

Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion

U. Noss

A. Arztberger



Zentrum für Reproduktionsmedizin
Dr. W. Bollmann / Dr. T. Brückner/ Dr. U. Noss
München

Primärdiagnostik der
gestörten Ovarialfunktion

Gynäkologie

Ovarialfunktions-
diagnostik

Endokrinologie-
Reproduktions-
medizin



Ovarialfunktions-
diagnostik

Standardisierung

Basisdiagnostik in der Grundversorgung



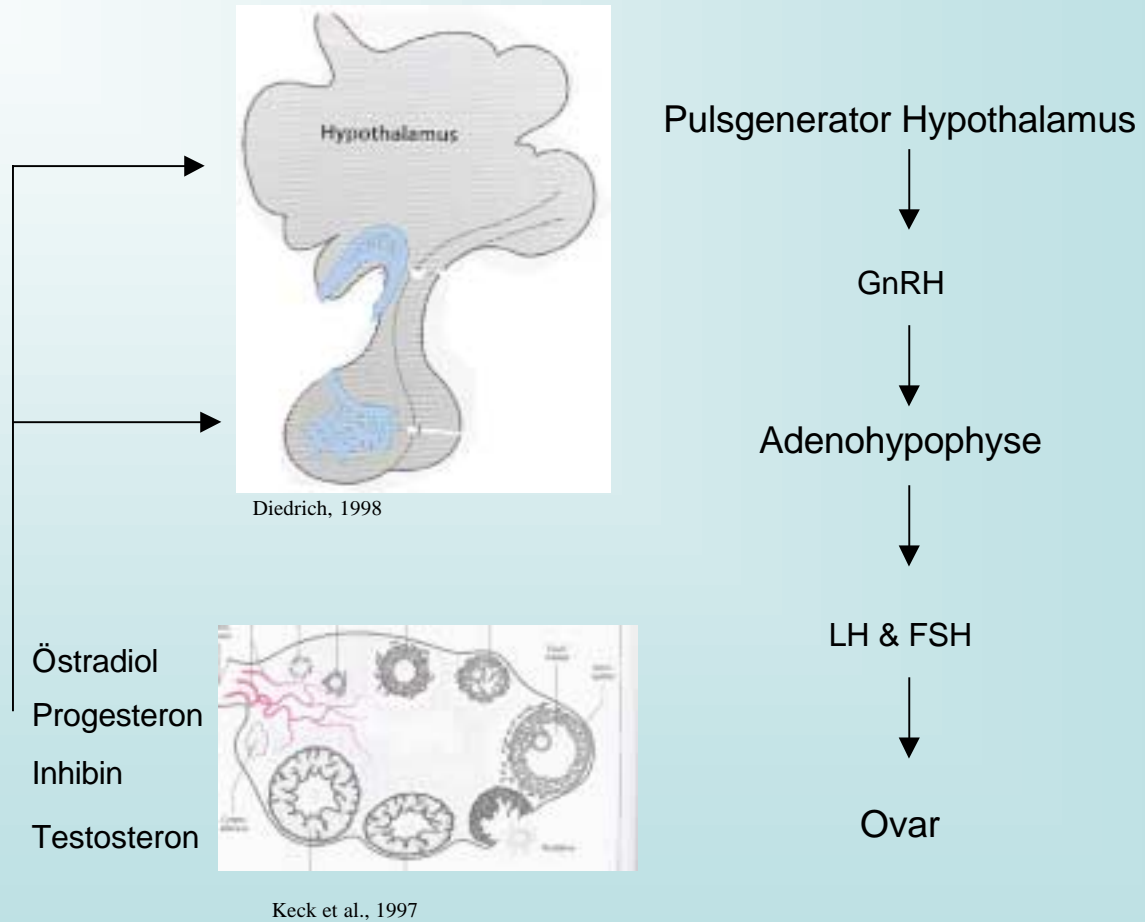
Themen

- Physiologie der Ovarialfunktion
- Diagnostik des ovariellen Zyklus
- Die Corpus Luteum Insuffizienz
- Diagnostik des Polyzystischen Ovarsyndroms (PCO)
- Die hyperprolaktinämische Ovarialstörung
- Schilddrüsenfunktionsstörung und Ovarialfunktion
- Formen der Amenorrhoe



Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion

Die zyklische Ovarialfunktion



Diagnostik des ovariellen Zyklus

1. Anamnese des Zyklus
2. Zyklusmonitoring durch die Patientin
3. Endokrin-sonographisches Zyklusmonitoring



1. Anamnese des Zyklus

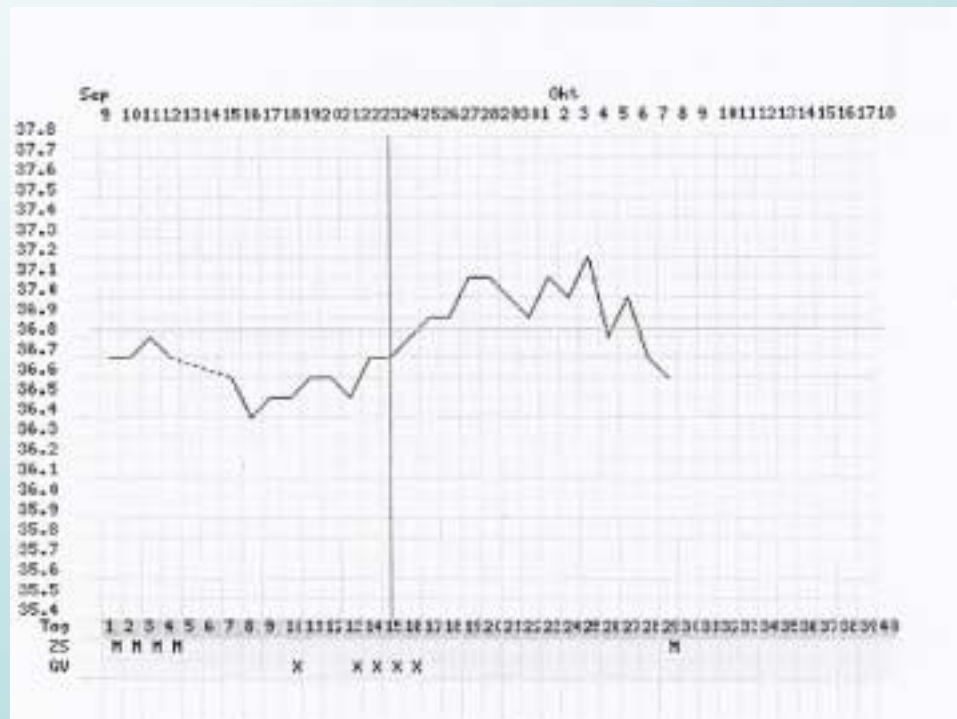
- Zyklen > 35 Tage (Oligomenorrhoe)
- Zyklen unter 25 Tage (Polymenorrhoe)
- Kein Zyklus > 6 Monate (Amenorrhoe)
- Zyklen mit prämenstruellen Schmierblutungen
- Zyklen mit prämenstruellem Syndrom

- Androgenisierungs-Symptomatik
- Deutliche Abweichungen vom Normalgewicht (Über/Untergewicht)
- Galaktorrhoe



2. Zyklusmonitoring durch die Patientin

Basaltemperaturkurve



WHO-Definition:

- Findet ein Eisprung statt, dann erfolgt ein Temperaturanstieg innerhalb von 48 Stunden oder weniger.
- Die Temperaturen von drei aufeinander folgenden Tagen sollten um mindestens $0,2^{\circ}\text{C}$ höher liegen, als in den vorangehenden sechs Tagen



2. Zyklusmonitoring durch die Patientin

LH-Test (Urin) - Ovulationstest



Ovu-LH-Test

Clearplan

Ovuquick

etc.

(ca. 3 €pro Stück)



3. Endokrin-sonographisches Zyklusmonitoring

Bei Erstvorstellung der Patientin:

Analyse von:

LH

Testosteron (Testo)

FSH

DHEAS

Östradiol (E2)

TSH

Progesteron(Prog)

T3, T4

Prolaktin (Prol)

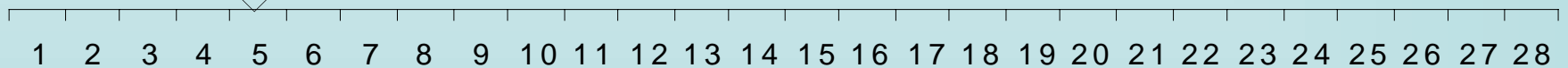


Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion

Zyklusmonitoring

Basis-Hormonstatus

LH	3,2	<12mIU/ml
FSH	5,0	<14mIU/ml
E2	53,4	pg/ml
Prog	0,4	ng/ml
Prol	7,2	<25 ng/ml
Testo	0,5	<0,9 ng/ml
DHEAS	2,2	<3,6 ug/ml
TSH	0,9	0,3-4,0 uIU/ml
T3	1,0	0,8-2,0 ng/ml
T4	8,0	4,0-12,4 ug/dl



↑
Sonographie

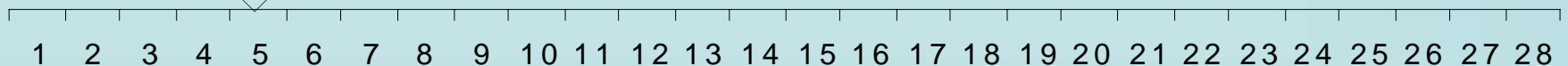


Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion

Zyklusmonitoring

Basis-Hormonstatus

LH	3,2	<12mIU/ml
FSH	5,0	<14mIU/ml
E2	53,4	pg/ml
Prog	0,4	ng/ml
Prol	7,2	<25 ng/ml
Testo	0,5	<0,9 ng/ml
DHEAS	2,2	<3,6 ug/ml
TSH	0,9	0,3-4,0 uIU/ml
T3	1,0	0,8-2,0 ng/ml
T4	8,0	4,0-12,4 ug/dl



↑
Sonographi
e



4. Vaginales Ultraschallmonitoring



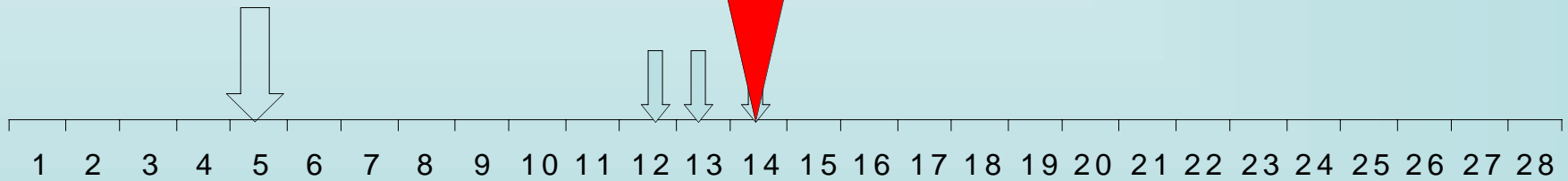
Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion

Zyklusmonitoring

Basis-Hormonstatus		
LH	3,2	<12mIU/ml
FSH	5,0	<14mIU/ml
E2	53,4	pg/ml
Prog	0,4	ng/ml
Prol	7,2	<25 ng/ml
Testo	0,5	<0,9 ng/ml
DHEAS	2,2	<3,6 ug/ml
TSH	0,9	0,3-4,0 uIU/ml
T3	1,0	0,8-2,0 ng/ml
T4	8,0	4,0-12,4 ug/dl

LH urinär			
A	3,6	6,4	18
M	4,5	8,9	45

Ovulation



↑
Sonographie

↑
Sonographie



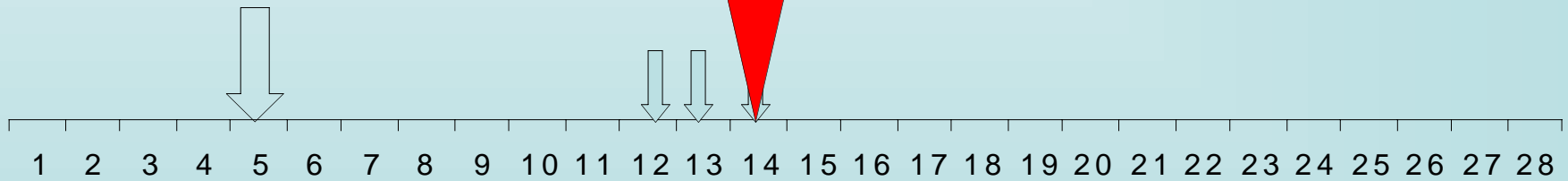
Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion

Zyklusmonitoring

Basis-Hormonstatus		
LH	3,2	<12mIU/ml
FSH	5,0	<14mIU/ml
E2	53,4	pg/ml
Prog	0,4	ng/ml
Prol	7,2	<25 ng/ml
Testo	0,5	<0,9 ng/ml
DHEAS	2,2	<3,6 ug/ml
TSH	0,9	0,3-4,0 uIU/ml
T3	1,0	0,8-2,0 ng/ml
T4	8,0	4,0-12,4 ug/dl

LH urinär			
A	3,6	6,4	18
M	4,5	8,9	45

Ovulation



↑
Sonographie

↑
Sonographi
e



4. Vaginales Ultraschallmonitoring



Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion

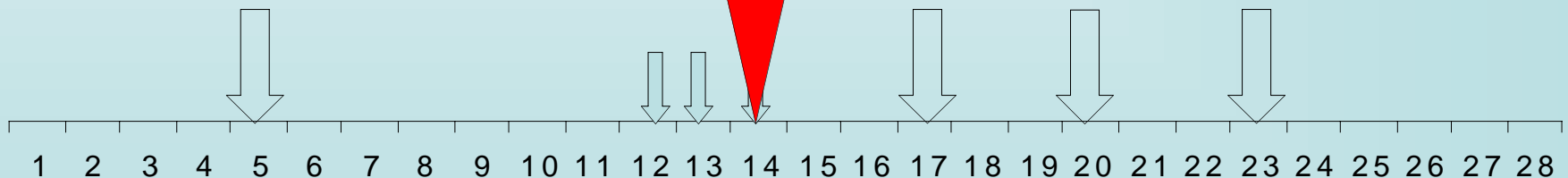
Zyklusmonitoring

Basis-Hormonstatus		
LH	3,2	<12mIU/ml
FSH	5,0	<14mIU/ml
E2	53,4	pg/ml
Prog	0,4	ng/ml
Prol	7,2	<25 ng/ml
Testo	0,5	<0,9 ng/ml
DHEAS	2,2	<3,6 ug/ml
TSH	0,9	0,3-4,0 uIU/ml
T3	1,0	0,8-2,0 ng/ml
T4	8,0	4,0-12,4 ug/dl

Ovulation

LH urinär			
A	3,6	6,4	18
M	4,5	8,9	45

Progesteron (ng/ml)					
D+3		D+6		D+9	
4,3	>3,0	11,2	>10	12,3	>10



↑
Sonographie

↑
Sonographie



Kosten Zyklusmonitoring (EBM)

Kompletter Hormonstatus	56,00 €
Vaginaler Ultraschall (3x)	84,33 €
Urinmessungen (6x)	33,60 €
Progesteronbestimmungen (3x)	13,80 €
gesamt	188,00 €



Fallbeispiel 1

31 j. Pat. 2 J. KW

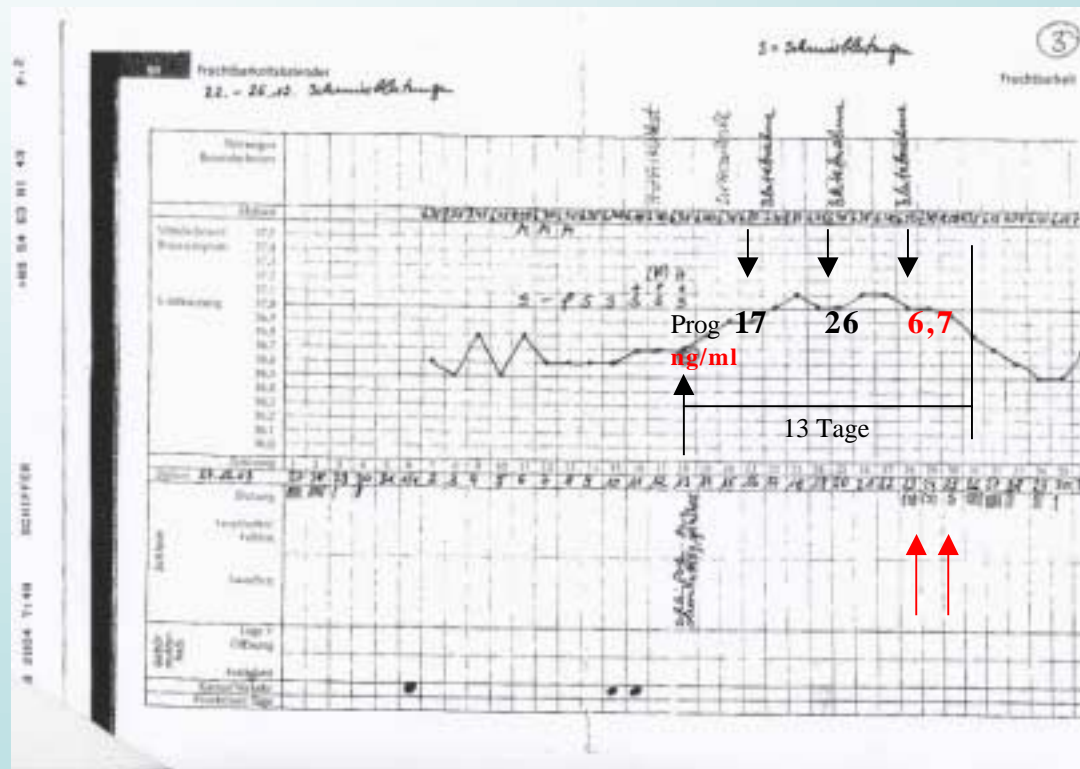
28 - 31 tägige Zyklen

4 Tage Vorschmierblutungen

Basis-Hormonstatus unauffällig



Basaltemperaturkurve



Corpus luteum Insuffizienz

Definition: Verkürzung der Hyperthermen Phase < 11 Tage

und/oder

Progesteron < 10 ng/ml



Corpus luteum Insuffizienz

Ursache: Störung des hypothalamischen Pulsgenerators



Erniedrigte LH-Sekretion in der Follikelphase



Erniedrigtes LH des Ovulations-Peak



Corpus luteum Insuffizienz

Störfaktoren:

Stress

Psychogene Belastung

Ess-Störungen

Endokrine Störungen

Hyperandrogenämie

Hyperprolaktinämie

Schilddrüsenfunktionsstörungen



Fallbeispiel 2

25j Pat 1J KW

Erstvorstellung: 19.9.2003

Zyklus: Oligo/Amenorrhoe (50-210 Tage)

Adipositas: mittelgradig- 178cm/90 KG BMI 28,4

Keine Hirsutismus-Symptomatik



Fallbeispiel 2 (V.a. PCO)

Basis-Hormonstatus		
LH	11,4	<12mIU/ml
FSH	5,9	<14mIU/ml
E2	30,0	pg/ml
Prog	0,7	ng/ml
Prol	10,9	<25 ng/ml
Testo	1,0	<0,9 ng/ml
DHEAS	2,1	<3,6 ug/ml
TSH	1,5	0,3-4,0 uIU/ml
T3	1,3	0,8-2,0 ng/ml
T4	8,1	4,0-12,4 ug/dl



Fallbeispiel 2 (V.a. PCO)

Vaginale Sonographie



Stroma

Antralfollikel



Fallbeispiel 2 (V.a. PCO)

Laparoskopischer Situs



Dr. Pfützenreuther 1/04



Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCO)

Anamnestisch:

- Oligo-Amenorrhoe
- Hirsutismus
- Akne
- Übergewicht
- Infertilität

Diagnosesicherung PCO:

- Hormonanalyse
- Vaginale Sonographie



Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCO)

Hormonprofil:

LH	häufig >10 mIE/ml
FSH	variabel, häufig < 10 mIE/ml
LH/FSH Quotient	>2 häufig nur >1
DHEAS	variabel
Prolaktin	bisweilen erhöht
Testosteron	$>0,7$ häufig $> 1,0$



Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCO)

Vaginale Sonographie:

- Antralfollikel kleiner 10 mm: Anzahl >10
- Periphere („subkapsuläre“) Anordnung
- Zentrale Stromaverdichtung > 25 % des Ovarvolumens



Vaginales Ultraschallmonitoring (PCO)



Pathophysiologie PCO

Erhöhte ovarielle Androgensekretion

- Chronisch erhöhte LH Spiegel
- Verstärkte LH-Sekretion durch häufig latent oder chronisch erhöhte Insulinspiegel
- Verstärkte Bildung von Thekazell-Androgenen unter erhöhtem LH-Einfluss
- Verstärkte Wirkung von LH auf Androgenbildung unter Insulineinfluss
- Genetisch bedingte insulinabhängige Enzymaktivierung zur Androgenbildung in der Thekazelle



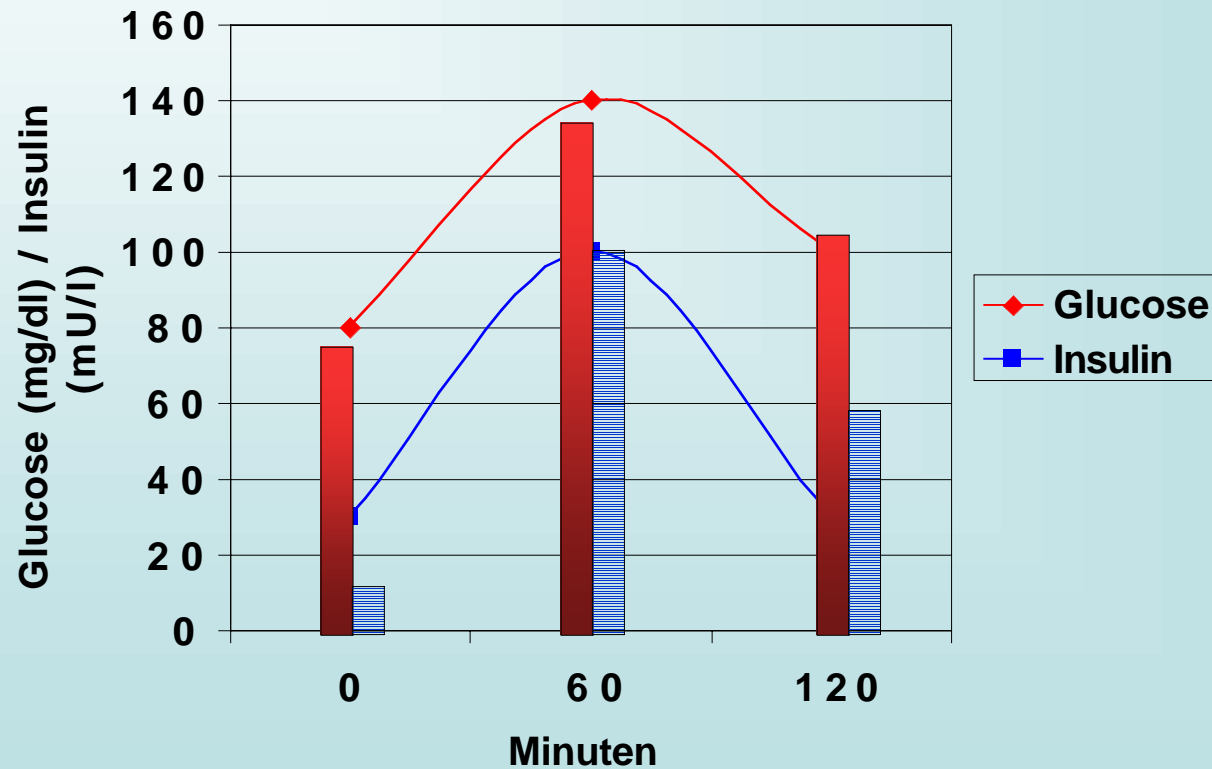
Spez. Diagnostik bei V.a. PCO

- Oraler Glucosetoleranztest bei allen Patientinnen mit PCO-Verdacht
- Parallele Bestimmung des Insulins
- Optional: Bestimmung des Nüchterninsulins bzw. des C-Peptids



Insulinresistenz Fallbeispiel 2 (V.a. PCO)

Orale Glucosebelastung: 75g



Therapieempfehlung bei PCO (bei Übergewicht mit und ohne Insulinresistenz)

Reduzierung aller hyperinsulinogenen Faktoren durch:

- Gewichtsreduktion
- Körperliche Aktivität
- Fett-reduzierte Nahrung



Medikamentöse Therapieempfehlung bei PCO mit Insulinresistenz

Metformin (orales Antidiabetikum)

„Insulinsensitizer“ erhöht die zelluläre Insulinwirkung

- Senkt den Insulinspiegel
- Hemmt die hepatische Glucoseausschüttung
- Steigert SHBG (SHBG bindet freie Androgene)
- Erleichtert die gewünschte Gewichtsabnahme



Benefit dieses Behandlungskonzeptes

- Kann zur Normalisierung der Ovarialfunktion führen
- Fördert die Fertilität
- Mildert das Hirsutismusproblem
- Erleichtert die u.U. nötige hormonelle Stimulation
- Dient zur Prophylaxe des Diabetes Typ II



Fallbeispiel 3

- 32j Pat 1J KW Erstvorstellung: 26.1.2004
- Diagnose: sek. Post-pill Amenorrhoe seit 1/2003
- Z.n 2x Clomiphen-Stimulation (gestagennegativ!)
- Clomiphen ohne Eintritt von Ovulation/Menstruation
- Keine Hormonanalysen durch die behandelnde Frauenärztin
- Endokrinologische Analyse (**Internist i. München**) 17.12.2003:

LH 0,1mIU/ml

FSH 1,9mIU/ml

Prol 96 ng/ml

E2 23 pg/ml

Prog 0,5 ng/ml

Testo 0,36 ng/ml

DHEAS 381 ug/dl

TSH 1,6 mIE/ml



Fallbeispiel 3

Therapievorschlag des Kollegen:

„eine Lutealinsuffizienz als Ursache der Amenorrhoe ist bekannt, eine hypophysäre Ursache konnte jetzt auch ausgeschlossen werden, sodass eine hypothalamische Ursache vermutet werden muss. Jetzt wäre eine Therapie mit Naloxon oder eine Stimulationstherapie mit HCG/HMG möglich....“

Ganz offensichtlich war das erhöhte Prolaktin übersehen worden!



Fallbeispiel 3

Bei der Erstvorstellung der Patientin bei uns (26.1.04)

Basishormonstatus:

LH	0,0 mIU/ml	FSH	2,5 mIU/ml
Test.	0,2 ng/ml	DHEAS	2,7ug/ml
E2	3,5 pg/ml	Prog	1,3 ng/ml
TSH	1,7 uIU/ml	T3	0,9 ng/ml
Prol	89,0 ng/ml	T4	7,2 ug/dl

Diagnose: Hyperprolaktinämie

Therapie: MRT

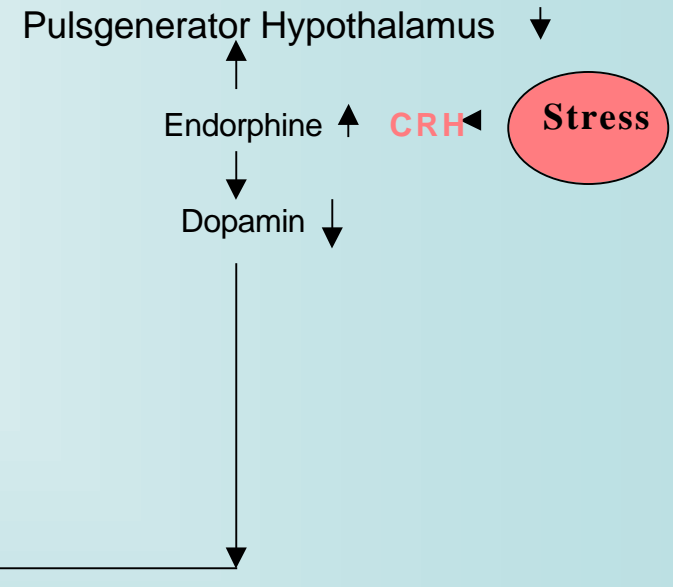
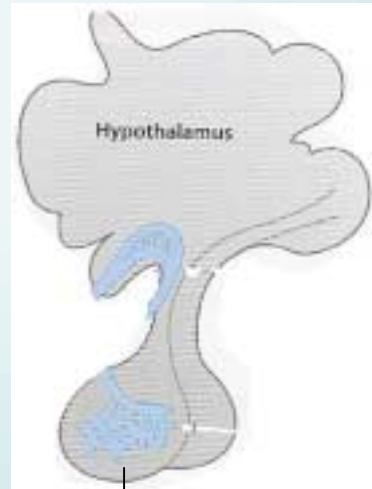




Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion

Prolaktin-Dysregulation

- Supraselläre Tumore (Kraniopharyngeom etc.)
- Hypothyreose (TRH↑)
- Prolaktinom
- Schlaf
- Proteinreiche Ernährung, Bier
- Medikamente
- Östrogene



Fallbeispiel 5

- 40j Pat 1J KW Erstvorstellung: 30.4.2003
- Diag: sek. Amenorrhoe/Oligomenorrhoe seit 2/2002
- LP: vor 35 Tagen
- 3 Monate nach Beginn d. sek. Amenorrhoe Untersuchung durch Frauenärztin: kein path. Befund, keine Hormonanalyse

•Basis-Hormonstatus bei uns am 30.4.2003

•LH	7,8 mIU/ml	Test.	0,6 ng/ml
•FSH	8,0 mIU/ml	TSH	6,0 uIU/ml
•E2	129,3 pg/ml	T3	0,9 ng/ml
•Prog	0,1 ng/ml	T4	6,5 ug/dl
•Prol	22,5 ng/ml		



Fallbeispiel 5

- Diagnose: **Hypothyreose**
- Keine subjektiven Symptome der Unterfunktion
- Therapie mit Euthyrox 50 ab 6/2003
- 28-32 tägige Zyklen ab 7/2003
- Hormonkontrolle 24.11.2003 :

•TSH	2,4 uIU/ml	LH	38,8 mIU/ml
•Prol	12,7 ng/ml	FSH	17,9 mIU/ml
•E2	276,9 pg/ml	Prog	0,7 ng/ml

Diagnose: Unauffälliges prä-ovulatorisches Hormonbild



Schilddrüsenstörungen

Hypothyreose:

Diagnose: TSH > 4mIE/ml
T3 T4 im Normbereich (latente Hypothyreose)
T3 T4 erniedrigt (manifeste Hypothyreose)

Ursache: Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)
Jodmangelernährung („Kropf“)

Ursache der Zyklusstörungen:

1. TRH-Anstieg stimuliert Prolaktin
Hemmung des Pulsgenerators
2. T 3 Mangel setzt FSH-Wirkung
an Granulosazellen herab
3. SHBG erniedrigt: Konversion von
Androgenen zu Östrogenen erniedrigt



Schilddrüsenstörungen

Hyperthyreose:

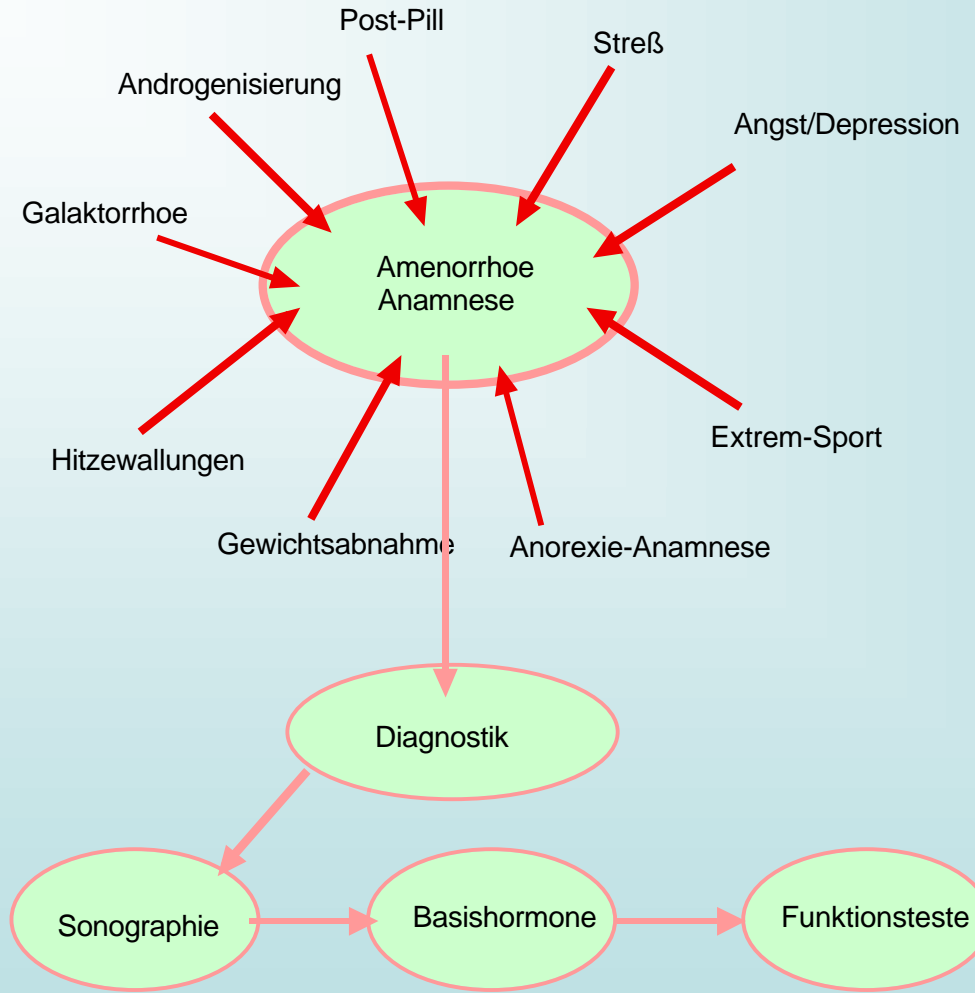
Diagnose: TSH $< 0,1$ mIE/ml
T3 T4 im Normbereich (latente)
T3 T4 erhöht (manifeste)

Ursache: Autoimmunthyreoiditis (M.- Basedow)
Autonome Adenome

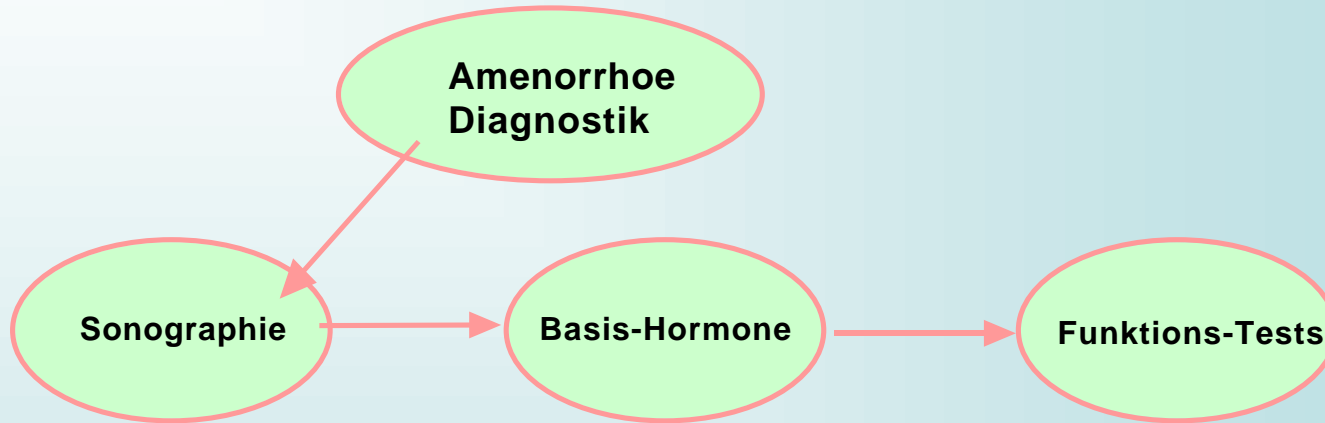
Ursache der Zyklusstörungen: Die Interferenz von T3 am
Östradiol-Rezeptor vermindert
Östrogenwirkung
SHBG erhöht: Konversion von
Androgenen zu Östrogenen ist
erhöht



Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion



Primärdiagnostik der
gestörten Ovarialfunktion



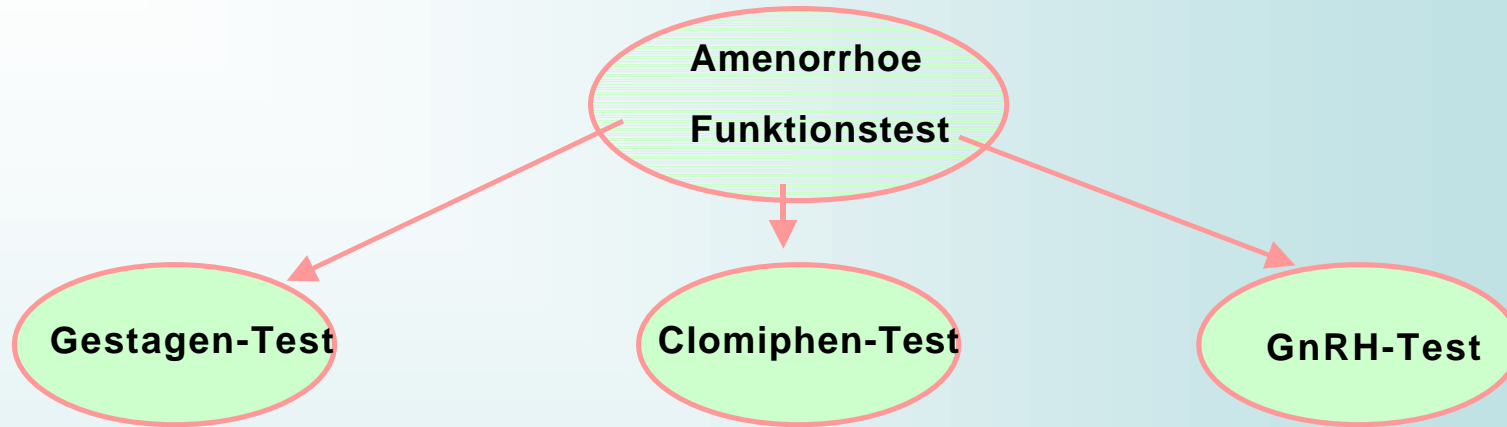
Endometrium: Dicke, Östrogenisierung
Ovar: Antralfollikel? PCO?

LH & FSH ▼▲ (?)
Östradiol < 5 pg (?)
Prog > 0,8 ng (?)
HCG (?)
Testo, DHEAS (?)
TSH < 0,3 > 4,0 (?)

Gestagentest
Clomiphen-Test
GnRH-Test



Primärdiagnostik der
gestörten Ovarialfunktion



Östrogenisierung des Endometriums

- Sinnlos bei sonogr. atroph. Endom.
- Sinnlos bei E2 < 5 pg/ml

10 Tage 10mg Medroxyprogesteronacetat (Clinofem)

Positiv: Blutung

Antiöstrogener Effekt auf die Hypophyse

- Sinnlos bei negativem Gestagen-Test
- Sinnlos bei E2 < 5 pg/ml & Endom. ▼

5 Tage 10mg Clomiphen (Clomhexal)

Positiv: Blutung nach <2 Wochen
Ovulationsnachweis: sonogr/ endokr.

Stimulierbarkeit der Hypophyse

- Sinnlos bei positivem Gestagen-Test
- Sinnlos bei positivem Clomiphen-Test

100 ug LHRH (LHRH-Ferring) iv. 0' & 30'

1. Adulte Reaktion: LH > FSH
2. Präpuberale Reaktion; FSH > LH
3. Keine Reaktion



Resümee

- Die Primärdiagnostik der gestörten Ovarialfunktion ist standardisiert und suffizient möglich
- Die wesentlichen Diagnoseschritte sind:
 1. Anamnese
 2. Sonographie
 3. Basisendokrinologie
 4. Zyklusmonitoring
- Die Relation zwischen Nutzen & Kosten der Primärdiagnostik ist günstig



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!