

Fortbildung des Fachbereichs Mutter – Kind

Das Antimüller-Hormon zeigt die Menopause fünf Jahre im Voraus an

Neue Erkenntnisse und Parameter machen die Hormonbestimmung in der gynäkologischen Endokrinologie zu einer Herausforderung. Das Universitätsspital Zürich widmete dem Thema Hormonanalytik kürzlich eine Fortbildungsveranstaltung.

Hormonanalysen spielen in der gynäkologischen Endokrinologie eine wichtige Rolle. Die richtige Interpretation der Werte ist jedoch nicht einfach. Die Konzentrationen der Geschlechtshormone schwanken zum Teil stark mit dem Zyklus, der Tageszeit und dem Alter. Auch fehlen klare Grenzwerte. «Dass es je nach Labortechnik auch noch verschiedene Resultate von der gleichen Blutprobe gibt, erschwert die Interpretation noch zusätzlich», erklärte **Prof. Dr. med. Bruno Imthurn**, Direktor der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie am USZ in seiner Begrüssungsansprache. In der Fortbildungsveranstaltung «Fallstricke der Hormonanalytik in der Praxis» des Fachbereichs «Mutter und Kind» wiesen gynäkologische Endokrinologen im Universitätsspital Zürich auf einige Probleme in der Hormonanalytik hin.

Wann eine Östradiolbestimmung Sinn macht

Anhand verschiedener Szenarien zeigte **PD Dr. med. Dorothea Wunder**, Chefarztin der Klinik für Endokrinologie, Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätsspital in Lausanne auf, wann eine Östradiolbestimmung indiziert ist. So macht es im Rahmen einer Basishormonanalyse Sinn, bei einer Patientin mit Amenorrhoe das Östradiol (E_2) zu bestimmen. «Damit die FSH-, LH- und Testosteron-Resultate richtig interpretiert werden können, darf der Patientin aber das Blut nicht peri-ovulatorisch abgenommen werden», betonte Dr. Wunder.

Eine E_2 -Messung ist nicht angezeigt, um abzuklären, ob die Frau bei einer Amenorrhoe genügend endogene Östrogene produziert. Dazu braucht es immer einen Gestagen-Test oder die Messung der Endometrium-Dicke. Unter einer Hormonersatztherapie (HRT) ist eine E_2 -Messung dann indiziert, wenn die klinische Symptomatik nicht mit der Dosierung (transdermale HRT) vereinbar ist. «Denn die Dosierung der HRT richtet sich immer nach der Klinik und nicht nach den Laborresultaten», unterstrich Dr. Wunder.

ABB. 1	Normalwerte Östradiol
▶ Reproduktives Alter:	<ul style="list-style-type: none"> • Frühzyklisch: < 200 pmol/L • Mittzyklisch: > 1000 pmol/L
▶ Menopause:	< 100 pmol/L

Bei Patientinnen mit einem regelmässigen Zyklus wird eine E_2 -Bestimmung lediglich im Rahmen einer Sterilitätsabklärung beider Partner durchgeführt. Unter ovarieller Stimulation sollte gemäss Dr. Wunder unbedingt ein Monitoring mit US und E_2 -Bestimmung durchgeführt werden, insbesondere vor der Ovulationsauslösung. Monitoring und die Östradiolspiegel-Messung sind grundsätzlich bei einer konservativen Sterilitätstherapie mit Gonadotropinen wichtig, besonders peri-ovulatorisch sowie bei Frauen mit einem PCO-Syndrom oder multifollikulären Ovarien. Zur Vorsicht mahnte Dr. Wunder, wenn die Stimulation mit einem Aromatasehemmer durchgeführt wird, da diese zu einem erniedrigten E_2 -Spiegel führen. Bei der künstlichen IVF- oder ICSI-Befruchtung ist es ausserdem wichtig, den Stimulationsstart vor einem Long-Protokoll zu machen und den Ovulationsverlauf zu überwachen. In diesen Fällen besteht die Gefahr für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom.

Wann welche Androgene bestimmt werden

Androgene haben einen ausgeprägten zirkadianen Rhythmus, weshalb der Zeitpunkt der Blutabnahme wichtig ist. «Die Konzentration von Androstendion beispielsweise ist in den frühen Morgenstunden um 30% höher als abends und sollte wie das 17α -Hydroxyprogesteron am Morgen bestimmt werden», erklärte **Dr. med. Katharina Schiessl**, Oberärztin der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie am USZ. Für eine exakte Bewertung muss Androstendion - so wie Testosteron und 17α -Hydroxyprogesteron - frühzyklisch gemessen werden. Keine Tageszeit- und Zyklus-schwankungen haben das DHEAS (im Gegensatz zum DHEA) und das SHBG. Die Synthese und Sekretion von SHBG ist aber östrogen-, SD-Hormon und insulinabhängig.

Für die Testosteronmessung wird nur das frei im Blut zirkulierende Hormon bestimmt. «Nur in dieser Form ist das Hormon wirksam», so Dr. Schiessl. Da es aber lediglich 1% bis 2% des Gesamttestosterons ausmacht, wird es am einfachsten nach der Vermeulen-Formel berechnet (Gesamttestosteron-Konzentration dividiert durch die SHBG-Konzentration multipliziert mit 100).

Bei einer insuffizienten Lutealphase das Endokrinium optimieren

Das Corpus Luteum ist für die Einnistung des Embryos ins Endometrium essentiell. «Eine gestörte Lutealphase gilt daher als möglicher Sterilitätsfaktor», sagte **Prof. Dr. med. Jürgen Weiss**, Leiter des Kinderwunschzentrums am Kantonsspital Luzern. Weil in Studien nicht belegt werden konnte, dass eine Behandlung während der Lutealphase eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate im nicht stimulierten Zyklus etwas bringt, diskutieren derzeit Fachleute, ob es eine Lutealphasenabklärung überhaupt noch braucht. Eine solche hat nach Meinung von Prof. Weiss aber bei gesunden, gebär-

fähigen Frauen, die nicht schwanger werden, trotzdem noch gelegentlich eine Berechtigung.

Die Suffizienz der Lutealphase wird klinisch mit einer Progesteron- und Östradiolbestimmung sieben Tage nach der Ovulation untersucht. Eine intakte Lutealphase liegt vor, wenn die E₂/Pg-Ratio mindestens 10:1 und der PG-Wert mehr als 6.5 ng/ml betragen (ideal wären mehr als 10 ng/ml).

Bei einer LPS geht es gemäss Prof. Weiss darum, das gesamte Endokrinium und die Follikelphase zu optimieren. Wegen der Nebenwirkungen ist die vaginale Progesteronapplikation einer oralen Verabreichung zu bevorzugen. «Zwischen vaginalem Gel und Tabletten gibt es jedoch keine Unterschiede bei der Wirksamkeit», so Prof. Weiss. Fällt der Schwangerschaftstest positiv aus, kann der LPS wieder gestoppt werden. Bei Frauen mit Endokrinopathien, wie PCOS und Endometriose, sowie bei Frauen über 40 Jahre kann der LPS bis zur achten Schwangerschaftswoche weiter geführt werden.

Makro-Prolaktin führt zu falschen Messwerten

Das Prolaktin (PL) fördert in der Schwangerschaft das Wachstum der Brustdrüse und während der Stillzeit die Laktation. «Doch damit sind die Funktionen noch nicht erschöpft, insgesamt hat das Hormon mehr als 300 Wirkungen», führte **PD Dr. med. Brigitte Leeners**, Oberärztin an der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie am USZ, aus.

Ein erhöhter PL-Spiegel kann verschiedene medizinische Probleme verursachen. So verbirgt sich etwa hinter Zyklusstörungen (Oligo-Amenorrhoe, Anovulationen und Lutealinsuffizienz), Androgenisierung (Hirsutismus, Akne und Hyperandrogenämie) und Störungen der Schilddrüsenfunktion mitunter eine Hyperprolaktinämie. Zuviel PL geht auch öfters mit einem PCO-Syndrom, PMS, einer Endometriose und einem Östrogenmangel einher.

Die Ursachen für eine Hyperprolaktinämie sind vielfältig, reichen von Stress und intensiver sportlicher Aktivität bis hin zu Hypophysenstörungen, einer Hypothyreose und Prolaktinomen. «Bei Patientinnen mit Verdacht auf einen zu hohen PL-Spiegel ist eine Ursachenabklärung daher wichtig», so Dr. Leeners. Dabei ist zu beachten, dass eine Hyperprolaktinämie auch durch Makro-PL verursacht werden kann.

Beim Makro-PL handelt es sich um einen PL-Immunglobulin-Komplex. In dieser molekularen Form ist PL biologisch kaum wirksam, kann aber im Labor zu falsch hohen Messwerten führen. Wie Dr. Leeners betonte, ist es daher bei unklarer Klinik wichtig, eine Labor-Diagnostik mit einer Polyethylenglycol-Präzipitation machen zu lassen. Dieses Verfahren eliminiert die Makro-PL-Moleküle durch Ausfällung. Sind nach der Ausfällung mehr als 60% des PL nachweisbar, so liegt keine Makroprolaktinämie vor, weniger als 40% des primären Spiegels deuten jedoch auf eine Makroprolaktinämie.

Bei klinischem Verdacht auf sehr hohe Werte kann die diagnostische Sicherheit ausserdem durch Verdünnung der Proben im Labor erhöht werden.

AMH ist ein Parameter für die ovarielle Funktionsfähigkeit

Das Antimüller Hormon (AMH) spielt nicht nur eine wichtige Rolle bei der Ausbildung der inneren Geschlechtsorgane in der Embryogenese, sondern sorgt während der Geschlechtsreife für die

ABB. 2 Laboranalytik/Präanalytik

1. Frühzyklisch

Bestimmung von Androstendion, Testosteron und 17 α -Hydroxaprogesteron in früher Follikelphase

2. Morgens

- Androstendion hat zirkadianen Rhythmus: in frühen Morgenstunden ca. 30% höher als abends. Keine Bindung an SHBG
- 17 α -Hydroxaprogesteron hat ausgeprägte zirkadiane Rhythmik

3. DHEAS

relativ tageszeit- und zyklusunabhängig (im Gegensatz zu DHEA)

4. SHBG

ohne relevante Tagesschwankungen, Synthese und Sekretion aber u.a. östrogen-, SD-Hormon- und insulinabhängig

kontinuierliche Samen- und Follikelreifung. «Zudem ist das AMH ein wichtiger Parameter für die Funktionsfähigkeit der Eierstöcke und die ovarielle Reserve bei der Frau», erklärte **Prof. Dr. med. Christian De Geyter**, Chefarzt der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitätsklinik in Basel.

Die AMH-Konzentration erreicht bei der Frau zwischen 19 und 25 Jahren einen Höhepunkt und fällt danach langsam und stetig bis zum Alter von etwa 51 Jahren auf null ab. «Fällt die Konzentration unter die Nachweisbarkeitsgrenze von 0.2 ng/ml, muss davon ausgegangen werden, dass die Menopause etwa fünf Jahre später stattfinden wird», so Prof. De Geyter. Er warnte aber davor, anhand der AMH-Konzentration Patientinnen in der Perimenopause gegenüber eine definitive Aussage über ihre Fertilität zu machen. «Auch wenn das AMH nicht mehr nachweisbar ist, heisst das nicht, dass die Frau nicht mehr schwanger werden kann», betonte er. «Diese Patientinnen müssen, wenn sie nicht schwanger werden wollen, bis zur Menopause weiterhin verhüten.»

Noch nicht zufriedenstellend sind die AMH-Messmethoden in den Labors. «Es gibt noch zu wenig standardisierte Verfahren, um wirklich verlässliche Werte zu erhalten», erklärte Prof. De Geyter. Je nach Situation sind bis zu 20% der Resultate falsch und diese Ungenauigkeiten können im Rahmen einer ovariellen Stimulationsbehandlung die Prognose der Anzahl vorhandener Eizellen zunichte machen. Zur Verbesserung der Genauigkeit wird das AMH am besten am dritten oder vierten Tag des Menstruationszyklus bestimmt. Für genaue Werte sind auch eine korrekte Lagerung der Proben und eine rasche Bestimmung der Spiegel wichtig.

▼ **Claudia Benetti**

Quelle: Fallstricke der Hormonanalytik in der Praxis: Fortbildungsveranstaltung des Fachbereichs Mutter – Kind, 30. Mai 2013, Universitätsspital Zürich