter) festgestellt worden?

nein

Ja, das Myom/die Myome wurden operativ entfernt

Ja, das Myom/die Myome mussten bisher nicht entfernt werden

Ja, das Myom/die Myome werden/wurden medikamentös behandelt

Sind bei Ihrer Mutter, Schwester oder Tochter ebenfalls Myome bekannt?

nein

Ja, bei meiner Mutter

Ja, bei meiner/n Schwester/n

Ja, bei meiner/n Tochter/Töchtern

Sind bei Ihnen angeborene Nierenfehlbildungen wie z.B. das Fehlen einer Niere, Hufeisenniere, Doppelharnleiter oder andere Veränderungen bekannt?

nein

ja, und zwar:

- Fehlen einer Niere
- Hufeisenniere
- doppelter Harnleiter
- andere:.....

.....

.....

Ist bei Ihnen eine Muskelschwäche bekannt?

nein

ja, und zwar:

(Bitte Namen angeben:.....)

.....)

Ist bei Ihnen ein angeborener Herzfehler bekannt?

nein

ja, und zwar:

- Vorhofseptumdefekt
- Klappenfehler
- Kammerscheidewanddefekt
- Aortenisthmusstenose
- Fallot-Tetralogie
- andere:.....

Sind bei Ihnen Hörschäden oder andere Veränderungen am Ohr bekannt?

nein

ja, und zwar:

(Bitte Namen angeben:.....)

.....)

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrem sonstigen Gesundheitszustand außer der Brust und den weiblichen Geschlechtsorganen.

Ist bei Ihnen eine Erkrankung bekannt?
Z.B. Zuckerkrankheit, hoher Blutdruck, Herz, Lunge, Schilddrüse?
Wenn ja, welche und seit wann?

1.
bekannt seit
2.
bekannt seit
3.
bekannt seit
4.
bekannt seit
5.
bekannt seit

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche und seit wann?

1.
seit
2.
seit
3.
seit
- 4.

Haben Sie Allergien?

- nein
- ja, und zwar gegen
 - 1.
 - 2.
 - 3.

Außer den bereits erfragten, hatten Sie sonstige Operationen in Ihrem Leben?

- nein
- ja, und zwar

1.

Jahr:

Grund:

2.

Jahr:

Grund:

3.

Jahr:

Grund:

4.

Jahr:

Grund:

5.

Jahr:

Grund:

Wie viel wiegen Sie jetzt

.....kg

Wie hoch war Ihr maximales Gewicht, und in welchem Alter haben Sie am meisten gewogen?

.....kg im Alter vonJahren

Gehen Sie leichten sportlichen Aktivitäten wie Wandern, Radfahren usw. nach?

- nein
- ja

Gingen Sie früher leichten sportlichen Tätigkeiten nach?

- nein
- ja

Betreiben Sie Ausdauersport wie Joggen, Ausdauer radfahren, Schwimmen?

- nein
- ja

Haben Sie früher Ausdauersport wie Joggen, Ausdauer radfahren oder Schwimmen betrieben?

- nein
- ja

Welche der folgenden Nahrungsmittel essen/ trinken Sie einmal in der Woche oder häufiger?

- Pizza
- Fast Food wie Pommes frites und Hamburger
- Milch
- Eiscreme und Milchshakes
- Kuchen und Plätzchen
- Fruchtsäfte
- Kartoffelchips, Popcorn usw. ...
- Diät-Getränke (z.B. „Cola light“)
- Getränke wie Cola, Limonade
- Rindfleisch
- Schweinefleisch
- Fisch
- Geflügel
- Tomaten
- sonstiges Gemüse
- Weißbrot/Brötchen
- Getreidebrot/-brötchen
- Eier
- Käse
- Süßigkeiten wie Schokolade, Bonbons

Tranken Sie jemals in Ihrem Leben mehr als 10 Flaschen Bier, 10 Gläser Wein, 10 Schnäpse oder 5 Cocktails an einem Tag?

- nein
- ja

Gab es in Ihrem Leben jemals eine Zeit, in der Sie über ein halbes Jahr jeden Tag alkoholische Getränke zu

sich genommen haben?

- nein
- ja

Welches alkoholische Getränk bevorzugen Sie?

- Bier
- Wein
- Liköre
- Schnäpse
- Weinbrand
- Cocktails
- andere:.....

Wie häufig trinken Sie dieses alkoholische Getränk?

- einmal pro Tag
- zwei bis dreimal pro Woche
- einmal pro Woche
- einmal pro Monat
- einmal pro Jahr

Seit wie viel Jahren trinken Sie dieses Getränk regelmäßig?

.....Jahren

Rauchen Sie zur Zeit?

- nein
- ja

FRAGEBOGEN zur Vererblichkeit

Alle Daten werden natürlich streng vertraulich behandelt.

Falls Sie keine Geschwister haben oder manche Fragen nicht beantworten wollen, schicken Sie bitte trotzdem den Fragebogen zurück.

Vielen Dank.

Haben Sie eine **Schwester**? ja nein

wenn ja, sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihr **Skelettanomalien** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt? ja nein

wenn ja, welcher? _____

wenn ja, sind bei ihr **Hörschäden** oder andere Veränderungen am Ohr bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

Haben Sie eine zweite **Schwester**? ja nein

wenn ja, sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihr **Skelettanomalien** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt? ja nein

wenn ja, welcher? _____

wenn ja, sind bei ihr **Hörschäden** oder andere Veränderungen am Ohr bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

Haben Sie eine dritte **Schwester** ? ja nein

wenn ja, sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihr **Skelettanomalien** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt? ja nein

wenn ja, welcher? _____

wenn ja, sind bei ihr **Hörschäden** oder andere Veränderungen am Ohr bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

Haben Sie einen **Bruder**? ja nein

wenn ja, sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihm **Skelettanomalien** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihm **Muskelschwäche** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt? ja nein

wenn ja, welcher? _____

wenn ja, sind bei ihm **Hörschäden** oder andere Veränderungen am Ohr bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

Haben Sie einen zweiten **Bruder**? ja nein

wenn ja, sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihm **Skelettanomalien** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihm **Muskelschwäche** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt? ja nein

wenn ja, welcher? _____

wenn ja, sind bei ihm **Hörschäden** oder andere Veränderungen am Ohr bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

Haben Sie einen dritten **Bruder**? ja nein

wenn ja, sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, sind bei ihm **Skelettanomalien** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihm **Muskelschwäche** bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

wenn ja, ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt? ja nein

wenn ja, welcher? _____

wenn ja, sind bei ihm **Hörschäden** oder andere Veränderungen am Ohr bekannt? ja nein

wenn ja, welche? _____

Sind weitere **MRKH-Fälle** in Ihrer **Verwandtschaft** bekannt? ja nein

wenn ja, mütterlicherseits oder väterlicherseits ?

Hatte Ihre Mutter **Aborte**? ja nein

wenn ja, wieviele?

Ergänzungen zum Fragebogen Patientin:

Sind bei Ihnen **Skelettfehlbildungen** bekannt?

- Nein
Ja , und zwar
Blockwirbelbildung
Skoliose
Hüftdysplasie
Fehlbildungen eines oder mehrerer Finger
Andere

Haben Sie zyklisch wiederkehrende Beschwerden?

- Nein
Ja , und zwar
Bauchschmerzen
Brustspannen
Stimmungsschwankungen
Heißhunger
Anderes , und zwar

Was war der Grund warum Sie zum (Frauen)arzt gegangen sind?

- Ausbleiben der Periodenblutung
Probleme beim Geschlechtsverkehr
Schmerzen
Andere , und zwar

Hat man bei Ihnen direkt die richtige Diagnose gestellt?

- Ja
Nein : *bitte alles zutreffende ankreuzen*
Sie haben vom Arzt Hormone/ die Pille bekommen, um die Periodenblutung auszulösen
Man hat mit einer Operation versucht das Jungfernhäutchen zu spalten
Sie wurden zu mehreren Ärzten geschickt, bis die richtige Diagnose gestellt wurde
Anderes

Wie alt waren Sie als Sie zum ersten Mal zum Frauenarzt gegangen sind?

Wie alt waren Sie als man die Diagnose gestellt hat?

Wie lautet die genaue Diagnose oder Verdachtsdiagnose bei Ihnen? (z.B. MRKH-Syndrom, testikuläre Feminisierung etc.)



Frauenklinik · Calwerstraße 7 · 72076 Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

Frauenklinik

Perinatalzentrum
Universitäts-Brustzentrum
Europäisches Ausbildungszentrum für
ambulante und minimal invasive Chirurgie
Südwestdeutsches Beckenbodenzentrum

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener

Calwerstraße 7
72076 Tübingen

Pforte/Notfälle: (07071) 29- 8 26 81

Fax: (07071) 29- 53 81

www.uni-frauenklinik-tuebingen.de
Diethelm.Wallwiener@med.uni-tuebingen.de

Studie zur Untersuchung von genetischen Ursachen bei Patientinnen mit genitalen Fehlbildungen

Alle Daten werden natürlich streng vertraulich behandelt

Patientinnen-Code:

Fragebogen Mutter:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Alter:

Straße:

PLZ/ Wohnort:

Telefon:

E-mail:

Familienstand:

- Single
- ledig
- Verheiratet
- Geschieden
- Getrennt lebend
- Sonstiges

Höchster Ausbildungsgrad:

- Kein Abschluss
- Hauptschule
- Mittlere Reife
- Abitur
- Ausbildung
- Hochschulabschluss/ Studium
- Promotion
- Habilitation
- Andere

In welchem Ort und welchem Land sind Sie geboren?

Aus welchem Ort in Deutschland/ Europa/ Rest der Welt stammen Ihre biologischen Eltern?

Haben Sie jemals eine „Antibabypille“ oder andere Hormonpräparate eingenommen?

- nein
- ja

Was war/ ist der Grund für die Einnahme?

- Verhütung
- Ausbleiben der Periodenblutung
- Unregelmäßige Periodenblutung
- Unreine Haut/ Akne
- Hormonersatz nach Operation
- Andere Gründe

Welche Pillen-/ Hormonpräparate haben Sie für wie lange eingenommen oder nehmen Sie noch ein?

- 1. Name: von: bis:
- 2. Name: von: bis:
- 3. Name: von: bis:
- 4. Name: von: bis:

In welchem Alter hatten Sie Ihre erste Periodenblutung?

Ist/ war Ihr Zyklus immer regelmäßig?

Haben Sie aktuell noch eine regelmäßige Periodenblutung? Wenn nein, wann war die letzte?

Litten Sie jemals an Blutungsstörungen?

Sind Sie jemals operiert worden?

Nein

Ja , falls ja

Sind bei Ihnen jemals Operationen an den weiblichen Geschlechtsorganen durchgeführt worden?

Bitte alle zutreffenden ankreuzen

Nein

Ja , falls ja

Operationen an den Eierstöcken /Eileitern:

teilweise Eierstockentfernung

einseitig

beidseitig

Jahr:

Grund:

Komplette Eierstockentfernung

Einseitig

Beidseitig

Jahr:

Grund:

Teilweise/ komplette Eileiterentfernung

Einseitig

Beidseitig

Jahr:

Grund:

Zystenentfernung von den Eierstöcken

Einseitig

Beidseitig

Jahr:

Andere Operationen an Eileitern oder Eierstöcken

Operationen an der Gebärmutter:

Gebärmutterentfernung

Teilweise

Komplett

Jahr:

Grund:

Myomentfernung

Jahr:

Grund:

Ist bei diesen Operationen jemals eine der folgenden Diagnosen gestellt worden?

Nein

Ja , und zwar

Myome

Gutartige Eierstocksysten

Endometriose

Veränderungen am Gebärmutterhals

Gebärmutterhalskrebs

Gebärmutterschleimhautkrebs

Eierstockkrebs

Ist bei Ihnen jemals ein Myom (Muskelknötchen der Gebärmutter) festgestellt worden?

Nein

Ja, das Myom/ die Myome wurden operativ entfernt

Ja, das Myom/ die Myome werden/ wurden medikamentös/ anders behandelt

Ja, das Myom/ die Myome mussten bislang nicht entfernt werden

Sind bei Ihrer Mutter, Schwester oder Tochter Myome bekannt?

Nein

Ja , bei

Anhang

Sind bei Ihnen jemals Operationen außer den oben genannten durchgeführt worden?

Welche?

1. Jahr:

Grund:

2. Jahr:

Grund:

3. Jahr:

Grund:

4. Jahr:

Grund:

In welchem Alter hatten Sie den ersten Geschlechtsverkehr?

Wird bei Ihnen regelmäßig ein PAP-Abstrich (Krebsvorsorge) des Gebärmutterhalses durchgeführt? Wenn ja wie häufig?

Nein

Ja , und zwar

Wann wurde der PAP-Abstrich zuletzt durchgeführt?

War der Abstrich jemals auffällig?

Nein

Ja

Wann:

Wie:

Musste jemals wegen eines auffälligen Abstriches ein Eingriff am Gebärmutterhals erfolgen?

Nein

Ja , und zwar

Wann:

Was:

Laserbehandlung

Umschneidung des Gebärmutterhalses (Konisation)

Gebärmutterentfernung

Ist bei Ihnen jemals eine **Ultraschalluntersuchung des Unterleibes (durch die Scheide oder Bauchdecke)** durchgeführt worden?

Nein

Ja

Seit wie vielen Jahren und wie häufig sind solche Untersuchungen durchgeführt worden?

Seit.....Jahren, und zwar innerhalb der letzten 5 Jahre

- Häufiger als alle 6 Monate
- Alle 6 Monate
- Alle 12 Monate
- Alle 18 Monate
- Alle 24 Monate
- Seltener

Gab es bei diesen Untersuchungen jemals Auffälligkeiten?

- Nein
- Ja

Mussten jemals Maßnahmen ergriffen werden?

- Nein
- Ja

Ist bei Ihnen jemals eine **Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes und/ oder der Nieren/ Harnblase etc.** durchgeführt worden?

- Nein
- Ja

Seit wie vielen Jahren und wie häufig sind solche Untersuchungen durchgeführt worden?

Seit.....Jahren, und zwar innerhalb der letzten 5 Jahre

- Häufiger als alle 6 Monate
- Alle 6 Monate
- Alle 12 Monate
- Alle 18 Monate
- Alle 24 Monate
- Seltener

Gab es bei diesen Untersuchungen jemals Auffälligkeiten?

- Nein
- Ja

Mussten jemals Maßnahmen ergriffen werden?

- Nein
- Ja

Anhang

Sind bei Ihnen angeborene Nierenfehlbildungen oder Fehlbildungen der ableitenden Harnwege bekannt (z.B. Fehlen einer Niere, Hufeisenniere, doppelter Harnleiter etc)?

- Nein
Ja , und zwar:
Fehlen einer Niere
Hufeisenniere
Doppelter Harnleiter
Andere:

Ist bei Ihnen eine Muskelschwäche/ Muskelerkrankung bekannt?

- Nein
Ja , und zwar

Ist bei Ihnen ein angeborener Herzfehler bekannt?

- Nein
Ja , und zwar
Vorhofseptumdefekt
Klappenfehler
Kammerscheidewanddefekt
Aortenisthmusstenose
Fallot-Tetralogie
Andere

Sind bei Ihnen Hörschäden oder Veränderungen am Ohr bekannt?

- Nein
Ja , und zwar

Sind bei Ihnen Skelettfehlbildungen bekannt?

- Nein
Ja , und zwar
Blockwirbelbildung
Skoliose
Hüftdysplasie
Fehlbildungen eines oder mehrerer Finger
Andere

Führen Sie regelmäßig Brustselbstuntersuchungen durch?

- Nein
Ja
Wie häufig?

Führt bei Ihnen regelmäßig ein Arzt Tastuntersuchungen der Brust durch?

Nein

Ja

Wie häufig?

Gab es bei diesen Untersuchungen jemals Auffälligkeiten?

Nein

Ja

Mussten jemals Maßnahmen ergriffen werden?

Nein

Ja

Ist bei Ihnen jemals eine **Ultraschalluntersuchung der Brust** durchgeführt worden?

Nein

Ja

Seit wie vielen Jahren und wie häufig sind solche Untersuchungen durchgeführt worden?

Seit.....Jahren, und zwar innerhalb der letzten 5 Jahre

Häufiger als alle 6 Monate

Alle 6 Monate

Alle 12 Monate

Alle 18 Monate

Alle 24 Monate

Seltener

Gab es bei diesen Untersuchungen jemals Auffälligkeiten?

Nein

Ja

Mussten jemals Maßnahmen ergriffen werden?

Nein

Ja

Ist bei Ihnen jemals eine **Röntgenuntersuchung der Brust (Mammografie)** durchgeführt worden?

Nein

Ja

Seit wie vielen Jahren und wie häufig sind solche Untersuchungen durchgeführt worden?

Seit.....Jahren, und zwar innerhalb der letzten 5 Jahre

Häufiger als alle 6 Monate

Anhang

- Alle 6 Monate
- Alle 12 Monate
- Alle 18 Monate
- Alle 24 Monate
- Seltener

Gab es bei diesen Untersuchungen jemals Auffälligkeiten?

- Nein
- Ja

Mussten jemals Maßnahmen ergriffen werden?

- Nein
- Ja

Ist bei Ihnen jemals eine **Kernspinuntersuchung der Brust (MRT)** durchgeführt worden?

- Nein
- Ja

Seit wie vielen Jahren und wie häufig sind solche Untersuchungen durchgeführt worden?

Seit.....Jahren, und zwar innerhalb der letzten 5 Jahre

- Häufiger als alle 6 Monate
- Alle 6 Monate
- Alle 12 Monate
- Alle 18 Monate
- Alle 24 Monate
- Seltener

Gab es bei diesen Untersuchungen jemals Auffälligkeiten?

- Nein
- Ja

Mussten jemals Maßnahmen ergriffen werden?

- Nein
- Ja

Hatten Sie schon Operationen an der Brust (z.B. auch Punktion/ Stanze, Probeentnahme, Brustvergrößerung/ -verkleinerung)?

- Nein
- Ja

Falls ja, was wurde durchgeführt?

Art der Operation:

Seite(n):

Jahr:

Grund:

Ist bei Ihnen eine Brustkrebserkrankung festgestellt worden?

Nein

Ja und zwar im (Monat/ Jahr)

Ist in Ihrer Familie (Mutter, Schwester, Tochter, Oma, Tante etc)

Brustkrebs festgestellt worden?

Nein

Ja und zwar im (Monat/ Jahr), bei

Sind bei Ihnen sonstige Erkrankungen bekannt außer den oben genannten?

z.B. Zuckerkrankheit/ Diabetes, hoher Blutdruck, Erkrankungen von Herz, Lunge, Schilddrüse etc.

Wenn ja welche und seit wann?

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Leiden oder litten Sie an einer der folgenden Erkrankungen?

Krebserkrankungen?

Nein

Ja , und zwar

Autoimmunerkrankungen

Nein

Ja , und zwar

Chronisch infektiöse Erkrankungen

Nein

Ja , und zwar

Geschlechtskrankheiten?

Nein

Ja , und zwar

Hormonerkrankungen/ Stoffwechselerkrankungen

Nein

Ja , und zwar

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja welche und seit wann?

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Sind Sie gegen folgende Erkrankungen geimpft worden?

Masern

Ja nein unbekannt

Mumps

Ja nein unbekannt

Röteln

Ja nein unbekannt

Tetanus (Wundstarrkrampf)

Ja nein unbekannt

Diphtherie

Ja nein unbekannt

Windpocken (Varizellen)

Ja nein unbekannt

Keuchhusten (Pertussis)

Ja nein unbekannt

Tuberkulose

Ja nein unbekannt

Hatten Sie eine/ mehrere der folgenden Kinderkrankheiten?

Masern

Ja nein unbekannt

Mumps

Ja nein unbekannt

Röteln

Ja nein unbekannt

Tetanus (Wundstarrkrampf)

Ja nein unbekannt

Diphtherie

Ja nein unbekannt

Windpocken (Varizellen)

Ja nein unbekannt

Keuchhusten (Pertussis)

Ja nein unbekannt

Tuberkulose

Ja nein unbekannt

Haben Sie Allergien?

Nein

Ja , und zwar gegen

Wieviel wiegen Sie jetzt?

Wie groß sind Sie?

Wie hoch war Ihr maximales Gewicht und in welchem Alter?

Gehen oder gingen Sie früher leichten sportlichen Tätigkeiten wie Wandern, Radfahren etc. nach?

Nein

Ja , und zwar

Betreiben oder betrieben Sie früher Ausdauersport wie Joggen, Schwimmen etc.?

Nein

Ja , und zwar

Welche der folgenden Nahrungsmittel essen/ trinken Sie einmal in der Woche oder häufiger?

- Pizza
- Pommes frites und/ oder Hamburger
- Eiscreme und Milchshakes
- Kuchen und Kekse
- Kartoffelchips/ Popcorn etc.
- Süßigkeiten wie Schokolade, Bonbons etc
- Weißbrot/ Brötchen
- Körnerbrot/ -brötchen
- Rindfleisch
- Schweinefleisch
- Geflügel
- Fisch

Anhang

Tomaten	<input type="checkbox"/>
Sonstiges Gemüse	<input type="checkbox"/>
Eier	<input type="checkbox"/>
Käse	<input type="checkbox"/>
Milch	<input type="checkbox"/>
Getränke wie Cola, Limonade etc.	<input type="checkbox"/>
Diät-Getränke (z.B. Cola light)	<input type="checkbox"/>
Fruchtsäfte	<input type="checkbox"/>

Tranken Sie jemals in Ihrem Leben mehr als 10 Flaschen Bier, 10 Gläser Wein, 10 Schnäpse oder 5 Cocktails an einem Tag?

Nein

Ja

Gab es in Ihrem Leben jemals eine Zeit, in der Sie über ein halbes Jahr jeden Tag alkoholische Getränke zu sich genommen haben?

Nein

Ja

Welches alkoholische Getränk bevorzugen Sie?

Wie häufig trinken Sie dieses alkoholische Getränk?

Seit wie vielen Jahren trinken Sie dieses Getränk regelmäßig?

Rauchen Sie zur Zeit, wenn ja wie viel?

Haben Sie früher geraucht, wenn ja wie viel und wie lange?

Wie alt waren Sie als Sie anfangen zu rauchen?

Welchen Beruf üben Sie aus bzw. haben Sie am längsten ausgeübt?

Wie viele Jahre haben Sie diesen Beruf ausgeübt?

Wie viele Stunden pro Woche haben Sie diesen Beruf ausgeübt?

Haben Sie regelmäßig nach Mitternacht gearbeitet (mindestens 4 Nächte im Monat für mindestens 1 Jahr)?

Nein

Ja

Schwangerschaften (v.a. mit Ihrer Tochter, die sich in unserer Behandlung befindet)

Bitte vermerken Sie hier alle Besonderheiten, die Ihnen einfallen, auch wenn diese hier nicht explizit abgefragt werden. Besonders wichtig ist die Zeit bis zur 8. Schwangerschaftswoche, aber auch danach.

Wie viele Male waren Sie schwanger (inklusive Fehlgeburten und Abbrüche)? Wie viele Kinder haben Sie geboren?

Sind Ihre anderen Kinder gesund oder gibt es Fehlbildungen/ Erkrankungen?

Nein

Ja , und zwar

Gab es besondere äußere Einflussfaktoren v.a. bis zur 8. Schwangerschaftswoche oder auch danach (z.B. Röntgenstrahlen, besondere Ernährung, Alkohol etc.)?

Nein

Ja , und zwar

Litten Sie an bestimmten Erkrankungen während der Schwangerschaft oder unmittelbar vor Eintritt der Schwangerschaft (Infektionen, chronische Erkrankungen etc.)?

Nein

Ja , und zwar

Hatten Sie einen Unfall während der Schwangerschaft? Wenn ja welcher Art und wann?

Nein

Ja , und zwar

Haben Sie Impfungen während der Schwangerschaft erhalten?

Nein

Ja , und zwar

Haben Sie vor oder während der Schwangerschaft regelmäßig oder unregelmäßig bestimmte Medikamente eingenommen? Wenn ja welche und wie häufig/ lange?

Nein

Ja , und zwar

Fallen Ihnen andere Besonderheiten im Bezug auf die Schwangerschaft ein?

Nein

Ja , und zwar

Fragebogen zur Vererblichkeit

Erkrankungen Ihrer **Mutter?**

Sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Skelettfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Hörschäden** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Erkrankungen Ihres **Vaters?**

Sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Skelettfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Ist bei ihm eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie eine **Schwester?** Ja nein

Sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie eine **zweite Schwester?** Ja nein

Sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie eine **dritte Schwester?** Ja nein

Sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie einen **Bruder?** Ja nein

Sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie einen **zweiten Bruder?** Ja nein

Sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie einen **dritten Bruder?** Ja nein

Sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Skelettfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Ist bei ihm eine **Muskelschwäche** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Hörschäden** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind weitere **genitale Fehlbildungen** in Ihrer **Verwandschaft** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, Mütterlicherseits oder väterlicherseits .

Hatte Ihre Mutter **Aborte (Fehlgeburten)**?

Ja nein

Wenn ja, wie viele?

Gibt es in Ihrer Familie **Ehen zwischen Verwandten**?

Ja nein

Wenn ja, zwischen wem?

Alle Angaben werden natürlich streng vertraulich behandelt.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!



Frauenklinik · Calwerstraße 7 · 72076 Tübingen

Studie zur Untersuchung von genetischen Ursachen bei Patientinnen mit genitalen Fehlbildungen

Universitätsklinikum Tübingen

Frauenklinik

Perinatalzentrum
Universitäts-Brustzentrum
Europäisches Ausbildungszentrum für ambulante und minimal invasive Chirurgie
Südwestdeutsches Beckenbodenzentrum

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener

Calwerstraße 7
72076 Tübingen

Pforte/Notfälle: (07071) 29- 8 26 81

Fax: (07071) 29- 53 81

www.uni-frauenklinik-tuebingen.de
Diethelm.Wallwiener@med.uni-tuebingen.de

Patientinnen-Code:

Fragebogen Vater:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Alter:

Straße:

PLZ/ Wohnort:

Telefon:

E-mail:

Familienstand:

- Single
- ledig
- Verheiratet
- Geschieden
- Getrennt lebend
- Sonstiges

Höchster Ausbildungsgrad:

- Kein Abschluss
- Hauptschule
- Mittlere Reife
- Abitur
- Ausbildung
- Hochschulabschluss/ Studium
- Promotion
- Habilitation
- Andere

In welchem Ort und welchem Land sind Sie geboren?

Aus welchem Ort in Deutschland/ Europa/ Rest der Welt stammen Ihre biologischen Eltern?

Sind Sie jemals operiert worden?

Nein

Ja , wenn ja

Welche Operationen sind bei Ihnen durchgeführt worden?

1. Jahr:

Grund:

2. Jahr:

Grund:

3. Jahr:

Grund:

4. Jahr:

Grund:

Anhang

Sind bei Ihrer Mutter, Schwester oder Tochter Myome bekannt?

Nein

Ja , bei

In welchem Alter hatten Sie den ersten Geschlechtsverkehr?

Wird bei Ihnen regelmäßig eine urologische Untersuchung (im Rahmen der Krebsvorsorge) durchgeführt? Wenn ja wie häufig?

Nein

Ja , und zwar

Gab es jemals Auffälligkeiten bei der urologischen Untersuchung?

Nein

Ja , und zwar

Ist bei Ihnen jemals eine **Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes und/ oder der Nieren/ Harnblase etc.** durchgeführt worden?

Nein

Ja

Seit wie vielen Jahren und wie häufig sind solche Untersuchungen durchgeführt worden?

Seit.....Jahren, und zwar innerhalb der letzten 5 Jahre

Häufiger als alle 6 Monate

Alle 6 Monate

Alle 12 Monate

Alle 18 Monate

Alle 24 Monate

Seltener

Gab es bei diesen Untersuchungen jemals Auffälligkeiten?

Nein

Ja

Mussten jemals Maßnahmen ergriffen werden?

Nein

Ja

Sind bei Ihnen angeborene Nierenfehlbildungen oder Fehlbildungen der ableitenden Harnwege bekannt (z.B. Fehlen einer Niere, Hufeisenniere, doppelter Harnleiter etc)?

Anhang

Nein
Ja , und zwar:
Fehlen einer Niere
Hufeisenniere
Doppelter Harnleiter
Andere:

Ist bei Ihnen eine Muskelschwäche/ Muskelerkrankung bekannt?

Nein
Ja , und zwar

Ist bei Ihnen ein angeborener Herzfehler bekannt?

Nein
Ja , und zwar
Vorhofseptumdefekt
Klappenfehler
Kammerscheidewanddefekt
Aortenisthmusstenose
Fallot-Tetralogie
Andere

Sind bei Ihnen Hörschäden oder Veränderungen am Ohr bekannt?

Nein
Ja , und zwar

Sind bei Ihnen Skelettfehlbildungen bekannt?

Nein
Ja , und zwar
Blockwirbelbildung
Skoliose
Hüftdysplasie
Fehlbildungen eines oder mehrerer Finger
Andere

Ist in Ihrer Familie (Mutter, Schwester, Tochter, Oma, Tante etc)
Brustkrebs festgestellt worden?

Nein
Ja und zwar im (Monat/ Jahr), bei

Anhang

Sind bei Ihnen sonstige Erkrankungen bekannt außer den oben genannten?

z.B. Zuckerkrankheit/ Diabetes, hoher Blutdruck, Erkrankungen von Herz, Lunge, Schilddrüse etc.

Wenn ja welche und seit wann?

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Leiden oder litt Sie an einer der folgenden Erkrankungen?

Krebserkrankungen?

Nein

Ja , und zwar

Autoimmunerkrankungen

Nein

Ja , und zwar

Chronisch infektiöse Erkrankungen

Nein

Ja , und zwar

Geschlechtskrankheiten?

Nein

Ja , und zwar

Hormonerkrankungen/ Stoffwechselerkrankungen

Nein

Ja , und zwar

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja welche und seit wann?

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Sind Sie gegen folgende Erkrankungen geimpft worden?

Masern

Anhang

Ja nein unbekannt

Mumps

Ja nein unbekannt

Röteln

Ja nein unbekannt

Tetanus (Wundstarrkrampf)

Ja nein unbekannt

Diphtherie

Ja nein unbekannt

Windpocken (Varizellen)

Ja nein unbekannt

Keuchhusten (Pertussis)

Ja nein unbekannt

Tuberkulose

Ja nein unbekannt

Hatten Sie eine/ mehrere der folgenden Kinderkrankheiten?

Masern

Ja nein unbekannt

Mumps

Ja nein unbekannt

Röteln

Ja nein unbekannt

Tetanus (Wundstarrkrampf)

Ja nein unbekannt

Diphtherie

Ja nein unbekannt

Windpocken (Varizellen)

Ja nein unbekannt

Keuchhusten (Pertussis)

Ja nein unbekannt

Tuberkulose

Ja nein unbekannt

Haben Sie Allergien?

Nein

Ja , und zwar gegen

Wieviel wiegen Sie jetzt?

Wie groß sind Sie?

Wie hoch war Ihr maximales Gewicht und in welchem Alter?

Anhang

Gehen oder gingen Sie früher leichten sportlichen Tätigkeiten wie Wandern, Radfahren etc. nach?

Nein

Ja , und zwar

Betreiben oder betrieben Sie früher Ausdauersport wie Joggen, Schwimmen etc.?

Nein

Ja , und zwar

Welche der folgenden Nahrungsmittel essen/ trinken Sie einmal in der Woche oder häufiger?

- | | |
|---|--------------------------|
| Pizza | <input type="checkbox"/> |
| Pommes frites und/ oder Hamburger | <input type="checkbox"/> |
| Eiscreme und Milchshakes | <input type="checkbox"/> |
| Kuchen und Kekse | <input type="checkbox"/> |
| Kartoffelchips/ Popcorn etc. | <input type="checkbox"/> |
| Süßigkeiten wie Schokolade, Bonbons etc | <input type="checkbox"/> |
| Weißbrot/ Brötchen | <input type="checkbox"/> |
| Körnerbrot/ -brötchen | <input type="checkbox"/> |
| Rindfleisch | <input type="checkbox"/> |
| Schweinefleisch | <input type="checkbox"/> |
| Geflügel | <input type="checkbox"/> |
| Fisch | <input type="checkbox"/> |
| Tomaten | <input type="checkbox"/> |
| Sonstiges Gemüse | <input type="checkbox"/> |
| Eier | <input type="checkbox"/> |
| Käse | <input type="checkbox"/> |
| Milch | <input type="checkbox"/> |
| Getränke wie Cola, Limonade etc. | <input type="checkbox"/> |
| Diät-Getränke (z.B. Cola light) | <input type="checkbox"/> |
| Fruchtsäfte | <input type="checkbox"/> |

Tranken Sie jemals in Ihrem Leben mehr als 10 Flaschen Bier, 10 Gläser Wein, 10 Schnäpse oder 5 Cocktails an einem Tag?

Nein

Ja

Gab es in Ihrem Leben jemals eine Zeit, in der Sie über ein halbes Jahr jeden Tag alkoholische Getränke zu sich genommen haben?

Nein

Ja

Anhang

Welches alkoholische Getränk bevorzugen Sie?

Wie häufig trinken Sie dieses alkoholische Getränk?

Seit wie vielen Jahren trinken Sie dieses Getränk regelmäßig?

Rauchen Sie zur Zeit, wenn ja wie viel?

Haben Sie früher geraucht, wenn ja wie viel und wie lange?

Wie alt waren Sie als Sie anfangen zu rauchen?

Welchen Beruf üben Sie aus bzw. haben Sie am längsten ausgeübt?

Wie viele Jahre haben Sie diesen Beruf ausgeübt?

Wie viele Stunden pro Woche haben Sie diesen Beruf ausgeübt?

Haben Sie regelmäßig nach Mitternacht gearbeitet (mindestens 4 Nächte im Monat für mindestens 1 Jahr)?

Nein

Ja

Fallen Ihnen Besonderheiten im Bezug auf die Schwangerschaft Ihrer Frau mit Ihrer hier behandelten Tochter ein?

Nein

Ja , und zwar

Fragebogen zur Vererblichkeit

Erkrankungen Ihrer **Mutter?**

Sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Anhang

Sind bei ihr **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Erkrankungen Ihres Vaters?

Sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie eine **Schwester**? Ja nein

Sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Anhang

Sind bei ihr **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie eine **zweite Schwester?** Ja nein

Sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie eine **dritte Schwester?** Ja nein

Sind bei ihr **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein

Anhang

Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Skelettfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Ist bei ihr eine **Muskelschwäche** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Ist bei ihr ein **Herzfehler** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihr **Hörschäden** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Haben Sie einen **Bruder?**

Ja nein

Sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Skelettfehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Ist bei ihm eine **Muskelschwäche** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Hörschäden** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Haben Sie einen **zweiten Bruder?**

Ja nein

Sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, welche?

Anhang

Sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Haben Sie einen **dritten Bruder?** Ja nein

Sind bei ihm **genitale Fehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Nierenfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Skelettfehlbildungen** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm eine **Muskelschwäche** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Ist bei ihm ein **Herzfehler** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind bei ihm **Hörschäden** bekannt? Ja nein
Wenn ja, welche?

Andere Erkrankungen? Ja nein
Wenn ja, welche?

Sind weitere **genitale Fehlbildungen** in Ihrer **Verwandtschaft** bekannt?

Ja nein

Wenn ja, Mütterlicherseits oder väterlicherseits ?

Anhang

Hatte Ihre Mutter **Aborte (Fehlgeburten)?** Ja nein
Wenn ja, wie viele?

Gibt es in Ihrer Familie **Ehen zwischen Verwandten?** Ja nein
Wenn ja, zwischen wem?

**Alle Angaben werden natürlich streng vertraulich behandelt.
Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
LSK	Laparoskopie
mm	Millimeter
MRKH	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
MRT	Magnetresonanztomographie
n.b.	nicht bestimmbar
n.Chr.	nach Christus
o.g.	oben genannt
OP	Operation
s.	siehe
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
UFK	Universitäts-Frauenklinik
V.a.	Verdacht auf
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil
zw.	zwischen

8. Literaturverzeichnis

1. Acien P, Galan F, Manchon I, Ruiz E, Acien M, Alcaraz LA. Hereditary renal adysplasia, pulmonary hypoplasia and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a case report. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;14(5):1-6.
2. ACOG committee opinion. Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis. Committee on Adolescent Health Care. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;79(2):167-70.
3. ACOG Committee Opinion. Vaginal agenesis: Diagnosis, Management and Routine Care. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1605-09.
4. Aittomaki K, Eroila H, Kajanoja P. A population-based study of the incidence of mullerian aplasia in Finland. *Fertil Steril.* 2001;76(3):624-25.
5. Akn S. Experience with neovaginal construction using the full-thickness skin graft in vaginal agenesis. *Ann Plast Surg.* 2004;52(4):391-96.
6. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET Jr, Milliner DS, Bergstrahl EJ, Kramer SA. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(5):412-16.
7. Baldwin J. Formation of an artificial vagina by intestinal transplantation. *Am J Obstet Gynecol.* 1907;56:636-40.
8. Basile C, De Michele V. Renal abnormalities in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Nephrol.* 2001;14(4):316-18.
9. Bellati F, Calcagno M, Pastore M, Maffucci D, Celentano C, Boni T, Panici PB. Vaginal apex necrosis following use of the Frank method of dilation for vaginal agenesis due to Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107(3):254.
10. Beski S, Gorgy A, Venkat G, Craft IL, Edmonds K. Gestational surrogacy: a feasible option for patients with Rokitansky syndrome. *Hum Reprod.* 2000;15(11):2326-28.
11. Biason-Lauber A, De Filippo G, Konrad D et al. WNT4 deficiency – a clinical phenotype distinct from the classic Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a case report. *Hum Reprod.* 2007;22(1):224-29.

12. Borruto K.
Sexualität nach operierter Vaginalaplasie: Untersuchungen an 520 Frauen mit einer Neovagina nach Vecchiotti. *Sexualmedizin*. 1982; 11:476.
13. Brucker S, Zubke W, Wallwiener D, Aydeniz B.
Optimierung der laparoskopisch-assistierten Neovagina-Anlage durch neue Applikationsinstrumente inklusive einem neuen mechanischen Spannapparat. *Geb Fra*. 2004;64(1):70-75.
14. Brucker SY, Oppelt P, Ludwig KS, Wallwiener D, Beckmann MW.
Vaginale und uterine Fehlbildungen – Teil 2 *Geb Fra*. 2005;66(11):R221-R224.
15. Brucker SY, Gegusch M, Zubke W, Rall K, Gauwerky JF, Wallwiener D.
Neovagina creation in vaginal agenesis: development of a new laparoscopic Vecchiotti-based procedure and optimized instruments in a prospective comparative interventional study in 101 patients. *Fertil Steril*. 2008;90:1940-52.
16. Brucker SY, Bungartz J, Rall K. Die 3 A (Asymptomatisch, Amenorrhö, Aplasie) der Vaginalaplasie – kein differentialdiagnostisches Chamäleon. *Geb Fra*. 2009;69(6):568-75.
17. Calcagno M, Pastore M, Bellati F, Plotti F, Maffucci D, Boni T, Panici PB. Early prolapse of a neovagina created with self-dilatation and treated with sacrospinous ligament suspension in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case report. *Fertil Steril*. 2010;93(1):267.
18. Carranza-Lira S, Forbin K, Martinez-Chequer JC.
Rokitansky syndrome and MURCS association – clinical features and basis for diagnosis. *Int J Fertil Womens Med*. 1999;44(5):250-55.
19. Chen PQ.
Management of scoliosis. *J Formos MEd Assoc*. 2003;102(11):751-61
20. Christensen B.
Minimalinvasive Möglichkeiten zur Bildung einer Neovagina. *Zentralbl Gynakol*. 2002;124(6):313-16.
21. D'Alberon A, Santi F.
Formation of a neovagina by coitus. *Obstet Gynecol*. 1972;40(5):763-64.
22. David C, Bar D.
Congenital absence of the vagina. Clinical and psychologic aspects. *Obstet Gynecol*. 1975;46(4):407-09.
23. Davydov SN.
Colpopoiesis from the peritoneum of the uterorectal space. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1969;45(12):55-57.

24. Deutch TD, Abuhamad AZ.
The Role of 3-Dimensional Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Müllerian Duct Anomalies. A review of the Literature. *J Ultrasound Med.* 2008;27(3):413-23.
25. DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.).
Interdisziplinäre S1 – Leitlinie: Weibliche Genitale Fehlbildungen.
AWMF 015/064. Stand August 2010.
26. Dingeldein I, Hürlimann R.
Die primäre Amenorrhö. Das Symptom mit und ohne Störungen der Pubertätsentwicklung. *Gynäkologie.* 2009;6(1):22-25.
27. Drews U.
Taschenatlas der Embryologie. 2. Auflage, Stuttgart. Thieme-Verlag: 2006.
28. Drews U.
Helper Function of the Wolffian Ducts and Role of Androgens in the Development of the Vagina. *Sex Dev.* 2007;1(2):100-10.
29. Drummond JB, Reis FM, Boson WL, Silveira LF, Bicalho MA, De Marco L.
Molecular analysis of the WNT4 gene in 6 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2008;90(3):857-59.
30. Duru UA, Laufer MR.
Discordance in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrome noted in monozygotic twins. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(4):73-75.
31. Edmonds DK.
Congenital malformations of the genital tract and their management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(1):19-40.
32. Edmonds DK.
Congenital abnormalities of the genital tract: Management or Mismanagement? *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(2):101-03.
33. Egarter C, Schurz B, Fitz R, Grunberger W.
Hormonelle Situation bei Patientinnen mit Mayer-Rokitansky-Küster Syndrom. *Geb Fra.* 1988;48(4):235-39.
34. Evans T, Poland M, Boving R.
Vaginal malformations. *Am J Obstet.* 1981;141(8):910-20
35. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Ciappina N, Fontana E, Borruto F.
Laparoscopic findings and pelvic anatomy in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1111-15.
36. Fisher K, Esham RH, Thorneycroft I.
Scoliosis associated with typical Mayer -Rokitansky - Kuster - Hauser syndrome. *South Med J.* 2000;93(2):243-46.

37. Folch M, Pigem I, Konje JC.
Mullerian agenesis: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(10):644-49.
38. Fotopoulou C, Sehouli J, Gehrman N, Schoenborn I, Lichtenegger W.
Functional and anatomic results of amnion vaginaoplasty in young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94(1),317-23.
39. Frank RT.
The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol.* 1938;135:1053-55.
40. Friedberg V.
Die Bildung einer künstlichen Scheide mittels Peritoneum. *Geb Fra.* 1974;34:719-23.
41. Gargollo PC, Cannon GM, Diamond DA, Thomas P, Burke V, Laufer MR.
Should Progressive Perineal Dilatation be Considered First Line Therapy for Vaginal Agenesis? *J Urol.* 2009;182(4Suppl):1882-89.
42. Gauwerky JF, Wallwiener D, Bastert G.
An endoscopically assisted technique for construction of a neovagina. *Arch Gynecol Obstet.* 1992;252(2):59-63.
43. Goldwyn RM.
History of attempts to form a vagina. *Plast Rekonstr Surg.* 1977;59(3):319-29.
44. González E, Gutiérrez E, Morales E, Hernández E, Andres A, Bello I, Díaz-González R, Leiva O, Praga M.
Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int.* 2005;68(1):263-70.
45. Govindarajan MJ.
Magnetic resonance imaging diagnosis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J Hum Repr Sci.* 2008;1(2):83-85.
46. Griffin JE, Edwards C, Madden JD, Harrod MJ, Wilson JD.
Congenital absence of the vagina: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-syndrome. *Ann Intern Med.* 1976;85(2):224-36.
47. Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L, Pellerin I.
The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome (congenital absence of uterus and vagina) – phenotypic manifestations and genetic approaches. *J Negat Results Biomed.* 2006;27(5):1.
48. Haag P, Hanhart N, Müller M et al.
Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis.
3. Auflage. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste: 2007/2008.

49. Halder A, Pati S.
Complete vulvar fusion in an adult woman mimicking vaginal agenesis. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(4):361-62.
50. Hauser GA, Schreiner WE.
Das Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom. *Schweiz Med Wschr.* 1961;91:381-84.
51. Heidenreich W, Pfeiffer A, Kumbnani HK, Scholz W, Zeuner W.
Discordant monozygotic twins with Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. *Geb Fra.* 1977;37(3):221-23.
52. Heidenreich W.
Genitale und extragenitale Fehlbildungen beim Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom. *Dtsch Med Wschr.* 1988;113:1092-96.
53. Heinz M.
Is reconstruction of the vaginal atresia by surgery always justified? Medical and psychological aspects. *Akush Ginekol (Sofia).* 2004;43(4):17-19.
54. Heller-Boersma JG, Schmidt UH, Edmonds DK.
Psychological distress in women with uterovaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-Syndrome, MRKH) *Psychosomatics.* 2009;50(3):277-81.
55. Hermann H, Therruhn V.
Sexualität und Partnerschaft bei Frauen nach Anlage einer Neovagina bei Vaginalaplasie. *Arch Gynecol Obstet.* 1993;254:1-3.
56. Hickey M, Balen A.
Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update.* 2003;9(5):493-504.
57. Hofstetter G, Concin N, Marth C, Rinne T, Erdel M, Janecke A.
Genetic analyses in a variant of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (MURCS association). *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(13-14):435-39.
58. Hohl MK.
Modernes Management der angeborenen (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom,MRKH) und erworbenen Vaginalaplasie. *Frauenheilkunde aktuell.* 2007;1:4-12.
59. Holt RE, Slade P.
Living with an incomplete vagina and womb: An interpretative phenomenological analysis of the experience of vaginal agenesis. *Psychol Health Med.* 2003;8(1):19-33.

60. Huber K, Hoffmann S, Richter-Appelt H.
Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom: Eine Übersicht über den Stand der internationalen psychosomatischen Forschung. *Z Sex Forsch.* 2009; 22(4):318-39.
61. Ingram JM.
The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(8):867-73.
62. Ismail-Pratt IS, Bikoo M, Liao LM, Conway GS, Creighton SM.
Normalization of the vagina by dilation treatment alone in Complete Androgene Insentivity Syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-syndrome. *Hum Repr.* 2007;22(7):2020–24.
63. Johansen JK, Larsen UR.
Imperforate Hymen. A simple but overlooked diagnosis. *Ugeskr Laeger.* 1998;160(41):5948-49.
64. Kaufmann M, Costa S, Scharl A.
Die Gynäkologie. 2. Auflage. Heidelberg. Springer: 2006.
65. Kimberley N, Hutson JM, Southwell BR, Grover SR.
Well-being and sexual function outcomes in women with vaginal agenesis. *Fertil Steril.* 2011;95(1):238-241.
66. Kitade M, Takeuchi H, Jinushi M, Kikuchi I, Kumakiri J, Kuroda K.
Testicular feminization with persistent wolffian duct and mullerian remnants: similar to Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(6):2034-36
67. Kula S, Saygili A, Tunaoglu FS, Olguntürk R.
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome associated with pulmonary stenosis. *Acta Paediatr.* 2004;93(4):570-2.
68. Küster H.
Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida. *Z Geburtsh Gynäk.* 1910;67:692-71.
69. Laggari V, Diareme S, Christogiorgos S et al.
Anxiety and depression in adolescents with polycystic ovary syndrome and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2009;30(2):83-88.
70. Lalwani S, Wu HH, Reindollar RH, Gray MR.
HOXA10 mutations in congenital absence of uterus and vagina. *Fertil Steril.* 2008;89(2):325-30.
71. Lanowska M, Favero G, Schneider A, Köhler C.
Laparoscopy for differential diagnosis of a pelvic mass in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Fertil Steril.* 2008;91(3),931.e17-931.e18.

72. Laufer MR.
Congenital absence of the vagina: in search of the perfect solution. When, and by what technique, should a vagina be created? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(5):441-44.
73. Ledig S, Schippert C, Strick R, Beckmann MW, Oppelt PG, Wieacker P. Recurrent aberrations identified by array-CGH in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1589-1594.
74. Liao LM, Doyle J, Crouch NS, Creighton SM.
Dilation as treatment for vaginal agenesis and hypoplasia: A pilot exploration of benefits and barriers as perceived by patients. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(2):144-48.
75. Lin WC, Chang CY, Shen YY, Tsai HD.
Use of autologous buccal mucosa for vaginoplasty: a study of eight cases. *Hum Reprod.* 2003;18(3):604-07.
76. Ludwig KS.
The Mayer-Rokitansky-Kuster-Syndrome: An analysis of its morphology and embryology. Part I: morphology. *Gynecol Obstet.* 1998a;262(1-2):1-26.
77. Ludwig KS.
The Mayer-Rokitansky-Kuster-Syndrome: An analysis of its morphology and embryology. Part II: embryology. *Gynecol Obstet.* 1998b;262(1-2):27-42.
78. Martinez-Frias ML.
Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1994;51(2):108-13.
79. Mayer CAJ.
Über Verdopplung des Uterus und ihre Arten, nebst Bemerkungen über Hasenscharte und Wolfsrachen. *J Chir Augenheilk.* 1829;13:525.
80. McIndoe AH, Banister JB.
An operation for the cure of congenital absence of the vagina. *J Obstet Gynaecol.* 1938;45:490-94.
81. Morcel K, Camborieux L et al.
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(13):1-9.
82. Morcel K, Guerrier D, Watrin T, Pellerin I, Levêque J.
The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008;37(6):539-46.

83. Morgan EM, Quint EH.
Assessment of sexual functioning, mental health, and life goals in women with vaginal agenesis. *Arch Sex Behav.* 2006;35(5):607-18
84. Morris E.
The missing vagina monologue and beyond. *J Gay Lesb Psychother.* 2006;10(2):73-88.
85. Novak F.
Die Verwendung von Kolon bei der chirurgischen Behandlung der Vaginalagenesie. *Gynakologe.* 1980;13:122.
86. Omari WA, Hashimi H, Bassam MKA. Inguinal uterus, fallopian tube, and ovary associated with adult Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1119e1-1119e4.
87. Oppelt P, Strissel PL, Kellermann A, Seeber S, Humeny A, Beckmann MW, Strick R.
DNA sequence variations of the entire anti-Müllerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Hum Reprod.* 2004;20(1):149-57.
88. Oppelt P, Brucker S, Ludwig KS, Wallwiener D, Beckmann MW.
Vaginale und uterine Fehlbildungen – Teil 1. *Geb Fra.* 2005;65(10):R201-R220.
89. Oppelt P, Beckmann MW.
Operative Therapien bei Vaginalaplasien. *Geb Fra.* 2006a;66:450-52.
90. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, Brucker S, Hauser GA, Ludwig KS et al. Clinical aspects of MRKH-Syndrome – Recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod.* 2006b;21(3):792-97.
91. Oppelt P, von Have M, Paulsen M, Strissel PL, Strick R, Brucker S, Wallwiener D, Beckmann MW. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertil Steril.* 2007;87(2):335-42.
92. Özkurt H, Cenker MM, Keskiner F, Basak M.
Two cases of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome with situs inversus totalis: coincidence or co-existence? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(4):57-60.
93. Pal R, Manglik A, Sinha N.
A case of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome with absence of the right thumb. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(2):236-40.
94. Parsons JK, Gearhart SL, Gearhart JP.
Vaginal reconstruction utilizing sigmoid colon: Complications and long-term results. *J Pediatr Surg.* 2002;37(4):629-33.

95. Pelzer V, Graf M.
Das gegliederte Steckphantom zur Bildung einer Neovagina nach Vecchiotti. [The segmented phantom insert for the formation of a neovagina according to Vecchiotti]. *Geb Fra*. 1989;49(11):977-80.
96. Petrozza JC, Davis AJ, Reindollar RH.
Congenital absence of the uterus and vagina is not commonly transmitted as a dominant genetic trait: outcomes of surrogate pregnancies. *Fertil Steril*. 1997;67(2):387-89.
97. Philibert P, Biason-Lauber A, Rouzier R, Pienkowski C, Paris F, Konrad D, Schoenle E, Sultan C.
Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and müllerian duct abnormalities: a French collaborative study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2008;93(3):895-900
98. Philibert P, Biason-Lauber A, Gueorguieva I, Stuckens C, Pienkowski C, Lebon-Labich B, Paris F, Sultan C. Molecular analysis of WNT4 gene in four adolescent girls with mullerian duct abnormality and hyperandrogenism (atypical Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome). *Fertil Steril*. 2011;95(8):2683-2686
99. Pittock ST, Babovic-Vuksanovic D, Lteif A.
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Anomaly and Its Associated Malformations. *Am J Med Gen*. 2005;135(3):314-16.
100. Pompili G, Munari A, Franceschelli G, Flor N, Meroni R, Frontino G, Fedele L, Cornalba G.
Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Radiol Med*. 2009;114(5):811-26.
101. Rall K, Brucker S.
Die drei A der Vaginalaplasie – kein differentialdiagnostisches Chamäleon. *Frauenarzt*. 2007;48(10):940-48.
102. Rall K, Wallwiener D, Brucker S. Entwicklung eines Algorithmus zur Diagnose und Therapie der Vaginalaplasie anhand von 120 Fällen. *Geb Fra*. 2008a;68(S01):FV_Gyn_02_13
103. Rall K, Wallwiener M, Rießen I, Zipfel S, Wallwiener D, Brucker S. Optimierung von Aufklärung, Betreuung und Compliance bei Patientinnen mit seltenem gynäkologischem Krankheitsbild – am Beispiel des Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndroms (MRKH-Syndrom). *Geb Fra*. 2008b;68(11):1102-04.
104. Ravel C, Lorenzo D, Dessolle L, Mandelbaum J et al.
Mutational analysis of the WNT gene family in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1604-07.

105. Reichmann DE, Laufer MR.
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: fertility counseling and treatment. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1941-43.
106. Rohde A, Dorn A.
Gynäkologische Psychosomatik und Gynäkopsychiatrie. 1.Auflage, Stuttgart. Schattauer-Verlag: 2007.
107. Rokitansky C.
Über die sogenannten Verdoppelungen des Uterus. *Med Jahrb Öst Staat.* 1838;26:39-46.
108. Sadler TW, Drews U.
Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 11.Auflage, Stuttgart.Thieme-Verlag: 2008.
109. Saleem SN.
MR Imaging Diagnosis of Uterovaginal Anomalies: Current State of the Art. *Radiographics.* 2003;23(5),e13.
110. Shapiro E, Goldfarb DA, Ritchey ML.
The Congenital and Aquired Solitary Kidney. *Rev Urol.* 2003;5(1):2-8
111. Simpson JL.
Genetics of the female reproductive ducts. *Am J Med Genet.* 1999;89(4):224-39.
112. Steinkampf MP, Dharia SP, Dickerson RD.
Monozygotic twins discordant for vaginal agenesis and bilateral tibial longitudinal deficiency. *Fertil Steril.* 2003;80(3):643-45.
113. Stelling JR, Bhagavah B, Gray MR, Reindollar RH.
HOXA 13 Homeodomain mutationanalysis in patients with Müllerian system anomalies. *J Soc Gynecol Invegst.* 1998;5:140A.
114. Strissel PL, Oppelt P, Stiegler E, Beckmann MW, Strick R.
Assessment of pituitary and steroid hormones and members of the TGF-beta superfamily for ovarian function in patients with congenital uterus and vaginal aplasia (MRKH-syndrome). *Horm Metab Res.* 2009;41(5):408-13.
115. Strübbe EH, Lemmens JA, Thijn CJ, Willemsen WN, van Toor BS.
Spinal abnormalities and the atypical form of the Mayer-Rokoitansky-Küster-Hauser-syndrome. *Skeletal Radiol.* 1992;21(7):459-62.
116. Strübbe EH, Cremers CW, Dijkers FG, Willemsen WN.
Hearing loss and the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Am J Otol.* 1994;15(3):431-62.
117. Sultan C, Biason-Lauber A, Philibert P.
Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-Syndrome: Recent clinical and genetic findings. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(1):8-11.

118. Troiano RN, McCarthy SM.
Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues.
Radiology. 2004;233(1):19-34.
119. Vecchietti G.
Neovagina in Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome.
Gynakologe. 1980;13(3):112-15.
120. Wallwiener D, Jonat W, Kreienberg R et al.
Atlas der gynäkologischen Operationen. 7.Auflage, Stuttgart. Thieme-Verlag: 2009.
121. Wottgen M, Brucker S, Renner SP, Strissel PL, Strick R, Kellermann A, Wallwiener D, Beckmann MW, Oppelt P. Higher incidence of linked malformations in siblings of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-syndrome patients. *Hum Reprod*. 2008;23(5):1226-31.
122. Zenteno JC, Carranza-Lira S, Kofman-Alfaro S.
Molecular analysis of the anti-Mullerian-hormone, the anti-Mullerian-hormone receptor, and galactose-1-phosphat-uridyl-transferase genes in patients with the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;269(4):270-73.

9. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in den folgenden Publikationen veröffentlicht, bzw. zur Veröffentlichung eingereicht:

Brucker SY, **Bungartz J**, Rall K.

Die 3 A (Asymptomatisch, Amenorrhö, Aplasie) der Vaginalaplasie – kein differentialdiagnostisches Chamäleon. *Geb Fra.* 2009;69:568-75.

Rall K, **Bungartz J**, Brunini M, Schönfisch B, Wallwiener D, Brucker S. Marked decrease in misdiagnosis of vaginal agenesis due to a campaign and prevention strategy based on the “3 A’s” mnemonic (Asymptomatic Amenorrhoea Agensis) (n=183). *Hum Reprod.* Zur Veröffentlichung eingereicht.

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Diethelm Wallwiener für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas.

Bei Frau Privatdozentin Dr. Birgitt Schönfisch bedanke ich mich für die fundierte Beratung und Betreuung während der statistischen Ausarbeitung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Privatdozentin Dr. Sara Brucker und Frau Dr. Katharina Rall für die großartige, herzliche und bereichernde Betreuung und Zusammenarbeit während der gesamten Entstehungsphase dieser Dissertation.

Weiterhin danke ich ganz herzlich Frau Bettina Herzog für das stets offene Ohr für alle administrativen Fragen und Probleme.

Von Herzen danke ich Herrn Dr. Cihan Catak für die Geduld beim Korrekturlesen dieser Arbeit und seine immerwährende Liebe und Unterstützung.

Frau Claudia Rigotti danke ich für die seelische, moralische und geistige Inspiration, das Interesse an meiner Arbeit und ihre Freundschaft.

Vor allem aber bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich stets in allen Lebenslagen unterstützt und an mich geglaubt haben.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Jessica Bungartz
geboren am 01.09.1983 in München
ledig
deutsch

Ärztliche Tätigkeit

seit 01/2011
Wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für
Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung der
Universität Heidelberg

Studium

08/2002-09/2004
Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilian-Universität in
München
09/2004
Ärztliche Vorprüfung
05/2006-06/2010
Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in
Tübingen
02/2009-01/2010
Praktisches Jahr im Marienhospital in Stuttgart;
Wahlfach Neurologie
11.06.2010
Staatsexamen
02.08.2010
Approbation als Ärztin

Schulbildung

1989-1993
Paul-Gerhardt-Grundschule in Freising
1993-2002
Dom-Gymnasium Freising
05/2002
Allgemeine Hochschulreife