

Gynäkologische Hormonstörungen

- Differentialdiagnostische Aspekte -

WOLF D. KUHLMANN

Laboratory Diagnostics & Cell Science, 56112 Lahnstein

1. Androgenisierungserscheinungen

Erkennung oder Ausschluß androgenproduzierender Prozesse der NNR oder Ovarien; pathogenetische Ursachen bei funktionell bedingter Hyperandrogenämie.

- **PCO-Syndrom**

Keine eigenständige Erkrankung, sondern umfasst alle hyperandrogenämischen Ovarialfunktionsstörungen. Chronisch vermehrte LH-Stimulation der Ovarien bei relativem FSH-Mangel führt zu einer vermehrten ovariellen Androgen-Sekretion (**Testosteron**, gelegentlich auch **Androstendion**) und Anovulation. Der LH/FSH-Quotient, Bestimmung am Zyklusanfang, ist dabei pathologisch erhöht. Vorrangig ist eine **Testosteron** Erhöhung nachweisbar. Eine Vergesellschaftung von PCO mit adrenaler benigner Hyperplasie (**DHEA-S** erhöht) ist häufig. Hinweis: Androstendion als Prähormon des Testosterons zeigt einen antiöstrogenen Effekt mit der Folge der Supprimierung von Gonadotropinen, insbes. von FSH
 - **Adrenal bedingte Hyperandrogenämie**

Meist wird eine Erhöhung von **DHEA-S** gemessen, fakultativ zusätzlich **Androstendion**. Androstendion als Prähormon des Testosterons zeigt einen antiöstrogenen Effekt mit der Folge der Supprimierung von Gonadotropinen, insbes. von FSH (s.o. PCO-Syndrom). Häufigste Form ist die Late-Onset-Form der kongenitalen adrenalen Hyperplasie (AGS), und hierbei ist die Messung von **17-OH-Progesteron** (vor und nach ACTH-Stimulation) der Test der Wahl. Patientinnen mit partiellem 21-Hydroxylasemangel (heterozygoter AGS) zeigen eine überschießende Reaktion auf ACTH; das basale 17-OH-Progesteron kann noch normal sein. Seltener Ursachen sind z.B. ein zentral ausgelöstes Cushing-Syndrom (Cortisol-Tagesprofil, Dexamethason-Kurzzeittest)
 - **Chronische Hyperprolaktinämie**

Kann über eine Erhöhung von **DHEA-S** der NNR indirekt zum Hyperandrogenismus führen. Außerdem führt eine Hyperprolaktinämie zur hyperprolaktinämischen Ovarialinsuffizienz mit Östrogenmangel-Situation
-

<ul style="list-style-type: none"> • Peripher erhöhte Androgenaktivität 	Bei Adipositas kommt es im vermehrt vorhandenen Fettgewebe zu erhöhter extraglandulärer Konversion von Proandrogenen zu hoch wirksamen Androgenen bei gleichzeitigem SHBG Mangel. Cave! Vermehrte Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen (E1) führt zu azyklisch vermehrter Östrogenwirkung an der Hypophyse und dadurch zur vermehrten LH Stimulation der Ovarien (PCO)
<ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüsenfunktionsstörung 	Vermehrte extraglanduläre Umwandlung von Androgen-Vorstufen bei Hyperthyreose oder auch erhöhter Anteil freier Androgene als Folge eines SHBG Mangels
<ul style="list-style-type: none"> • Relative Östrogenmangelsituation (bei Ovarialinsuffizienz) 	Gesamt-Testosteron meist unauffällig; Östrogenmangel führt zur Verminderung von SHBG und somit zum Anstieg von freiem Testosteron
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor 	Androgenproduzierende Tumore

2. Adrenal bedingte Hyperandrogenämie

s. o. Androgenisierungserscheinungen

3. Hirsutismus

s. o. Androgenisierungserscheinungen

Einfluss des Androgenspiegels oder Einfluss erhöhter Androgen-Empfindlichkeit auf Sekundärbehaarung und Talgdrüsen:

- Überwiegt die Entwicklung der Terminalhaarbildung, resultiert eine verstärkte Behaarung vom männlichen Typ.
- Erfolgt eine Transformation in Richtung Talgdrüsenstimulation, resultiert ein verstärkter Ausfall des Terminalhaares im Sinne androgenetischer Alopezie.

Hinweis: Ein Hirsutismus-Screening umfasst die Messung von **Testosteron**, **DHEA-S** und **Androstendion**.

<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathischer Hirsutismus 	Steigerung der Androgen-Rezeptor-Empfindlichkeit und dadurch Erhöhung der 5-Alpha-Reduktase-Aktivität; gleichzeitig Minderung der hepatischen SHBG -Synthese mit einer Erhöhung des freien Testosterons
<ul style="list-style-type: none"> • PCO-Syndrom 	Klinisch insbes. anovulatorische Zyklen; unabhängig von der Ursache (AGS, Hyperprolaktinämie, adrenaler Tumor, ovarieller Tumor) sind die Hormoncharakteristika

	typisch: hohes LH , normales bis niedriges FSH und LH/FSH-Quotient auf den Faktor 2 bis 3 verschoben. Testosteron erhöht, DHEA/DHEA-S mäßig erhöht, SHBG erniedrigt
• Hyperthekosis ovarii (selten)	Normale oder niedrige LH- und FSH-Spiegel, deutlich erhöhtes Testosteron und Androstendion ; DHEA-S unauffällig
• Adrenogenitales Syndrom (AGS)	Häufigste Form ist die Late-Onset-Form der kongenitalen adrenalen Hyperplasie (AGS), und hierbei ist die Messung von 17-OH-Progesteron (vor und nach ACTH-Stimulation) der Test der Wahl. Patientinnen mit einem partiellen 21-Hydroxylasemangel (heterozygotes AGS) zeigen eine überschießende Reaktion auf ACTH; das basale 17-OH-Progesteron kann noch normal sein
• Adrenale Tumoren/adrenale Hyperplasie	Cushing-Syndrom und NNR-Adenom sind wesentlich seltener als heterozygote Formen des AGS. Wichtige differentialdiagnostische Unterscheidungsmerkmale sind Messungen der ACTH- , Androgen- und Cortisol-Spiegel ; Beweis der autonomen Cortisol-Sekretion anhand des Dexamethason-Hemmtests . Ein nur Androgen sezernierender adrener Tumor ist selten, Ein Testosteronwert > 200 ng/dl kann dabei als Leitmarker gelten
• Ovarialtumoren	Androgene können aromatisiert werden, so daß dann neben erhöhten Androgenen auch deutlich erhöhte Östradiol -Werte nachweisbar sind

4. Klimakterium, Menopause

Klimakterium ist die Übergangsphase von der Geschlechtsreife zum Senium (Prämenopause/Menopause/Postmenopause). Hauptursache für den Eintritt der Menopause und der klimakterischen Beschwerden ist das Nachlassen der hormonellen Ovarialfunktion. Meist bereits ab einem Alter von Mitte 40 Jahren wird Progesteron nicht mehr regelmäßig in der 2. Zyklushälfte sezerniert. Auch die Produktion von Inhibin (wird in den Granulosazellen vor der Luteinisierung gebildet) geht prämenopausal deutlich zurück. Inhibin hemmt FSH. Postmenopausal ist Inhibin nicht mehr nachzuweisen. Es entfällt die negative Rückkopplung, also die Hemmung der Gonadotropine durch das Inhibin der Granulosazellen im Ovar sowie durch Östrogene/Östradiol (E2) und Progesteron, deren Konzentration unter die Hemmschwelle für FSH und LH absinkt.

Bei gleichzeitiger Zunahme anovulatorischer Zyklen sind in der Prämenopause während der Lutealphase erniedrigte Progesteron-Spiegel (zwischen 5 und 10 ng/ml) charakteristisch.

Dabei sind häufig FSH und LH noch nicht erhöht.

Mit zunehmender ovarieller Erschöpfung steigen die Gonadotropine an. Deutlich erhöhte FSH Konzentrationen sind zumindest für eine beginnende ovarielle Erschöpfung beweisend (vorzeitig oder im Rahmen des Klimakteriums); z.B. sprechen in der Prämenopause auch schon FSH-Werte, die in der Lutealphase über 10 mE/ml liegen (Messwerte sind methodenabhängig), für eine ovarielle Erschöpfung.

Nach dem Anstieg von FSH dauert es noch ein bis fünf Jahre, bis die Menopause beginnt. Der Anstieg von LH erfolgt später und weniger ausgeprägt als der Anstieg von FSH. Ein normaler LH-Spiegel bei erhöhtem FSH zeigt eine noch erhaltene ovarielle Restfunktion an. Sind noch Follikel verblieben, so sind diese für gonadotrope Stimulation vermindert ansprechbar, da die Zahl der FSH- und LH-Rezeptoren abnimmt. FSH zeigt einen bis zum 30-fachen Anstieg, während das LH nur um das 5-fache der Mittelwerte im Zyklus zunimmt: Verschiebung des LH/FSH-Quotienten, der normalerweise im Zyklus 1 beträgt, auf einen Wert unter 1; ein LH/FSH-Quotient unter 0,7 bei Frauen um das 50. LJ kann bedeuten, daß diese sich in den Wechseljahren befindet.

Ursache für die Entstehung der klimakterischen Beschwerden ist das Absinken des Östrogenspiegels, Östradiol (E2), unter ein bestimmtes vegetatives Erhaltungsniveau.

Bei Substitutionstherapie mit Östrogenen werden die höchsten Östradiol-Spiegel etwa 2 bis 8 Std. nach oraler Applikation gemessen. Bei transdermaler oder transvaginaler Applikation steigen die Spiegel langsamer. Hinweis: nach oraler Appl. wird ein großer Teil des zugeführten Östradiols in Östron und Östradiolkonjugate umgewandelt, die in verschiedenen Assays z.T. miterfasst werden können, dadurch ggf. Vortäuschung von höheren E2-Werten.

5. PCO-Syndrom

s. o. Androgenisierungserscheinungen

6. Sterilität

Häufigste Ursache sind Ovarialfunktionsstörungen, in der Mehrzahl mit regelmäßigem Zyklus. Im Vordergrund steht somit die Diagnostik der zyklischen Ovarialfunktion.

• Follikelwachstum	Sonographie, Follikulometrie
• Cervixkontrolle	Cervixfaktor („score“), Postcoitaltest (PCT)
• Follikelreifung	Östradiol -Bestimmung; werden in der Lutealphase erniedrigte E2-Werte gemessen, dann weisen diese auf einen Lutealphasendefekt. Der E2-Wert ist insbesondere bei ovulationsauslösender Therapie ein wichtiger Indikator für die Feststellung einer Follikelreifungsstörung oder einer Überstimulation

• Ovulationszeitpunkt	LH-Peak 24 Std. vor der Ovulation (LH -Bestimmung)
• Vorzeitige Luteinisierung	Trotz normalem Follikelwachstum kann bei schlechtem Cervixfaktor eine präovulatorische Progesteron und Östradiol Bestimmung sinnvoll sein, um subtilere Störungen der Follikelreifung und Ovulation (z.B. vorzeitige Luteinisierung) zu erkennen
• Lutealfunktion	Überprüfung der normalen Lutealfunktion durch (meist mehrfache) mittluteale Kontrollbestimmung von Progesteron und Östradiol ; Lutealphasendefekt durch unterwertige Progesteronsekretion. Bei Progesteronspiegeln zwischen 3,5 und 15 ng/ml (Meßwerte sind methodenabhängig) ist zwar davon auszugehen, daß es sich um einen ovulatorischen Zyklus handelt, es besteht aber der Hinweis auf einen Lutealphasendefekt
• Ovulationsstörung	Störung der Follikelreifung in der Follikelreifungsphase führt häufig konsekutiv zu einem Lutealphasendefekt. Ein unausgewogenes Progesteron-Östradiol -Verhältnis mit unterwertiger Progesteron-Sekretion (P/E-2 Quotient) kann demnach auch Ausdruck einer Ovulationsstörung sein
• Andere Ursachen	Systematischer Ausschluß von Hyperprolaktinämie (Prolaktin), Hyperandrogenämie (Testosteron , DHEA-S), Schilddrüsendysfunktion (TSH)

7. Zyklusstörungen, Ovarialfunktionsstörungen bei regelmäßigem Zyklus

Lutealphasendefekt: meist Folge einer gestörten Follikelreifung, mit zunehmendem Schweregrad kann ein anovulatorischer Zyklus resultieren. Bei erhaltenem Zyklus ist die Aufzeichnung der BTK hilfreich. Bei normaler zyklischer Ovarialfunktion beträgt die mittluteale (5 bis 7 Tage nach Ovulation) Konzentration von **Progesteron** ca. 10 ng/ml (Messwerte sind methodenabhängig); Progesteron/Östradiol-Verhältnis ca. 120:1; bei subtilen Störungen der zyklischen Ovarialfunktion: serielle Messungen von **E2**, **LH** und **Progesteron**.

8. Zyklusstörungen, ausgeprägte Ovarialinsuffizienz (unregelmäßiger oder kein Zyklus)

Systematischer Ausschluss der häufigsten Ursachen, dabei vorrangig der Ausschluss von

- a) *Hyperprolaktinämie*,
- b) *Hyperandrogenämie*,
- c) *Schilddrüsendysfunktion*.

<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrhoe, primäre Ovarialinsuffizienz 	<p>Vorrangige Abklärung einer primären Ovarialinsuffizienz von einer Störung des hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Regelkreises, d.h. Differentialdiagnostik von <i>primär ovarieller Amenorrhoe</i> (signifikante Erhöhung von FSH) und <i>zentral bedingter Amenorrhoe</i> (niedrig normale Gonadotropin-Werte, es handelt sich dabei häufig um konstitutionelle Entwicklungsverzögerungen, Pubertas tarda)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrhoe, sekundär Ovarialinsuffizienz 	<p>Meist als Folge einer Störung des hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Regelkreises (Dysfunktion), z.B. bei psychogener Konfliktsituation, anorektischer Reaktion, Leistungssport, mit häufig normogonadotropen FSH-Werten und hypogonadotropem LH-Niveau bei fehlender Pulsatilität der LH-Sekretion (Schweregrad ggf. durch GnRH-Test einschätzen); Zyklusstörung manchmal endokrinologisch peripher nicht erfassbar (rein hypothalamisch)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Oligomenorrhoe 	<p>Tempo-Anomalien, Zyklus länger als 34 Tage; meist Störung der Follikelreifung mit folgender Anovulation, häufig Androgenisierung (Abklärung s.o.) mit polyzystischen Ovarveränderungen (PCO) nachweisbar; Bestimmung des LH/FSH-Quotienten, Testosteron, DHEA-S (auch andere Androgene, ggf. auch ACTH-Test); Ausschluss Schilddrüsendysfunktion und Hyperprolaktinämie</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Polymenorrhoe 	<p>Tempoanomalien, zu häufige Blutungsintervalle, Zyklus kürzer als 24 Tage, sog. dysfunktionelle Blutungen; tritt häufig zusammen mit Hyper- oder Hypomenorrhoe auf, gehäuft als Folge einer prämenopausalen Ovarialfunktionsstörung. Ursache oft eine chronische Anovulation mit Follikelpersistenz, daher Ausschluß einer kimakterischen Ovarialinsuffizienz durch Messung von FSH und Östradiol, in der 2. Zyklushälfte in Kombination mit Progesteron; ggf. auch Ausschluss einer Schilddrüsendysfunktion und einer Hyperprolaktinämie</p>

9. Hormonprofile zur Abklärung von Verdachtsdiagnosen

<ul style="list-style-type: none"> • Androgenisierung (<i>Akne, Hirsutismus, Alopezie</i>) 	<p>Testosteron, DHEA-S, Androstendion, SHBG, TSH</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrhoe, Oligomenorrhoe 	<p>FSH, LH, Östradiol, Prolaktin, TSH, Testosteron, Androstendion, DHEA-S (zum Ausschluss einer Schwangerschaft: β-HCG)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Enzymdefekte der NNR (<i>Late-Onset-AGS, AGS, 21-</i> 	<p>17-OH-Progesteron, DHEA-S, Cortisol (basal und 60 Min. nach Synacthen-Stimulation), Testosteron,</p>

<i>Hydroxylasemangel u.a.)</i>	Androstendion
• Galaktorrhoe	<u>Blutentnahme:</u> 7-8 Tage vor erwarteter Menstruation; Prolaktin, Östradiol, Progesteron, TSH
• Klimakterium, Postmenopause	FSH, LH, Östradiol
• PCO-Syndrom	<u>Blutentnahme:</u> Zyklusbeginn, Tag 3-5; FSH, LH, Östradiol, DHEA-S, Testosteron, Androstendion, 17-OH-Progesteron
• Ovarielle Sterilität, Funktionsstörungen	<u>Blutentnahme:</u> Zyklusbeginn, Tag 3-5; FSH, LH, Östradiol, Prolaktin, Testosteron, Androstendion, DHEA-S, TSH

Hinweis: Diese Information ersetzt nicht das Gespräch mit Ihrem Arzt.