

Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie
6., komplett überarbeitete Auflage

Gunther Göretzlehner, Christian Lauritzen,
Thomas Römer, Winfried Rossmanith

Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie

6., komplett überarbeitete Auflage

DE GRUYTER

Prof. Dr. med. Gunther Göretzlehner
Parkstraße 11
18057 Rostock

Prof. Dr. Winfried Rossmannith
Neuroder Strasse 38
76275 Ettlingen

Prof. (em.) Dr. med. Christian Lauritzen †

Prof. Dr. med. Thomas Römer
Evangelisches Krankenhaus
Köln-Weyertal gGmbH
Weyertal 76
50931 Köln

Das Buch enthält 173 Abbildungen und 161 Tabellen.

ISBN 978-3-11-024567-7

e-ISBN 978-3-11-024568-4

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie / by Gunther Göretzlehner ... [et al.].

p. cm.

ISBN 978-3-11-024567-7

1. Menstruation disorders — Hormone therapy. 2. Endocrine gynecology. I. Göretzlehner, Gunther.

RG161.P73 2011

618.1'72—dc22

2011003938

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2012 Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin/Boston

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren bzw. Herausgebern große Mühe darauf verwendet, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen

werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe der Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Satz: Meta Systems, Wustermark. Druck und Bindung: Beltz Bad Langensalza GmbH, Bad Langensalza.

Printed in Germany
www.degruyter.com

Vorwort

Aufgrund zahlreicher Veränderungen und Neuerungen in der gynäkologischen Endokrinologie in den letzten drei Jahren war es dringend geboten, die „Praktische Hormontherapie“ grundlegend zu überarbeiten und mit neuen Autoren fortzuführen.

Christian Lauritzen verstarb kurz nach Erscheinen der 5. Auflage, seine Gedanken sind jedoch auch noch in der 6. Auflage verankert. Ulf Göretzlehner schied auf persönlichem Wunsch als Mitautor aus. Als neue Mitarbeiter und Nachfolger von Gunther Göretzlehner und Christian Lauritzen konnten unsere ehemaligen Schüler, Thomas Römer und Winfried Rossmannith, gewonnen werden.

Obwohl noch an der von den Erstherausgebern erstellten und bewährten Gliederung festgehalten wurde, wurden die Hormonschemata und Dosierungen aktualisiert. Notwendig wurde dies vor allem, da einerseits viele seit Jahrzehnten bewährte Präparate in Deutschland nicht mehr verfügbar sind und andererseits neue Generika in größerer Anzahl angeboten werden. In den Dosierungsbeispielen wurden wieder zahlreiche Präparate nach den Erfahrungen der Verfasser

aufgeführt, wobei kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird.

Der Abschnitt „Epidemiologie“ wurde aus Kapitel 1 herausgenommen und als selbständiges Kapitel 10 am Ende des Buches angefügt. Kapitel 6 wurde um die Abschnitte „Septumdissektion – Intrauterine Adhäsionen, Proliferierendes Endometrium – Postmenopause, Endometriumablation, Sarkome“ und innerhalb der Endometriose um die „Adenomyose“ ergänzt.

Allen danken wir, die uns bei der Fertigstellung der 6. Auflage unterstützten. Unser besonderer Dank gilt Frau Pfitzner und Frau Dobler vom Verlag Walter de Gruyter, die uns wieder vorbildlich berieten und unsere Wünsche umsetzten.

Thomas Römer und Winfried Rossmannith wünsche ich für die Zukunft viel Erfolg und Stehvermögen für weitere Neuauflagen des Buches „Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie“.

Rostock,
im September 2011

Im Namen der Autoren
Gunther Göretzlehner

Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeine Grundlagen der Endokrinologie

1.1	Definitionen	1	1.7.2	Retroprogesterone	27
1.2	Hypothalamus, Hypophysen- vorderlappen, Ovarien (Gonados- tat)	3	1.7.3	Pregnan-Derivate	27
1.2.1	Hypothalamus	3	1.7.4	19-Nortestosteron-Derivate . . .	30
1.2.2	Hypophysenvorderlappen (HVL)	7	1.7.5	Spirolacton-Derivate	33
1.2.3	Ovarien – Ovarialfunktion . . .	9	1.8	Antigestagene	33
1.2.4	Zielorgane von Östrogenen und Progesteron.	13	1.8.1	Mifepriston.	34
1.3	Östrogene	19	1.8.2	Ulipristalacetat.	34
1.3.1	Definition	19	1.9	Androgene	34
1.3.2	Ethinylestradiol	20	1.10	Prolaktininhibitoren (Dopamin- agonisten)	35
1.3.3	Mestranol	21	1.10.1	Bromocriptin.	35
1.4	Phytoöstrogene	21	1.10.2	Cabergolin	35
1.5	Antiöstrogene	22	1.10.3	Metergolin	36
1.5.1	Clomifen	22	1.10.4	Lisurid	37
1.5.2	Tamoxifen	23	1.10.5	Quinagolid	37
1.5.3	Toremifen	23	1.11	Prinzipien der Hormontherapie	37
1.5.4	Raloxifen	24	1.11.1	Allgemeines	37
1.5.5	Faslodex	24	1.11.2	Substitution	38
1.6	Aromataseblocker	24	1.11.3	Stimulation.	39
1.6.1	Definition	24	1.11.4	Hemmung – Enthemmung . . .	39
1.6.2	Formestan	25	1.11.5	Applikationsformen.	40
1.6.3	Exemestan	25	1.11.6	Synergismus – Antagonismus . .	42
1.6.4	Anastrozol	26	1.11.7	Nebenwirkungen – Neben- erscheinungen	43
1.6.5	Letrozol.	26	1.11.8	Proliferations- und Transforma- tionsdosen am Endometrium . .	43
1.7	Gestagene	26	1.12	Biorhythmen	45
1.7.1	Definition	26			

2 Störungen der Pubertätsentwicklung

2.1	Allgemeines	47	2.3	Pubertas tarda	55
2.2	Pubertas praecox vera – Pseudo- pubertas praecox	50	2.3.1	Einteilung und Ursache	55
2.2.1	Pubertas praecox vera	50	2.3.2	Diagnostik	56
2.2.2	Pseudopubertas praecox	51	2.3.3	Therapie	57
2.2.3	Diagnostik	52	2.4	Konstitutionell-hereditärer Hochwuchs (Großwuchs)	57
2.2.4	Therapie	53	2.4.1	Einteilung	57

2.4.2	Diagnostik	58	2.6.3	Therapie	63
2.4.3	Therapie	58	2.7	Regeltempostörungen in der Pubertät und Adoleszenz	64
2.5	Pubertätsakne	61	2.7.1	Allgemeines	64
2.5.1	Allgemeines	61	2.7.2	Therapie der Oligomenorrhö	65
2.5.2	Therapie	61	2.7.3	Therapie der juvenilen dysfunk- tionellen Blutung (dyshormo- nalen Blutung)	66
2.6	Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) in der Pubertät und Adoleszenz	63	2.7.4	Hormonale Rezidivprophylaxe	67
2.6.1	Allgemeines	63			
2.6.2	Diagnostik	63			

3 Störungen des Menstruationszyklus und ihre Therapie

3.1	Definition und Einteilung von Zyklusstörungen	69	3.4.4	Sekundäre Amenorrhö	97
3.2	Methoden zur Diagnostik von Zyklusstörungen	72	3.5	Anovulatorischer Zyklus	107
3.2.1	Allgemeines	72	3.5.1	Definition	107
3.2.2	Anamnese	73	3.5.2	Allgemeines	107
3.2.3	Allgemeine Untersuchung	74	3.5.3	Diagnostik	108
3.2.4	Gynäkologische Untersuchung	75	3.5.4	Therapie	108
3.2.5	Sonographie	76	3.6	Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)	109
3.2.6	Basaltemperatur	76	3.6.1	Allgemeines	109
3.2.7	Vaginalzytologie	77	3.6.2	Ätiologie	110
3.2.8	Funktionelle Zervixdiagnostik	77	3.6.3	Diagnostik	111
3.2.9	Hysteroskopie	78	3.6.4	Therapie	112
3.2.10	Endometriumbiopsie	79	3.7	Regeltempostörungen	116
3.2.11	Laparoskopie	79	3.7.1	Definition	116
3.2.12	Probepelariotomie	79	3.7.2	Oligomenorrhö	116
3.2.13	Magnetresonanztomographie (MRT)	79	3.7.3	Polymenorrhö	117
3.2.14	Chromosomale Geschlechts- bestimmung	79	3.8	Regeltypusstörungen	119
3.2.15	Hormonanalysen	80	3.8.1	Brachymenorrhö	119
3.2.16	Diagnostische Tests mit Hormonen	81	3.8.2	Hypomenorrhö	119
3.3	Gewicht und Zyklusstörungen	89	3.8.3	Hypermenorrhö	120
3.3.1	Übergewicht und Zyklusstörun- gen	89	3.8.4	Menorrhagie	122
3.3.2	Untergewicht und Zyklusstörun- gen	90	3.9	Metrorrhagie, Dauerblutungen, azyklische Blutungen	123
3.4	Amenorrhö	91	3.9.1	Allgemeines	123
3.4.1	Definition	91	3.9.2	Dysfunktionelle Blutung (Dys- hormonale Blutungsstörungen) bei Follikelpersistenz	124
3.4.2	Einteilung	91	3.10	Zusatzblutungen	128
3.4.3	Primäre Amenorrhö	93	3.10.1	Postmenstruelle Blutung – Nachblutung	130
			3.10.2	Ovulationsblutung – Mittel- blutung – Zwischenblutung	131

3.10.3 Prämenstruelle Blutung –
Vorblutung 131

3.11 Dysmenorrhö 133

3.11.1 Definition 133

3.11.2 Ursachen 134

3.11.3 Therapie 134

3.12 Prämenstruelles Syndrom (PMS) 135

3.12.1 Allgemeines 135

3.12.2 Ätiologie 135

3.12.3 Diagnostik 136

3.12.4 Therapie 136

4 Funktionelle Sterilität

4.1 Definition und Einteilung 139

4.2 Funktionsdiagnostiken 139

4.3 Behandlungsprinzipien 140

4.4 Antiöstrogene 140

4.4.1 Clomifen 140

4.5 Dydrogesteron (Retroprogesteron) 148

4.6 Gonadotropine 149

4.6.1 Indikationen 149

4.6.2 Behandlungsschemata 149

4.6.3 Therapiekontrolle 153

4.6.4 Behandlungserfolge 154

4.6.5 Komplikationen 154

4.6.6 Choriongonadotropin (hCG) –
Luteinisierendes Hormon (LH) . . 156

4.7 GnRH pulsatil 157

4.8 Dopaminagonisten (Prolaktin-
hibitoren) 159

4.8.1 Indikationen 160

4.8.2 Behandlungsschemata 160

4.8.3 Behandlungserfolge 161

4.8.4 Nebenwirkungen 161

4.9 Assistierte Reproduktions-
techniken (ART) 162

4.9.1 Indikationen 162

4.9.2 Beurteilung der Ovarreserve . . . 162

4.9.3 Behandlung vor der Eizell-
gewinnung 163

4.9.4 Behandlungserfolge 169

4.9.5 Ektope Schwangerschaften 170

4.9.6 Überstimulationssyndrom 170

4.9.7 Karzinomrisiko 171

4.10 Corpus-luteum-Insuffizienz –
Substitution mit Progesteron
und Progesteron-Derivaten 171

4.11 Psychogene Sterilität 172

4.12 Ovarprotektion 173

5 Therapeutische Beeinflussungen normaler Zyklen

5.1 Grundlagen 175

5.2 Menstruationsverschiebungen . . 175

5.2.1 Allgemeines 175

5.2.2 Vorverlegung der Menstruation . 175

5.2.3 Hinausschieben der Menstrua-
tion 176

5.3 Therapeutische Amenorrhöen . . 178

5.3.1 Sexualsteroidoide 178

5.3.2 GnRH-Agonisten 179

5.4 Hormonale Kontrazeption 179

5.4.1 Historische Entwicklung 179

5.4.2 Bewertungskriterien 180

5.4.3 Formen der hormonalen Kontra-
zeption 182

5.4.4 Wirkungsweise der Pille 191

5.4.5 Sicherheit 192

5.4.6 Anwendung 193

5.4.7 Präparateauswahl 194

5.4.8 Verordnung 196

5.4.9 Fertilität 204

5.4.10 Gravidität und Partus 204

5.4.11 Wirkungsbeeinflussung durch
Medikamente 205

5.4.12 Nebenwirkungen 205

5.4.13	Blutungsstörungen	209	5.4.18	Autoimmunerkrankungen	220
5.4.14	Herz-Kreislauf-System	211	5.4.19	Epilepsie	221
5.4.15	Leber und Gallenblase	215	5.4.20	Tumorerkrankungen	223
5.4.16	Kohlenhydratstoffwechsel und Diabetes mellitus	216	5.4.21	Vorteile hormonaler Kontra- zeptiva	226
5.4.17	Gastrointestinaltrakt	217			

6 Hormontherapien bei gynäkologischen Erkrankungen

6.1	Mamma	227	6.4.8	Adenokarzinom der Zervix	254
6.1.1	Mammahypoplasie	227	6.4.9	Sarkome	254
6.1.2	Mammahyperplasie	228	6.5	Tube	255
6.1.3	Anisomastie	228	6.5.1	Adnexitis	255
6.1.4	Mastodynie.	229	6.5.2	Tubenkarzinom	255
6.1.5	Mastopathie	229	6.6	Ovarialkarzinom	256
6.1.6	Mammakarzinom	231	6.7	Tumorkachexie	257
6.2	Vulva	242	6.8	Migräne.	257
6.2.1	Pruritus-Vulva-Dystrophie- Syndrom	242	6.8.1	Definitionen	257
6.2.2	Vulvakarzinom.	243	6.8.2	Menstruationsmigräne	258
6.3	Vagina	243	6.8.3	Migräneanfall	258
6.3.1	Kolpitis	243	6.8.4	Migräne und hormonale Kontra- zeptiva	259
6.3.2	Vaginalkarzinom.	244	6.8.5	Migräne in der Postmenopause	260
6.4	Uterus.	244	6.9	Endometriose – Adenomyose	260
6.4.1	Endometritis	244	6.9.1	Definition und Einteilung	260
6.4.2	Uterus myomatosus	245	6.9.2	Diagnostik – Endometriose	261
6.4.3	Septumdissektion – Intrauterine Adhäsionen	248	6.9.3	Therapie – Endometriose	264
6.4.4	Proliferierendes Endometrium – Postmenopause	249	6.9.4	Adenomyose (Adenomyosis uteri)	274
6.4.5	Einfache, komplexe und atypische Hyperplasie.	249	6.9.5	Chronische Unterbauch- schmerzen	274
6.4.6	Endometriumablation.	250	6.10	Plastische Operationen	276
6.4.7	Endometriumkarzinom	252	6.11	Urogynäkologie	278
			6.11.1	Allgemeines	278
			6.11.2	Therapie	278

7 Hormontherapien bei Differenzierungsstörungen

7.1	Geschlechtsbestimmungen	283	7.3.4	XX-Gonadendysgenese.	288
7.2	Geschlechtsidentifizierungen	283	7.3.5	Gemischte Gonadendysgenese.	289
7.3	Gonadendysgenesien	283	7.4	Intersexuelle Organbildungs- fehler	290
7.3.1	Definition und Einteilung	283	7.5	Transsexualismus	291
7.3.2	Ullrich-Turner-Syndrom	284	7.5.1	Definition	291
7.3.3	Swyer-Syndrom	287			

7.5.2	Häufigkeit	291	7.6.3	Partielles Androgen-Insensitivität-Syndrom (PAIS, Reifenstein-Syndrom, Gilbert-Dreyfus-Syndrom)	297
7.5.3	Ätiologie	291	7.7	Androgenisierungsercheinungen	298
7.5.4	Diagnose und Differentialdiagnose	291	7.7.1	Symptome	300
7.5.5	Therapie	292	7.7.2	Definitionen	301
7.6	Störungen der Androgenwirkung	294	7.7.3	Diagnostik	302
7.6.1	Androgen-Insensitivität-Syndrom (AIS)	294	7.7.4	Therapie	304
7.6.2	Komplettes Androgen-Insensitivität-Syndrom (KAIS, Goldberg-Maxwell-Morris-Syndrom)	295			

8 Klimakterium

8.1	Definitionen und Einteilung	309	8.3.9	Sexualität.	331
8.2	Endokrine Veränderungen	310	8.3.10	Blutungsstörungen.	332
8.3	Symptomatologie	313	8.3.11	Lebererkrankungen – Varia	334
8.3.1	Klimakterisches Syndrom (Menopausensyndrom)	313	8.4	Hormontherapie (HT)	335
8.3.2	Urogenitalsystem	315	8.4.1	Wirksamkeit, Nutzen und Therapiebewertung.	339
8.3.3	Osteoporose	315	8.4.2	Risiken und Nebenwirkungen	341
8.3.4	Herz-Kreislauf-System	318	8.4.3	Karzinomrisiko	344
8.3.5	Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus (Altersdiabetes)	324	8.4.4	Verlauf der Karzinomerkrankung nach Hormontherapie	349
8.3.6	Zentrales Nervensystem	326	8.4.5	Hormontherapie nach behandeltem Mamma- und Genitalkarzinom	350
8.3.7	Haut und Schleimhäute.	329	8.4.6	Behandlungsempfehlungen	353
8.3.8	Gewichtsveränderungen	330			

9 Hormonale Diagnostik und Therapie in der Frühschwangerschaft und im Wochenbett

9.1	Hormonale Schwangerschaftstests	369	9.6	Polygalaktie	372
9.2	Abortus imminens.	369	9.7	Galaktostase (Milchstau)	373
9.2.1	Definition	369	9.8	Laktationshemmung und Laktationsunterdrückung.	373
9.2.2	Ursachen	369	9.8.1	Allgemeines	373
9.2.3	Diagnostik	369	9.8.2	Therapie	374
9.2.4	Therapie	370	9.9	Mastitis puerperalis	376
9.3	Abortus habitualis.	370	9.10	Mastitis nonpuerperalis.	376
9.4	Drohende Frühgeburt	371	9.11	Depression im Wochenbett.	377
9.5	Hypogalaktie.	371			

10 Epidemiologie

10.1	Allgemeines	379	10.4	Rate.	380
10.2	Studien	379	10.5	Prävalenz – Inzidenz	380
10.3	BIAS	380	10.6	Risiko.	381

Weiterführende Literatur 385

Sachregister 387

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AFC	antraler Follikelcount
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AGS	Adrogenitales Syndrom
AIS	Androgen-Insensitivity-Syndrom
AMH	Anti-Müller-Hormon
AR	Androgen-Rezeptor
ART	assistierte Reproduktionstechniken
AT	Antithrombin
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	body mass index
BRCA-Gen	breast-cancer-Gen
BT	Basaltemperatur
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBG	Kortikosteroid-bindendes Globulin = Transkortin
CMA	Chlormadinonacetat
COX	Cyclooxygenase
CPA	Cyproteronacetat
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
5 α -DHT	5 α -Dihydrotestosteron
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DHT	Dihydrotestosteron
DIR	Deutsches-IVF-Register
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. desoxyribonucleic-acid)
DNG	Dienogest
DRSP	Drospirenon
DSG	Desogestrel
E ₂	Estradiol
EE	Ethinylestradiol
EGF	epidermal growth factor
ER	Östrogen-Rezeptor
ET	Östrogentherapie
FAST	frühe adjuvante Sequenz-Therapie
FDA	Food and drug administration
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon, Follitropin
fT ₃	freies Trijodthyronin
fT ₄	freies Thyroxin
Fta.	Filmtablette
GABA	γ -Aminobuttersäure

GAP	GnRH-assoziiertes Peptid
GH	Wachstumshormon (engl. growth hormone), Somatotropin
GIFT	intratubarer Gametentransfer
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
h	human
HbA1c	Glykohämoglobin
hCG	humanes Choriongonadotropin
HDL	high density lipoproteins
HDL-C	HDL-Cholesterin
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
hMG	humanes Menopausengonadotropin
HR	hazard ratio
HRT	Hormonersatztherapie
HT	Hormontherapie
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IE	internationale Einheit
IGF	insulin like growth factor, Somatomedin
IGF-BP	insulin like growth factor binding protein
IU	international unit
IUP	Intrauterinpessar
IUS	Intrauterinsystem
IVF	In-Vitro-Fertilisation
KAIS	komplettes Androgen-Insensitivity-Syndrom
kDA	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
LDL	low density lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LH	luteinisierendes Hormon, Lutropin
LNG	Levonorgestrel
MBS	Metabolisches Syndrom
MG	Molekulargewicht
MGA	Megestrolacetat
MM	Muttermund
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
NAMS	North American Menopause Society
NE	Norethisteron
NEA	Norethisteronacetat
NGA	Nomegestrolacetat
NGF	Nerven-Wachstumsfaktor
NHS	Nurses' health study
NNR	Nebennierenrinde
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OHSS	Überstimulationssyndrom (engl. ovarian hyperstimulation syndrome)
OR	Odds ratio
PACAP	pituitary adenyl cyclase activating peptide

PAIS	partiellies Androgen-Insensitivity-Syndrom
PBI	proteingebundenes Jod
PCO	polyzystische Ovarien
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PI	Pearl-Index
PIF	Prolaktin-inhibierender Faktor
p.m.	post menstruationem
PMDS	prämenstruelle dysphorische Störung
PMS	Prämenstruelles Syndrom
POF	prämatüre Ovarialinsuffizienz, (engl. premature ovarian failure)
PR	Progesteron-Rezeptor
PRL	Prolaktin
r-	rekombinant
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNA	Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic-acid)
RR	relatives Risiko
RR	Riva-Rocci
SERMS	engl. selective estrogen-receptor modulators
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TAM	Tamoxifen
Tbc	Tuberkulose
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TGF	engl. transforming growth factor
TMG	Thyrotropin-releasing-Hormon
TSH	thyreotropes Hormon, Thyreoidea-stimulierendes Hormon
U	Unit
u-hCG	urinäres hCG
u-hFSH	Urofollitropin
UPA	Ulipristalacetat
VAS	engl. visual analogue scale
VLDL	very low density lipoprotein
WHI	Women's Health Initiative
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

1 Allgemeine Grundlagen der Endokrinologie

1.1 Definitionen

Hormone sind im Organismus gebildete organische Substanzen (biogene Amine, Peptide, Steroide), die in kleinsten Mengen auf Syntheseleistungen, Stoffwechsel, Organfunktionen sowie Wachstums- und Zellteilungsraten anregend wirken (grch. = hormao = antreiben). Sie steuern oder regeln am Ort ihrer Entstehung (autokrin, parakrin) sowie in den Zielorganen nach Transport über den Blutweg (endokrin) adaptive Lebensvorgänge. Bei der *Steuerung* durch Hormone ist der gesteuerte Vorgang das Endglied einer Wirkungskette; es gibt keine Rückkopplung (Beispiel: Östrogen – Endometrium). Bei der *Regelung* handelt es sich um ein in allen Gliedern rückgekoppeltes Kreissystem (Beispiel: Hypothalamus–Hypophysenvorderlappen-(HVL)-Ovar).

Die *Endokrinologie* ist also die Lehre von Hormonen, ihrer Bildung, Regelung, Absonderung, Verteilung, ihrer Struktur, ihrem Transport, ihrer Wirkungsart und Wirkungsweise (vorwiegend über Rezeptoren, aber auch nicht rezeptorvermittelt) an Zielorganen und deren Zellen sowie ihrer Verstoffwechslung und Ausscheidung.

Eine *autokrine Funktion* besteht, wenn das Produkt einer Zelle an derselben Zelle über Rezeptoren eine Wirkung entfaltet.

Eine *parakrine Funktion* liegt vor, wenn in einer endokrinen Zelle ein Hormon synthetisiert und sezerniert wird, das an einer benachbarten Zelle eine rezeptorvermittelte spezifische Wirkung unter Umgehung des Blutkreislaufes auslöst. Die *neurokrine Funktion* stellt eine Sonderform der parakrinen Funktion dar, indem ein Hormon in einem Neuron synthetisiert und in den extrazellulären Raum sezerniert wird, um danach auf

die Synthesezelle oder benachbarte Zellen rezeptorvermittelt zu wirken.

Bei der *neuroendokrinen Funktion* erfolgt die Synthese des Hormons im Neuron. Das Hormon wird in den extrazellulären Raum sezerniert und gelangt über den Blutkreislauf oder Liquor an entfernte Zellen, um dort eine rezeptorvermittelte spezifische Wirkung zu entfalten (z. B. Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)).

Eine *Neurotransmitterfunktion* liegt vor, wenn ein Hormon in einem Neuron synthetisiert sowie am Nervenende sezerniert wird, um postsynaptisch an benachbarten Neuronen spezifisch durch Rezeptoren zu wirken.

Jedes endokrine System ist nach allen Seiten abgesichert, um auch bei Ausfall eines Informationsweges die Gewebe- und Organfunktionen zu gewährleisten. Diese mehrfache Absicherung der Systemfunktion oder *Redundanz* erfolgt über parallele Informationssysteme sowie durch lokal gebildete Substanzen wie Wachstumsfaktoren, Zytokine, aber auch durch unwirksame Unterheiten von Hormonen, Isohormone und Isoenzyme.

Der Redundanz steht das *Rauschen* gegenüber. Darunter versteht man die Anfälligkeit eines endokrinen Systems vom Signalgeber bis zum Empfänger, dem Erfolgsorgan. Rauschen kann die Intensität und Schärfe eines Hormonsignals abschwächen, so dass das eigentliche Signal aus seiner Umgebung nicht mehr hervorragt. Rauschen kann durch Bindungsproteine, Enzyme, Verdünnungseffekte, Resorptionsstörungen, aber auch durch zahlreiche andere endo- und exogene Faktoren ausgelöst werden (Tab. 1.1).

Tabelle 1.1 Charakteristik der Informationssysteme.

	Endokrin	Auto-/Parakrin	Synapsen	Neurotransmitter
Weg	lang	kurz	sehr kurz	sehr kurz
Rauschen	viel	wenig	sehr wenig	kein
Redundanz	viel	wenig	wenig	keine
Moleküle	komplexe	einfache	sehr einfache	sehr einfache
Information	langsam	mäßig schnell	schnell	sehr schnell

Hormonwirkungen auf die Effektorzelle sind abhängig von der Löslichkeit des Hormons im Medium (wasser- oder fettlöslich) und von der Bindung an Transportproteine. Diese bestimmen den freien, biologisch aktiven Anteil eines Hormons, das dann über Bindung an membranständige *Rezeptoren* mit Second messenger System (sekundäre Botenstoffe) oder über Zellkernrezeptoren im Gleichgewicht zwischen Zellplasma und Zellkern wirkt. Über eine Kaskade von Einzelschritten wird das Signal in die Zelle übertragen (Transformation – Übergang des Rezeptors in seine aktive Form durch das spezifische Hormon) oder der Hormon-Rezeptor-Komplex in die Zelle internalisiert (Translokation, Zellkerntransfer). Dort findet die Übersetzung des Signals in eine veränderte Synthese von Zellkernprodukten über Transkription (Übertragung der in der DNA gespeicherten genetischen Information in RNA) und Translation (Übertragung der genetischen Information einer Messenger-RNA in eine Polypeptidkette) statt. Neben der genomisch vermittelten Wirkung mittels spezifischer Rezeptoren können Hormone direkte, nicht genomische Wirkungen auf die Zelle unabhängig vom Rezeptor entfalten.

Endokrine Dysruptoren (Xenohormone, Umwelt-hormone, endokrin wirksame Substanzen) sind natürlich vorkommende oder synthetische Verbindungen, die hormonähnliche Wirkungen im Endokrinium bei Mensch und Tier entfalten können. Nach Akkumulation können diese Dysruptoren in niedriger Dosis einzeln oder in Kombination Wirkungsverstärkungen auslösen.

Die *klinische Endokrinologie* ist die Lehre von den Funktionsstörungen und Krankheiten, die durch Fehlbildungen oder Erkrankungen hor-

monbildender Gewebe, ferner durch Mangel, Überschuss oder ein Ungleichgewicht der Hormone, ihrer Regelsysteme oder ihres Stoffwechsels und schließlich durch anomales Ansprechen der Zielorgane bedingt sind. Zur klinischen Endokrinologie gehört auch die Kenntnis der Folgen der Entfernung endokriner Drüsen und der Möglichkeiten, diese Folgen zu beseitigen.

Unter *Hormontherapie* (HT) versteht man die Beseitigung von Abweichungen im normalerweise harmonischen endokrinen System. Dies umfasst den Ausgleich von abweichenden Funktionen hormonbildender Drüsen in neuroendokrinen und anderen Geweben einschließlich ihrer Zielorgane (etwa von Ovar oder Testes) durch Einfluss auf funktionellem, nicht operativem Wege. Eine HT kann symptomatisch oder selten ätiologisch-kurativ ausgerichtet sein. Ihre Anwendung schließt die notwendigen Kenntnisse über Hormone und deren synthetische Varianten, über Verfügbarkeit von Präparaten, therapeutische Maßnahmen und Anwendungsarten unter Nutzung der physiologischen Regelvorgänge ein. Ziel der HT ist immer die Herstellung der von der Natur vorgegebenen oder therapeutisch gewünschten Ordnung.

Die *gynäkologische Endokrinologie* befasst sich mit der Funktion und Fehlfunktion der weiblichen Geschlechtsdrüsen (Ovarien) zu verschiedenen Lebensaltern. Dazu kommen auch physiologische Abweichungen der hormonalen Leistung im Organismus einer Frau, wie etwa während der Schwangerschaft (*Reproduktionsendokrinologie*). Die Behandlung mit spezifisch weiblichen (Sexualsteroiden) oder geschlechtsunabhängigen Hormonen (etwa GnRH, Gonadotropinen sowie hormonwirksamen Stoffen) bildet die *gynäkologische Hormontherapie*.

1.2 Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen, Ovarien (Gonadostat)

Kenntnisse um die physiologische Regelung der Ovarialfunktion sind eine notwendige Voraussetzung für die Anwendung jeglicher HT in der Gynäkologie. Denn jede Einflussnahme durch Gabe oder Entzug von Hormonen wirkt auf das Regelsystem und auf dessen Zielorgane.

Ein Regelsystem stellt eine funktionelle Einheit dar, innerhalb derer die einzelnen Regelschritte unter Beachtung ihrer funktionellen, auf kybernetischen Prinzipien beruhenden Verknüpfungen eingebunden sind. Ziel eines Regelkreises ist es, eine Zielgröße (etwa die Hormonsekretion) konstant zu halten. Zentrale Regeleinheit im Rückkoppelungskreis der Reproduktion ist das ZNS mit Hypothalamus und HVL, wobei die Feinabstimmung der zentralnervösen Aktivität über eine Rückkoppelung durch das Ovar geschieht. „Die biologische Uhr sitzt im Ovar“ und bestimmt während des Menstruationszyklus die Amplitude und Frequenz der Gonadotropinsekretion.

Durch Verschaltungen mit nervalen Strukturen entstehen biologische Sekretionsrhythmen: Über die stündliche (zirkhorale) Sekretionsweise und die Aktivität im 24-Stunden-Profil (zirkadian) hinaus bestehen mensuelle und auch längere Sekretionsperiodiken (28-tägig, 70–84-tägig). Wichtigste Regelgröße für den Regelkreis der Reproduktion ist die Konstanzhaltung der Sekretion von Sexualsteroiden aus den Gonaden, also eine konstante Höhe von Hormonkonzentrationen im Blut und in Geweben. Durch die aktuellen Konzentrationen im Zielgewebe wird die spezifische sekretorische Aktivität des übergeordneten Steuerorgans auf zellulärer Ebene geregelt.

In diesem komplizierten endokrinen System mit auto- und parakrinen Prozessen spielen Einflüsse auf lokaler, organbezogener und zentralnervaler Ebene eine wesentliche Rolle (wachstumsfördernde Peptide, differenzierende und inhibierende Substanzen).

1.2.1 Hypothalamus

Als neuronales Kerngebiet ist der Hypothalamus Teil des Diencephalons. Bestehend aus zahlreichen Neuronen liegt er am Boden des dritten Ventrikels, den er nach lateral hin auch begrenzt. Der Hypothalamus reagiert auf extrahypothalamische und zentralnervöse Informationen und verarbeitet diese Einflüsse aus Neurohormonen und Neurotransmittern zu einem geeinten Signal, der differenzierten GnRH-Freisetzung. Neurohormone, wie Freisetzungs- und Inhibierungssubstanzen, werden in peptidergen Neuronen des Hypothalamus gebildet und gelangen ebenso wie Neurotransmitter über die Pfortadergefäße oder über Axone zur Hypophyse, wo sie deren Aktivität zusätzlich bestimmen. Allerdings ist die endokrine Funktion des zentralen Reglers bis hin zur Triggerung der Ovulation von der Steroidrückkopplung auf Hypothalamus und Hypophyse abhängig. Dies geschieht durch Modulation der autokrinen und parakrinen Regulation in der Hypophyse, etwa durch wachstumsfördernde Peptide, wie EGF (epidermal growth factor) oder IGF (insulin like growth factor), und durch intrazelluläre Signalvermittlung (Diacylglycerol, Calcium, Phospholipide).

Innerhalb des Hypothalamus ist der Nucleus suprachiasmaticus wie eine innere Uhr für die Ausbildung einer Sekretionsrhythmik mitverantwortlich. Der 24-Stunden-Rhythmus erfährt in Abhängigkeit des Wechsels von Hell zu Dunkel und von Wach- zu Schlafzeiten seine Feinregulation. Lichtreize in den ersten 2–3 Stunden nach Einbruch der Dunkelheit bewirken über den Einfluss von Glutamat eine Zurückstellung der „Uhr“; Lichteinflüsse in den letzten Nachtstunden stellen die „Uhr“ vor. Das PACAP (pituitary adenylyl cyclase activating peptide) wirkt dabei modulierend und hemmt eine zu starke Glutamatwirkung.

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)

Das hypothalamische Dekapeptid, das aus der Adenohypophyse die Freisetzung der Gonado-

Tabelle 1.2 Biochemische und physikalische Eigenschaften der Peptidhormone und hormonbindenden Proteine.

Substanz		Stoffgruppe	Molgewicht (kDa)	Halbwertszeit
CRH	adrenokortikotropes-Releasing-Hormon (Corticotrelin)	Polypeptid	4,757	4–9 Minuten
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon (Somatorelin)	Polypeptid	5,039	7–8 Minuten
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon (LHRH)	Deka-peptid	1,242 (Acetat)	2–4 (10) Minuten
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon	Tripeptid	0,482 (Acetat)	5 Minuten
PIF	Prolaktin-inhibierender Faktor	Dopamin?		
LH	luteinisierendes Hormon	Glykoprotein	26	20 Minuten
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon	Glykoprotein	32	40 Minuten
PRL	Prolaktin	Protein	22,5	10 Minuten
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon	Glykoprotein	28	60 Minuten
ACTH	adrenokortikotropes Hormon	Polypeptid	4,5	20–100 Minuten
Inhibin A+B		Glykoproteine	32	
hCG	humanes Choriongonadotropin	Glykoprotein	40	16 Stunden
HPL	humanes plazentares Laktogen	Polypeptid	21,6	9–15 Minuten
SP ₁	Schwangerschaftsspezifische Proteinfraktion 1	Glykoprotein	90	30 Stunden
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin	Glykoprotein	52	3–4 Tage
CBG	Kortisol-bindendes Globulin (Transcortin)	Glykoprotein	52	5 Tage
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin	Glykoprotein	57	3 Tage
T ₄	Thyroxin	Aminosäure	0,778	1 Minute
T ₃	Trijodthyronin	Aminosäure	651	1 Minute

tropine bewirkt, wird GnRH genannt. Beim Menschen wird GnRH vor allem von Nervenzellen im Bereich des Nucleus arcuatus sowie vom Organum vasculosum der Lamina terminalis des Hypothalamus produziert. GnRH stimuliert die Freisetzung der beiden Gonadotropine luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) (Tab. 1.2). Die wechselnden LH- und FSH-Konzentrationen im Plasma spiegeln die hypophysäre Sekretion der beiden Gonadotropine auf GnRH-Stimulation wider.

Die hypothalamische Biosynthese von GnRH erfolgt über ein Präkursorprotein (Prä-Pro-GnRH mit 92 Aminosäuren). Einer Signalsequenz von 23 Aminosäuren schließt sich das Dekapeptid GnRH an, gefolgt von 3 Aminosäuren (Gly-Lys-Arg), dem ein GnRH-assoziiertes Peptid (GAP) aus 56 Aminosäuren folgt. Neben dem reifen Produkt GnRH stimuliert GAP ebenfalls die Gonadotropinsekretion und hemmt die basale Prolaktinsekretion. GnRH kann im ZNS die Synthese seines eigenen Rezeptors induzieren.

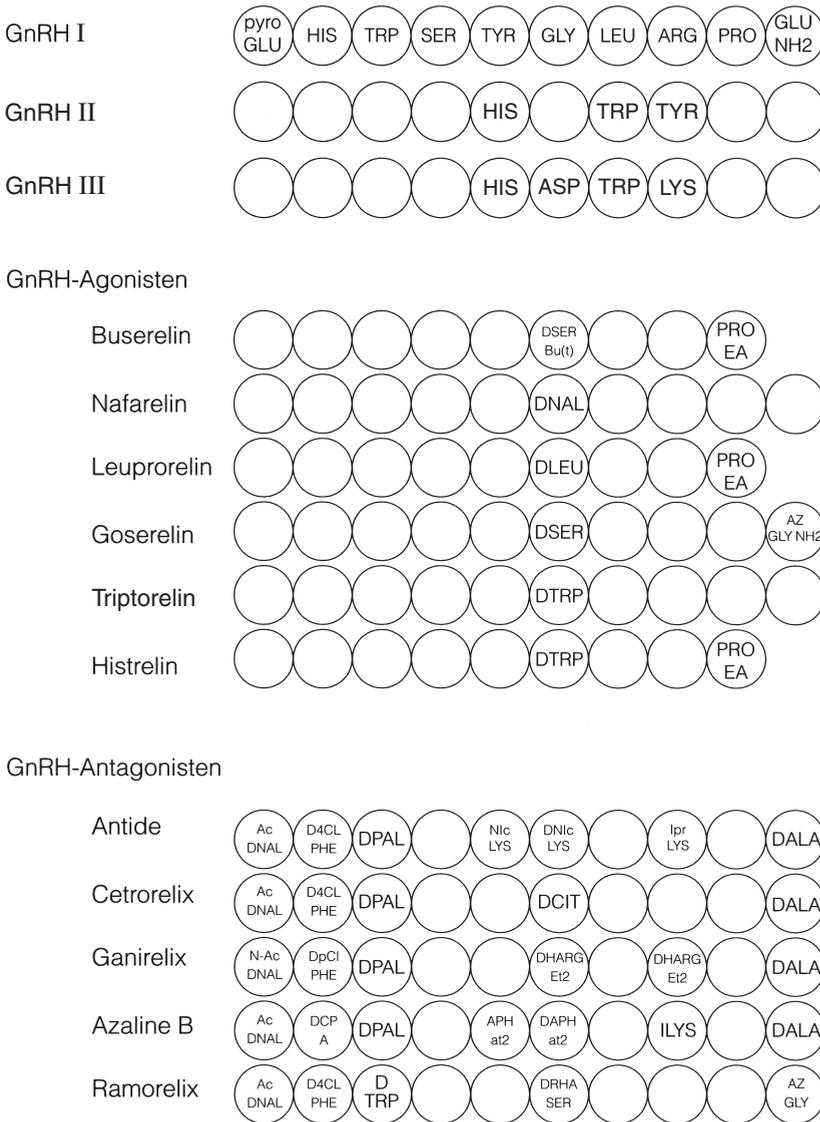


Abb. 1.1 Aminosäuresequenzen von GnRH, GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten.

Dieser Vorgang wird durch Aktivin stimuliert und durch Inhibin supprimiert.

GnRH hat eine Halbwertszeit von 2–4 Minuten. Seine Sekretion vollzieht sich in periodischen Schüben (pulsatil), die über den neuronalen GnRH-Pulsgenerator im Nucleus arcuatus geregelt wird. Der Nachweis von LH-Pulsen dient als indirekter Hinweis für die episodische hypo-

thalamische Aktivität und damit für die pulsatile GnRH-Sekretion. Beim Rhesusaffen weist das charakteristische Sekretionsmuster eine Periodizität von 60 Minuten (circhoral) auf; beim Menschen treten deutliche LH-Sekretionsspitzen im Serum auf, ihre Sekretionsfrequenzen ändern sich in Abhängigkeit von der Phase des Menstruationszyklus. In der Follikelphase sind LH-

Tabelle 1.3 Eigenschaften der GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten.

Eigenschaften	GnRH-Agonist	GnRH-Antagonist
Halbwertszeit	verlängert (60–80 Minuten)	lang
Wirkung	langsam Downregulation der hypophysären Rezeptoren für GnRH, primär Rezeptoraktivierung und FSH/LH-Freisetzung (Flare-up) Unterdrückung des LH-Gipfels, ohne tonische LH-Sekretion komplett zu inhibieren	sofort kompetitive Hemmung der Bindung von GnRH an den Rezeptor, keine Rezeptoraktivierung und Gonadotropinfreisetzung selektive Unterdrückung des LH-Anstiegs
Rückkehr	langsam	schnell, unmittelbar reversibel

Spitzen etwa alle 90 Minuten zu beobachten, während sie in der Corpus-luteum-Phase alle 100–200 Minuten auftreten. Die Frequenz der pulsatischen LH-Sekretion ändert sich in der frühen Follikelphase des Zyklus zusätzlich während des nächtlichen Schlafes und ist dann langsamer als während der Wachzeiten.

Die mittlere Sekretionshöhe eines LH-Pulses (= Amplitude) ist in der Follikelphase niedriger als in der Lutealphase, am höchsten jedoch während des präovulatorischen LH-Mittzyklus.

Vier unterschiedliche GnRHs (Abb. 1.1) und ein GnRH-Rezeptor sind bei Säugern bekannt, dagegen sind 13 GnRH-Subtypen und zahlreiche GnRH-Rezeptoren bei verschiedensten Wirbeltieren identifiziert (Neill, 2002). Von den unterschiedlichen Isoformen des GnRH I–III ist bekannt, dass sie sowohl beim Menschen als auch bei Wirbeltieren über neuromodulatorische Funktionen die Reproduktion ermöglichen und beeinflussen. Die GnRH-II-Synthese erfolgt beim Menschen im Hypothalamus. GnRH II kann die LH-Ausschüttung über den GnRH-I-Rezeptor stimulieren (Densmore u. Urbanski, 2003). In der frühen und mittleren Sekretionsphase (Transformationsphase) erfolgt die Expression von GnRH II sowohl im Stroma als auch in den Drüsen des Endometriums. Dem GnRH II wird eine bedeutende Rolle bei der Implantation des menschlichen Embryos zugeschrieben (Cheon et al., 2001).

Im Rahmen der Analyse der Wirkprinzipien von GnRH wurde durch Veränderung der Amino-

säuren im Dekapeptid eine Vielzahl von GnRH-Analoga (Abb. 1.1) synthetisiert. Anschließend wurde geprüft, inwieweit diese Abkömmlinge des nativen GnRHs agonistische oder antagonistische Wirkungen besitzen. Agonisten und Antagonisten zeigen im Vergleich zum nativen GnRH eine höhere Rezeptoraffinität und aufgrund der verzögerten Metabolisierung eine verlängerte biologische Wirkung (Tab. 1.3).

GnRH-Agonisten führen initial durch starke Rezeptorbindung zu einer verstärkten Gonadotropinsekretion (*Flare-up-Effekt*). Dann folgt eine starke Suppression der Gonadotropinspiegel als Zeichen der Herabregulation der Rezeptoren (*Downregulation*). Nach der Applikation von GnRH-Agonisten ist die Hypophyse 14 Tage auf endogene GnRH-Stimulation refraktär, die Gonadotropinspiegel und nachfolgend die gonadalen Steroide sinken.

GnRH-Antagonisten haben den Vorteil, dass sie über eine kompetitive Hemmung am Rezeptor sofort die Gonadotropin- und nachfolgend rasch die ovarielle Steroidsekretion hemmen. GnRH-Antagonisten erreichen in wenigen Stunden ihre volle Wirkung.

Neurotransmitter

Produktion und Sekretion von GnRH erfolgt unter dem Einfluss von Neurotransmittern. Zu ihnen gehören unter anderem die katecholaminergen Substanzen Noradrenalin und Dopamin sowie die indolaminergen Substanzen Seroto-

nin und Melatonin. Außerdem finden sich Acetylcholin, Histamin, die γ -Aminobuttersäure (GABA), Katecholöstrogene sowie Neuropeptid Y, Substanz P, Neurotensin, Proopiomelanocortin und das vasodilatierende Peptid in speziellen Neuronen. Die adrenergen Substanzen wirken stimulierend, die cholin- und dopaminerger hemmend auf die GnRH-Biosynthese. Die endogenen opioiden Peptide (Endorphine, Enkephaline) hemmen die Gonadotropinfreisetzung durch Suppression der hypothalamischen GnRH-Freisetzung. Dagegen wird wahrscheinlich die hypophysäre Gonadotropinantwort auf GnRH-Stimulation durch endogene Opiode nicht beeinflusst. Auf die endogene Opioidaktivität wirken Steroide modulierend, indem steigende Konzentrationen die Aktivität der Opiate erhöhen. Dadurch erscheint die negative Rückkopplung von Steroiden auf den zentralen GnRH-Pulsgeber durch endogene Opiode vermittelt. Endogene Opiode beeinflussen ihrerseits das Katecholaminsystem. Die hypothalamische Sekretionsaktivität wird also durch Neurotransmittereinflüsse differentiell gesteuert.

1.2.2 Hypophysenvorderlappen (HVL)

In der Hypophyse, die sich an der Schädelbasis in der Sella turcica befindet, nimmt der HVL 75% des Gesamtorgans ein. Die 6 bekannten HVL-Hormone werden in 5 Zelltypen gebildet. Beide Gonadotropine, Follitropin (FSH) und Lutropin (LH), werden von den gonadotropen Zellen synthetisiert. GnRH wirkt stimulierend auf diese gonadotropen Zellen des HVL und induziert Synthese, Speicherung und Sekretion von FSH und LH. Diese Hormone werden durch pulsatile hypothalamische GnRH-Sekretion in den hypothalamisch-hypophysären Portalkreislauf ebenfalls episodisch sezerniert. Die hypophysären Sekretionsepisoden erfolgen während der Follikelphase jeweils im Abstand von etwa 90 Minuten. In der Corpus-luteum-Phase werden die Abstände zwischen den Sekretionsepisoden länger (4–6 Stunden) und die Amplituden höher. Dabei ist nicht endgültig geklärt, ob sich in dieser Zyklusphase die hypothalamische

GnRH-Sekretion verlangsamt oder eine veränderte hypophysäre Sensibilität die infrequenten Sekretionsspitzen mit hohen Amplituden generiert.

Gonadotropine

Die zyklusgerechte Freisetzung der Gonadotropine wird auf dem Niveau des HVL weitgehend durch die ovariellen Steroidhormone, Aktivin (FSH-stimulierend), Follistatin (bindet Aktivin) und Inhibin (FSH-hemmend) fein moduliert. FSH und LH sind Glykoproteine mit einem Kohlenhydratanteil von ca. 25% und einem Molekulargewicht von ca. 30 kDa. Das Molekül besteht bei beiden Gonadotropinen aus 2 nicht-identischen Untereinheiten (α - und β -Untereinheit). Die α -Untereinheit umfasst 89 Aminosäuren. Sie ist Grundbestandteil der Glykoprotein-hormone LH, FSH, TSH und des humanen Choriongonadotropin (hCG) und deswegen zwischen den Hormonen austauschbar. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die β -Untereinheiten dieser Hormone in der Zahl und Sequenz der Aminosäuren. Die β -Untereinheiten bewirken die Hormonspezifität, also auch die Spezifität von FSH und LH. Die β -Untereinheit enthält jeweils 115 Aminosäuren. Die α - und β -Untereinheiten haben für sich alleine keine nennenswerte biologische Aktivität, allerdings wird von der Anzahl der biosynthetisierten β -Untereinheiten die Produktionsmenge des Hormons bestimmt. Die Bildung eines α - β -Komplexes ist Voraussetzung für die Generierung einer rezeptorbindenden Domäne.

Das FSH-Sekretionsprofil im Blut und Harn zeigt zu Beginn des Zyklus einen kurzen und geringen Anstieg, fällt danach kurzzeitig ab und steigt dann zur Zyklusmitte hin an, mit einer kleineren Spitze zur Zeit der Ovulation. LH steigt bis kurz vor Zyklusmitte flach und langsam, kurz vor der Ovulation jedoch steil an, wobei die LH-Konzentrationen durchaus das Zehnfache der Follikelphase betragen können. Dieser präovulatorische Gipfel des LH ist durch den vorausgegangenen Anstieg des vom reifenden dominanten Follikel sezernierten Estradiol bedingt (positive Rückkopplung). Nach der Ovula-

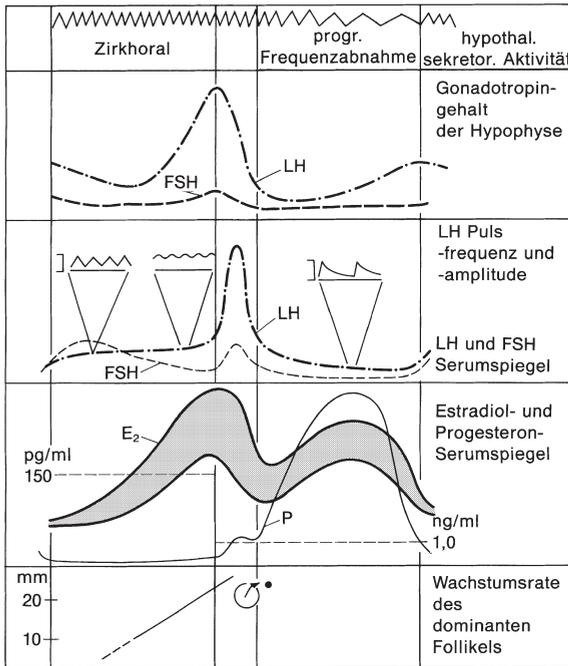


Abb. 1.2 Schematische Darstellung des Verhaltens hormonaler Parameter der hypothalamo-hypophysär-ovariellen Achse sowie das Wachstum des dominanten Follikels während des menstruellen Zyklus nach Leyendecker u. Wildt (1988).

tion sinken FSH und LH auf Spiegel vergleichbar mit denen vor der Ovulation ab. Nur LH kann einen kleinen, kurzen Anstieg in der Mitte der Lutealphase zeigen (Abb. 1.2). LH und FSH bewirken gemeinsam die Follikelreifung. LH induziert die Ovulation und die Bildung des Corpus luteum. Das Verhältnis LH/FSH liegt normalerweise bei 1 oder etwas höher.

FSH steigt prämenstruell wieder an, um die Reifung der Follikelgeneration und die Selektion des dominanten Follikels für den nächsten Zyklus zu bewirken. Ungeklärt ist bisher, wie dieser Anstieg ausgelöst wird. Wahrscheinlich kommt es dazu, wenn das spezifische Signal durch eine eingetretene Gravidität ausbleibt. FSH bewirkt am Ovar die Bildung von Aktivin, TGF- β (transforming growth factor- β), Inhibin und Follistatin. In der Rückkoppelungskette wirken Aktivin und TGF- β auf die Hypophyse stimulierend, Inhibin und Follistatin dagegen hemmend elektiv auf die FSH-Sekretion.

Prolaktin (PRL)

PRL ist ein reines Proteohormon, das sich aus 199 Aminosäuren mit 3 Disulfidbrücken zusammensetzt und in mehreren Isoformen vorkommt. Das native PRL (little PRL) hat ein Molekulargewicht (MG) von 23 kDa, daneben liegen weitere Formen des PRL im Serum vor: Glykosiliertes PRL (gPRL) weist ein MG von 25 kDa auf und big PRL (bPRL) hat ein MG zwischen 50 und 60 kDa. Big-big PRL (bbPRL) kommt auf ein MG von > 100 kDa und ultra big PRL (ubPRL) schließlich weist ein MG von 150–170 kDa oder mehr auf. Diese Makroprolaktine entstehen durch Aggregation von PRL-Molekülen zu größeren Einheiten, die biologisch wesentlich weniger aktiv oder sogar inaktiv sind. Allerdings kann die Erhöhung der Makroformen eine Hyperprolaktinämie bei meist asymptomatischen Frauen vortäuschen. Durch eine erneute Laboruntersuchung mit Bestimmung der Makroprolaktine können diese For-

men abgegrenzt und überflüssige MRT-Kontrollen vermieden werden.

PRL wird in den laktotrophen azidophilen Zellen des HVL gebildet. Im Unterschied zu den anderen Hormonen des HVL steht es unter einer vorwiegend inhibitorischen Kontrolle. Die Freisetzung wird durch einen hypothalamischen Prolaktin-inhibierenden Faktor (PIF) und zusätzlich durch Dopamin geregelt. Wird der PIF gehemmt, etwa durch ansteigende Östrogenspiegel, so nimmt die PRL-Sekretion zu. Dementsprechend steigt der PRL-Spiegel im Zyklus mit dem Anstieg der Östrogenkonzentrationen im Serum leicht an. Die PRL-Sekretion erfolgt ebenfalls pulsatil und zeigt eine eindeutige Tag-Nacht- und zusätzlich eine Wach-Schlaf-Rhythmik mit höheren PRL-Werten während des nächtlichen Schlafes. Bei seelischer Belastung und körperlicher Anstrengung, nach Mahlzeiten, dem Orgasmus sowie unter bestimmten Medikamenten steigt der Plasmaspiegel an.

PRL übt zahlreiche biologische Wirkungen aus, wie beispielsweise die Retention von Phosphor, Kalium und Stickstoff. Bei Säugern wirkt PRL mammotrop. Wichtigste Funktionen sind die Entwicklung und Differenzierung der Milchdrüse (in Kombination mit Östrogenen, Progesteron, Insulin und Kortisol) und die Anregung der Galaktopoese. Hohe Konzentrationen von PRL üben eine hemmende Wirkung auf die Steroidbiosynthese der Ovarien aus, und zwar vorwiegend über eine Beeinflussung der hypophysären Gonadotropinproduktion und -sekretion. Der pulsatile Rhythmus von FSH und besonders von LH wird unter gleichzeitiger Abflachung der Amplitude verlangsamt und sistiert bei starker Hyperprolaktinämie schließlich ganz. Hyperprolaktinämie kann daher eine Corpus-luteum-Insuffizienz, Anovulation, Oligomenorrhö, Amenorrhö, Sterilität und Galaktorrhö bedingen.

Steuerung der Prolaktin-Freisetzung

Die hypophysäre PRL-Sekretion wird durch übergeordnete Neuronenstrukturen kontrolliert. Vor allem hemmende und weniger fördernde Einflüsse sind bei der Feinsteuerung der PRL-

Sekretion wirksam. Der wichtigste hemmende Neurotransmitter ist das Dopamin. Außerdem wird die PRL-Sekretion durch GABA, Acetylcholin, den Nerven-Wachstumsfaktor (NGF) und das GnRH-assoziierte Protein (GAP) supprimiert. Dagegen fördert die hypothalamische GnRH-Ausschüttung die PRL-Sekretion. Somatostatin unterdrückt weniger die basale PRL-Bildung als vielmehr die PRL-Spitzen.

Ein eigentliches Prolaktin-Releasing-Hormon (PRH, PrRP) mit ausschließlich stimulierender Wirkung auf die hypophysäre PRL-Sekretion fehlt jedoch. Allerdings gibt es Substanzen mit zusätzlichen Effekten auf die PRL-Sekretion: Sie hemmen primär den Appetit, stimulieren den sympathischen Tonus und aktivieren die Sekretion der Stresshormone (Samson u. Taylor, 2006). Unter physiologischen Bedingungen kann PRL durch Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH), Serotonin, Histamin, Oxytocin, Angiotensin II und weitere Peptide freigesetzt werden.

Zu den körpereigenen, hypothalamischen PRL-freisetzenden Substanzen mit physiologischer Bedeutung gehören auch GnRH, Insulin, Endothelin₁, endogene Opiate und zahlreiche andere Peptide (z.B. VIP = vasointestinales Peptid). TRH und der medikamentöse Dopaminantagonist Metoclopramid üben eine starke PRL-freisetzende Wirkung aus. Beide Substanzen werden in Tests eingesetzt, um eine mögliche latente Hyperprolaktinämie zu erkennen (normale Tageswerte, erhöhte Nachtwerte). PRL wird erhöht durch physischen (etwa Operationen) und psychischen Stress, durch körperliche Arbeit, Schlaf, Östrogene und zahlreiche Pharmaka mit antidopaminergen Eigenschaften (wie etwa Phenothiazine, Butyrophenone, Reserpin und Opiate). Daher sind bei Vorliegen von Symptomen einer Hyperprolaktinämie, wie Anovulation, Corpus-luteum-Insuffizienz, Zyklusstörungen, wie auch Galaktorrhö, die oben genannten Medikamenten und Einflussfaktoren zu bedenken.

1.2.3 Ovarien – Ovarialfunktion

Die Ovarien sind Zielorgane für FSH, LH und PRL (Abb. 1.3). Aufgabe der zyklischen Ovari-

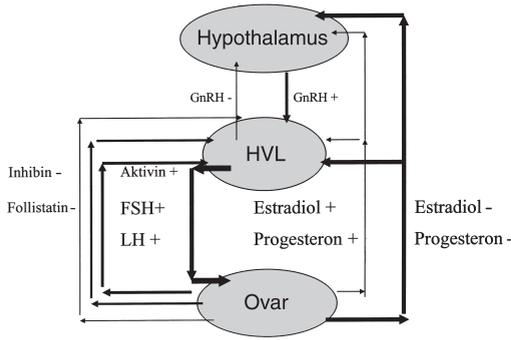


Abb. 1.3 Zyklus – Feedback-Mechanismen.

alfunktion ist die Bereitstellung einer zur Befruchtung geeigneten Eizelle und die Vorbereitung des Organismus auf eine mögliche Schwangerschaft durch ovarielle Sekretionsprodukte. Die Oozyten des Ovars befinden sich in den Primordialfollikeln im Stadium der meiotischen Prophase. Sie sind umgeben von einer einzelligen Lage, der Granulosazellschicht. Von den ungefähr 7 Millionen Oozyten im menschlichen fetalen Ovar werden nur knapp 500 letztendlich zur Ovulation heranreifen.

Beim Menschen dauert die Entwicklung vom primordialen in einen dominanten Follikel ungefähr 10–12 Wochen. Etwa 3 Monate vor jeder Ovulation werden ca. 300 Follikel für das

Wachstum und die Entwicklung rekrutiert. Diese initiale Rekrutierung und die anfängliche Follikelreifung bis zum antralen Follikel sind wie auch die frühe Replikation der Granulosazellen unabhängig von Gonadotropinen. Dafür sind intraovarielle Regulationsfaktoren, wie Wachstumshormon und Insulin, verantwortlich. Etwa 30 Follikel sind in der Lage, Gonadotropin-abhängig zu werden, und konkurrieren um die Dominanz. Nur einer wird schließlich die Ovulation erreichen (Lunenfeld u. Insler, 1993). Am Ende der Corpus-luteum-Phase des vorangegangenen Zyklus kommt es zur Rekrutierung dieser Kohorte von 30 Follikeln für den folgenden Zyklus, welche relativ gleichmäßig heranwachsen.

In der frühen Follikelphase vergrößert sich die Oozyte und wird jetzt von der Zona pellucida umhüllt. Das umgebende Stroma entwickelt sich zur Thekaschicht. In dieser frühen Follikelphase beginnen FSH und LH auf die Zellen zu wirken. Granulosa- und Thekazellen erlangen jetzt die Fähigkeit, Hormone zu bilden (Abb. 1.4).

Etwa zwischen dem 5. und 6. Zyklustag kommt es zur Selektion des dominanten Follikels, der durch seine hohe Empfindlichkeit für FSH charakterisiert ist. In der Gonadotropin-abhängigen Phase ist eine spezifische Frequenz und Amplitude von GnRH-Pulsen notwendig, um das rich-

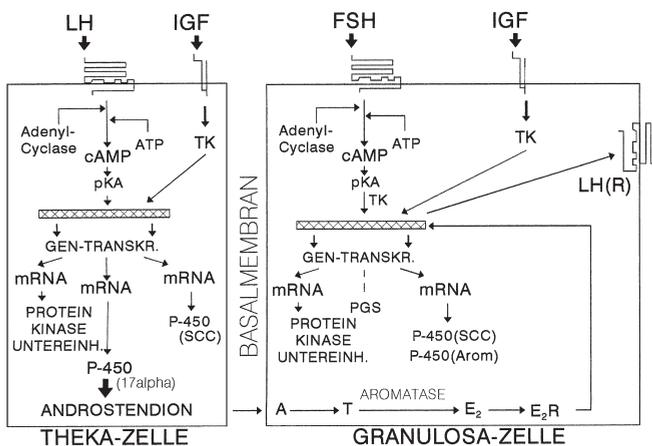


Abb. 1.4 Modell der zellulären Signaltransduktion der verschiedenen Wege für die Östrogensynthese. FSH und LH binden spezifisch an den Granulosazellen und können die Aromataseaktivität induzieren (mit freundlicher Genehmigung von B. Lunenfeld, Fertilität 10, 1994, 199–207).

tige Gonadotropinmilieu zur Stimulation sicherzustellen. Die Selektion des dominanten Follikels ist etwa am 8. Zyklustag abgeschlossen. FSH und das im Follikel zunehmend gebildete Estradiol führen synergistisch zum Anstieg der FSH-Rezeptoren im Follikelgewebe, insbesondere in den Granulosazellen. FSH bindet am N-terminalen extrazellulären Segment des 7 Transmembrandomänen enthaltenden Rezeptors auf den Granulosazellen. Dadurch stimuliert es deren Reduplikation und löst durch cAMP modulierte chemische Prozesse aus. Gleichzeitig induziert FSH die Aromatisierung der in der Theca folliculi unter LH-Wirkung gebildeten Androgene, die nach Übergang in die Granulosazellen zu Östrogenen aromatisiert werden. Je höher der Quotient von Estradiol zu Androgenen im

Follikel ist, desto besser ist das Milieu für das Follikelwachstum und die Entwicklung der Oozyte geeignet. Gleichzeitig stellt diese Konstellation einen Schutzmechanismus gegenüber der zeitgleichen Rekrutierung von Begleitfollikeln dar, denn diese werden unter mikrozellulären Androgeneinfluss atretisch. Androgene hemmen die Granulosazell-Aromatase und fördern dadurch zusätzlich die Atresie der Begleitfollikel (Abb. 1.5).

Das Schicksal eines Follikels hängt im Verlauf des Zyklus von seinem *Schwellenwert* (der *Sensibilität*) für FSH, den Grad seiner Androgenität und von seiner Fähigkeit Androgene intrazellulär zu aromatisieren ab (Abb. 1.6) (Lunenfeld, 1994).

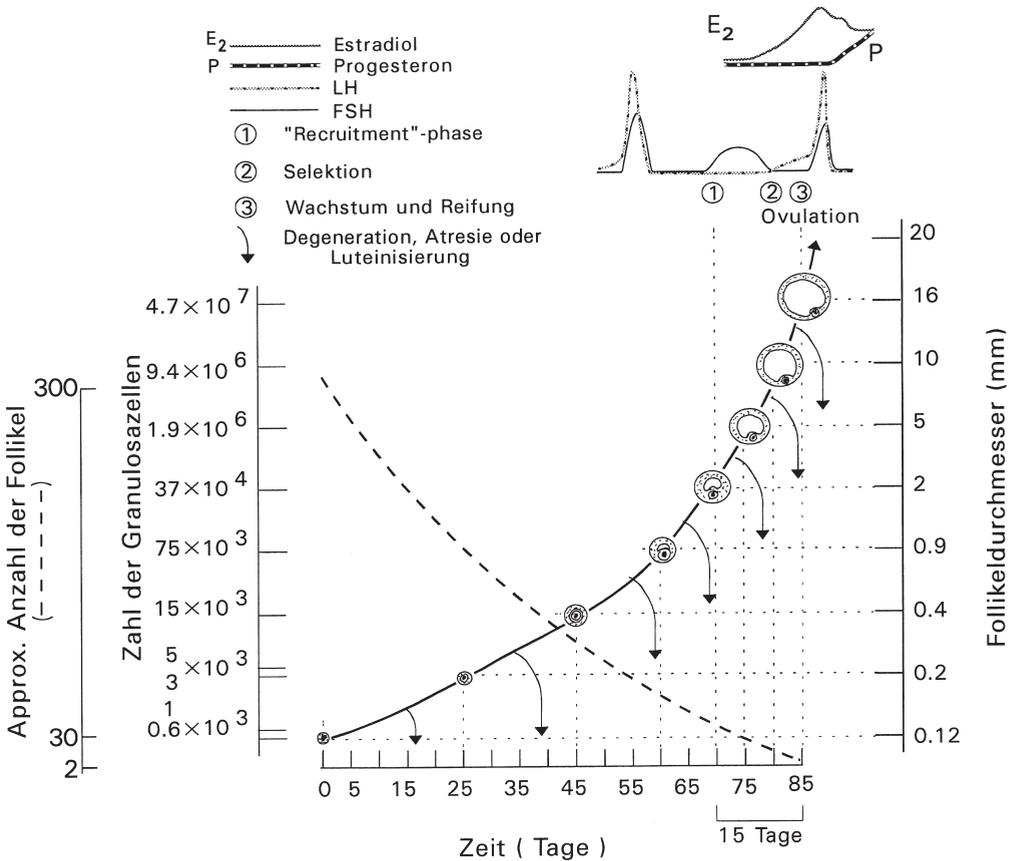


Abb. 1.5 Schicksal des Follikels von der Rekrutierung bis zur Ovulation (mit freundlicher Genehmigung von B. Lunenfeld, Fertilität, 10, 1994, 199–207).

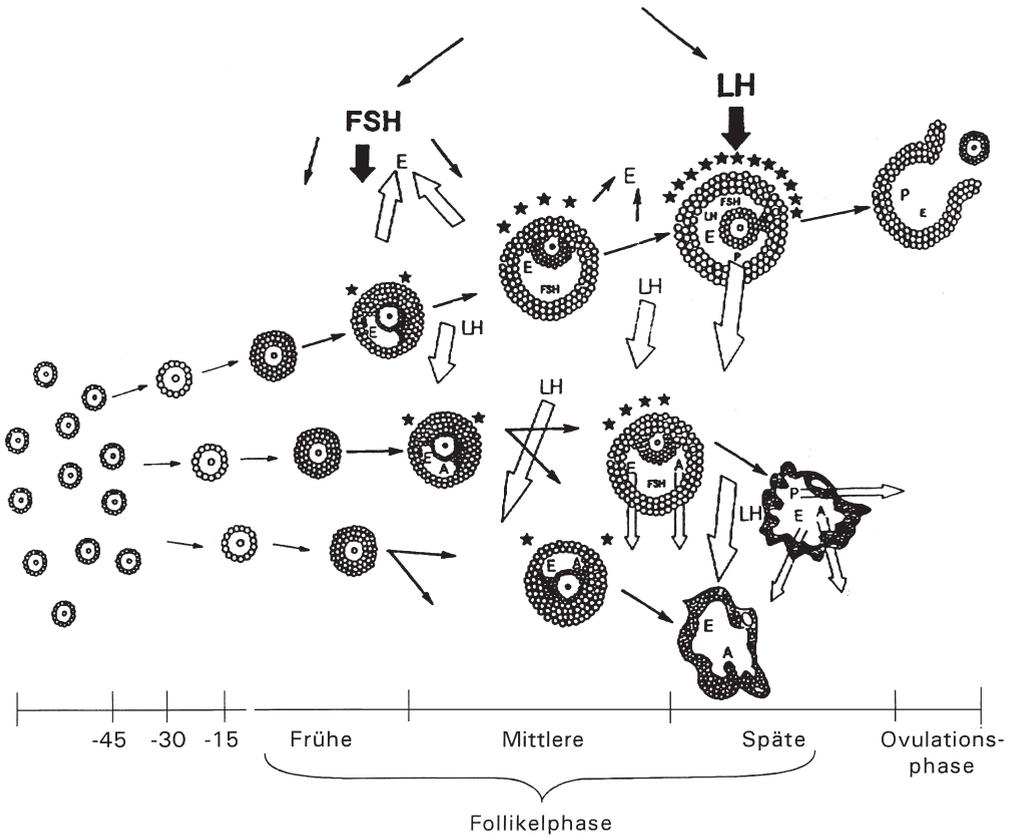


Abb. 1.6 Schicksal der Gonadotropin-abhängigen Follikel:

1. Wachstum, Entwicklung, Dominanz, Ovulation
2. Wachstum, Entwicklung, Luteinisierung (LH-Überschuss oder vorzeitiger LH-Überschuss oder vorzeitiger LH-Anstieg)
3. Wachstum, Entwicklung, Atresie (androgene Umgebung, meist bedingt durch relativen LH-Überschuss). A: Androgene; E: Estradiol; P: Progesteron.

(mit freundlicher Genehmigung von B. Lunenfeld, Fertilität, 10, 1994, 199–207).

Ovulation

Der dominante Follikel bindet hohe Mengen von FSH und bildet dadurch während der späten Follikelphase größere Mengen Estradiol. Dieses Steroid hemmt über negatives Feedback und zunehmende ovarielle Inhibinbildung die weitere FSH-Sekretion aus dem HVL. Durch hohe Estradiolkonzentrationen in der Zyklusmitte kommt es über eine einzigartige positive Rückkopplung auf Hypothalamus und HVL zum starken LH-Anstieg. Der hohe lokale Estradiolspiegel in der stark proliferierenden Granulosa regt die Bildung von LH-Rezeptoren im dominanten Folli-

kel an. Schon präovulatorisch steigt die Progesteronkonzentration in der Granulosa an und unterstützt am HVL und wahrscheinlich auch im Hypothalamus die positive Rückkopplungswirkung der Östrogene auf die Gonadotropinsekretion. Die notwendige Estradiolkonzentration für eine positive Feedback-Reaktion des LH beträgt mindestens 200 pg/ml Plasma für 48 Stunden.

Nach Überschreitung dieses Schwellenwertes für Estradiol kommt es rasch zu einer hohen LH- und FSH-Sekretion. Die LH-Werte verdoppeln sich innerhalb von 2 Stunden. Dadurch erfolgt eine Stimulation der Progesteronfreisetzung. Die

maximale Sekretion durch den LH-Mittzyklus (LH-Peak), dazu die hohe Konzentration von Estradiol und Androstendion sowie die beginnende Progesteronbildung im Ovar bewirken über eine maximale Stimulierung peptischer Enzyme eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität im perifollikulären Raum. Als Folge davon kommt es zu Flüssigkeits- und Zellaustritt aus den Blutgefäßen in die Follikelhöhle. Die Volumenzunahme erfolgt ohne Erhöhung des intrafollikulären Flüssigkeitsdruckes.

Der LH-Mittzyklus hat durch Induzierung lokaler Enzymreaktionen die zweite Reifeteilung der Oozyte (Reduktionsteilung) bewirkt. Bis zu diesem Moment bestand eine enge funktionelle und anatomische Verbindung mit den Granulosazellen der Corona radiata. Zusammen mit Zellen des Cumulus oophorus sezernieren Granulosazellen über ihre langen Fortsätze bis zum LH-Anstieg in der Zyklusmitte den Oozytenmaturitätsinhibitor (OMI), ein Peptid, das die Reduktionsteilung der Oozyte hemmt. LH wiederum hemmt den OMI, wodurch die Reduktionsteilung vollendet wird. Mit Progesteron steigen die Prostaglandine an. Die Aktivierung der proteolytischen Enzyme, Kollagenase und Plasmin hat den enzymatischen Abbau von Kollagen in der Follikelwand zur Folge: Es kommt zur Ruptur. Die Oozyte tritt mit Cumuluszellen und Corona radiata in einem Strom von Follikelflüssigkeit aus der Rupturstelle aus, wobei Prostaglandine und Oxytocin an der Ausstoßung beteiligt sind. Das Ei wird von den Fimbrien der Tube durch Chemotaxis aus der Rupturstelle aufgenommen. In der Ampulle der Tube erfolgt die Befruchtung der Eizelle durch die aszendierten Spermien. Die befruchtete Eizelle bildet Inhibin A. Die Zygote wandert anschließend etwa 6 Tage lang im Strom des von dem Tubenepithel gebildeten Sekrets und der Zilien, unterstützt durch die uterin gerichtete Tubenperistaltik, in den Uterus. In dieser Zeit verläuft die Entwicklung der Zygote über das Morulastadium zur Blastula. Nach Adhäsion an der Endometriumoberfläche kommt es durch Andauung des rezeptiven Endometriums zur Implantation des Eies. Danach eröffnen sich Endometriumgefäße und stellen so eine Verbindung zum mütterlichen Kreislauf her.

Corpus-luteum-Bildung

Im Ovar entwickelt sich postovulatorisch eine zunehmende Luteinisierung der Granulosa- und Thekazellen: Unter Einwachsen von Gefäßen und durch Lipideinlagerung entsteht das Corpus luteum. Die Progesteronsynthese aus LDL-Cholesterin nimmt stark zu. Das Maximum der Einlagerung liegt am 8. Tag nach dem LH-Mittzyklus, also etwa zur Zeit der Implantation des befruchteten Eies (21.–23. Tag). Luteinisierung und Progesteronbiosynthese sind direkt abhängig von der LH-Stimulation der Lutealzellen. Zu diesem Zeitpunkt steigen auch Estradiol sowie 17 α -Hydroxyprogesteron, 20-Dihydroprogesteron und Prostaglandine im Serum an. Für die optimale Funktion des Corpus luteum sind kleine Mengen von PRL erforderlich. Wenn LH und FSH postovulatorisch durch das ansteigende Progesteron und Estradiol absinken, nimmt auch der LH-FSH-Quotient ab. Die Rolle luteolytischer Substanzen für den Zerfall ist entgegen den Erkenntnissen aus der Tierphysiologie beim Menschen nicht gesichert.

Am Ende der Lutealphase ist in Abwesenheit einer Schwangerschaft die LH-Sekretion nicht in der Lage, das Corpus luteum menstruationis zu erhalten. Hierzu wären rasch ansteigende Mengen von hCG nötig, die vom Endometrium und Synzytiotrophoblasten des Embryos in den Organismus gelangen, wenn dieser eine Verbindung mit dem mütterlichen Blutkreislauf an den Endometriumgefäßen hergestellt hat. Dann kann das Corpus luteum graviditatis entstehen. Tritt keine Schwangerschaft ein, so steigt FSH gegen Ende des Zyklus durch den Zusammenbruch des Gelbkörpers wieder an. Dieser FSH-Anstieg bewirkt die Reifung der nächsten Follikelgeneration für den nachfolgenden Zyklus sowie die Selektion des dominanten Follikels.

1.2.4 Zielorgane von Östrogenen und Progesteron

Zielorgane von Östrogenen und Progesteron sind die sekundären Geschlechtsorgane: Uterus, Tuben, Vagina, Vulva, Mammae, ferner Urethra

und Blase. Sie enthalten in hoher Dichte Rezeptoren für diese Hormone und reagieren mit spezifischen Wachstums-, Differenzierungs- und Funktionsreaktionen, die überwiegend der Art-erhaltung dienen. Urethra und Blase gehören entwicklungsgeschichtlich zum Genitale.

Uterus: Der Uterus besitzt eine endokrine Funktion, die für lokale Vorgänge bedeutsam ist. Vom Endo- und Myometrium werden hormonaktive Substanzen vor allem in der späten Transformationsphase gebildet: PRL, GnRH II, hCG, Prostaglandine $F_2\alpha$ und E, Placental Protein 14 (PP 14), Wachstumsfaktoren, Zytokine und andere.

Estradiol bewirkt eine Hypertrophie und Hyperplasie der Muskelfasern und fördert dadurch das Größenwachstum des Uterus, die Zunahme der Wanddicke, die Herstellung des adulten Korpus-Zervix-Verhältnisses von 3 : 1 sowie die Entwicklung der normalen Achsenknickung der Gebärmutter. Das Uterusgewicht nimmt von der Pubertät bis zur Reife von 15 auf 50 g zu. Estriol wirkt stärker auf die Volumenzunahme und Auflockerung der Zervix als auf die des Korpus. Östrogene fördern auch das Myomwachstum. Sie führen zu einer erhöhten Ansprechbarkeit des Myometriums für Oxytocin und damit zur Zunahme der Intensität und Frequenz myometraner kontraktiver Aktivität. Dieser Effekt verläuft über eine Erhöhung des ATP- und Aktomyosin-gehaltes. Progesteron fördert die Ruhigstellung der myometranen Aktivität des Uterus und hemmt das Östrogen-induzierte Wachstum von Myomen. Progesteron bedingt die Relaxation des Uterus (Progesteron-Block).

Zervixepithel: Das Zylinderepithel des Zervixkanals proliferiert unter Östrogeneinfluss. Progesteron hemmt die weitere Proliferation. Unter Östrogenwirkung werden zunehmende Mengen hellen, zellarmen fadenziehenden Schleims gebildet, der für die Spermienpenetration zum Zeitpunkt der Ovulation optimal geeignet ist. Die Spermienprogression erreicht in dieser Phase 17–20 mm/Minute.

Auf dem Höhepunkt der Östrogeneinwirkung auf die Zervix beträgt die Spinnbarkeit des

Schleims 8–12 cm und mehr, die Sekretion nimmt bis zu 800 mm³ und die Muttermundweite bis auf 4,5 mm zu (s. Insler-Score, Kap. 3, Tab. 3.3). Aufgrund einer hohen Konzentration von Elektrolyten und Proteinen im Schleim lässt sich nach dessen Trocknung auf dem Objektträger das Farnkrautphänomen als Kristallisationsreaktion nachweisen.

Unter Progesteronwirkung vermindert sich die Menge des Schleims, er wird trübe, spermienundurchlässig, die Zellzahl nimmt zu. Der Schleim wird zäh, der Muttermund verengt sich. Alle am Muttermund und im Zervixschleim nachweisbaren Reaktionen sind quantifizierbar (z. B. durch den Insler-Score). Sie haben Bedeutung für die Zykluskontrolle, die Sterilitätsberatung und -behandlung sowie für die Kontrazeption mit natürlichen Methoden (Kap. 3, Tab. 3.3).

Endometrium: Die Gebärmuttereschleimhaut zeigt in Abhängigkeit vom Einfluss der Dosis und Wirkungsdauer der Östrogene und des Progesterons typische zyklische Veränderungen, die optimale Bedingungen für die Implantation und uterine Entwicklung der Frucht herstellen sollen. Diese Veränderungen sind in ihrem zeitlichen Ablauf so charakteristisch, dass nach ihrer Morphologie eine Datierung des Zyklus möglich ist. Histologisch lassen sich vier Phasen unterscheiden:

- Proliferation,
- Sekretion,
- Desquamation und
- Regeneration.

In der Proliferationsphase des Zyklus fördern Östrogene aus der Basalschicht des Endometriums die Bildung einer neuen Zona funktionalis. Diese erreicht zum Zeitpunkt der Ovulation eine Dicke von 3,5 mm. Zu Beginn der *Proliferation* sind die Endometriumdrüsen spärlich vorhanden, eng und gestreckt. Im weiteren Verlauf wird das Volumen der Drüsen erweitert, die Drüsenschläuche verlängern sich. Am Ende der Proliferationsphase kommt es zu einer Schlangelung der Drüsenschläuche. Epithel- und Stromazellen zeigen bis zur Ovulation eine zunehmende Mitosenzahl und Mehrreihigkeit der Kerne

(*Pseudostratifikation*) in den Drüsenepithelien. Die Spiralarterien proliferieren. Gegen Ende der Proliferationsphase nimmt die Zahl der Östrogen-Rezeptoren stark zu.

Die sekretorische, prägravidale Umwandlung des Endometriums erfolgt durch Progesteron. Sie ist nur nach regelrechter vorheriger Östrogenwirkung möglich. Die basalen Anteile des Drüsenepithels weisen als früheste Zeichen der beginnenden *Sekretion (Transformation)* eine basale Vakuolenbildung auf. Die DrüsenSchläuche werden weiter, zeigen ein zunehmend sägeförmiges Muster. Sie sezernieren in das Drüsenlumen Glykogen und Proteine, die der Ernährung der Frucht dienen (z. B. Uteroglobulin). Auch Prostaglandine werden vermehrt gebildet. Die Gliederung in Spongiosa und Kompakta wird ausgeprägter. Im bindegewebigen Stroma kommt es zur Ausbildung eines Ödems. Die Mitoserate in den Stromazellen steigt erneut an. Die Progesteron-Rezeptoren nehmen zu, die Östrogen-Rezeptoren ab. Die zur Umwandlung von Estron in Estradiol erforderliche 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase verliert an Aktivität. Zuerst um die Spiralarterien herum tritt eine pseudodeziduale und leukozytäre Reaktion ein. Bildet sich der Gelbkörper zurück, weil keine Schwangerschaft eingetreten ist, kommt es durch Progesteron-Östrogen-Entzug zunächst zu starken Gefäßreaktionen mit Kontraktionen, Dilatationen, Zellauswanderung und Blutaustritten aus den Arteriolen. Das Endometrium kann hormonell nicht mehr erhalten werden und schrumpft. Kompakta und Spongiosa werden abgestoßen, es setzt die Menstruation ein (Desquamationsphase). Die oberen zwei Drittel der Endometriummukosa werden autolytisch und bis zur Basalis abgestoßen, wobei einzelne kleinere Inseln der Funktionalis erhalten bleiben können.

Im Menstruationsblut fehlt eine Reihe von Gerinnungsfaktoren, andere sind im Vergleich zum peripheren Blut stark erniedrigt (z. B. Faktor II, V und VIII, Thrombozyten). Entscheidend ist das Fehlen von Fibrinogen. Ursache hierfür sind fibrinolytische Enzyme. Blutkoagel entstehen erst in der Vagina. Sie enthalten kein Fibrin, sondern be-

stehen aus Erythrozytenaggregaten, mukoiden Proteinen und Glykogen. Die Blutstillung entsteht durch Kontraktionen der Spiralarterien und Thrombosierung der Gefäße sowie Kontraktionen des Uterus unter lokaler Prostaglandinwirkung. Ab dem 3. Tag nach Regelbeginn setzt dann die Epithelisierung des Endometriums von der Basalis her ein (*Regeneration*).

Praktische Bedeutung hat die Endometriumdiagnostik für die Testung der proliferativen Wirkung von Östrogenen und der transformatorischen Wirkung von Gestagenen, insbesondere wenn es sich um neu entwickelte Substanzen handelt. Der gestagene Effekt wird auch bei Verabreichung einer gleich bleibenden Grunddosis von Östrogenen im Endometriumerhaltungstest ausgetestet:

Diejenige zugesetzte Gestagendosis, die das Eintreten einer Durchbruchblutung verhindert, wird als Gestagenerhaltungsdosis bezeichnet.

Die Endometriumdiagnostik ist wichtig zur Erkennung von funktionellen Störungen (zeitliche Desynchronisation des Endometrium bei Sterilität) und organischen Ursachen (Endometritis, Polypen, Vorstufen von Malignomen, manifeste Malignome) der Gebärmutter.

Tuben: Östrogene führen an den Eileitern während der Entwicklungsphase zu Längenwachstum und zur Differenzierung der Wandstrukturen, zur Lumenerweiterung und zur Zilienbildung. Die zilientragenden Zellen des Tubenepithels sind unter dem ansteigenden Östrogenspiegel nahe der Ovulation maximal entwickelt. Die nicht zilientragenden Zellen enthalten Glykogen. Sie vergrößern sich und sezernieren während der prämenstruellen Phase Glykogen und Lipoproteine. Tubenmuskulatur und Zilienbewegung zeigen in der Follikelphase eine Tendenz zur Bewegungsbeschleunigung, in der Corpus luteum-Phase zur Verlangsamung. Bei der Tubenfunktion wirken Prostaglandine mit.

Vulva: Östrogene bewirken das Wachstum der kleinen Labien und des Fettgewebes, eine Erhöhung der Vaskularität und Turgeszenz der Vulva sowie eine Proliferation des Epithels. Östrogene

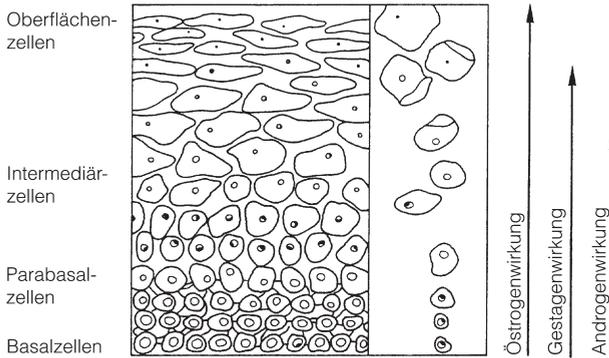


Abb. 1.7 Aufbau des Scheidenepithels während der Geschlechtsreife.

stimulieren die Aktivität der Bartholinischen und Skeneschen Drüsen und hemmen die der Talgdrüsen. Die Entwicklung der Klitoris, der großen Labien und des Mons pubis sowie die Entwicklung der Schambehaarung (Tanner-Stadien) stehen im Wesentlichen unter dem Einfluss der Androgene. Direkt wirkt Testosteron auf die Ausbildung der Scham- und Axillarhaare ein, während an der Haut, den Haarfollikeln und den Talgdrüsen 5α -Dihydrotestosteron als irreversibles Umwandlungsprodukt des Testosterons durch 5α -Reduktase wirksam wird.

Der Funktionszustand der Vulva kann zumindest teilweise durch Oberflächenabstriche beurteilt werden. Östrogene fördern die Verhornung der Oberflächenzellen der Epidermis. Androgene und Progesteron hemmen sie.

Vagina: Die Scheide ist mit Plattenepithel ausgekleidet, das charakteristische hormon- und zyklusabhängige Veränderungen durchläuft. Das Scheidenepithel spricht auf Östrogene wesentlich empfindlicher an als das Endometrium. Es proliferiert unter Östrogeneinfluss, nimmt an Dicke zu und zeigt Schichtenbildung. Unter Progesteron und Gestagenen zeigt es regressive Veränderungen. Bei der geschlechtsreifen Frau besteht das Scheidenepithel aus Basal-, Parabasal-, Intermediär- und Oberflächenzellen (Abb. 1.7). Bei niedrigem Östrogenspiegel, in der Präpubertät, Postmenopause und bei längerer hypogonadaler Amenorrhö ist das Vaginalepithel dünn und weist fast ausschließlich Zellen der Basal- und Parabasalschicht auf. Unter dem Einfluss

von Östrogenen und in der Proliferationsphase des Zyklus kommt es zu einer Verdickung mit Ausreifung des Vaginalepithels unter Abnahme der Intermediärzellen und Zunahme der Superfizialzellenschicht. Die Superfizialzellen (Östrogeneinfluss) erscheinen mikroskopisch groß, blasig, färben sich eosinophil, liegen einzeln und haben einen kleinen, dichten, dunkel gefärbten (karyopyknotischen) Kern. Der Abstrich wirkt sauber, leuchtend, transparent, es fehlen Leukozyten und Bakterien. Die Östrogenwirkung kann mit dem Karyopyknose- oder Azidophilie-Index (Auszählung pro 100 Zellen) quantifiziert werden (Abb. 1.8).

Unter dem Einfluss von Progesteron oder anderen Gestagenen, wie etwa während der Corpus-luteum-Phase, kommt es zu regressiven, antiöstrogenen Veränderungen. Die azidophilen Oberflächenzellen sind nicht mehr nachweisbar. Im Scheidenabstrich findet man kleinere bis mittelgroße Intermediär- und Parabasalzellen mit eingerollten Rändern, die zyanophil (blau) gefärbt sind und in Gruppen mit großen, lockeren Zellkernen zusammenliegen. Der Abstrich macht durch Einstreuung von Leukozyten und Bakterien einen unsaubereren Eindruck.

Der pH-Wert der Scheidenflüssigkeit liegt im sauren Bereich und schwankt zwischen 3,8 und 4,2 mit einem Minimum zur Zeit der höchsten Östrogenwirkung und einem Maximum in der Corpus-luteum-Phase prämenstruell. Diese Veränderungen verlaufen parallel zum Glykogengehalt des Scheidenepithels und der Aktivität der

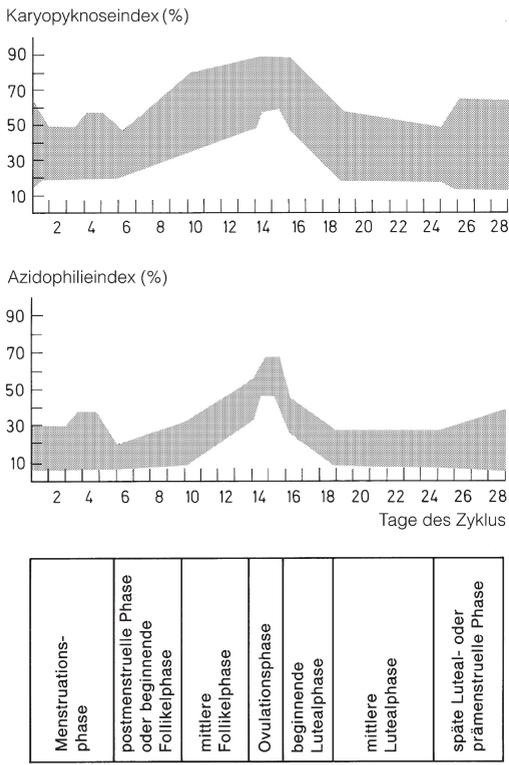


Abb. 1.8 Veränderungen des Karyopyknose- und Azidophilie-Index während des normalen Zyklus.

Döderleinschen Milchsäurebazillen. In der Follikelphase sind Durchblutung, Wärmestrahlung, Wärmeleitung und Ödematisierung des Gewebes maximal und nehmen unter Progesteron- bzw. Gestagenwirkung ab.

Das Vaginalepithel ist neben dem Endometrium der beste Indikator für die biologische Östrogenwirkung am Zielorgan. Der funktionell beurteilte Vaginalabstrich hat daher praktische Bedeutung für die Testung neuer Östrogene und Gestagene, für die Beurteilung der Pubertätsentwicklung (insbesondere bei Pubertas tarda), für die Zyklusbeurteilung, die Amenorrhödiagnostik und die hormonale Fluoridiagnostik.

Mammae: Östrogene stimulieren das Wachstum und die Epithelproliferation der Milchgänge. Sie regen das Wachstum des periduktalen und perialveolaren Stromas sowie des Fettgewebes an

und führen zur extrazellulären Natrium- und Wasserretention. Progesteron fördert zusammen mit Östrogenen die Entwicklung des duktales Systems, ferner die Ausbildung, Proliferation und Differenzierung sowie Sekretionsbereitschaft der Alveoli. Primär bewirkt Progesteron zeitabhängig immer erst eine Zunahme der Mitoserate am Mammagewebe. Für die unterschiedlichen Gestagene wurden widersprüchliche Daten mitgeteilt, sowohl erhöhte als auch erniedrigte Mitoseraten wurden gefunden. Die Apoptose wird erst nach einer länger als 10 Tage andauernden Progesteron- oder Gestagenwirkung eingeleitet. Andere Hormone, wie Prolaktin, die Schilddrüsenhormone, Wachstumshormon, Kortisol und Insulin spielen eine zusätzliche permissive Rolle. Androgene üben eine Hemmwirkung auf Brustentwicklung und Funktion aus.

Die Apoptose setzt in den Zellen der Brust 72 Stunden nach Abbruch der Progesteron- oder Gestagenwirkung ein. Der Abfall der Progesteron- oder Gestagenspiegel ist der Trigger für den Apoptosemechanismus. Im Brustgewebe kommt den Enzymen für den Steroidmetabolismus eine sehr große Bedeutung zu, ihre Expressierung ist vom Steroidspiegel im Mammagewebe abhängig. Die 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17β -HSD) und ihre 8 Isoenzyme konvertieren in Abhängigkeit von den endogenen Erfordernissen: Estron zu Estradiol oder Estradiol zu Estron. Bei Frauen mit einem Estradiolmangel am Brustgewebe wird in alveolären und duktales Epithelzellen der 17β -HSD Typ 1 stärker exprimiert, der Estron zu Estradiol konvertiert, wobei eine negative Korrelation zwischen dem Serum-Estradiolspiegel und der Expression von 17β -HSD Typ 1 besteht (Söderqvist et al., 1998). Die Entwicklung der Brust wird nach dem Schema von Tanner beurteilt (siehe Kap. 2, Abb. 2.2, Tab. 2.2).

Während des Zyklus führen die hormonellen Veränderungen in der Brust zur Vermehrung (Östrogene) bzw. zum Rückgang (Progesteron) der Durchblutung, der Mitoseaktivität, der Menge der extrazellulären Flüssigkeit, der alveolären

Sekretionsaktivität und der Brustgröße. Die endgültige Ausdifferenzierung der Brust erfolgt erst in der Schwangerschaft.

Blase und Urethra: Epithel, Bindegewebe und muskulärer Tonus von Urethra und Blasenmuskulatur stehen ebenfalls unter dem Einfluss der Steroide. Östrogene führen zu einer Proliferation des Urethra- und Blasenepithels, verbessern Turgor und Durchblutung des Gewebes. Die proliferative Wirkung ist im Sediment und Ausstrich der Epithelzellen des Harns nachweisbar. Urethraektropium, atrophische Zystitis, Stress- und Dranginkontinenz bieten daher einen Ansatz zur Östrogen-therapie. Östrogene und Androgene stärken den Verschlussdruck der Urethra und verbessern die Kraft des Detrusor vesicae.

Systemische Östrogen- und Progesteronwirkung

In Abhängigkeit von Art, Dosis, Anwendungsdauer, Absorption, Verteilung, Metabolisierung, Bildung und Bioverfügbarkeit entfalten Östrogene und Progesteron bzw. Gestagene rezeptorvermittelt und rezeptorunabhängig neben den spezifischen Wirkungen an den Zielorganen auch systemische Effekte.

Östrogene fördern die *Proliferation* nicht nur der *Epidermis*, sondern aller Schleimhäute (Mund, Rachen, Conjunctiva). Sie stimulieren die Bildung von Kollagen. Sie verbessern die *Durchblutung* der Haut über Gefäßerweiterung und Eröffnung von Kapillaren. Die Einlagerung von Mukopolysacchariden im perivaskulären Bindegewebe wird gesteigert. Östrogene fördern Wärmestrahlung und Wärmeleitung und senken dadurch die Kerntemperatur. Progesteron vermindert die Durchblutung der Haut, senkt dadurch die Hauttemperatur, vermindert die Wärmeabstrahlung und erhöht die basale Körpertemperatur. Im Körperkern wird so die optimale Brutwärme für die sich entwickelnde Frucht erzeugt.

Durch Östrogene wird Kalium innerhalb, Natrium außerhalb der Zelle angereichert. Dadurch wird die extrazelluläre Wassereinlagerung gefördert. Dies geschieht zusätzlich durch Sti-

mulierung der Hyaluronsäure. Dadurch nehmen interstitielles Gewebwasser und Plasmavolumen zu. Dies führt zu einem verbesserten Turgor des Hautorgans und der Stützgewebe.

Östrogene fördern die Einlagerung von Pigment an Vulva, Analgegend, Linea alba, Brustwarzen und bei entsprechender Veranlagung im Gesicht über eine Stimulierung des Melanozyten-stimulierenden Hormons (MSH).

Sowohl Estradiol als auch die Katecholöstrogene sind direkt und indirekt gefäßwirksam und bewirken sowohl an Arterien als auch Venen eine Dilatation, während die Gestagene die Venen dilatieren und dosisabhängig zu einer Kontraktion der Arterien führen können. Das natürliche Progesteron beeinträchtigt die vasodilatatorische Wirkung der Östrogene nicht. Die direkten Gefäßeffekte sind entweder genomisch rezeptorvermittelt oder nicht genomisch. Sowohl am Endothel als auch an der glatten Muskulatur, der Intima, Media und Adventitia menschlicher Arterien und Venen befinden sich α - und β -Östrogen-Rezeptoren (ER) und Progesteron-Rezeptoren (PR) in Abhängigkeit vom jeweiligen Östrogen- und Progesteronspiegel. Die β -Rezeptoren sind wahrscheinlich für die Vasodilatation der Gefäßwand zuständig. Der Rezeptorgehalt ist in den Venen geringer als in den Arterien. Estradiol ist ein Calciumantagonist und hemmt den Einstrom von Calcium in die Zelle, blockiert die Calciumkanälchen und stimuliert die Prostazyklinsynthese und -abgabe. Estradiol senkt den systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant.

Progesteron und synthetische Gestagene wirken generell modifizierend oder antagonistisch zur Östrogenwirkung. Natürliches Progesteron und Drospirenon fördern über eine Antialdosteronwirkung die Natrium- und die Stickstoffausscheidung. Progesteron fördert die Atemtiefe und -frequenz und erhöht dadurch die alveoläre O_2 -Spannung in den Lungen.

Östrogene induzieren vor allem bei oraler Gabe die hepatische Proteinsynthese, besonders von SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin), TBG (Thyroxin-bindendes Globulin), CBG

(Kortikosteroid-bindendes Globulin = Transkortin) und Koagulationsproteinen. Vor allem nach oraler Applikation wird die intestinale und hepatische Synthese der Lipoproteine und Apolipoproteine angeregt. Durch Östrogene, besonders bei oraler Einnahme, nimmt die Synthese der Triglyzeride in der Leber zu. Orales Östrogen senkt LDL über Bildung von Apo-B:E-Rezeptoren. Da Östrogene die hepatische Lipoproteinlipase hemmen, kommt es zu einem Anstieg der Phospholipide, Triglyzeride und Cholesterinkomponenten (des VLDL und HDL), besonders des HDL₂. Antagonistisch verhalten sich dosisabhängig die meisten Gestagene der 19-Norsteroidreihe, da sie die hepatische Lipoproteinlipase aktivieren und dadurch einen erhöhten Abbau von HDL und VLDL in der Leber bedingen. Als Folge nehmen VLDL und HDL₂ ab. Außerdem werden die Bildung von Apolipo-

protein A-I und die Östrogen-induzierte Synthese der Triglyzeride gehemmt. Durch Progesteron-Derivate wird dagegen die hepatische Lipoproteinlipase kaum verändert.

In der Pubertät hemmen Östrogene über die Drosselung der hepatischen Somatomedinbildung das Längenwachstum. Die Epiphysenfugen schließen sich. Östrogene steigern die Calciumabsorption aus dem Darm. Sie reduzieren die Knochenresorption durch die Osteoklasten. Östrogene stimulieren die Kalzitoningfreisetzung. Kalzitinin hemmt die Osteoklastenaktivität. Östrogene hemmen die knochenabbauende Wirkung des Parathormons. Progesteron und Gestagene fördern die Osteoblastenaktivität (Knochenaufbau). Sie binden sich an die Kortikosteroid-Rezeptoren und hemmen so die Kortikoidosteoporose. Im Knochen gibt es außerdem Östrogen- und Androgen-Rezeptoren.

1.3 Östrogene

1.3.1 Definition

Der Name Östrogen leitet sich vom Begriff Östrus (Brunst) ab. Es handelt sich um Steroide unterschiedlicher Struktur oder um nichtsteroidale Substanzen, die das Wachstum der Genitalorgane stimulieren, die weiblichen Sexualcharakteristika entwickeln und ein ruhendes Endometrium proliferieren.

Nach ihrer chemischen Struktur werden steroidale und nichtsteroidale Östrogene unterschieden.

Als *natürliche Östrogene* werden alle in der Natur vorkommenden Östrogene bezeichnet. Unterschieden werden:

- Human-Östrogene (Estron, Estradiol, Estriol u. a.)
- Equiden-Östrogene (Equilin, Equilenin, Estron, 17 α -Estradiol als Sulfatkonjugate aus dem Harn trächtiger Stuten)
- Phytoöstrogene = Pflanzenöstrogene.

Artifizielle Östrogene sind alle Östrogene, die nicht natürlich vorkommen (Dienestrol, Hexestrol, Diethylstilbestrol).

Substituierte Östrogene sind Ethinylestradiol, Mestranol, Quinestrol, also Östrogene, die an verschiedenen C-Atomen (z. B. C₁₇ mit Ethinyl) substituiert sind.

Veresterte Östrogene enthalten meist eine Carbonsäure, wie z. B. Estradiolvalerat, Estradiolbenzoat, Estradiolpropionat, Estradiolundecylat. Die Wirkungsverlängerung ist von der Länge der Seitenkette des Esters abhängig.

Zu den *konjugierten Östrogenen* zählt man alle sulfatierten oder glukuronisierten Östrogene wie z. B. Estronsulfat, Equilinsulfat, Estriolglukuronid.

Unter der Bezeichnung *synthetische Östrogene* werden alle synthetisch hergestellten Östrogene zusammengefasst, unabhängig davon, ob es sich um natürliche, artifizielle, substituierte, veresterte oder konjugierte Hormone handelt.

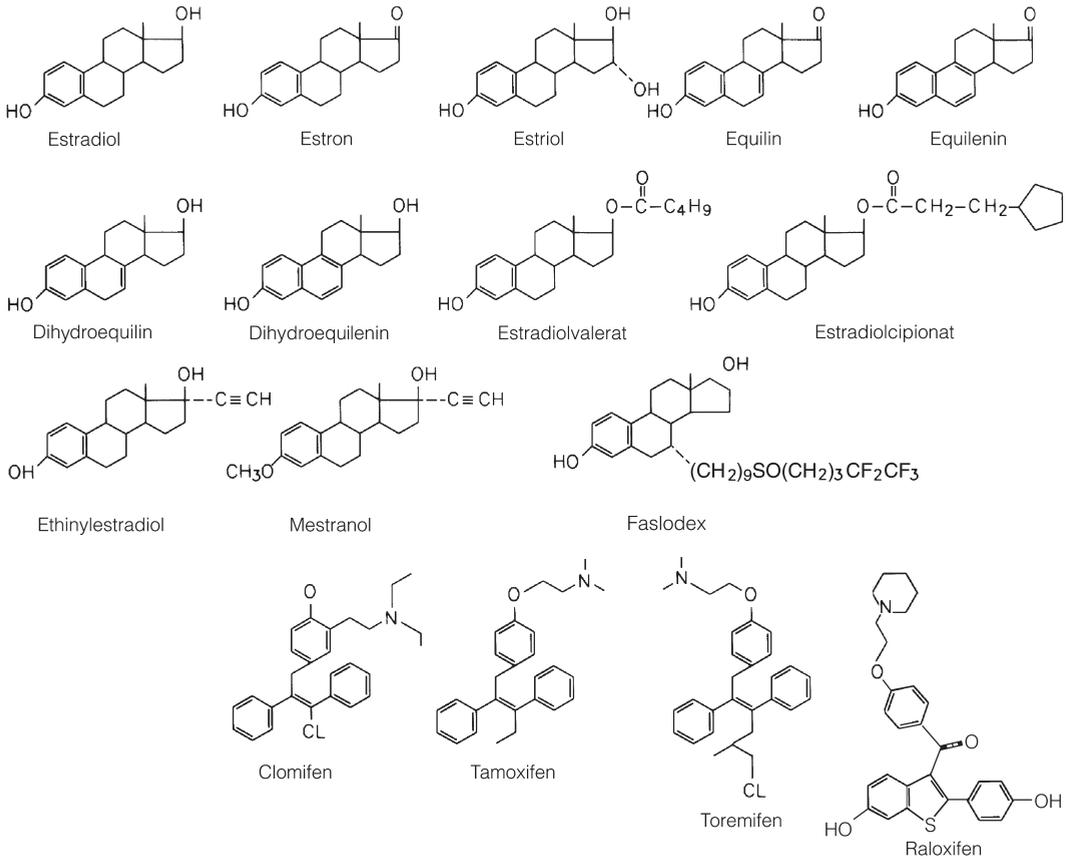


Abb. 1.9 Strukturformeln der Östrogene und Antiöstrogene.

Die meisten Östrogene werden gegenwärtig aus C_{19} -Steroiden oder der Urwaldwurzel Cabaza de negro = *Dioscorea composita* (Diosgenin) teilsynthetisiert.

1.3.2 Ethinylestradiol

Ethinylestradiol (Abb. 1.9) wird im Organismus langsamer verstoffwechselt als Estradiol, da die Leber nicht in der Lage ist, die am C_{17} -Atom in α -Position stehende Ethinylgruppe abzuspalten. Nach oraler Gabe sind für Ethinylestradiol im Plasma 2 Phasen zu unterscheiden. In der 1. Phase wird nach rascher Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt das Maximum im Blutplasma nach einer Stunde erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 7 Stunden. In der 2. Phase

erfolgen Metabolismus und Ausscheidung langsamer mit einer Halbwertszeit von 48 Stunden. Etwa 3% der eingenommenen Dosis lassen sich innerhalb von 24 Stunden im Plasma nachweisen. Ein relativ hoher Anteil wird nach Durchlaufen des enterohepatischen Kreislaufs mit Rückresorption über Galle und Stuhl ausgeschieden. Ethinylestradiol besitzt eine ausgeprägte hypothalamisch-hypophysäre Hemmwirkung, wobei besonders die FSH-Sekretion unterdrückt wird. Dabei hemmt es die Gonadotropine LH und FSH 100–120 \times wirksamer als Estradiol. Oral appliziertes Ethinylestradiol stimuliert bereits in sehr kleinen Dosen die Synthese verschiedener hepatischer Serumproteine, wie Reninsubstrat, TBG, KBG und SHBG ferner die Synthese von Gerinnungsfaktoren. In Einzeldosen bis zu 50 μ g wird Ethinylestradiol meist

subjektiv gut vertragen, doch sind schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen in seltenen Ausnahmefällen möglich.

1.3.3 Mestranol

Mestranol (Abb. 1.9) wird heute kaum noch verwendet. Es wirkt erst nach der C₃-Demethylierung in der Leber und damit nach Überfüh-

rung in die Wirkform Ethinylestradiol. Das Maximum des Ethinylestradiolspiegels wird nach Mestranolapplikation später erreicht und liegt niedriger als nach Einnahme von Ethinylestradiol. In der Art der biologischen Wirkung besteht kein Unterschied zwischen diesen beiden Östrogenen, doch ist Mestranol deutlich schwächer wirksam als Ethinylestradiol. Auch kann durch das Gestagen Chlormadinonacetat die Umwandlung von Mestranol zu Ethinylestradiol verzögert werden.

1.4 Phytoöstrogene

Der Begriff der Phytoöstrogene war zunächst Stoffen vorbehalten, die östrogene Wirkungen am ZNS induzieren, den Östrus auslösen und das Wachstum des Genitaltraktes weiblicher Tiere stimulieren können. Heute wird der Begriff auf alle pflanzlichen Stoffe ausgedehnt, die an den Östrogen-Rezeptor binden, spezifische Östrogen-induzierte Genprozesse auslösen und das Wachstum Östrogen-Rezeptor-positiver Mammakarzinome fördern können.

Zu den Phytoöstrogenen (Abb. 1.10) gehören:

- Isoflavone
- Coumestane
- Lignane

Isoflavone kommen hauptsächlich in Sojabohnen vor. Die wichtigsten sind: Daidzein, Genistein, Glycitein, die als Glukoside vorliegen. Die freien Isoflavone sind besser resorbierbar als die konjugierten.

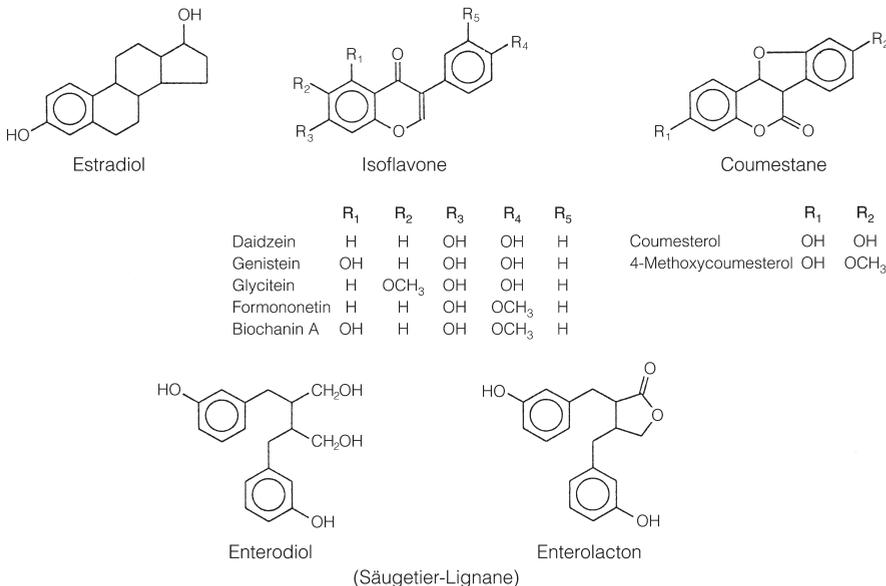


Abb. 1.10 Strukturformeln verschiedener Phytoöstrogene.

Coumestane: Coumestrol und 4-Methoxycoumestrol kommen hauptsächlich in Klee und Alfalfasprossen vor.

Lignane: Secoisolariciresinol und Matairesinol werden vorwiegend in Leinsamen, geschälten Sojabohnen, Hülsenfrüchten, Vollkorngetreide, Gemüse und Obst nachgewiesen und von Darmbakterien in Enterodiol bzw. Enterolacton umgewandelt.

Die Effekte der Phytoöstrogene sind abhängig von anderen Nahrungseinflüssen und der Hormonsituation des Anwenders. Der Verzehr von Phytoöstrogenen, insbesondere von Sojaprodukten, steht im umgekehrten Verhältnis zum Auftreten von hormonabhängigen Tumoren und koronaren Herzkrankheiten. Flavone und Isoflavone können als potenzielle 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Hemmer wirksam werden (s. Kapitel 6.1.6, endokrine Therapie).

1.5 Antiöstrogene

Als Antiöstrogene werden verschiedene nichtsteroidale Substanzen, meist Stilben-Derivate wie Clomifen, Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen und andere bezeichnet. Diese Stoffe hemmen die Bindung von Estradiol an den Östrogen-Rezeptor in unterschiedlichem Maß. Sie beeinflussen dadurch alle Organe und Organsysteme, die in ihrer Funktion direkt oder indirekt Östrogen-abhängig sind.

Alle Antiöstrogene besitzen auch eine schwach östrogene Partialwirkung. In Abhängigkeit von der Dosis, Applikationsdauer und dem Zielorgan kann diese schwache östrogene oder die antiöstrogene Wirkung dominieren. Bei den Antiöstrogenen kommen sowohl die positiven Wirkungen als Östrogen-Rezeptor-Agonist als auch als Östrogen-Rezeptor-Antagonist zum Tragen. Dies bezeichnet man als *Selective Östrogen Receptor Modulation (SERM)*. Der Modulator bewirkt als Funktionswandler den Übergang von agonistischer zur antagonistischen Wirkung.

Antiöstrogene können den positiven und negativen Rückkopplungseffekt der Östrogene auf das Hypothalamus-Hypophysen-System modulieren. Die kurzzeitige Anwendung dieser Substanzen (Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen) erfolgt daher zur Ovulationsinduktion, die langzeitige Applikation führt bei Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinomen zur Blockade des Systems. Dieser wachstums- und proliferationshemmende Effekt geschieht vorwiegend über die antiöstrogene Wirkung. Gelegentlich erfolgt der

Einsatz von Antiöstrogenen bei der Mastodyniesyndrom, dem prämenstruellen Syndrom und dem klimakterischen Syndrom. Weitere Indikationen sind das Prostata-, Nieren-, Kolonkarzinom, Hypernephrom sowie die männliche Sterilität.

Von den Antiöstrogenen werden die *reinen Antiöstrogene*, die ausschließlich als Östrogen-Rezeptor-Antagonisten wirken, unterschieden. Als reine Antiöstrogene werden steroidale Substanzen bezeichnet, die über eine Blockade den Östrogen-Rezeptor herunterregulieren. Die trophischen Aktionen des Estradiols werden durch die reinen Antiöstrogene komplett geblockt, Östrogen-agonistische Aktivitäten werden nicht wirksam.

1.5.1 Clomifen

Clomifen (Abb. 1.9) ist ein Abkömmling des Chlorotrianisens und besitzt Ähnlichkeit mit dem Östrogen-wirksamen Diethylstilbestrol. Es kommt in den stereoisomeren Cis- (Zuclomifen) und Trans-Formen (Enclomifen) vor, wobei die Cis-Form stärker wirksam ist. Bei den handelsüblichen Präparaten liegen die Isomeren im Verhältnis 40% Zu- und 60% Enclomifen vor. Enclomifen besitzt antiöstrogene und kurzzeitige östrogene Effekte, während Zuclomifen ausschließlich östrogen wirkt. Clomifen besitzt eine hohe Affinität zu allen Zielorganen des Estradiols und besetzt in Abhängigkeit von der Dosis

den Östrogen-Rezeptor (Kernrezeptor). Über eine kompetitive Hemmung wird die Aufnahme des endogenen Estradiols blockiert. Clomifen kann nicht die Synthese des Östrogen-Rezeptors induzieren. Bei niedriger Dosierung ist die kompetitive Wirkung unbedeutend, bei extrem hoher Dosis überlagert die leichte Östrogenwirkung die kompetitive Eigenschaft. Das Ausmaß der östrogenen und antiöstrogenen Wirkung von Clomifen wird durch die absolute Konzentration dieser Substanz am Wirkungsort und durch die quantitative Relation zwischen Clomifen und endogenem Estradiol bestimmt. Clomifen kumuliert kurzzeitig und führt zu einem signifikanten Anstieg von FSH und LH, wobei es die Ansprechbarkeit der Hypophyse gegenüber GnRH steigert. Bei täglichen Dosen von 100 mg wird nach 12–14 Stunden das Maximum der Serumspiegelwerte erreicht. 3–6 Tage nach dem Absetzen von Clomifen sinken die Konzentrationen im Serum unter 10 µg/l.

Die durch Clomifen hervorgerufene Ovulationsauslösung beruht wahrscheinlich auf folgenden Teilwirkungen:

- Clomifen stimuliert über eine kompetitive Hemmung der Östrogen-Rezeptoren im Hypothalamus die GnRH-Freisetzung. Der durch Clomifen sensibilisierte HVL setzt durch GnRH-Stimulation die Gonadotropine LH und FSH frei.
- Clomifen greift direkt am Ovar an. Durch den Gonadotropianstieg (s. o.) kommt es zur Stimulierung der Steroidsynthese, des Follikelwachstums und schließlich über eine positive Rückkopplung (Androgen-Östrogen-Anstieg) zur Ovulation. Die Ovulation soll erst nach einem Abfall der Clomifen-Konzentration im Serum unter 10 µg/l möglich sein.

Der ovulationsauslösende Effekt des Clomifens wird am Hypothalamus wohl durch den antiöstrogenen Wirkungsmechanismus, an Hypophyse und Ovar dagegen durch die primär östrogene Komponente ausgelöst.

1.5.2 Tamoxifen

Tamoxifen (Abb. 1.9) ist ein nichtsteroidales Triphenyläthylen-Derivat, das spezifische Bin-

dungen mit Östrogen-Rezeptoren (ER) eingeht. Tamoxifen und sein Hauptmetabolit, 4-Hydroxytamoxifen, sind partial Agonisten und Antagonisten am ER α , aber reine Antagonisten am ER β , wobei in den einzelnen Zellen der verschiedenen Gewebe die Aktionen dosisabhängig und unterschiedlich sind. Tamoxifen liegt als Cis- und Trans-Isomer vor. Das Trans-Isomer entfaltet vorwiegend antiöstrogene und das Cis-Isomer hauptsächlich östrogene Wirkungen. Das Trans-Isomer wird als Antiöstrogen eingesetzt.

Tamoxifen wird schnell resorbiert und erreicht maximale Spiegel 3–6 Stunden nach oraler Gabe. Die mittlere Halbwertszeit beträgt ca. 7 Tage. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten, N-Desmethyltamoxifen, ist wesentlich länger. Dadurch verändert sich das Verhältnis von Hauptmetabolit zu Tamoxifen von ca. 1 : 5 nach der ersten Dosis auf ca. 2 : 1 nach Erreichen des Steady State.

Tamoxifen wird hauptsächlich an Albumin gebunden. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber und die Ausscheidung biliär langsam über den Stuhl in Form von Glukuroniden. Nur ein kleiner Teil findet sich unverändert im Urin.

Tamoxifen kann als Antiöstrogen sowohl zur Ovulationsinduktion als auch beim endokrinen aktiven Mammakarzinom eingesetzt werden. Die antitumoröse Wirkung des Tamoxifens wird über eine Blockierung des Östrogen-Rezeptors, eine verminderte Sekretion von TGF- α und IGF-1, eine erhöhte Sekretion von TGF- β und über die Hemmung der Angiogenese erreicht. Unter der Tamoxifentherapie wurde eine erhöhte Inzidenz für Thromboembolien und Endometriumkarzinome beobachtet, letztere in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Tamoxifen erhöht das Risiko für benigne uterine Erkrankungen: Uterushyperplasie, Myome, Adenomyose und Endometriumhyperplasie. Die WHO stufte 1996 Tamoxifen in die Gruppe der für den Menschen krebserregenden Stoffe ein.

1.5.3 Toremifen

Toremifen (Chlortamoxifen) (Abb. 1.9) ist ein nichtsteroidales Triphenyläthylen-Derivat und

wirkt über eine kompetitive, spezifische Bindung an den Östrogen-Rezeptor. In Abhängigkeit von Behandlungsdauer, Spezies, Geschlecht und Erfolgsorgan kann Toremifen östrogene, antiöstrogene oder beide Wirkungen zeigen. Beim Menschen steht die antiöstrogene Wirkung im Vordergrund.

Toremifen wird nach oraler Gabe sofort absorbiert und erreicht seine maximale Konzentration im Serum nach ca. 3 Stunden. Durch Nahrungsaufnahme kann das Maximum im Serum um 1–1,5 Stunden verzögert werden. Die erste Halbwertszeit beträgt 4 Stunden, die zweite durchschnittlich 5 Tage. Toremifen wird zu über 99,5% an Serumproteine, vor allem an Albumin, gebunden. Es unterliegt einem intensiven Metabolismus. Der Hauptmetabolit N-Dimethyltoremifen wirkt ebenso wie Toremifen antiöstrogen, allerdings etwas geringer tumorhemmend.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich als Metabolit über den Stuhl und nur zu etwa 10% über den Urin. Nach 30 Tagen sind 98,5% ausgeschieden.

Beim Mammakarzinom wird die tumorhemmende Wirkung in erster Linie durch die antiöstrogene Wirkung bedingt, obgleich noch andere, Östrogen-unabhängige Antitumoreigenschaften wie Apoptoseauslösung oder Beeinflussung der Zellzykluskinetik eine Rolle spielen.

1.5.4 Raloxifen

Raloxifen (Abb. 1.9) bindet selektiv an den Östrogen-Rezeptor.

Vom Raloxifen werden 60% nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 2%. Die Bindung an Plasmaproteine erfolgt dosisunabhängig zu 98–99%. Raloxifen unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus in entsprechende Glukuronid-Konjugate. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 27 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von 5 Tagen überwiegend über die Fäzes und zu weniger als 6% über den Urin. Am Knochen und im Lipidstoffwechsel wirkt Raloxifen als Agonist, an Mammæ und Endometrium als Antagonist.

1.5.5 Faslodex

Faslodex (Fulvestrant = 7- α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl]-Estradiol) (Abb. 1.9) ist der erste steroidale Östrogen-Rezeptor-Antagonist: Es blockiert den Östrogen-Rezeptor durch Verhinderung der Dimerisierung. Faslodex besitzt keine Östrogenwirkung und wird daher auch als reines Antiöstrogen bezeichnet. Die Halbwertszeit nach intramuskulärer Injektion beträgt 40 Tage. Der Steady State stellt sich nach 3–6 intramuskulären Dosen ein. Faslodex wird zu 99% an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an HDL, VLDL und LDL. Die Elimination erfolgt als Glukuronid- und/oder Sulfonatmetaboliten zu 90% mit dem Stuhl und zu weniger als 1% mit dem Urin. Die uterotrope Wirkung von Tamoxifen wird durch Faslodex blockiert.

1.6 Aromataseblocker

1.6.1 Definition

Aromataseblocker hemmen die *Aromatase*, ein Zytochrom-P-450-abhängiges Enzym, das aus Androstendion und Testosteron Estron und Estradiol als Endprodukte der Reaktionskaskade der Steroidbiosynthese generiert. Die Aromatase ist nur am letzten Reaktionsschritt, der Um-

wandlung von Androgenen zu Östrogenen, beteiligt. Mit zunehmendem Alter und Gewicht steigt die Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen an. Zwei Jahre nach der Menopause werden etwa 1,7% des Androstendions und 0,2% des Testosterons, das von den Ovarien und den Nebennierenrinden täglich synthetisiert wird, zu Estron bzw. Estradiol aromatisiert

(Lauritzen, 1996). Die Aromatase ist im Körper weit verbreitet und kommt im Fett- und Muskelgewebe, in der Leber, der Brust, dem Endometrium und in Tumoren vor. Im malignen Mammagewebe wurden im Vergleich zum benignen Nachbargewebe Aromatase-induziert erhöhte Östrogenspiegel gefunden. Eine *nicht selektive Inhibition* der Aromatase kann die Wirkung anderer Enzyme negativ beeinträchtigen und die Bildung von Steroiden (Kortisol, Aldosteron) beeinflussen. Die *selektive Aromataseinhibition* greift nur in die Östrogensynthese ein und vermeidet die Nebenwirkungen der nicht selektiven Enzymhemmung.

Die Aromataseblocker lassen sich 3 Klassen zuordnen: Glutethimide, Steroide und Triazole

Tabelle 1.4 Klassifizierung der Aromataseblocker.

Glutethimide:

Aminoglutethimid
Pyridoglutethimid

Steroide:

4-Hydroxyandrostendion: Formestan
1-Methylandrostendion: Atamestan
6-Methylenandrostendion: Exemestan

Triazole:

Fadrozol
Vorzol
Anastrozol
Letrozol

(Tab. 1.4, Abb. 1.11). Die Glutethimide wirken nicht selektiv über eine nichtkompetitive Hemmung mit reversibler Bindung am Eisenatom im Porphyrin (Häm) des spezifischen Koenzyms Zytochrom P-450 des Aromatasekomplexes. Die Steroide und Triazole zeigen eine selektive Wirkung, wobei die Steroide irreversibel an die Substratbindungsstelle des Enzyms binden und über die Verhinderung der Bindung des Substrates selektiv als *Aromataseinaktivatoren* wirken.

Bei prämenopausalen Frauen wird die Östrogenbildung durch Aromataseinhibitoren nicht voll unterdrückt. Im Gegenteil, Aromataseinhibitoren können Ovulationen induzieren und es kann sogar ein Überstimulationssyndrom der Ovarien resultieren (Mitwally u. Casper, 2002).

1.6.2 Formestan

Formestan (Abb. 1.11) ist ein steroidal, selektiver Aromataseinaktivator, der nach intramuskulärer Gabe innerhalb von 1–2 Tagen die maximale Plasmakonzentration erreicht. Der Estradiolspiegel wird innerhalb von 24 Stunden nach einmaliger intramuskulärer Injektion um 40% gesenkt und nach 7 Tagen um bis zu 80% reduziert. Formestan wird in der Leber rasch metabolisiert. Nach intramuskulärer Applikation verläuft die Elimination biphasisch mit einem raschen initialen Abfall um etwa 50% zwischen dem 1. und 4. Tag. Danach beträgt die Plasmaeliminationshalbwertszeit 5–10 Tage.

1.6.3 Exemestan

Exemestan (Abb. 1.11) (6-Methylenandrost-1,4-dien-3,17-dion: 6-Methylenandrostendion; Aromasin) ist ein steroidal Aromataseinaktivator, der eine 2,6-fach höhere Affinität zur Aromatase aufweist als Androstendion. Die Estronsynthese und damit auch die von Estradiol wird signifikant gehemmt. Die maximalen Plasmaspiegelwerte werden 2 Stunden nach oraler Einnahme von 25 mg erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 24 Stunden. Der Steady State wird nach 4 Tagen Einnahme bereits erreicht. Exemestan be-

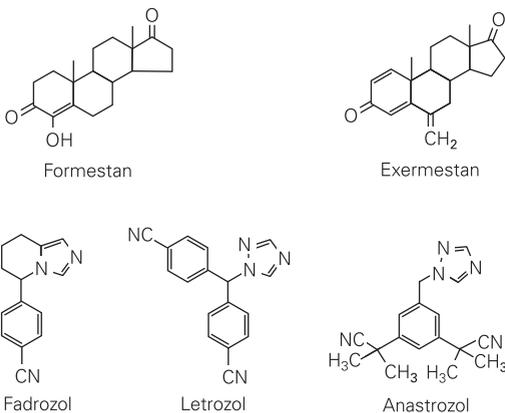


Abb. 1.11 Strukturformeln verschiedener Aromataseblocker.

wirkt eine irreversible Inaktivierung der Aromatase und führt damit zum Entzug des peripheren und tumoreigenen Östrogens mit Verminderung des Tumorzellwachstums. In einer Dosis > 200 mg/Tag kommt es zu einer Aktivierung des Androgen-Rezeptors. Die Verträglichkeit ist gut. Unter den Nebenwirkungen stehen Hitze-wallungen im Vordergrund.

1.6.4 Anastrozol

Anastrozol (Abb. 1.11) ist als Triazol-Derivat ein oral wirksamer, Aromataseinhibitor, der schnell wirkt und selektiv die Synthese von Estradiol supprimiert. Die Verringerung des peripheren Östrogenspiegels beträgt über 90%. Die anderen P-450-Enzymsysteme, die bei der endogenen Hormonsynthese eine Rolle spielen, werden durch Anastrozol nicht beeinflusst. Die maximalen Blutspiegel werden 2 Stunden nach der Einnahme gemessen, wobei mehr als 70% absorbiert werden und die relative Bioverfügbarkeit bei ca. 100% liegt. Anastrozol wird extensiv metabolisiert. Der Einfluss der Nahrungsauf-

nahme auf die Absorptionsrate ist klinisch nicht relevant. Die Halbwertszeit beträgt bei postmenopausalen Frauen 40–50 Stunden. Die Steady-State-Konzentration wird nach 7 Tagen erreicht.

1.6.5 Letrozol

Letrozol (Abb. 1.11) ist ein oral wirksamer, selektiver Aromataseinhibitor mit einer Bioverfügbarkeit von 99,9%. Es wird schnell resorbiert, die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert die Resorptionsgeschwindigkeit nicht. Innerhalb von 2–6 Wochen werden Steady-State-Konzentrationen erreicht. Der Maximaleffekt von Letrozol wird nach 48–78 Stunden erreicht. Bei postmenopausalen Frauen mit einem Mammakarzinom konnten die Plasmaspiegel von Estradiol, Estron und Estronsulfat um 75–95% des Ausgangswertes gesenkt werden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit dem Urin (> 88%). FSH, LH, TSH, Trijodthyronin (T₃), Thyroxin (T₄), adrenokortikotropes Hormon (ACTH), Kortisol, Aldosteron, 11-Desoxykortisol und 17-Hydroxyprogesteron erfahren keine klinisch relevanten Veränderungen durch Letrozol.

1.7 Gestagene

1.7.1 Definition

Gestagene sind Steroidhormone, dem Progesteron ähnlich wirkende Substanzen, die ein durch Östrogene proliferiertes Endometrium transformieren (sekretorisch umwandeln), die Implantation des befruchteten Eies ermöglichen und die bei bestimmten Spezies eine Schwangerschaft nach Oophorektomie erhalten. Das Absinken des Gestagens Progesteron führt im *Zyklus* zur *Hormonentzugsblutung* mit Abstoßung des Endometriums; nach der *Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva* kommt es zur *Abbruchblutung*.

Als Synonyma werden für Gestagene auch die Bezeichnungen Progesterone, Progestagene und Progestine verwendet.

Weit verbreitet ist die nicht ganz korrekte Unterteilung in 17 α -Hydroxyprogesteron- und 19-Nortestosteron-Derivate (Tab. 1.5).

Die 19-Nortestosteron-Derivate können in Estrane (Norethisteron und verwandte Steroide) und Gonane (Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden, Norgestimat) unterteilt werden.

Die 17 α -Hydroxyprogesteron-Derivate modifizieren die Östrogenwirkung, ähnlich dem natürlichen Progesteron, und besitzen keine androgenen und östrogenen Partialwirkungen, während für die 19-Norsteroide, außer Dienogest, schwache androgene, antiöstrogene und teilweise geringe östrogene Effekte bei der Testung im Tierversuch nachweisbar sind.