

# Gynäkologische Hormonstörungen

## - Differentialdiagnostischer Leitfaden -

WOLF D. KUHLMANN

Radioonkologie, Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie DKFZ Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg

---

### 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 vermehrter ovarieller Androgen-Sekretion (**Testosteron**, gelegentlich auch **Androstendion**) und Anovulation. Der LH/FSH-Quotient, Bestimmung am Zyklusanfang, ist dabei pathologisch erhöht und erreicht Werte über 2 (>2). 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 (heterozygotes 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-Kurzzeitest).
  - **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"> <li>• <b>Peripher erhöhte Androgenaktivität:</b></li> </ul>	Bei Adipositas kommt es im vermehrt vorhandenen Fettgewebe zu erhöhter extraglandulären Konversion von Proandrogenen zu hoch wirksamen Androgenen bei gleichzeitigem <b>SHBG</b> 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"> <li>• <b>Schilddrüsenfunktionsstörung:</b></li> </ul>	Vermehrte extraglanduläre Umwandlung von Androgen-Vorstufen bei Hyperthyreose oder auch erhöhter Anteil freier Androgene als Folge eines <b>SHBG</b> Mangels.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Relative Östrogenmangelsituation (bei Ovarialinsuffizienz):</b></li> </ul>	Gesamt-Testosteron meist unauffällig; Östrogenmangel führt zur Verminderung von <b>SHBG</b> und somit zum Anstieg von freiem <b>Testosteron</b> .
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tumor:</b></li> </ul>	Androgenproduzierende Tumore

## 2. Adrenal bedingte Hyperandrogenämie

s. oben, Androgenisierungserscheinungen.

## 3. Hirsutismus

s. oben, Androgenisierungserscheinungen.

Einfluß des Androgenspiegels (oder 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 der androgenetischen Alopezie.

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

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

	2 bis 3 verschoben. <b>Testosteron</b> erhöht, <b>DHEA/DHEA-S</b> mäßig erhöht, <b>SHBG</b> erniedrigt.
• <b>Hyperthekosis ovarii (selten):</b>	Normale oder niedrige LH- und FSH-Spiegel, deutlich erhöhtes <b>Testosteron</b> und <b>Androstendion</b> ; DHEA-S unauffällig.
• <b>Adrenogenitales Syndrom (AGS):</b>	Häufigste Form ist die Late-Onset-Form der kongenitalen adrenalen Hyperplasie (AGS), und hierbei ist die Messung von <b>17-OH-Progesteron</b> (vor und nach <b>ACTH-Stimulation</b> ) der Test der Wahl. Patientinnen mit einem partiellem 21-Hydroxylasemangel (heterozygotes AGS) zeigen eine überschießende Reaktion auf ACTH; das basale 17-OH-Progesteron kann noch normal sein.
• <b>Adrenale Tumoren/adrenale Hyperplasie:</b>	Cushing-Syndrom und NNR-Adenom sind wesentlich seltener als heterozygote Formen des AGS. Wichtige differentialdiagnostische Unterscheidungsmerkmale sind Messungen der <b>ACTH-</b> , <b>Androgen-</b> und <b>Cortisol-Spiegel</b> ; Beweis der autonomen Cortisol-Sekretion anhand des <b>Dexamethason-Hemmtests</b> . Ein nur Androgen sezernierender adrener Tumor ist selten, Ein <b>Testosteronwert</b> > 200 ng/dl kann dabei als Leitmarker gelten.
• <b>Ovarialtumoren:</b>	Androgene können aromatisiert werden, so daß dann neben erhöhten <b>Androgenen</b> auch deutlich erhöhte <b>Östradiol</b> -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 (das in den Granulosazellen vor der Luteinisierung gebildet wird) 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. FSH Konzentrationen über 20 mE/ml 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, 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 bedeutet, 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, dadurch ggf. Vortäuschung von höheren E2-Werten.

## 5. PCO-Syndrom

s. oben, Androgenisierungserscheinungen

## 6. Sterilität

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

---

• <b>Follikelwachstum:</b>	Sonographie, Follikulometrie.
• <b>Cervixkontrolle:</b>	Cervixfaktor („score“), Postcoitaltest (PCT).
• <b>Follikelreifung:</b>	<b>Östradiol</b> -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.
• <b>Ovulationszeitpunkt:</b>	LH-Peak 24 Std. vor der Ovulation ( <b>LH</b> -Bestimmung).
• <b>Vorzeitige Luteinisierung:</b>	Trotz normalem Follikelwachstum kann bei schlechtem Cervixfaktor eine präovulatorische <b>Progesteron</b> und <b>Östradiol</b> Bestimmung sinnvoll sein, um subtilere Störungen der Follikelreifung und

---

	Ovulation (z.B. vorzeitige Luteinisierung) zu erkennen.
• <b>Lutealfunktion:</b>	Überprüfung der normalen Lutealfunktion durch (meist mehrfache) mittluteale Kontrollbestimmung von <b>Progesteron</b> und <b>Östradiol</b> ; Lutealphasendefekt durch unterwertige Progesteronsekretion. Bei Progesteronspiegeln zwischen 3,5 und 15 ng/ml ist zwar davon auszugehen, daß es sich um einen ovulatorischen Zyklus handelt, es besteht aber der Hinweis auf einen Lutealphasendefekt.
• <b>Ovulationsstörung:</b>	Störung der Follikelreifung in der Follikelreifungsphase führt häufig konsekutiv zu einem Lutealphasendefekt. Ein unausgewogenes <b>Progesteron-Östradiol-Verhältnis</b> mit unterwertiger Progesteron-Sekretion ( <b>P/E-2 Quotient</b> ) kann demnach auch Ausdruck einer Ovulationsstörung sein.
• <b>Andere Ursachen:</b>	Systematischer Ausschluß von Hyperprolaktinämie ( <b>Prolaktin</b> ), Hyperandrogenämie ( <b>Testosteron, DHEA-S</b> ), Schilddrüsendysfunktion ( <b>TSH</b> ).

## 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; 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.*

• <b>Amenorrhoe, primäre Ovarialinsuffizienz:</b>	Vorrangige Abklärung einer primären Ovarialinsuffizienz von einer Störung des hypothalamisch-hypophysären-ovariellen Regelkreises, d.h. Differentialdiagnostik von <i>primär ovarieller Amenorrhoe</i> (signifikante Erhöhung von <b>FSH</b> ) und <i>zentral bedingter Amenorrhoe</i> (niedrig normale Gonadotropin-Werte, es handelt sich dabei häufig um konstitutionelle Entwicklungsverzögerungen, Pubertas tarda).
• <b>Amenorrhoe, sekundäre</b>	Meist als Folge einer Störung des hypothalamisch-

<b>Ovarialinsuffizienz:</b>	hypophysär-ovariellen Regelkreises (Dysfunktion), z.B. bei psychogener Konfliktsituation, anorektischer Reaktion, Leistungssport, mit häufig normogonadotropen <b>FSH</b> -Werten und hypogonadotropem <b>LH</b> -Niveau bei fehlender Pulsatilität der LH-Sekretion (Schweregrad ggf. durch GnRH-Test einschätzen); Zyklusstörung manchmal endokrinologisch peripher nicht erfaßbar (rein hypothalamisch).
• <b>Oligomenorrhoe:</b>	Tempo-Anomalien, Zyklus länger als 34 Tage; meist Störung der Follikelreifung mit folgender Anovulation, häufig <b>Androgenisierung</b> (Abklärung s.o.) mit polyzystischen Ovarveränderungen (PCO) nachweisbar; Bestimmung des <b>LH/FSH</b> -Quotienten, <b>Testosteron</b> , <b>DHEA-S</b> (auch andere Androgene, ggf. auch ACTH-Test); Ausschluß <b>Schilddrüsendysfunktion</b> und <b>Hyperprolaktinämie</b> .
• <b>Polymenorrhoe:</b>	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 klimakterischen Ovarialinsuffizienz durch Messung von <b>FSH</b> und <b>Östradiol</b> , in der 2. Zyklushälfte in Kombination mit <b>Progesteron</b> ; ggf. auch Ausschluß einer Schilddrüsendysfunktion und einer Hyperprolaktinämie.

## 9. Hormonprofile zur Abklärung von Verdachtsdiagnosen

• <b>Androgenisierung</b> ( <i>Akne, Hirsutismus, Alopezie</i> ):	Testosteron, DHEA-S, Androstendion, SHBG, TSH
• <b>Amenorrhoe, Oligomenorrhoe:</b>	FSH, LH, Östradiol, Prolaktin, TSH, Testosteron, Androstendion, DHEA-S (zum Ausschluß einer Schwangerschaft: $\beta$ -HCG)
• <b>Enzymdefekte der NNR</b> ( <i>Late-Onset-AGS, AGS, 21-Hydroxylasemangel u.a.</i> ):	17-OH-Progesteron, DHEA-S, Cortisol (basal und 60 Min. nach Synacthen-Stimulation), Testosteron, Androstendion
• <b>Galaktorrhoe:</b>	<u>Blutentnahme:</u> 7-8 Tage vor erwarteter Menstruation; Prolaktin, Östradiol, Progesteron, TSH
• <b>Klimakterium, Postmenopause:</b>	FSH, LH, Östradiol
• <b>PCO-Syndrom:</b>	<u>Blutentnahme:</u> Zyklusbeginn, Tag 3-5; FSH, LH, Östradiol, DHEA-S, Testosteron, Androstendion, 17-OH-Progesteron
• <b>Ovarielle Sterilität,</b>	<u>Blutentnahme:</u> Zyklusbeginn, Tag 3-5;

---

**Funktionsstörungen:**

FSH, LH, Östradiol, Prolaktin, Testosteron, Androstendion, DHEA-S, TSH

---