

Redaktion

K. Friese, Oberaudorf
G. Gille, Lüneburg
K. Schaudig, Hamburg
A. Schwenkhagen, Hamburg



CrossMark



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

Frauengesundheit in der Praxis

CME Zertifizierte Fortbildung

Sabine Segerer · Barbara Sonntag · Kai Gutensohn · Christoph Keck
amedes, Hamburg, Deutschland

Hormonanalytik – was der Frauenarzt wissen muss

Zusammenfassung

Die Hormonanalytik stellt einen zentralen Bestandteil der Diagnostik in der frauenärztlichen Praxis dar. Sie ist sowohl für das Zyklusmonitoring als auch für die Differentialdiagnostik von Zyklusstörungen unabdingbar. Die Beurteilung der ovariellen Funktion ist ohne gezielte Labordiagnostik nicht möglich. Der vorliegende Beitrag stellt die Grundlagen der Hormonanalytik für die tägliche Arbeit in der frauenärztlichen Praxis dar.

Schlüsselwörter

Östrogene · Fertilität · Follikelphase im Menstruationszyklus · Lutealphase im Menstruationszyklus · Gonadotropine

Die Labordiagnostik ist ein fester Bestandteil des Behandlungsprozesses und der Ergebnisqualität

Die Entscheidung, welche Analyte Teil der Untersuchung sein sollen, ist das Fundament jeglichen weiteren Procedere

Störfaktoren werden in körpereigene und körperfremde unterteilt

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags sind Sie in der Lage:

- ein Zyklusmonitoring zu planen.
- Zyklusstörungen endokrinologisch abzuklären.
- die Fertilitätsreserve Ihrer Patientin einzuschätzen.
- die Bedeutung der einzelnen Hormonparameter in der gynäkologischen Diagnostik zu beurteilen.

Hintergrund

Die Laboranalytik stellt neben der Anamnese, klinischer Untersuchung, technischen und bildgebenden Verfahren einen essenziellen Bestandteil im Rahmen der **klinischen Diagnosestrategie** und -findung dar. Sie dient neben der Diagnosestellung der Differenzialdiagnose, der Risikostrategie, der Therapieentscheidung und dem Therapiemonitoring sowie der Beurteilung der Patientin bei der Verlaufskontrolle. Somit ist die Labordiagnostik ein fester Bestandteil des Behandlungsprozesses und der Ergebnisqualität.

Wesentlich für das Erreichen eines optimalen Ergebnisses sind die sinnvolle Auswahl geeigneter Parameter und die Berücksichtigung der **Präanalytik** in den klinischen Einrichtungen. Dabei beschreibt der Begriff der Präanalytik die Summe der praktischen und administrativen Prozesse während der Gewinnung, der Aufbereitung, der Lagerung und des Transportes medizinischen Untersuchungsmaterials vor der eigentlichen Labordiagnostik.

Für den anfordernden Arzt sind dabei mehrere Punkte zu berücksichtigen. Initial ist die Entscheidung, welche Analyte Teil der Untersuchung sein sollen, das Fundament jeglichen weiteren Procedere. Hierauf basiert die korrekte Information, Belehrung und ggf. Vorbereitung der Patientin, wie diese sich für die Probenentnahme vorzubereiten hat (s. unten, Einflussfaktoren). Wesentlich sind auch die korrekte Erstellung der Untersuchungsanforderung mit einer eindeutigen Identifikation der Patientin (Anforderungsschein, Patientenetiketten, digitale Anforderung, etc.), die richtige Auswahl der Entnahmeröhrchen, die korrekte Entnahme der Probenmaterialien, eventuelle **Aufbereitungsschritte** (z. B. Zentrifugation) und die entsprechende Lagerung des Materials (Raumtemperatur, Kühlung, tiefgefroren, etc.).

Laboranalytik

Präanalytik

Einfluss- und Störgrößen auf die Analytik

Im Rahmen der Präanalytik sind Einflussfaktoren und Störfaktoren von Bedeutung. Bei den Einflussgrößen auf die Analytik sind unveränderliche und veränderliche Faktoren zu unterscheiden. Die Störfaktoren werden in körpereigene und körperfremde unterteilt. Diese Einflüsse können

Hormone analysis—what the gynecologist must know

Abstract

Hormone analyses are an essential diagnostic tool in the gynecological practice. Cycle monitoring as well as the differential diagnostics of cycle disorders can only be performed on the basis of hormone analysis. The assessment of ovarian function is not possible without targeted laboratory diagnostic tests. This article presents the principles of endocrinological diagnostics for the daily routine in the gynecological practice.

Keywords

Estrogens · Fertility · Menstrual cycle, follicular phase · Menstrual cycle, luteal phase · Gonadotropins

Tab. 1 Präanalytik: Einflussgrößen und Störfaktoren

Unveränderliche Einflussfaktoren	Veränderliche Einflussfaktoren	Körpereigene Störfaktoren	Körperfremde Störfaktoren
Geschlecht	Lebensalter Körpergewicht	Hyperlipidämie (lipämisches Serum, Plasma)	Medikamente
Ethnische Zugehörigkeit	Ernährung Nikotin, Alkohol, Drogen	Hyperbilirubinämie (ikterisches Serum, Plasma)	Antikoagulanzen
Genetische Prädisposition	Körperliche Aktivität Körperlage	Hämoglobinämie (hämolytisches Serum, Plasma)	Kontamination (Bakterien)
Etc.	Stress Zirkadiane Rhythmik Schwangerschaft Etc.	Hämoglobinurie Etc.	Etc.

Tab. 2 Auszug von Medikamenten, die eine Hyperprolaktinämie bewirken können

Substanzgruppe	Wirkstoff
Antidepressiva	Amitriptylin
	Clomipramin
	Doxepin
	Escitalopram
	Fluoxetin
	Imipramin
	Opipramol
	Sertalin
Neuroleptika	Haloperidol
	Levomepromazin
	Olanzapin
	Risperidion
Antihypertonika	Verapamil
	Diltiazem
	Reserpin
	Clonidin
	Minoxidil
Gastroprokinetika	Metoclopramid
	Domperidon
Ulkustrapeutika	Cimetidin
	Ranitidin
	Omeprazol
	Pantoprazol

die Messtechnik, die in der Analytik eingesetzten Reagenzien und in Folge das Messergebnis beeinträchtigen (▣ Tab. 1).

Einschränkung der Aussagekraft hormoneller Parameter unter Medikation

Medikamente können das Analyseergebnis von Hormonen sowohl direkt als auch indirekt deutlich beeinflussen. Somit sollte eine Medikamentenanamnese in jedem Falle vor Bewertung von Hormonparametern erfolgen, um außerhalb der **Referenzbereiche** gelegene Werte nicht fälschlich als pathologisch einzustufen.

So sind beispielsweise niedrige Östradiolspiegel unter Anwendung ethinylestradiolhaltiger hormoneller Kontrazeptiva zu beobachten, da durch die Präparate der gewünschte Effekt der Suppression der Gonadotropine und konsekutiv der ovariellen Östrogensynthese erreicht wird. Die im Körper vorhandene systemische Östrogenwirkung ist hier nicht messbar. Unter östradiol-/östradiolvalerathaltigen Präparaten (im Rahmen einer Kontrazeption oder Hormontherapie) liegen dagegen durchaus messbare Werte vor.

Prolaktin ist ein typisches Beispiel eines hormonellen Parameters, der durch Medikamenteneinnahme deutlich beeinflusst wird. Insbesondere die Einnahme von Neuroleptika, Antidepressiva, Gastroprokinetika, aber auch einige Antihypertensiva führen zu erhöhten Prolaktinwerten im Serum und können so auch klinische Symptome (z. B. Galaktorrhö, Oligo-/Amenorrhö) bewirken (▣ Tab. 2).

Da die meisten Hormone im Blut an **Bindungsproteine** gebunden sind, kann ihre Serumkonzentration auch indirekt durch Veränderung der Bildung von Bindungsproteinen in der Leber beeinflusst werden.

Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) bindet mit höchster Affinität Dihydrotestosteron (DHT), aber auch Testosteron sowie Östradiol und nur in geringem Maße Östron, Dihydroepiandrosteron (DHEA), Androstendion und Östriol. Es wird in der Leber östrogenabhängig gebildet. Neben der Dauer der Östrogeneinwirkung spielt auch die Art des Östrogens eine Rolle bei der Beeinflussung der SHBG-Synthese. Ein besonders starker Effekt kann dabei durch **Ethinylestradiol** erzielt werden. Diesen günstigen Nebeneffekt macht man sich bei Anwendung hormoneller

Vor Bewertung von Hormonparametern soll auf jeden Fall eine Medikamentenanamnese erfolgen

Neuroleptika, Antidepressiva, Gastroprokinetika und einige Antihypertensiva erhöhen die Prolaktinwerte im Serum

Dauer der Östrogeneinwirkung und Art des Östrogens beeinflussen die SHBG-Synthese

Hohe Gesamtcortisolspiegel unter Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums sind nicht als pathologisch zu werten

Die basale Hormonkonzentration, ohne Stimulation, Suppression o.a. Interventionen, ist die Grundlage der Beurteilung

Für die Wirkung der Hormone ist nur die ungebundene Fraktion verantwortlich

Für jeden Analyten gibt es eine Indikation und die Maßgabe des Probenmaterials

Kontrazeptiva zunutze, um durch Steigerung des SHBG den Anteil freien Testosterons im Blut zu senken und damit indirekt **Androgenisierungserscheinungen** zu reduzieren.

Auch weitere Bindungsproteine (cortisolbindendes Globulin [CBG], thyroxinbindendes Globulin [TGB]) werden durch Östrogen enthaltende Hormonpräparate beeinflusst. Hier kommt es ebenfalls zu einer Steigerung der Synthese, sodass indirekt zunächst im Falle des CBG der Anteil des freien Cortisols gesenkt wird und es infolge zu einem Anstieg des Gesamt-Cortisols kommt. Hohe Gesamtcortisolspiegel unter Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums sind daher nicht als pathologisch zu interpretieren.

Ähnliches gilt für TGB: Bei Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate kommt es auch zu einer Steigerung der TGB-Synthese und dadurch zu einer Senkung der **freien Schilddrüsenhormone**. Kompensatorisch wird TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) vermehrt sezerniert. Somit gilt auch hier, dass unter Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva dieser Effekt bei der Bewertung der **TSH-Spiegel** berücksichtigt werden muss.

Analytik

Die endokrine Labordiagnostik genießt gegenüber der bildgebenden Lokalisationsdiagnostik Vorrang. Dabei stellt die *basale Hormonkonzentration*, also die Konzentration eines Hormons ohne Stimulation, Suppression oder andere Interventionen (z. B. körperliche Anstrengung) die Grundlage der Beurteilung dar. Im Rahmen von **Funktionstesten** können dann Reihenuntersuchungen, meist mit Stimulation, ergänzende Informationen liefern. Zu bedenken ist, dass die Regulation der Hormonausschüttung häufig durch weitere Hormone oder metabolische Veränderungen geschieht. Es ist daher von Vorteil, zusammengehörige Parameter gemeinsam zu bestimmen und als **diagnostische Paare** in Kontext zu setzen (z. B. Östradiol und das follikelstimulierende Hormon [FSH]). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass nur ein geringer Anteil der Hormone frei im Blut zirkuliert. Ein großer Teil ist an **Transportproteine** gebunden, sodass auch deren Einfluss berücksichtigt werden muss. Erhöht sich die Menge an Transportproteinen (z. B. SHBG, TBG) führt dies zu einer Erhöhung der Gesamthormonkonzentration. Für die Wirkung der Hormone ist jedoch nur die ungebundene Fraktion verantwortlich.

Die Messung selbst erfolgt mittels unterschiedlicher Verfahren. Eine orientierende Übersicht ist in **Tab. 3** zusammengestellt.

Die Beurteilung der Ergebnisse basiert auf der Sensitivität, der Spezifität und dem Vorhersagewert eines Testverfahrens. Die **Sensitivität** ist dabei ein Maß, wie geeignet ein Test ist, Personen mit einer Erkrankung als krank zu identifizieren. Die **Spezifität** gibt an, wie geeignet ein Test ist, Personen ohne Erkrankung als gesund zu erkennen. Sensitivität und Spezifität sind fixe Größen eines diagnostischen Verfahrens. In der klinischen Praxis ist es oft wichtiger zu wissen, wie hoch bei einem positiven Testergebnis die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Person an der Krankheit leidet; dies wird durch den *positiven Vorhersagewert* ausgedrückt, der neben Sensitivität und Spezifität auch die **Prävalenz** berücksichtigt (Anzahl der Erkrankungen in einer Population zu einem bestimmten Zeitpunkt).

Einzelne Parameter

Für die Beurteilung des Krankheitsbildes bzw. der Verdachtsdiagnose ist eine gezielte Auswahl an Parametern erforderlich. Für jeden Analyten gibt es eine Indikation und die Maßgabe des zugeordneten Probenmaterials. Die Messung der Analyte erfolgt mit verschiedenen Techniken. In diesem Kontext sind wiederum Besonderheiten zu berücksichtigen: **Tab. 4** gibt über diese Zusammenhänge einen orientierenden Überblick und stellt ergänzende Besonderheiten für viele Analyte dar.

Tab. 3 Analytische Messverfahren in der Endokrinologie

ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“)
RIA (Radioimmunoassay)
Analytische Chemie (z. B. Massenspektrometrie)
PCR (Polymerasekettenreaktion): chromosomale Aberrationen
FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung): chromosomale Aberrationen
CGH (komparative genomische Hybridisierung)
DNA-Sequenzanalyse
Biochip-Verfahren (DNA-/RNA-Sonden): Multiparameteranalytik (Untersuchung mehrerer tausend Gene auf Mutationen)

Tab. 4 Wesentliche Parameter der gynäkologischen Endokrinologie, Indikationen, Entnahmematerial, Messmethode und Besonderheiten (Auswahl)

Parameter	Indikation	Material	Methode	Besonderheiten
17-Östradiol (Estradiol, E ₂)	Regelstörungen (Oligo-, Poly-, Amenorrhö)	Serum	ECLIA	Stets Zyklusphase berücksichtigen
	Beurteilung der Ovarialfunktion		ELISA	Zur Beurteilung einer stattgehabten Ovulation gleichzeitig Progesteron bestimmen
	Kontrolle unter ovarieller Stimulations-therapie		RIA	Falsch-hohe Werte bei kreuzreagierenden Substanzen (z. B. Östron)
	Störungen Pubertätsentwicklung			Bei massiver Adipositas oder Leberzirrhose erhöhte Serumspiegel
	Tumordiagnostik (z. B. Granulosazelltumor)			
Östron (Estron, E ₁)	Beurteilung der oralen Östrogensubstitution	Serum	ELISA	Höhere Werte in der Postmenopause korrelieren mit einem erniedrigten Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose Erhöhte Werte bei oraler Gabe von Östradiol oder konjugierten equinen Östrogenen
			RIA	Orales Östradiol wird nach Resorption in hohen Anteilen zu Östron konvertiert. Dieses kann aus den Depots für eine erneute Konversion zu Östradiol zur Verfügung gestellt werden Erhöhte Werte in der Postmenopause bei massiver Adipositas
Progesteron	Ovulationsnachweis	Serum	ECLIA	Progesteron wird in Abhängigkeit von der episodischen LH-Sekretion intermittierend aus dem Corpus luteum freigesetzt. Daraus ergeben sich erhebliche Schwankungen v. a. in der mittleren Lutealphase
	Tumordiagnostik (z. B. Thekazelltumor, Chorionepitheliom)		ELISA	
		RIA		
		LIA		
LH (luteinisierendes/luteotropes Hormon)	DD der Ovarialinsuffizienz (hypo-/hypergonadotrop?)	Serum	ECLIA	Erhöhte Werte bei polyzystischen Ovarien (LH-/FSH-Quotient >2); Kreuzreaktivität bis zu 4 Wochen nach exogener HCG-Gabe
	Bestimmung des Menopausenstatus		ELISA	Erniedrigte Werte auch bei Ovulationshemmern, Sexualsteroid-Substitution
	Störungen der Pubertätsentwicklung (Pubertas tarda bzw. praecox)		LIA	Zur Erfassung des Regelkreises der Gonadotropine LH, FSH und 17-Östradiol
	Bestimmung des LH-Mittzyklus oder bei Stimulationsbehandlung		RIA	Gonadotropine, v. a. LH, werden pulsatil freigesetzt, d. h. die Basalwerte sind aber der Pubertät bis zur Menopause im Tagesverlauf schwankend
	LH-/FSH-Quotient bei Beurteilung der Hyperandrogenämie			Interpretation stets in Zusammenhang mit Zyklusanamnese und -tag Bei vorhandener Menses am besten 2–5 d nach Einsetzen der Menstruation messen
FSH (follikelstimulierendes Hormon, Folliotropin)	DD der Ovarialinsuffizienz (hypo-/hypergonadotrop?)	Serum	ECLIA	Interpretation immer im Zusammenhang mit Zyklusanamnese, Zyklustag und Uhrzeit der Blutentnahme
	Bestimmung des Menopausenstatus		ELISA	Bestimmung des LH-/FSH-Quotienten
	Störungen der Pubertätsentwicklung (Pubertas tarda, Pubertas praecox)		LIA	Erniedrigte Werte: Hochleistungssport, schwere Erkrankung, Malnutrition, Anorexia nervosa, Medikamente (z. B. Ovulationshemmer, Sexualsteroid)
	DD der Ovarialinsuffizienz (hypo-/hypergonadotrop?)		RIA	Bei Therapie mit Biotin: BE min. 8 h nach der letzten Einnahme

Tab. 4 (Fortsetzung)

Parameter	Indikation	Material	Methode	Besonderheiten
Testosteron (Frau)	Störung Pubertätsentwicklung	Serum	ECLIA	Werte über 1,5 ng/ml können auf einen testosteronproduzierenden Tumor hinweisen
	Störung der sexuellen Differenzierung	EDTA-Plasma		
	Störung der Steroidsynthese (z. B. AGS)	Heparinplasma	ELISA	Erniedrigte Werte (Frau): primäre und sekundäre Ovarialinsuffizienz (postmenopausal, präpubertär) Antiandrogene Medikation, Ovulationshemmer, Östrogenmedikation, M. Addison, Leberzirrhose, Drogenabusus (Anabolika), Unterernährung, Anorexie
	NNR-Tumoren	(Speichel)		
	DD Hypogonadismus	Urin	RIA	
	Virilisierungserscheinungen (Akne, Hirsutismus, Alopezie)		LIA	
	PCOS			
Androgenisierende Ovarialtumoren				
Dihydrotestosteron (DHT)	Störung im Steroidhormonmetabolismus (5 α -Reduktase-Mangel)	Serum (gefroren)	ELISA	Im Gegensatz zu Testosteron <i>keine</i> zirkadiane Rhythmik
	Hirsutismus		RIA	DHT-Menge entspricht ca. 10 % des Gesamt-Testosteron-Spiegels
	Androgenisierungserscheinungen		LIA	DHT wird nicht zu Östradiol aromatisiert Aber: zur Stabilisierung Gefriersend des Serums bei -20 °C Verfälschung des Ergebnisses bei stark hämolytischen oder lipämischen Proben möglich
Anti-Müller-Hormon (AMH)	Beurteilung der Follikelreserve im Ovar (Fertilität)	Serum	ECLIA	Erhöhte Werte: Hinweis auf PCOS
	IVF (Ansprechbarkeit auf die ovarielle Stimulation)			Besonderheit: AMH kann zu jedem Zeitpunkt des Zyklus bestimmt werden. Geringe Beeinträchtigung durch Einnahme hormonaler Kontrazeptiva
	PCOS		ELISA	Eine Aussage über die Notwendigkeit einer Kontrazeption in der Perimenopause ist nicht möglich
	DSD			
Prolaktin	DD von Zyklusstörungen	Serum	ECLIA	Zirkadiane Rhythmik! BE zwischen 07:00 und 18:00 Uhr
	DD Hirsutismus		ELISA	BE vor Palpation der Brüste
	DD Galaktorrhö		RIA	Bewertung: Bei Interpretation physiologischer Stimulatoren der Prolaktinsekretion wie zirkadiane Rhythmik, Östrogenmilieu, Schwangerschaft, Laktation beachten Erhöhte Werte auch bei: Medikamenten (Meclopramid), Ovulationshemmer, Substitutionsöstrogene, Antazida, Antihypertensiva, Antidepressiva, Neuroleptika (s. auch Tab. 8), funktionell (Stress, Gravidität), primäre Hypothyreose Werte >65 ng/ml: V. a. Hypophysenadenom

Tab. 4 (Fortsetzung)

Parameter	Indikation	Material	Methode	Besonderheiten
Dehydroepiandrosteron (DHEA)	Marker für NNR-Masse	Serum	ELISA	Stabilität 2–8 °C 24 h, bei –20 °C bis zu 3 Monaten
	Adrenaler Hirsutismus			Proben müssen innerhalb von 3 h zentrifugiert werden. BE am Morgen
	NNR-Tumoren			Bei Frauen 60–70 % aus den Nebennieren, 20–30 % Ovar
	AGS			Hohe Abbauraten, sodass der Gesamtblutspiegel vs. DHEAS etwa 300-fach niedriger liegt!
	Virilisierung	Heparin- oder EDTA-Plasma	RIA	Falsch hohe Werte: M. Cushing, Kreuzreaktivität mit DHEAS, DHEA-Glukuronid, Epiandrosteron, DHEA-haltige Nahrungsmittel
	PCOS			Falsch-niedrige Werte: Hämolyse, Lipidämie
	Sekundärmarker Pubertätsentwicklung			
DD adrenale vs. ovarielle Testosteron-erhöhung				
Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)	Marker für NNR-Masse	Serum	ECLIA	Stabilität: 2–8 °C 24 h, bei –20 °C bis zu 3 Monaten
	Adrenaler Hirsutismus	Heparin- oder EDTA-Plasma	ELISA	Proben müssen innerhalb von 3 h zentrifugiert werden
	NNR-Tumoren		RIA	Wichtig: Die Bestimmung von DHEAS im Rahmen von Stimulationstests ist wegen der langen HWZ nicht sinnvoll
	AGS			Verfälschung der Werte bei Heparin oder Lipämie möglich
	Virilisierung			
	DD adrenale vs. ovarielle Testosteron-erhöhung			
	DD Zyklusstörungen			

DSD sexuelle Differenzierungsstörungen, *BE* Blutentnahme, *ECLIA* Elektrochemilumineszenz-Immunoassay, *ELISA* „enzyme linked immunosorbent assay“, *RIA* Radioimmunoassay, *LIA* „line immunoassay“, *DD* Differenzialdiagnose, *IVF* In-vitro-Fertilisation, *EDTA* Ethylendiamintetraessigsäure, *PCOS* polyzystisches Ovarsyndrom, *NNR* Nebennierenrinde, *AGS* adrenogenitales Syndrom, *HWZ* Halbwertszeit, *SHBG* sexualhormonbindendes Globulin

Praktische Empfehlungen

- Eine Hormonanalytik unterliegt vielen exogenen Faktoren.
- Ein einzelner Befund entscheidet daher nicht apodiktisch zwischen „pathologisch“ und „gesund“, sondern sollte immer im Kontext mit der Klinik und der Fragestellung interpretiert werden.
- Bei Beurteilung der Hormonparameter erfolgt eine statistische Einteilung des Wertes in die Werte eines unausgewählten Kollektivs nicht kranker („normaler“) Probanden. Daher spricht man auch nicht vom „Normbereichen“, sondern nur von „Referenzbereichen“.

Zyklusdiagnostik

Grundlagen

Der weibliche Zyklus kennzeichnet die **reproduktive Lebensphase** der Frau und ist durch ein koordiniertes Zusammenspiel von Ovar und Uterus definiert [1]. Durch ein konventionelles **Zyklusmonitoring** lassen sich die bei der Follikelreifung auftretenden hormonellen Veränderungen (▣ **Abb. 1**) ggf. in Kombination mit einer sonographischen Beurteilung von Anzahl und Größe der Follikel, sowie der Höhe des Endometriums beurteilen. Die ovarielle Funktionslage wird dabei durch die Bestimmung von Östradiol und Progesteron erfasst, deren Serumkonzentration wesentlich von den hypophysären Gonadotropinen – FSH und LH – abhängen.

Die Gonadotropine wiederum unterliegen der Kontrolle der Steroide durch positive und negative **Feedback-Mechanismen** (▣ **Abb. 2**). Jedem regulären Blutungseintritt und damit neu

Die ovarielle Funktionslage wird durch die Bestimmung von Östradiol und Progesteron erfasst

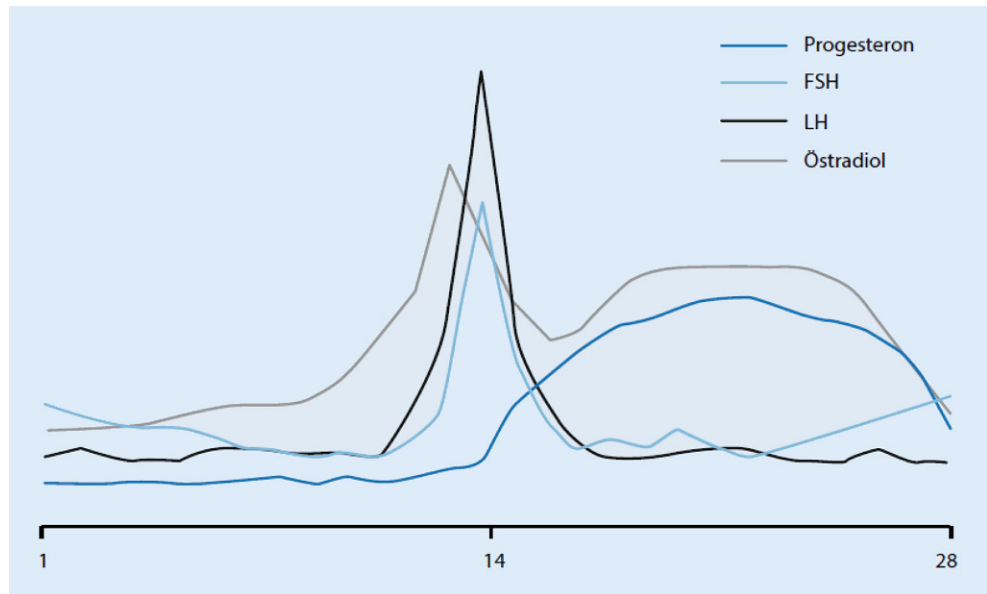


Abb. 1 ▲ Typischer Verlauf der weiblichen Hormone (Östradiol und Progesteron) und Gonadotropine während eines Zyklus. *FSH* follikelstimulierendes Hormon; *LH* luteinisierendes Hormon. (Mod. nach [1])

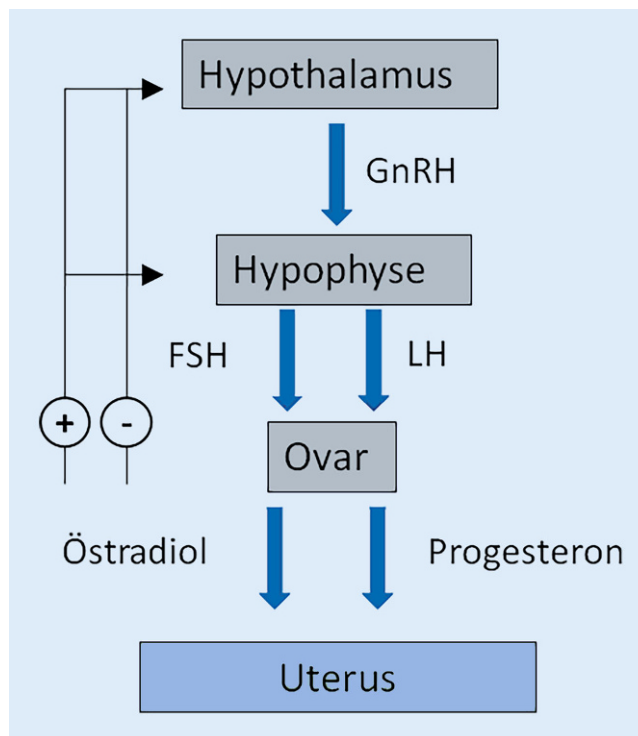


Abb. 2 ◀ Steuerung der Follikelreifung und der ovariellen Steroidgenese durch die hypophysären Gonadotropine und entsprechende Feedback-Mechanismen (Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse)

beginnenden Menstruationszyklus geht bei ausbleibender Schwangerschaft die **Luteolyse** des Gelbkörpers mit konsekutivem Abfall der Östradiol- und Progesteronspiegel voraus.

Hormondiagnostik

Die Basisbestimmung zur Erfassung der ovariellen Funktion erfolgt am Zyklusanfang (2.–5. Zyklustag; ■ **Abb. 2**). Zu diesem Zeitpunkt finden sich typischerweise niedrige Östradiol- und Gonadotropinspiegel. Ein frühfollikulär erhöhter FSH-Serumspiegel (>12 U/l) weist auf eine ovarielle Störung hin, deren Ursache weiter abgeklärt werden muss.

Ein frühfollikulär erhöhter FSH-Serumspiegel (>12 U/l) weist auf eine ovarielle Störung hin

Tab. 5 Eumenorrhö und Zyklusstörungen, Definitionen. (Nach [1])

Eumenorrhö	Zykluslänge 25–35 Tage, individuelle Abweichung ≤ 3 Tage, „spotting“ < 3 Tage
Amenorrhö	Ausbleibende Mens > 3 Monate oder fehlende Menarche
<i>Tempoanomalien</i>	
Polymenorrhö	Zykluslänge < 25 Tage
Oligomenorrhö	Zykluslänge > 35 Tage
<i>Typusanomalien</i>	
Hypermenorrhö	Verstärkte Menstruationsblutung
Hypomenorrhö	Abgeschwächte und/oder verkürzte Menstruationsblutung
Menorrhagie	> 7 Tage dauernde Menstruationsblutung
Metrorrhagie	Ohne erkennbares Zyklusmuster auftretende Zwischenblutungen
„Spotting“	Prä-/postmenstruell oder periovulatorisch auftretende Schmierblutungen

Tab. 6 Empfohlene Diagnostik bei Zyklusstörungen

Abklärung bei Zyklusstörung (optimal am ZT 2–5 oder aus der Amenorrhö)	Trotz regelmäßiger Zyklen, z. B. bei unerfülltem Kinderwunsch
Schwangerschaftsausschluss (ggf. hCG)	TSH, AMH
Östradiol, FSH und LH, ggfs. AMH	–
Testosteron, SHBG, DHEAS	–
Prolaktin, TSH	–

ZT Zyklustag, hCG humanes Choriongonadotropin, TSH Thyreoida-stimulierendes Hormon, AMH Anti-Müller-Hormon, FSH follikelstimulierendes Hormon, SHBG sexualhormonbindendes Globulin, LH luteinisierendes/luteotropes Hormon, DHEAS Dehydroepiandrosteronsulfat

Der normale 28-tägige Zyklus unterliegt **individuellen Schwankungen** innerhalb gewisser Grenzen. So kommt es zu 25- bis 35-Tage-Intervallen mit intraindividuelle Abweichung < 2 –3 Tage (■ **Tab. 5**).

Die Erfassung des der Ovulation 1–2 Tage vorausgehenden **LH-Peaks** in der Zyklusmitte ist möglich, jedoch sind hierzu ggf. mehrere LH-Messungen erforderlich. In der Praxis ist daher die einmalige Messung von Östradiol und LH in der Zyklusmitte und/oder gleichzeitige sonographische Beurteilung des Endometriums sowie der Follikelanzahl und Größe ausreichend. Die Erfassung des LH-Peaks ist auch mit kommerziell erhältlichen, urinbasierten **Ovulationstests** mit großer Genauigkeit zur Voraussage des **fertilen Zeitfensters** möglich [2].

Die zweite Hälfte eines ovulatorischen Zyklus ist durch ansteigende Progesteronspiegel (> 5 ng/ml) aus dem Corpus luteum gekennzeichnet. Die Beurteilung der optimalen Sekretionsleistung oder im Gegenschluss Nachweis einer Gelbkörperschwäche (**Corpus-luteum-Insuffizienz**) anhand klar definierter Grenzwerte für Östradiol und Progesteron ist aufgrund der dazu erforderlichen klaren Eingrenzung des Messzeitpunktes in Verbindung zur vorausgegangenen Ovulation (ca. 5–7 Tage vorher) und bereits oben angesprochenen Variation des Zyklusgeschehens schwierig [3]. Dies ist ein wesentlicher Grund, warum das Konzept des konventionellen Zyklusmonitorings mit laboranalytischem Nachweis einer vollwertigen Lutealfunktion zunehmend von einer klinischen Beurteilung mit genauer Erfassung der Zyklusanamnese abgelöst wird [4, 5]. So ist bei einem regelmäßigen Zyklusintervall von 25–35 Tagen mit intraindividuelle Abweichung von nicht mehr als 2–3 Tagen zwischen den einzelnen Zyklen (**Eumenorrhö**) in über 95 % von einer Ovulation und einer **suffizienten Lutealfunktion** auszugehen [6]. Die Notwendigkeit einer ausführlicheren hormonellen Diagnostik beschränkt sich daher auf das Vorliegen von Zyklusstörungen insbesondere als **Regeltempoanomalie** aber auch anhand von beispielsweise verlängerten prämenstruellen Zwischenblutungen („spotting“, ■ **Tab. 6**).

Unabhängig von dem Vorliegen einer Zyklusstörung kann bei Patientinnen mit **Kinderwunsch** die Einschätzung der ovariellen Reserve durch die Messung von Anti-Müller-Hormon (AMH, s. auch unten) oder alternativ die sonographische Beurteilung der **antralen Follikelzahl** [7] sinnvoll sein.

In der Praxis ist die einmalige Messung von Östradiol und LH in der Zyklusmitte und/oder gleichzeitige Sonographie ausreichend

Das konventionelle Zyklusmonitoring mit Nachweis der Lutealfunktion wird zunehmend von einer klinischen Beurteilung abgelöst

Eine hypergonadotrope Konstellation weist auf eine ovarielle Störung hin

Bei Amenorrhö bzw. unklaren Blutungsstörungen ist immer auch an eine Schwangerschaft zu denken

Hyperandrogenismus beschreibt eine verstärkte Androgenwirkung am Endorgan

Im Fettgewebe kommt es durch Metabolisierung von Steroidvorstufen zur Androgenbildung

Abklärung von Zyklusstörungen

Regeltempostörungen beruhen nahezu immer auf hormonellen Ursachen, wobei unterschiedlichen Ausprägungen der gestörten Follikelreifung mit verlängerten **prämenstruellen Schmierblutungen** über die Poly- oder Oligomenorrhö bis zur Amenorrhö als Maximalvariante auftreten.

Die Beurteilung der ovariellen Regulation durch die Bestimmung von Östradiol und FSH sowie LH kann bei Vorliegen einer Zyklusstörung bereits erste Aufschlüsse über die Störungsebene geben: Eine hypergonadotrope Konstellation weist auf eine ovarielle Störung (z. B. niedrige oder **erloschene Ovarreserve**, zur weiteren Quantifizierung ggfs. AMH-Messung) hin. Eine hypogonadotrope Konstellation kommt bei hypophysären oder **hypothalamischen Störungen** (z. B. Hypophysentumor, Essstörung etc.) infrage.

Typischerweise sind die physiologisch auftretenden Veränderungen der Perimenopause mit einer Erschöpfung der ovariellen Reserve und hypergonadotroper Konstellation bei allerdings häufig noch in der Höhe schwankenden Östrogenspiegeln sowie zunehmender **Zyklusirregularität** verbunden.

Eindeutig hyper- oder hypogonadotrope Gonadotropinkonstellationen sind bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter eher selten [8]. Meist zeigt sich eine „normogonadotrope Ovarialinsuffizienz“, sie ist ganz überwiegend auf Störungen im Androgenhaushalt oder auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen.

Differenzialdiagnostik

Andere Ursachen der Zyklusstörungen (Myome, Endometriose, etc.) müssen zunächst ausgeschlossen werden [9]. Bei der Amenorrhö bzw. unklaren Blutungsstörungen sollte immer auch an eine (möglicherweise gestörte) Schwangerschaft gedacht werden (**hCG-Bestimmung**).

Praktische Empfehlungen

- Zur Abklärung von Zyklusstörungen empfiehlt sich die Durchführung einer Hormonbasisdiagnostik.
- Diese sollte zwischen dem 2.–5. Zyklustag bzw. in der ovariellen Funktionsruhe (Amenorrhö) erfolgen.
- Wichtige Parameter zur Abklärung der Zyklusstörung sind: FSH, LH, Östradiol, Testosteron, SHBG, DHEAS, Prolaktin und TSH sowie der Ausschluss einer Schwangerschaft.
- Bei regelmäßigen Zyklen und gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch kann zusätzlich die Bestimmung des AMH zur Beurteilung der ovariellen Reserve sinnvoll sein.

Androgendiagnostik

Die Hyperandrogenämie gehört zu den häufigen Problemen in der gynäkologischen Sprechstunde. Neben einer „zufälligen“ Entdeckung einer **Hyperandrogenämie** im Rahmen der Abklärung von irregulären Zyklen oder bei Kinderwunsch, erfolgt die gezielte Abklärung oft bei **kutanen Androgenisierungserscheinungen**. Es muss zwischen Hyperandrogenämie und Hyperandrogenismus sorgfältig unterschieden werden: Unter Hyperandrogenämie wird der Nachweis erhöhter Androgenspiegel verstanden. Hyperandrogenismus dagegen beschreibt eine verstärkte Androgenwirkung am Endorgan (z. B. Haut und Haare), die im Zweifelsfall auch mit normalen Androgenspiegeln einhergehen kann.

Hormonsynthese

Bei der Frau werden Androgene vor allem im Ovar und in der **Nebennierenrinde** gebildet. Darüber hinaus kommt es vor allem im Fettgewebe durch Metabolisierung von Steroidvorstufen zur Androgenbildung.

Ovariell Testosteron wird in den **Thekazellen** gebildet, dabei wird die gonadale Testosteronsynthese zentral durch hypophysäres LH gesteuert.

Wichtigstes Androgen der Nebenniere ist DHEA. Dessen sulfatierter Metabolit DHEAS ist dabei weniger stark von tageszeitlichen oder Zyklusschwankungen abhängig. Die adrenale Androgensynthese unterliegt der hypophysären Steuerung durch das adrenokortikotrope Hormon

(ACTH). Androgene werden – beginnend mit der **Adrenarche** (zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr) hauptsächlich in der Zona reticularis der Nebennierenrinde synthetisiert.

In der Peripherie werden Androgene bzw. Androgenvorstufen durch die **5 α -Reduktase** in das deutlich wirksamere DHT umgewandelt.

Hormondiagnostik

Für die differenzialdiagnostische Abklärung einer Hyperandrogenämie bzw. eines Hyperandrogenismus werden vor allem folgende Parameter als „**Basisprofil**“ bestimmt:

- Testosteron,
- DHEAS,
- Androstendion und
- SHBG.

Testosteron ist ein **lipophiles Steroidhormon** das im Plasma zu ca. 60 % an SHBG und zu ca. 30–40 % an Albumin gebunden wird. Zur Messung des freien Testosterons steht bisher kein guter Assay zur Verfügung, daher sollte zusätzlich zur Bestimmung des Gesamttestosterons auch der SHBG-Spiegel ermittelt werden, um daraus den Anteil des freien, d. h. wirksamen Testosterons ableiten zu können. Auf diese Weise lässt sich der **freie Androgenindex** (FAI) ermitteln. Es gibt zahlreiche Einflussfaktoren, die zu einer Erhöhung bzw. Erniedrigung des SHBG-Spiegels führen können und die damit auch einen Einfluss auf den Anteil des freien Testosterons haben. Erhöhte SHBG-Spiegel kommen in der Praxis vor allem bei Einnahme von ethinylestradiolhaltigen Kontrazeptiva vor. Erniedrigte SHBG-Spiegel finden sich vor allem bei Adipositas.

Die Bestimmung der Androgene sollte möglichst am Zyklusbeginn erfolgen bzw. in einer Phase der **ovariellen Funktionsruhe**, da bis auf DHEAS die Androgenspiegel zyklusabhängig variieren.

Abklärung und Differenzialdiagnostik der Regulationsstörung

Im Erwachsenenalter manifestiert sich die Hyperandrogenämie meist durch kutane Erscheinungen (**Hirsutismus**, Akne, androgenetische Alopezie). Wie bereits erwähnt können diese Symptome jedoch auch bei normalen Serumandrogenspiegeln auftreten. Ob eine Hyperandrogenämie ovarieller oder adrener Genese ist, kann anhand der Klinik (ohne Laborparameter) nicht eindeutig differenziert werden ([10]; **Tab. 7**).

Bei Erhöhung der adrenalen Androgene (DHEAS, Androstendion) wird differenzialdiagnostisch – bei entsprechender Klinik – ein **Cushing-Syndrom** als Ursache der Hyperandrogenämie ausgeschlossen (Bestimmung von Cortisol). Im Fall einer Kortisolerhöhung erfolgt ein **Dexamethason-Kurztest**.

Ebenso sollte bei einer Erhöhung der adrenalen Androgene ein adrener Enzymdefekt durch frühzyklische Kontrolle von 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) ausgeschlossen werden. Bei erhöhten 17-OHP-Spiegeln (>2 ng/ml) wird ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt. Bei auffälligem ACTH-Test wird eine entsprechende molekulargenetische Diagnostik zur Spezifizierung des Enzymdefektes vorgenommen.

Testosteronspiegel >1,5–2 ng/ml oder DHEAS-Spiegel >7 μ g/ml sowie rasch progrediente Androgenisierungssymptome sprechen für einen **androgenbildenden Tumor**. In diesen Fällen führt meist die gezielte Bildgebung zur Diagnose und zur chirurgischen Intervention. Androgenbildende Tumoren der Ovarien sind häufiger als NNR-Tumoren. Meist treten die Tumoren im peribzw. postmenopausalen Lebensabschnitt auf. NNR-Tumoren sind in ca. 50 % der Fälle maligne, während ovarielle androgenbildende Tumoren meist gutartig sind [11].

Lässt sich die Hyperandrogenämie bzw. der Hyperandrogenismus auf ein PCO(polyzystisches Ovar)-Syndrom zurückführen, so wird in der Basisdiagnostik zusätzlich ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) empfohlen, um eine **Insulinresistenz** auszuschließen, die sich bei >30 % der Betroffenen nachweisen lässt. Der oGTT wird in dieser Situation immer als 75-g-Test durchgeführt, und es werden sowohl basal als auch nach 1 bzw. 2 h beide Parameter – Glukose und Insulin – bestimmt.

Zur Messung des freien Testosterons steht bisher kein guter Assay zur Verfügung

Die Genese einer Hyperandrogenämie lässt sich ohne Laborparameter nicht eindeutig differenzieren

Bei einer Kortisolerhöhung erfolgt ein Dexamethason-Kurztest

Androgenbildende Tumoren der Ovarien sind häufiger als NNR-Tumoren

Dopamin hemmt die Prolaktinausschüttung, zu den stimulierenden endogenen Faktoren gehören u. a. GnRH, TRH und Serotonin

Symptome entstehen durch Druck des Prolaktinoms auf das Chiasma opticum

Tab. 7 Ursachen der Hyperandrogenämie/des Hyperandrogenismus. (Nach [10])

Ursache	Prävalenz (%)
Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS)	70–95
Idiopathischer Hyperandrogenismus	10–20
Adrenaler Enzymdefekt („late-onset“ adrenogenitales Syndrom, AGS)	1–10
Androgenproduzierende Tumoren	0–2
Cushing-Syndrom	<1
Hyperprolaktinämie	<1
Akromegalie	<1
Exogen zugeführte Androgene/Steroide	<1
Ovarielle Hyperthekose	Einzelne Fallberichte

Praktische Empfehlungen

- Parameter zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer Hyperandrogenämie sind Testosteron, DHEAS, Androstendion und SHBG.
- Auch die Bestimmung der Androgene sollte möglichst am Zyklusbeginn erfolgen bzw. in einer Phase der ovariellen Funktionsruhe, da bis auf DHEAS die Androgenspiegel zyklusabhängig variieren.
- Bei Erhöhung der adrenalen Androgene (DHEAS, Androstendion) sollte – bei gleichzeitig bestehender Klinik – ein Cushing-Syndrom durch Bestimmung des basalen Cortisols ausgeschlossen werden. Zudem sollte eine Bestimmung von 17-OHP zum Ausschluss eines adrenalen Enzymdefekts erfolgen.
- Bei hohen Testosteronspiegeln (>1,5–2 ng/ml) oder DHEAS-Spiegeln <7 µg/l und rasch progredienten Androgenisierungssymptomen sollte auch an androgenbildende Tumoren gedacht werden.
- Anamnestisch sollte zudem initial eine exogene Steroideinnahme ausgeschlossen werden.

Prolaktindiagnostik

Hormonsynthese

Prolaktin gehört zu den Polypeptidhormonen und es wird vor allem in den laktotrophen Zellen des **Hypophysenvorderlappens** gebildet. Die Sekretion steht sowohl unter stimulierender als auch inhibitorischer Kontrolle. Dopamin hemmt die Prolaktinausschüttung, zu den stimulierenden endogenen Faktoren gehören u. a. das Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH), das Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) und Serotonin [12].

Hormondiagnostik

Auch die Prolaktinserumkonzentrationen unterliegen **zyklusabhängigen Schwankungen**. Daher ist auch hier eine frühfollikuläre Kontrolle bzw. eine Kontrolle bei ovarieller Funktionsruhe sinnvoll. Zudem unterliegt Prolaktin zahlreichen physiologischen, pathologischen und pharmakologischen Einflussfaktoren (■ **Tab. 8**).

Regulationsstörung und deren Abklärung

Eine Hyperprolaktinämie fällt klinisch vor allem durch

- Zyklusstörungen und
- Galaktorrhö

auf. Bei (**Makro-)**Prolaktinomen kann es zusätzlich zu den o.g. Symptomen zu bilateralen Gesichtsfeldausfällen sowie Kopfschmerzen kommen. Diese Symptome entstehen durch Druck des Prolaktinoms auf das Chiasma opticum.

Tab. 8 Ursachen der Hyperprolaktinämie. (Mod. nach [12])

Physiologische Ursachen	Stress
	Brustuntersuchung
	Koitus
	Schwangerschaft/Laktation
	Corpus-luteum-Phase
	Operationen
	Schlaf
	Venenpunktion
Pathologische Ursachen	Prolaktin sezernierende Hypophysentumoren
	Prolaktin-/GH-sezernierende Tumoren
	Ektope Prolaktinsekretion
	Andere Gehirntumoren, Enzephalitis
	Adrenale Erkrankungen (M. Addison, Hyperplasie, Karzinom)
	Hypothyreose
Pharmakologische Ursachen	Neuroleptika/Antidepressiva
	Metoclopramid
	Östrogene
	Orale Kontrazeptiva (20–30 % der Patientinnen mit 35 ng EE-OC)

EE-OC ethinylestradiolhaltige orale Kontrazeptiva, GH „growth hormone“

Bei den o. g. Symptomen wird eine Prolaktinbestimmung aus dem Serum vorgenommen. Dabei müssen anamnestisch mögliche Einflussfaktoren erfasst werden (■ Tab. 8), und es muss sorgfältig auf **präanalytische Störfaktoren** geachtet werden:

- Blutabnahme unter Ruhebedingungen,
- „stressfreie“ Blutabnahme und
- Blutabnahme nicht nach Brustuntersuchung bzw. kurz nach Koitus etc.

Von den klinischen Einflussfaktoren führen vor allem die Hypothyreose sowie die Einnahme von prolaktinstimulierenden Medikamenten zu erhöhten Prolaktinspiegeln. In 30–40 % der Fälle bleibt jedoch die konkrete Ursache der Hyperprolaktinämie unklar, dann sollte zunächst eine Kontrolle des Serumwertes unter strenger Beachtung der o. g. präanalytischen Störfaktoren vorgenommen werden, bevor eine weiterführende Diagnostik erfolgt.

Prolaktinome

Unterschieden werden Mikro- (<10 mm) und Makroprolaktinome (≥10 mm). In der Literatur werden unterschiedliche **Cut-off-Werte** angegeben, ab denen eine Magnetresonanztomographie (MRT) zum Nachweis bzw. zum Ausschluss eines Prolaktinoms sinnvoll ist. Wir empfehlen eine bildgebende Diagnostik bei klinischen Symptomen und Prolaktinwerten >50–60 ng/ml bzw. >1200 mIU/l.

Differenzialdiagnostik

Makroprolaktinämie

Prolaktin liegt im Serum in unterschiedlichen Bindungsformen vor: Mehrere Prolaktinmoleküle können durch immunologischen Phänomene aggregieren und es entstehen biologisch weitgehend **inaktive Strukturen** die jedoch in den Standard-Assays als „Prolaktin“ gemessen werden.

- „big“ Prolaktin (ca. 50 kDa),
- „big big“ Prolaktin (ca. 100 kDa).

Wir empfehlen bildgebende Diagnostik bei klinischen Symptomen und Prolaktinwerten >50–60 ng/ml bzw. >1200 mIU/l

Mehrere Prolaktinmoleküle können durch immunologischen Phänomene aggregieren

Nur 1,5–5,5% der Schwangeren mit Mikroprolaktinom entwickeln eine symptomatische Hypophysenvergrößerung

Eine wiederholte Prolaktinbestimmung während der Schwangerschaft ist nicht sinnvoll

Aussagekräftigster Parameter ist das AMH

Mit Abnahme des Follikelpools sinkt auch die Anzahl der Inhibin-B-produzierenden Granulosazellen

AMH ist ein Glykoprotein und gehört zur TGF- β („transforming growth factor beta“)-Familie

Klinisch führt dies meist zu einer „**asymptomatischen Hyperprolaktinämie**“. Das heißt, die Patientin hat trotz deutlich erhöhter Prolaktinspiegel einen regelrechten Zyklus und keine Galaktorrhö.

Analytisch kann in diesen Fällen eine Ausfällung vorhandener Prolaktinkomplexe mit Polyethylenglykol (PEG) vorgenommen werden, um damit den Anteil des Makroprolaktins an der Gesamtprolaktinserumkonzentration zu ermitteln. Fällt die Prolaktinkonzentration nach Abzug des Makroprolaktins in den Normalbereich, so besteht keine Indikation zur Intervention.

Prolaktinmessung in der Gravidität und Laktation

Schwangerschaft und Laktation haben in der Regel keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstum eines Prolaktinoms, sodass die Sorge, es könne zu einer Exazerbation der klinischen Symptomatik kommen, unbegründet ist. Nur 1,5–5,5% der Schwangeren mit Mikroprolaktinom entwickeln eine symptomatische Hypophysenvergrößerung (Kopfschmerz, Gesichtsfeldeinschränkung). Bei Frauen mit Makroprolaktinomen wird diskutiert, ob einmal pro Trimester eine Perimetrie durchgeführt werden sollte, um eine **Gesichtsfeldeinschränkung** rechtzeitig zu identifizieren [13].

Es gibt also zunächst einmal keine Indikation zur Prolaktinbestimmung in der Schwangerschaft. Bei Patientinnen mit einer **Dopaminagonistentherapie** bei Prolaktinom wird die medikamentöse Behandlung typischerweise mit Eintritt der Schwangerschaft abgesetzt (**Cabergolin** ist in der Schwangerschaft nicht zugelassen; [14]). Eine wiederholte Prolaktinbestimmung während der Schwangerschaft ist nicht sinnvoll, da sich aus den Werten – ohne klinische Symptomatik – keine therapeutische Intervention ableiten lässt.

Praktische Empfehlungen

- Typische klinische Symptome einer Hyperprolaktinämie sind Zyklusstörungen und eine Galaktorrhö.
- Bei Bestimmung von Prolaktin sollte auf präanalytische Störfaktoren geachtet werden, um keine falsch-positiven Ergebnisse zu erhalten.
- Bei Prolaktinwerten >50 – 60 ng/ml bzw. >1200 mIU/l und entsprechender Klinik sollte ein Prolaktinom mittels kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) ausgeschlossen werden.
- Eine asymptomatische Hyperprolaktinämie kann durch das Vorliegen einer Makroprolaktinämie begründet sein.

Diagnostik der Ovarreserve

Zur Beurteilung der Ovarreserve eignen sich FSH und Östradiol (beide Abnahme in der frühen Follikelphase), **Inhibin B** (ebenfalls frühfollikulär, da postovulatorisch deutlicher Abfall) sowie AMH. Aussagekräftigster Parameter ist dabei das AMH. Inhibin B hat dagegen im Laufe der letzten Jahre zunehmend an Bedeutung verloren.

Hormonsynthese

Inhibin B und Östradiol werden durch die **Granulosazellen** der heranreifenden Follikel produziert. Mit Abnahme des Follikelpools sinkt auch die Anzahl der Inhibin-B-produzierenden Granulosazellen, was zu einem Anstieg von FSH führt. Dann kommt es zu einer akzelerierten Follikelreifung, die sich klinisch in verkürzten Zyklen (**Polymenorrhö**) äußert. Laborchemisch können entsprechend in der frühen Follikelphase bereits erhöhte Östradiolwerte (>80 pg/ml) gemessen werden. Zu Beginn der Perimenopause unterliegen FSH und Östradiol jedoch deutlichen Schwankungen von Zyklus zu Zyklus (d.h. hier können auch noch unauffällige Werte vorliegen). Erst mit fortgeschrittener Abnahme der Ovarreserve können zu Zyklusbeginn bereits ein niedriges Östradiol und ein hohes FSH nachgewiesen werden.

Anti-Müller-Hormon

Der aussagekräftigste Parameter zur Beurteilung der ovariellen Reserve ist das Anti-Müller-Hormon. AMH ist ein Glykoprotein und gehört zur TGF- β („transforming growth factor beta“)-Familie. Bereits während der frühen Entwicklungsphase wird es von **Sertoli-Zellen** männlicher Feten gebildet (ab 8. SSW) und verhindert dadurch die Ausbildung der Müller-Gänge. Beim

weiblichen Feten kann AMH erst ab der 36. Schwangerschaftswoche in den Granulosazellen der präantralen Follikel nachgewiesen werden [15].

AMH korreliert positiv mit dem **Primordialfollikelpool**, wie histologische Untersuchungen nachweisen konnten [16]. Auch im Serum konnte diese Korrelation zwischen AMH und Primordialfollikelpool bestätigt werden [17]. AMH ist kein „statisches Hormon“. Während bei Geburt nur geringe Spiegel nachzuweisen sind, kommt es im weiteren Verlauf zu einem langsamen Anstieg mit einem Peak um das 25. Lebensjahr [18]. Durch Abnahme des Follikelvorrats mit zunehmendem Alter sinkt es wieder. Ein AMH unterhalb der Nachweisgrenze bedeutet dabei nicht, dass nun die Menopause eingetreten ist. Selbst bei AMH-Werten unterhalb der Nachweisgrenze können noch ovulatorische Zyklen auftreten. Untersuchungen konnten zeigen, dass im Mittel 5–6 Jahre nach Verlust der Nachweisbarkeit das Eintreten der Menopause zu beobachten war [19]. Die Bestimmung von AMH allein ist somit auch nicht ausreichend bei der Beantwortung der Frage, ob eine Patientin noch verhüten muss. Um die ovarielle Restaktivität genauer beurteilen zu können, helfen hier die FSH- und Östradiolkonzentrationen in der frühen Follikelphase weiter. Zudem spielt das Alter der Patientin eine wichtige Rolle, da mit zunehmendem Alter zusätzlich zur allein quantitativen Abnahme der Follikel auch deren Qualität deutlich abnimmt, was die **Konzeptionswahrscheinlichkeit** weiter schmälert.

In Phasen physiologischer und pharmakologischer Ovarsuppression konnte eine Senkung der AMH-Werte beobachtet werden. So zeigte eine Longitudinalstudie an 60 schwangeren Patientinnen einen signifikanten Abfall des AMH vom ersten bis zum dritten Trimenon [20]. Auch eine Suppression der ovariellen Aktivität durch Einnahme hormoneller Kontrazeptiva führte in mehreren Untersuchungen zu einer Abnahme der AMH-Werte im Vergleich zu Nichtanwenderinnen (bis zu 30% niedrigere Werte; [21]). Mit zunehmender Dauer der Einnahme fielen dabei die Effekte stärker aus. Die Ethinylestradioldosis der Präparate spielte dabei keine Rolle. Mit Absetzen der Präparate konnte wieder eine signifikante Zunahme der AMH-Spiegel beobachtet werden [22]. Derzeit am heftigsten diskutiert sind inter- und intrazyklische Schwankungen der AMH-Werte. Erste Untersuchungen wiesen nur eine **geringe Variabilität** innerhalb des Menstruationszyklus nach, was auch plausibel wäre, da AMH nicht vom Leitfollikel oder in der zweiten Zyklushälfte durch das Corpus luteum gebildet wird [23]. Neuere Untersuchungen konnten dagegen signifikante Schwankungen innerhalb des Zyklus (niedrigere Werte periovulatorisch sowie in der Lutealphase) zeigen, insbesondere bei jüngeren Frauen [24]. Bei älteren Frauen fielen diese **intrazyklischen Schwankungen** deutlich geringer aus, was jedoch auch aufgrund der insgesamt niedrigen Werte und somit schwierigeren **laboranalytischen Differenzierbarkeit** erklärt werden kann. Verglichen mit anderen Parametern ovarieller Reserve, wie FSH und Östradiol, sind die zyklusabhängigen Schwankungen von AMH jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

Gerade vor Durchführung von Maßnahmen assistierter Reproduktion erfolgt häufig eine Bestimmung des AMH, um zu prüfen, ob ein hohes oder ein geringes Ansprechen auf die **Stimulationstherapie** zu erwarten ist. In der Tat konnten Untersuchungen zeigen, dass AMH mit der Anzahl der gewonnenen Eizellen nach Stimulationstherapie korreliert [25]. Somit können ein überschießendes Ansprechen und die resultierende Entwicklung eines **Überstimulationssyndroms** bei hohen AMH-Werten durch eine reduzierte Startdosis und die Wahl eines **Antagonistenprotokolls** vermieden werden. Ob AMH auch als Prädiktor einer Lebendgeburt bei Maßnahmen assistierter Reproduktion angewandt werden kann, ist umstritten. In einer retrospektiven Analyse von 85.062 Frisch- und Kryozyklen im Rahmen von Maßnahmen assistierter Reproduktion konnte nach Adjustierung von Alter, Body-Mass-Index (BMI), Ethnizität und Zahl der Embryonen nur ein geringer prädiktiver Wert von AMH nachgewiesen werden [26]. Auch zur Einschätzung der natürlichen Fertilität scheint der hormonelle Parameter nur eingeschränkt hilfreich zu sein. Eine prospektive Kohortenstudie, die die Zeit bis zum Eintreten einer Schwangerschaft bei Frauen ohne **Infertilitätsanamnese** im Alter von 30–44 Jahren untersucht hat, konnte keinen Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach 6 Zyklen zwischen Frauen mit hohem bzw. niedrigem AMH nachweisen [27]. Die Autoren folgerten daher, dass durch Bestimmung hormoneller Parameter allein nicht der Eintritt einer Schwangerschaft prognostiziert werden kann. Anamnestiche Faktoren, wie das Alter der Patientin sowie die Dauer der Infertilität, scheinen eine deutlich wichtigere Rolle bei der Prädiktion einer Schwangerschaft zu spielen.

Selbst bei AMH-Werten unterhalb der Nachweisgrenze können noch ovulatorische Zyklen auftreten

Auch die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva führten zu einer Abnahme der AMH-Werte

Derzeit am heftigsten diskutiert sind inter- und intrazyklische Schwankungen der AMH-Werte

AMH korreliert mit der Anzahl der gewonnenen Eizellen nach Stimulationstherapie

Zur Abschätzung der natürlichen Fertilität scheint AMH nur eingeschränkt hilfreich

Praktische Empfehlungen

- Zur Beurteilung der ovariellen Reserve eignen sich FSH, Östradiol (Abnahme in der frühen Follikelphase) sowie das AMH.
- AMH ist der aussagekräftigste Parameter zur Beurteilung der ovariellen Reserve, da er am wenigsten zyklusabhängigen Schwankungen unterliegt.
- AMH korreliert mit der Anzahl der gewonnenen Eizellen nach Stimulationstherapie.
- Hinsichtlich einer Lebendgeburt bei Maßnahmen assistierter Reproduktion ist der prädiktive Wert allerdings gering.

Fazit für die Praxis

- Eine Hormonanalyse sollte immer aufgrund einer klinischen Indikation erfolgen, und das Ergebnis sollte in Kontext mit den klinischen Symptomen gestellt werden.
- Ist das gewonnene Ergebnis konträr zur Klinik, sollten mögliche Fehlerquellen (Präanalytik, Laboranalytik) geprüft werden.
- Eine Behandlung aufgrund auffälliger Hormonwerte ohne klinische Symptome ist nicht sinnvoll.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Christoph Keck
amedes
Haferweg 40, 22767 Hamburg, Deutschland
christoph.keck@amedes-group.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Segerer, B. Sonntag, K. Gutensohn und C. Keck geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Sonntag B (2016) Zyklusstörungen – Diagnostik und Therapie. *Gynäkologie* 49(5):357–371
2. Behre HM et al (2000) Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan® Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. *Hum Reprod* 15:2478–2482
3. Sonntag B, Ludwig M (2012) An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol* 77:500–507
4. Nawroth F, Ludwig M (2011) What can we expect if we measure hormones in eumenorrhoeic infertile patients? *Reprod Biomed Online* 16:621–626
5. Practice Committee of the ASRM (2015) Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 103:e27–e32
6. Malcolm CE, Cummings DC (2003) Does anovulation exist in eumenorrhoeic women? *Obstet Gynecol* 102:317–318
7. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM (2015) Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update* 21:698–710
8. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (2008) Current evaluation of amenorrhoea. *Fertil Steril* 90:S219–S225
9. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS (2011) FIGO Classification of abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 113:1–2
10. Keck C, Segerer S (2015) Hyperandrogenämie – Diagnostik und Therapiekonzepte. *Gynäkologie* 48(12):891–902
11. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G (2015) Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol* 172:R79–R91
12. Nawroth F (2015) Hyperprolaktinämie. *Gynäkologie* 48(5):383–393
13. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A et al (2013) Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 98:372–379
14. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al (2011) Diagnosis and

- treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:273–288
15. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE (1999) Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 84(10):3836–3844
 16. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB (2011) Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 95(1):170–175
 17. Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang-Born BM, de Jong FH, Groome NP et al (2006) Serum anti-mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology* 147(7):3228–3234
 18. Fleming R, Kelsey TW, Anderson RA, Wallace WH, Nelson SM (2012) Interpreting human follicular recruitment and antimullerian hormone concentrations throughout life. *Fertil Steril* 98(5):1097–1102
 19. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D et al (2008) Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 93(9):3478–3483
 20. Nelson SM, Stewart F, Fleming R, Freeman DJ (2010) Longitudinal assessment of antimullerian hormone during pregnancy-relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin. *Fertil Steril* 93(4):1356–1358
 21. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard O, Larsen EC, Friis-Hansen L et al (2012) Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online* 25(6):612–619
 22. van den Berg MH, van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, Twisk JW, Schats R, van Leeuwen FE et al (2010) Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases. *Hum Reprod* 25(6):1520–1527
 23. La Marca A, Stabile G, Artesio AC, Volpe A (2006) Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 21(12):3103–3107
 24. Kissell KA, Danaher MR, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, Ahrens KA, Schliep K et al (2014) Biological variability in serum anti-Mullerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod* 29(8):1764–1772
 25. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ (2011) AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 17(1):46–54
 26. Tal R, Seifer DB, Wantman E, Baker V, Tal O (2018) Antimullerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012–2013. *Fertil Steril*. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.021>
 27. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH et al (2017) Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. *JAMA* 318(14):1367–1376

Weiterführende Literatur

28. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA et al (1999) Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 140(12):5789–5796
29. Dechanet C, Anahory T, Daude MJC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S et al (2011) Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 17(1):76–95
30. Plante BJ, Cooper GS, Baird DD, Steiner AZ (2010) The impact of smoking on antimullerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause* 17(3):571–576
31. La Marca A, Spada E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S et al (2012) Normal serum anti-Mullerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 163(2):180–184

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Bei einer 25-jährigen Patientin soll der Prolaktinspiegel bestimmt werden. Was ist bezüglich der Präanalytik dabei zu beachten?

- Der Prolaktinspiegel ist zirkadian stabil.
- Der Prolaktinspiegel ist bei Stress vermindert.
- Der Prolaktinspiegel ist bei Hypothyreose vermindert.
- Der Prolaktinspiegel ist durch Medikamenteneinnahme gering beeinflusst.
- Der Prolaktinspiegel ist zyklusabhängig.

? Welche Aussage zur laboranalytischen Messung ist richtig?

- Die Sensitivität stellt das Maß dafür dar, wie häufig eine Erkrankung in der Bevölkerung vorkommt.
- Die Spezifität gibt an, wie geeignet ein Test ist, Personen ohne Erkrankung als gesund zu erkennen.
- Der positive Vorhersagewert ist ohne wesentliche Bedeutung.
- Ein negatives Ergebnis bedeutet einen hohen negativen Vorhersagewert.
- Die Spezifität hängt von der Umgebungstemperatur bei der Probengewinnung ab.

? Bei einer 30-jährigen Patientin soll die ovarielle Regulation überprüft werden. Was ist bei der Bestimmung zu beachten?

- Um eine gute Aussagekraft zu erhalten, ist eine Bestimmung am Zyklusanfang sinnvoll.
- Die Bestimmung von Östradiol und FSH erfolgt in Zyklusmitte.
- Wichtigster Parameter zur Beurteilung der ovariellen Regulation ist DHEAS.

- Die Bestimmung von FSH erfolgt in Zyklusmitte mit urinbasierten Ovulationsstests.
- Die Bestimmung kann unter Einnahme eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums problemlos erfolgen.

? Bei einer 35-jährigen Patientin soll eine Zyklusstörung abgeklärt werden. Was ist für das Vorgehen richtig?

- Eine Bestimmung von HCG ist für die Abklärung einer Zyklusstörung nicht relevant.
- Eine Bestimmung von Androstendion klärt die häufigsten Ursachen einer Zyklusstörung auf.
- Eine Bestimmung der Gonadotropine zum Ausschluss einer bereits nachlassenden ovariellen Aktivität als Ursache der Zyklusstörung ist sinnvoll.
- Eine Bestimmung von Testosteron führt selten zu einer Klärung der Zyklusstörung.
- Eine Bestimmung von Progesteron in Zyklusmitte klärt eine Lutealinsuffizienz.

? Eine 20-jährige Patientin leidet unter stark unreiner Haut sowie störender Behaarung im Gesicht. Nebenbefundlich besteht eine Adipositas. Der Zyklus tendiert zu eher längeren Intervallen. Welche Aussage zur Abklärung der Differenzialdiagnosen ist richtig?

- Bei gemischt ovarieller adrener Hyperandrogenämie ist die Bestimmung von 17-OHP zum Ausschluss eines „late-onset“ AGS nicht notwendig.
- Die Bestimmung des basalen Cortisols ist bei Adipositas nicht notwendig.
- SHBG wird als Folge der Adipositas häufig erniedrigt nachgewiesen.

- Die Bestimmung von DHEAS weist eine vermehrte Androgenbildung in der Haut nach.
- Die Bestimmung von DHT sollte bei Verdacht auf einen androgenbildenden Tumor des Ovars erfolgen.

? Welche Aussage zu Prolaktin bzw. der Hyperprolaktinämie ist falsch?

- Prolaktin wird überwiegend im Hypophysenvorderlappen gebildet.
- Die Hyperprolaktinämie gehört zu den häufigsten Hormonstörungen der Frau.
- Eine Hyperprolaktinämie kann durch ein Mikro- oder ein Makroprolaktinom bedingt sein.
- Die Behandlung der Hyperprolaktinämie erfolgt durch Dopaminantagonisten.
- Bei Vorliegen einer asymptomatischen Hyperprolaktinämie sollte die Bestimmung von Makroprolaktin erfolgen.

? Welche Eigenschaft hat AMH?

- Es ist unabhängig vom Primordialfollikelpool.
- Es bleibt in der reproduktiven Lebensphase annähernd gleich.
- Es korreliert weitgehend mit TSH.
- Es steuert die sexuelle Differenzierung.
- Es unterliegt stärkeren zyklusabhängigen Schwankungen als FSH und Östradiol.

? Welches/welche der folgenden Medikamente wirkt/wirken prolaktinsteigernd?

- Makrolide
- Antiarrhythmika
- Antidepressiva
- Antikoagulantien
- Lipidsenker

? Eine 32-jährige Patientin nimmt ein ethinylestradiolhaltiges kombiniertes orales Kontrazeptivum ein. Was ist bei der Beurteilung von Laborparametern zu berücksichtigen?

- Östradiol ist erhöht.
- Freies Testosteron ist erhöht.
- SHBG ist erhöht.
- Cortisol ist vermindert.
- TSH ist vermindert.

? Eine 30-jährige Patientin erkundigt sich nach dem Nutzen einer AMH-Bestimmung vor ihrer geplanten Maßnahme der assistierten Reproduktion (intrazytoplasmatische Spermieninjektion [ICSI]). Welche Auskunft ist *nicht* korrekt?

- AMH hilft, das Stimulationsregime festzulegen.
- AMH hilft, den Bedarf an Stimulationshormonen einzuschätzen.
- AMH hilft, das Auftreten eines Überstimulationssyndroms vorherzusehen.
- AMH hilft, das Ansprechen der Ovarien auf die Stimulation einzuschätzen.
- AMH hilft, eine Lebendgeburt nach ICSI-Behandlung vorherzusagen



CME-Punkte sammeln mit Der Gynäkologe

Als Abonnent von *Der Gynäkologe* stehen Ihnen unter CME.SpringerMedizin.de alle zertifizierten Fortbildungskurse zur Verfügung.

So einfach sammeln Sie CME-Punkte:

➤ Registrieren

Um CME-Fortbildungen bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig unter www.springermedizin.de/register registrieren. Bitte geben Sie bei der Registrierung die Lieferadresse Ihrer abonnierten Zeitschrift an, damit die Angaben Ihres Online-Accounts mit den Angaben Ihres Zeitschriften-Abonnements übereinstimmen. Die CME-Beiträge werden anschließend automatisch freigeschaltet.

➤ Beitrag auswählen

Sobald Sie sich mit Ihren Zugangsdaten angemeldet haben, können Sie auf CME.SpringerMedizin.de die gewünschten CME-Kurse Ihrer Zeitschrift nutzen. Wählen Sie einfach bei „In dieser Zeitschrift“ *Der Gynäkologe* aus. Die Kurse können jederzeit unterbrochen und später fortgesetzt werden.

➤ CME-Punkte sammeln

Zu jedem Fortbildungskurs gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
CME.SpringerMedizin.de

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Abo. Hier stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung.

Testen Sie e.Med 30 Tage kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter www.SpringerMedizin.de
⇒ „Abo-Shop“ (im Fuß der Seite)
oder telefonisch unter 0800-77 80 777
(Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)

