

Praktische Hormontherapie
in der Gynäkologie

Gunther Göretzlehner/Christian Lauritzen

Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie



Walter de Gruyter
Berlin · New York 1992

Professor Dr. med.
G. Göretzlehner
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Klinik und Poliklinik
für Gynäkologie und Geburtshilfe
Wollweberstraße 1
O-2200 Greifswald

Professor Dr. med.
Ch. Lauritzen
Universitäts-Frauenklinik
Klinik am Michelsberg
Prittwitzstraße 43
7900 Ulm/Donau

Dieses Buch enthält 89 Abbildungen und 126 Tabellen.

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Göretzlehner, Gunther:
Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie / Gunther
Göretzlehner ; Christian Lauritzen. – Berlin ; New York :
de Gruyter, 1991
ISBN 3-11-012293-6
NE: Lauritzen, Christian:

© Copyright 1991 by Walter de Gruyter & Co., Berlin 30.

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

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 verwandt, 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 von 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 und Druck: Arthur Collignon GmbH, Berlin. – Bindung: Dieter Mikolai, Berlin.

Unseren Frauen gewidmet

Vorwort

Dieses Buch wurde zu einem Zeitpunkt begonnen, als die beiden deutschen Staaten noch getrennt waren. Es war die Absicht der Verfasser, wenigstens auf ihrem Fachgebiet eng und freundschaftlich zusammenzuarbeiten und so die politischen Grenzen zu überwinden.

Speziell für den Arzt in der Praxis wollten wir die Hormontherapie nach dem letzten Stand des Wissens darstellen. Es wurden daher aufbauend auf der Diagnostik ganz bewußt klare therapeutische Dosierungsbeispiele vorgestellt, wobei alle Präparate der Bundesrepublik Deutschland berücksichtigt wurden. Bei den Dosierungsbeispielen wurden für die einzelnen Substanzen die internationalen Freinamen (INN = International Nonproprietary Names) verwendet und dahinter die Namen der Präparate aufgeführt. Dieses Vorgehen erschien uns erforderlich und gerechtfertigt, da nach der Vereinigung in den neuen Bundesländern die umfangreichere Palette aus dem Westen und umgekehrt die Ostpräparate in den alten Bundesländern den Ärzten zur Verfügung stehen.

Allen danken wir, die bei der Fertigstellung des Manuskriptes mitgeholfen haben, vor allem dem Verlag für sein Verständnis und Entgegenkommen.

Ulm und Greifswald, im August 1991

Christian Lauritzen
Gunther Göretzlehner

Inhalt

1	Allgemeine Grundlagen der Endokrinologie	1
1.1	Definitionen	1
1.2	Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen, Ovarien (Gonados- tat)	2
1.2.1	Hypothalamus	2
1.2.2	Hypophysenvorderlappen (HVL)	6
1.2.3	Ovarien – Ovarialfunktion	8
1.3	Östrogene	20
1.3.1	Definition	20
1.3.2	Ethinylestradiol	21
1.3.3	Mestranol	22
1.3.4	Ethinylestradiolsulfonat	22
1.4	Antiöstrogene	23
1.4.1	Clomifen	23
1.4.2	Cyclofenil	24
1.4.3	Epimestrol	24
1.5	Gestagene	25
1.5.1	Definition	25
1.5.2	Progesteron-Derivate	26
1.5.3	Nortestosteronderivate	28
1.6	Antigestagene	32
1.6.1	Mifepriston	32
1.6.2	Danazol	33
1.7	Prolaktininhibitoren (Dopaminagonisten)	33
1.7.1	Bromocriptin	33
1.7.2	Lisurid	34
1.8	Prinzipien der Hormontherapie	35
1.8.1	Allgemeines	35
1.8.2	Substitution	35
1.8.3	Stimulation	35
1.8.4	Hemmung	36
1.8.5	Applikationsformen	37
1.8.6	Synergismus – Antagonismus	39
1.8.7	Nebenwirkungen – Nebenerscheinungen	39
1.8.8	Proliferations- und Transformationsdosen am Endometrium	41

X Inhalt

2	Störungen in der Pubertät	43
2.1	Allgemeines	43
2.2	Pubertas praecox vera hypothalamica	48
2.2.1	Einteilung und Ursachen	48
2.2.2	Diagnostik	50
2.2.3	Therapie	52
2.3	Pubertas tarda	54
2.3.1	Einteilung und Ursache	54
2.3.2	Therapie	54
2.4	Konstitutionell-hereditärer Hochwuchs	58
2.4.1	Einteilung	58
2.4.2	Diagnostik	59
2.4.3	Therapie	59
2.5	Pubertätsakne	63
2.5.1	Allgemeines	63
2.5.2	Therapie	64
2.6	Regelpoststörungen in der Pubertät und Adoleszenz	64
2.6.1	Allgemeines	64
2.6.2	Therapie der Oligomenorrhoe	65
2.6.3	Therapie der juvenilen, dysfunktionellen Blutung	66
2.6.4	Hormonale Rezidivprophylaxe	68
3	Störungen des Menstruationszyklus und ihre Therapie	71
3.1	Definition und Einteilung von Zyklusstörungen	71
3.2	Methoden zur Diagnostik von Zyklusstörungen	73
3.2.1	Allgemeines	73
3.2.2	Anamnese	74
3.2.3	Allgemeine Untersuchung	75
3.2.4	Gynäkologische Untersuchung	75
3.2.5	Basaltemperatur	76
3.2.6	Vaginalzytologie	77
3.2.7	Funktionelle Zervixdiagnostik	80
3.2.8	Endometriumbiopsie	83
3.2.9	Chromosomale Geschlechtsbestimmung	83
3.2.10	Laparoskopie	84
3.2.11	Hysteroskopie	85
3.2.12	Probepelaparotomie	85
3.2.13	Sellatomographie	85
3.2.14	Sonographie	86
3.2.15	Hormonanalysen	87
3.2.16	Diagnostische Tests mit Hormonen	87

3.3	Amenorrhoe	105
3.3.1	Definition	105
3.3.2	Einteilung	105
3.3.3	Primäre Amenorrhoe	110
3.3.4	Sekundäre Amenorrhoe	117
3.4	Anovulatorischer Zyklus	131
3.4.1	Definition	131
3.4.2	Allgemeines	131
3.4.3	Diagnostik	132
3.4.4	Therapie	132
3.5	Polyzystische Ovarien	135
3.5.1	Allgemeines	135
3.5.2	Ätiologie	137
3.5.3	Diagnostik	138
3.5.4	Therapie	139
3.6	Azyklische Blutungsstörungen. Dauerblutungen	141
3.6.1	Allgemeines	141
3.6.2	Dysfunktionelle Blutung bei Follikelpersistenz	141
3.7	Zusatzblutungen	148
3.7.1	Definition und Einteilung	148
3.7.2	Postmenstruelle Blutung	149
3.7.3	Ovulationsblutung	150
3.7.4	Prämenstruelle Blutung	151
3.8	Regeltempstörungen	152
3.8.1	Definition	152
3.8.2	Polymenorrhoe	153
3.8.3	Oligomenorrhoe	155
3.9	Regeltypusstörungen	156
3.9.1	Hypermenorrhoe	156
3.9.2	Hypomenorrhoe	158
3.10	Dysmenorrhoe	159
3.10.1	Definition und Einteilung	159
3.10.2	Allgemeines und Ursachen	160
3.10.3	Therapie	160
3.11	Prämenstruelles Syndrom	162
3.11.1	Allgemeines	162
3.11.2	Ursachen	163
3.11.3	Therapie	163

XII Inhalt

4	Funktionelle Sterilität	165
4.1	Definition und Einteilung	165
4.2	Funktionsdiagnostik	165
4.3	Behandlungsprinzipien	166
4.4	Antiöstrogene	167
4.4.1	Clomifen	167
4.4.2	Cyclofenil	176
4.4.3	Tamoxifen	177
4.4.4	Epimestrol	178
4.5	Dydrogesteron (Retroprogesteron)	178
4.6	Gonadotropine	179
4.6.1	Indikationen	179
4.6.2	Behandlungsschema	180
4.6.3	Therapiekontrolle	182
4.6.4	Behandlungserfolge	183
4.6.5	Nebenwirkungen	183
4.6.6	FSH-Monotherapie	187
4.6.7	HCG	187
4.7	GnRH pulsatil	188
4.8	Dopaminagonisten (Prolaktininhibitoren)	192
4.8.1	Indikationen	192
4.8.2	Behandlungsschema	193
4.8.3	Behandlungserfolge	193
4.8.4	Nebenwirkungen	196
4.9	In-vitro-Fertilisation und GIFT	196
4.9.1	Indikationen	197
4.9.2	Behandlungsschema	197
4.9.3	Behandlungserfolge	198
4.10	Progesteronderivate bei Corpus-luteum-Insuffizienz	198
4.11	Psychogene Sterilität	199
5	Therapeutische Beeinflussung normaler Zyklen	201
5.1	Grundlagen	201
5.2	Menstruationsverschiebung	201
5.2.1	Allgemeines	201
5.2.2	Vorverlegung der Menstruation	202
5.2.3	Hinausschieben der Menstruation	203
5.3	Therapeutische Amenorrhoe	205
5.3.1	Sexualsteroide	205
5.3.2	GnRH Analoga	206
5.4	Hormonale Kontrazeption	206

5.4.1	Historische Entwicklung	206
5.4.2	Bewertungskriterien	208
5.4.3	Formen der hormonalen Kontrazeption	211
5.4.4	Wirkungsweise der Pille	217
5.4.5	Sicherheit	219
5.4.6	Anwendung	221
5.4.7	Präparateauswahl	221
5.4.8	Verordnung	229
5.4.9	Fertilität	234
5.4.10	Gravidität und Partus	235
5.4.11	Wirkungsbeeinflussung durch Medikamente	235
5.4.12	Nebenwirkungen	236
6	Hormontherapie bei gynäkologischen Erkrankungen	245
6.1	Mamma	245
6.1.1	Mammahypoplasie	245
6.1.2	Mammahyperplasie	247
6.1.3	Anisomastie	247
6.1.4	Mastodynie	248
6.1.5	Mastopathie	249
6.1.6	Mammakarzinom	251
6.2	Vulva	264
6.2.1	Pruritus-Vulvadystrophie-Syndrom	264
6.2.2	Vulvakarzinom	267
6.3	Vagina	267
6.3.1	Kolpitis	267
6.3.2	Vaginalkarzinom	267
6.4	Uterus	268
6.4.1	Endometritis	268
6.4.2	Uterus myomatosus	269
6.4.3	Proliferierendes Endometrium – Postmenopause	271
6.4.4	Adenomatöse Hyperplasie	272
6.4.5	Endometriumkarzinom	273
6.4.6	Adenokarzinom der Zervix	276
6.5	Tube	277
6.5.1	Adnexitis	277
6.5.2	Tubenkarzinom	278
6.6	Ovarialkarzinom	278
6.7	Endometriose	280
6.7.1	Definition und Einteilung	280
6.7.2	Therapie	281

XIV Inhalt

6.8	Plastische Operationen	293
6.9	Urogynäkologie	295
6.9.1	Allgemeines	295
6.9.2	Therapie	296
7	Hormontherapie bei Differenzierungsstörungen	300
7.1	Geschlechtsbestimmung	300
7.2	Geschlechtsidentifizierung	300
7.3	Gonadendysgenesien	301
7.3.1	Definition und Einteilung	301
7.3.2	Turner-Syndrom	301
7.3.3	Swyer-Syndrom	305
7.3.4	XX-Gonadendysgenese	306
7.3.5	Gemischte Gonadendysgenese	307
7.4	Intersexuelle Organbildungsfehler	308
7.5	Störungen der Androgenwirkung	309
7.5.1	Androgen Insensitivity Syndrom	309
7.5.2	Komplettes Androgen Insensitivity Syndrom	309
7.5.3	Partielles Androgen Insensitivity Syndrom	311
7.6	Androgenisierungserscheinungen	312
7.6.1	Symptome	312
7.6.2	Definitionen	314
7.6.3	Diagnostik	316
7.6.4	Therapie	318
8	Klimakterium	323
8.1	Definitionen und Einteilung	323
8.2	Die hormonalen Veränderungen	324
8.3	Symptomatologie	326
8.3.1	Klimakterisches Syndrom (Menopausesyndrom)	326
8.3.2	Haut- und Hautanhangsgebilde	329
8.3.3	Urogenitalsystem	329
8.3.4	Herz-Kreislauf-System	330
8.3.5	Osteoporose	332
8.3.6	Blutungsstörungen	335
8.3.7	Sexualität	336
8.4	Substitutionstherapie	337
8.4.1	Wirksamkeit und Nutzen	340
8.4.2	Risiken und Nebenwirkungen	341
8.4.3	Karzinom-Risiko	342
8.4.4	Behandlungsempfehlungen	343

9	Hormonale Diagnostik und Therapie in der Frühschwangerschaft und im Wochenbett	352
9.1	Hormonaler Schwangerschaftstest	352
9.2	Abortus imminens	352
9.2.1	Definition	352
9.2.2	Ursachen	353
9.2.3	Diagnostik	353
9.2.4	Therapie	353
9.3	Hypogalaktie	354
9.4	Polygalaktie	356
9.5	Milchstau	356
9.6	Laktationshemmung und Laktationsunterdrückung	357
9.6.1	Allgemeines	357
9.6.2	Therapie	358
9.7	Mastitis puerperalis	362
9.8	Mastitis nonpuerperalis	363
	Weiterführende Literatur	364
	Sachregister	365

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 wirksam sind (= hormao). Sie steuern oder regeln am Orte ihrer Entstehung und in den Zielorganen adaptive Lebensvorgänge. Bei der *Steuerung* 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: Gonadostat: Hypothalamus – HVL – Ovar).

Endokrinologie ist die Lehre von Hormonen, ihrer Bildung, Regelung, Absonderung, Verteilung, ihrer Struktur, ihrem Transport, ihrer Wirkungsart und Wirkungsweise an Zielorganen und deren Zellen (mit Rezeptoren) sowie ihrer Verstoffwechslung und Ausscheidung.

Die *klinische Endokrinologie* ist die Lehre von den Funktionsstörungen und Krankheiten, die bedingt sind durch Fehlbildungen oder Erkrankungen hormonbildender Gewebe, ferner durch Mangel, Überschuß oder ein Ungleichgewicht der Hormone, ihrer Regelsysteme oder ihres Stoffwechsels und schließlich durch anomales Ansprechen der Zielorgane. Zur klinischen Endokrinologie gehört auch die Kenntnis der Folgen einer Entfernung endokriner Drüsen und der Möglichkeiten, diese Folgen zu beseitigen. Unter *Hormontherapie* versteht man die Beseitigung von Abweichungen im normalerweise harmonisch endokrinen System, also den hormonbildenden Drüsen in neuro-endokrinen und anderen Geweben einschließlich der Zielorgane, und zwar die Beseitigung auf funktionellem, d. h. nicht-operativem Wege. Hormontherapie kann symptomatisch oder (selten) ätiologisch-kurativ ausgerichtet sein. Ihre Anwendung schließt die notwendigen Kenntnisse über Hormone und deren artefizielle Varianten, über Verfügbarkeit von Präparaten, therapeutische Maßnahmen und Anwendungsarten unter Nutzung der physiologischen Regelvorgänge ein. Ziel der Hormontherapie ist immer die Herstellung der von der Natur vorgegebenen oder vom Menschen gewünschten Ordnung.

Die *Gynäkologische Endokrinologie* befaßt sich ausschließlich mit dem weiblichen Sexualendokriniem in den verschiedenen Lebensaltern und mit seinen

Störungen sowie mit dem Höhepunkt der hormonalen Leistung des Organismus der Frau, der Schwangerschaft (*Reproduktionsendokrinologie*). Die Behandlung mit Gonadotropin-Releasing-Hormonen, Gonadotropinen und Sexualsteroiden sowie einigen artefiziellen hormonwirksamen Stoffen ist die *Gynäkologische Hormontherapie*.

1.2 Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen, Ovarien (Gonadostat)

Die Kenntnis der physiologischen Regelung der Ovarialfunktion, über das System Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen ablaufend, ist eine notwendige Voraussetzung für die Anwendung der Hormontherapie. Diese beeinflusst dieses Regelsystem und die Zielorgane und macht sich bei manchen Indikationen die natürlichen Regelvorgänge zu Nutze.

Obwohl das gesamte Regelsystem als funktionelle Einheit anzusehen ist, dient es dem Verständnis, die Zentren einzeln, allerdings unter Beachtung ihrer funktionellen, auf kybernetischen Prinzipien beruhenden Verknüpfung, darzustellen. Regler ist das Zentralnervensystem mit dem Hypophysenvorderlappen. Das geregelte System sind die Gonaden. Regelgröße ist die Höhe der Hormonkonzentrationen im Blut und in Geweben. Von ihr wird die spezifische Reaktion am Endorgan oder in der Zelle gesteuert.

1.2.1 Hypothalamus

Der Hypothalamus ist Teil des Dienzephalon. Er liegt unterhalb des dritten Ventrikels, den er teilweise lateral begrenzt. Der Hypothalamus reagiert auf periphere und zentralnervöse Informationen und vermittelt seine Einflüsse über Neurohormone und Neurotransmitter. Die Neurohormone (Freisetzungs- und Inhibierungshormone) werden in peptidergen Neuralzellen des Hypothalamus gebildet und gelangen ebenso wie die Neurotransmitter über die Pfortadergefäße bzw. die Axone zur Hypophyse, wo sie regulativ wirksam werden. Allerdings ist die endokrine Funktion des zentralen Reglers, die zur Ovulation führt, von der Steroid-Rückkopplung auf den Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen abhängig. Das hypothalamische Hormon, das die Gonadotropin-freisetzung bewirkt, wird als Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bezeichnet.

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)

GnRH ist ein Dekapeptid, das beim Menschen vor allem von Nervenzellen im Bereich des Nucleus arcuatus sowie des Organum vasculosum der Lamina terminalis des Hypothalamus produziert wird. GnRH stimuliert sowohl die LH- als auch FSH-Sekretion (Tab. 1.1). Früher wurden für FSH und LH eigenständige Releasing-Hormone angenommen. Die wechselnden Muster der

Tabelle 1.1 Biochemische und physikalische Eigenschaften der Peptidhormone und hormonbindenden Proteine

Substanz		Stoff- gruppe	Mol- gewicht	Halbwerts- zeit
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon (LHRH)	Dekapeptid	1 242 (Acetat)	2–4 (10) Mi- nuten
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon	Tripeptid	482 (Acetat)	5 Minuten
PIF	Prolaktin inhibierender Faktor	Dopamin?		
LH	luteinisierendes Hormon	Glykoprotein	26 000	20 Minuten
FSH	follikelstimulierendes Hormon	Glykoprotein	32 000	40 Minuten
PRL	Prolaktin	Protein	22 500	10 Minuten
TSH	thyreoideastimulierendes Hormon	Glykoprotein	28 000	60 Minuten
ACTH	adrenokortikotropes Hormon	Polypeptid	4 500	20–100 Minuten
HCG	humanes Choriongonadotropin	Glykoprotein	40 000	16 Stunden
HPL	humanes plazentares Laktogen	Polypeptid	21 600	9–15 Minu- ten
SP ₁	schwangerschaftsspezi- fische Proteinfraktion 1	Glykoprotein	90 000	30 Stunden
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin	Glykoprotein	52 000	3–4 Tage
CBG	cortisolbindendes Globulin (Transcortin)	Glykoprotein	52 000	5 Tage
TBG	thyroxinbindendes Globulin	Glykoprotein	57 000	3 Tage
T ₄	Thyroxin	Aminosäure	778	1 Minute
T ₃	Trijodthyronin	Aminosäure	651	1 Minute

LH- und FSH-Konzentrationen im Plasma beruhen wahrscheinlich auf einer unterschiedlichen Beeinflussung der Synthese und Sekretion für diese beiden Gonadotropine durch GnRH und die Steroide. Die Biosynthese von GnRH erfolgt über ein Präkursorprotein. Einer Signalsequenz von 23 Aminosäuren schließt sich das Dekapeptid an, dem ein GnRH assoziiertes Peptid (GAP) aus 56 Aminosäuren folgt. GAP stimuliert die Gonadotropinsekretion und hemmt die basale Prolaktinsekretion.

GnRH hat eine Halbwertszeit von 2–4 min. Seine Sekretion vollzieht sich in periodischen Schüben (pulsatil), die über einen neuralen Pulsgenerator geregelt wird. Bei Primaten wird der Nucleus arcuatus als Schaltstelle angesehen, durch den die pulsatile GnRH Sekretion ausgelöst wird. Der Nachweis von LH-Pulsen dient als Indikator für die pulsatile GnRH Sekretion. Beim Rhesusaffen weist das charakteristische Sekretionsmuster eine Periodizität von 60 Minuten (circhoral) auf. Beim Menschen gibt es in Abhängigkeit von der Phase des Menstruationszyklus Schwankungen von 90 min Abstand in der Follikelphase, bis zu 100–200 min in der Corpus luteum Phase. Die Frequenz der pulsatilen

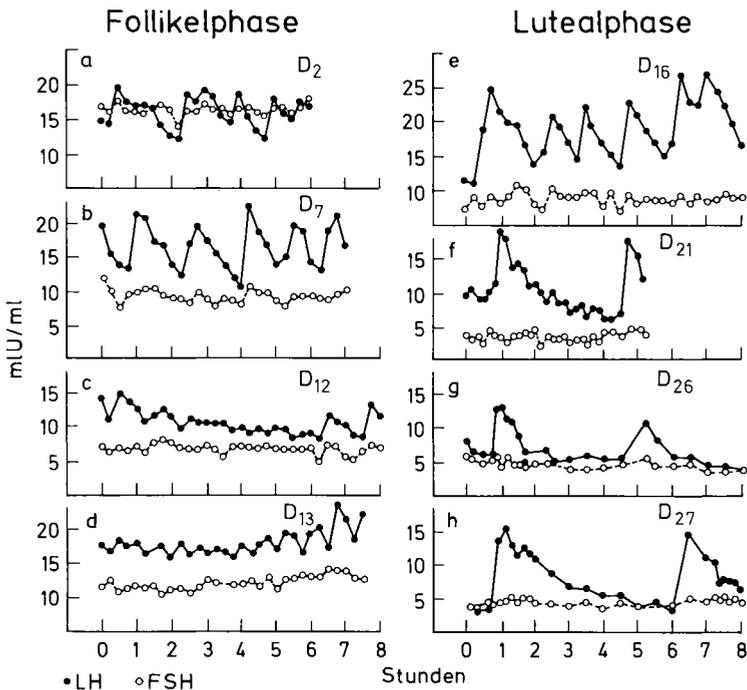


Abb. 1.1 LH- und FSH-Serumkonzentration an verschiedenen Zyklustagen nach Yen et al. (1975)

LH-Sekretion ist also in der Follikelphase höher als während der Corpus luteum Phase. Die Ausschlagshöhe des Pulses (Amplitude) ist in der Follikelphase niedrig, in der Lutealphase hoch (Abb. 1.1).

Neurotransmitter

Die Produktion und Sekretion von GnRH erfolgt unter dem Einfluß sogenannter Neurotransmitter. Sie werden an den Nervenenden gebildet. Zu ihnen gehören die katecholaminergen Substanzen Noradrenalin und Dopamin sowie die indolaminergen Substanzen Serotonin und Melatonin und das Azetylcholin, das Histamin, die γ -Aminobuttersäure sowie einige andere Verbindungen. Die adrenergen Substanzen wirken stimulierend, die cholin- und dopaminergen hemmend auf die GnRH-Biosynthese. Die endogenen opioiden Peptide (Endorphine, Enkephaline) hemmen die Gonadotropinfreisetzung durch Suppression der hypothalamischen GnRH-Freisetzung. Die hypophysäre GnRH Antwort wird durch endogene Opiode nicht beeinflusst. Steroide modifizieren die Opioidaktivität. Allerdings scheint die negative Rückkopplung durch endogene Opiode vermittelt zu werden. Die endogenen Opiode beeinflussen ihrerseits das Katecholaminsystem.

Prolaktin inhibierender Faktor (PIF)

Der Prolaktin inhibierende Faktor (PIF) ist ein weiterer im Hypothalamus gebildeter Neurotransmitter, der normalerweise die Sekretion des hypophysären Prolaktins hemmt. Der PIF ist wahrscheinlich mit Dopamin identisch. Das Vorhandensein eines Prolaktin-Releasing-Faktors wird angenommen, ist aber bisher nicht bewiesen. Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) und der medikamentöse Dopaminantagonist Metoclopramid üben eine starke Prolaktin freisetzende Wirkung aus. Eine Prolaktinerhöhung wird auch bewirkt durch Stress, körperliche Arbeit, Schlaf, Östrogene, Phenothiazine, Butyrophenone, Reserpin und Opiate. Dementsprechend werden TRH und Metoclopramid zu Prolaktin-Stimulierungstests verwendet, z. B. bei der Analyse latenter Hyperprolaktinämien. Es ist daher bei Hyperprolaktinämien, Anovulation, Corpus luteum Insuffizienz und Zyklusstörungen, insbesondere solchen mit begleitender Galaktorrhoe, nach den oben genannten Medikamenten und Einflußfaktoren zu fragen.

1.2.2 Hypophysenvorderlappen (HVL)

In der Hypophyse, die sich am Schädelboden in der Sella turcica befindet, nimmt der Hypophysenvorderlappen 75% der Gesamthypophyse 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 infolge der pulsatilen GnRH-Sekretion vom HVL ebenfalls pulsatil sezerniert. Die hypophysären Pulse erfolgen während der Follikelphase, gleich wie die hypothalamischen, jeweils im Abstand von etwa 90 Minuten. In der Corpus luteum Phase werden die Abstände zwischen den Pulsen länger (4–6 Stunden), die Amplituden höher (Abb. 1.1).

Gonadotropine

Die zyklusgerechte Freisetzung der Gonadotropine wird auf dem Niveau des HVL weitgehend durch die ovariellen Steroidhormone und das Inhibin (FSH-hemmend) moduliert. FSH und LH sind Glykoproteine mit einem Kohlenhydratanteil von ca. 25% und einem Molekulargewicht von ca. 30 000 Dalton. Das Molekül besteht aus zwei nichtidentischen Untereinheiten (α - und β -Untereinheit). Die α -Untereinheit umfaßt 89 Aminosäuren. Sie ist als Grundbestandteil der Glykoproteinhormone LH, FSH, TSH und HCG austauschbar. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die β -Untereinheiten dieser Hormone in der Zahl und Sequenz der Aminosäuren. Die β -Untereinheiten bewirken die Hormonspezifität, auch die von FSH und LH. Die β -Untereinheit enthält 115 Aminosäuren. Die α - und β -Untereinheiten haben für sich alleine keine nennenswerte biologische Aktivität, allerdings wird von der Anzahl der biosynthetischen β -Untereinheit die Produktionsmenge des Hormons bestimmt. Rezeptorbindende Bezirke an der Empfängerzelle werden erst nach der Bildung eines α - β -Komplexes ausgebildet. Die FSH-Kurve im Blut und Harn zeigt am Anfang 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 der Zyklusmitte flach und langsam, kurz vor der Ovulation steil und hoch an. Dieser präovulatorische Gipfel des LH ist durch den vorausgegangenen Anstieg des vom reifenden dominanten Follikel sezernierten Estradiol bedingt (positive Rückkopplung). Nach der Ovulation sinken FSH und LH auf das Niveau 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 normal bei 1 oder etwas höher (Tab. 1.1).

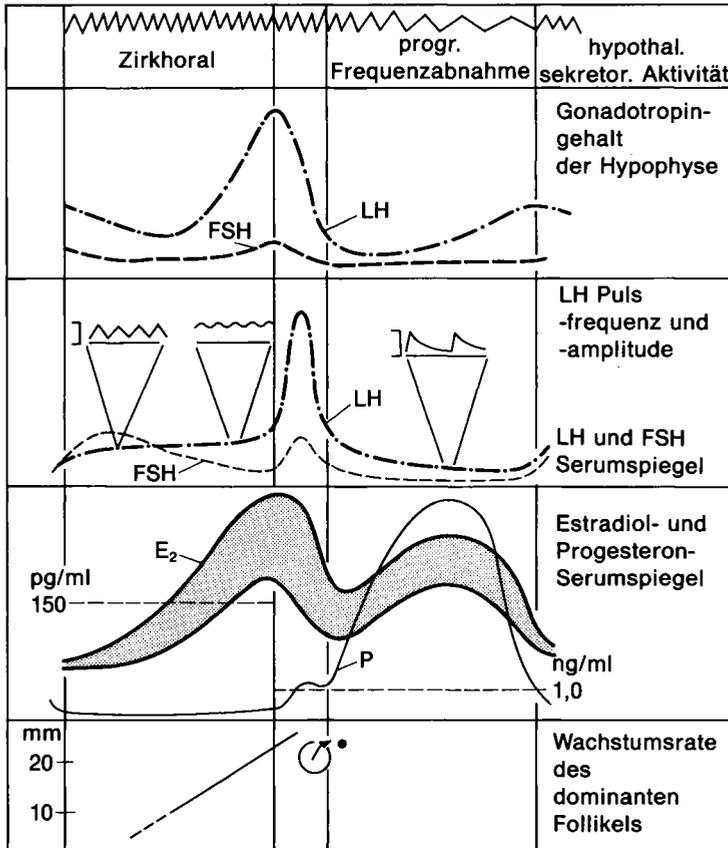


Abb. 1.2 Schematische Darstellung des Verhaltens hormonaler Parameter der hypothalamo-hypophysär-ovariellen Achse sowie das Wachstum des dominanten Follikels während des menstruellen Zyklus nach Leyendecker u. Wildt (1988)

Prolaktin

Prolaktin (Prl) ist ein reines Proteohormon, das sich aus 198 Aminosäuren mit 3 Sulfidbrücken zusammensetzt und ein Molekulargewicht von 22.000 Dalton aufweist. In seiner Struktur ähnelt es dem Wachstumshormon (STH, GH = Growth Hormone). Prolaktin 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) geregelt. Wird der PIF gehemmt, z.B. durch ansteigende Östrogenspiegel, so nimmt die Prolaktinsekretion zu. Dementsprechend steigt der Prolaktinspiegel im Zyklus mit dem Anstieg der Östrogenkurve leicht an. Die Prolaktinsekretion erfolgt

ebenfalls episodisch. Während des Schlafes, bei seelischer Belastung und körperlicher Anstrengung sowie unter bestimmten Medikamenten kann der Plasmaspiegel erhöht sein (Kap. 4, Tab. 4.11).

Prolaktin übt zahlreiche biologische Wirkungen aus wie beispielsweise die Retention von Phosphor, Kalium und Stickstoff. Bei Säugern und Menschen wirkt Prolaktin 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 Prolaktin üben eine hemmende Wirkung auf die Steroidbiogenese 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 hört in schweren Fällen schließlich ganz auf. Hyperprolaktinämie kann daher Corpus luteum Insuffizienz, Anovulation, Oligo-Amenorrhoe, Sterilität und Galaktorrhoe bedingen.

1.2.3 Ovarien – Ovarialfunktion

Die Ovarien sind Zielorgane für FSH, LH und Prolaktin. Aufgabe der zyklischen Ovarialfunktion ist die Bereitstellung und Freisetzung einer zur Befruchtung geeigneten Eizelle und durch die vom Ovar gebildeten Hormone die Vorbereitung des Organismus auf eine mögliche Schwangerschaft. Die Oozyten des Ovars befinden sich in den Primordialfollikeln im Stadium der meiotischen Prophase. Sie sind umgeben von einer einzelligen Lage, der Granulosazellschicht. Das anfängliche Follikelwachstum bis zu einem frühen präantralen Stadium geschieht unabhängig von Gonadotropinen durch intraovarielle Regulationen. Am Ende der Corpus luteum Phase des vorangegangenen Zyklus kommt es zur Rekrutierung einer Kohorte von 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 beginnt die Wirksamkeit von FSH und LH. Granulosa- und Thekazellen erlangen jetzt die Fähigkeit, Hormone zu bilden (Abb. 1.3). Etwa am 5. – 6. Zyklustag kommt es zur Selektion des zur Ovulation gelangenden Follikels, der danach durch eine hohe Empfindlichkeit auf FSH charakterisiert ist. Die Selektion des dominanten Follikels ist etwa am 8. Zyklustag abgeschlossen. FSH und das im Follikel zunehmend gebildete Estradiol führen synergistisch zu einem Anstieg der FSH-Rezeptoren im Follikelgewebe, insbesondere in den Granulosazellen. Gleichzeitig induziert FSH die Aromatisie-

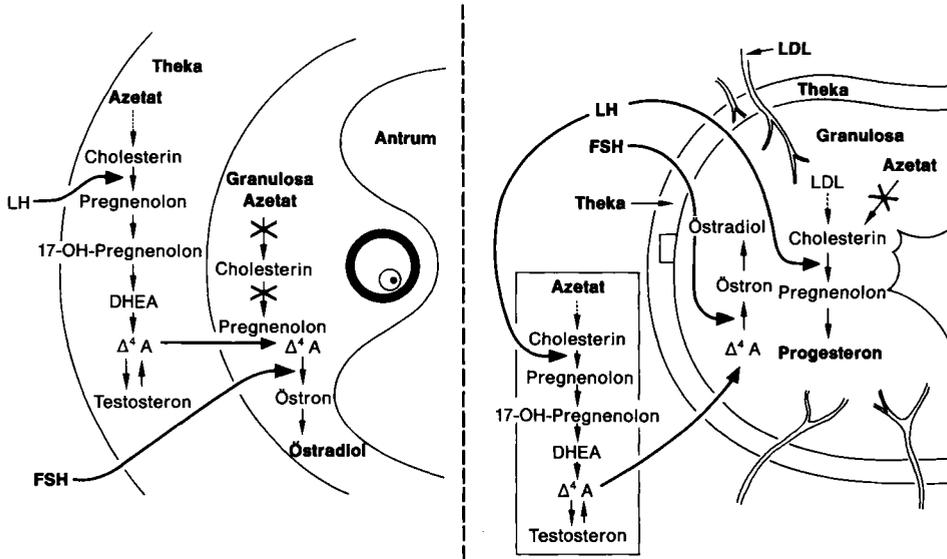


Abb. 1.3 Biosynthese von Estradiol als Interaktion von Theka und Granulosa unter dem Einfluß von FSH und LH (LDL = low density Lipoproteine, Δ^4 A = Δ^4 Androstendion) nach Pritchard et al. (1976)

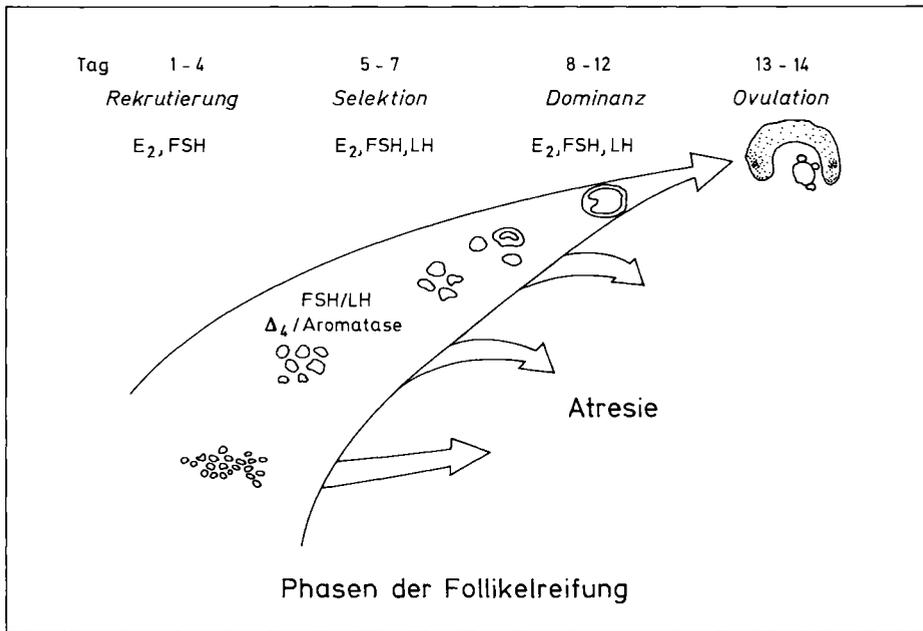


Abb. 1.4 Phasen der Follikelmreifung

zung 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 den Begleitfollikeln dar, die sich unter Androgeneinfluß zurückbilden. Androgene hemmen die Granulosazell-Aromatase und fördern dadurch zusätzlich die Atresie der Begleitfollikel (Abb. 1.4).

Ovulation

Der dominante Follikel bindet hohe Mengen von FSH und bildet auf diese Weise während der späten Follikelphase rasch zunehmend größere Mengen von Estradiol, die über den negativen Feedback und mit zunehmender Inhibinbildung die weitere FSH-Sekretion des HVL hemmen. Durch die Estradiolspitze in Zyklusmitte kommt es über eine positive Rückkopplung zu einem raschen LH-Anstieg. Der hohe lokale Estradiolspiegel in der stark proliferierenden Granulosa regt die Bildung von LH-Rezeptoren im dominanten Follikel an. Schon präovulatorisch steigt die Progesteronkonzentration in der Granulosa an und unterstützt am HVL 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 des Schwellenwertes für Estradiol kommt es zu einer raschen LH- und FSH-Sekretion. Die LH-Werte verdoppeln sich innerhalb von 2 Stunden. Dadurch erfolgt eine Stimulation der Progesteronfreisetzung. Die maximale LH-Wirkung (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.

Die LH-Spitze hat unter Induzierung lokaler Enzymreaktionen die zweite Reifeteilung des Eies (Reduktionsteilung) bewirkt. Mit dem Progesteron steigen die Prostaglandine an. Die Aktivierung der proteolytischen Enzyme, Collagenase und Plasmin, haben den enzymatischen Abbau von Collagen in der Follikelwand zur Folge. Es kommt zur Ruptur. Das Ei 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, die sich auf die Rupturstelle legen, aufgenommen. In der Ampulle der Tube erfolgt, falls zeitgerecht Geschlechts-

verkehr stattfindet, die Befruchtung der Eizelle durch die aszendierten Spermien. Die befruchtete Eizelle bildet den EPF (Early Pregnancy Faktor). Die Zygote wandert anschließend etwa 6 Tage lang im Strom des vom Tubenepithel gebildeten Sekrets und der Zilien, unterstützt durch die uterin gerichtete Tupenperistaltik, in die Gebärmutter. In dieser Zeit verläuft die Entwicklung der Zygote über das Morulastadium zur Blastula. Nach Adhäsion an der Endometriumoberfläche kommt es durch Andauung zur Implantation des Eies, das danach die Endometriumsgefäße eröffnet und so Verbindung zum mütterlichen Kreislauf herstellt.

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 (Abb. 1.3). Das Maximum liegt am 8. Tag nach der LH-Spitze, 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 findet sich auch ein, freilich geringerer, erneuter Anstieg von Estradiol sowie von 17α -Hydroxyprogesteron, 20-Dihydroprogesteron und Prostaglandinen. Für die Funktion des Corpus luteum sind kleine Mengen von Prolaktin erforderlich. Wenn LH und FSH postovulatorisch durch das ansteigende Progesteron und Estradiol absinken, nimmt auch der LH/FSH-Quotient ab. Die Rolle luteolytischer Substanzen, aus der Tierphysiologie bekannt, ist beim Menschen nicht gesichert. Am Ende der Lutealphase, wenn keine Schwangerschaft eingetreten ist, reicht das LH nicht mehr aus, um das Corpus luteum menstruationis zu erhalten. Hierzu sind rasch ansteigende Mengen von HCG nötig, die vom Synzytiotrophoblasten des befruchteten Eies in den Organismus gelangen, wenn dieser die Verbindung mit dem mütterlichen Blutkreislauf an den Endometriumgefäßen hergestellt hat. Es entsteht das Corpus luteum graviditatis. Tritt keine Schwangerschaft ein, so steigt das FSH gegen Ende des Zyklus durch den Funktionsabbruch des Gelbkörpers wieder an. Man vermutet, daß dadurch die Follikel des Ovars für den nächsten Zyklus bereitgestellt werden.

Zielorgane von Östrogenen und Progesteron

Zielorgane von Östrogenen und Gestagenen sind die sekundären Geschlechtsorgane: Uterus, Tuben, Vagina, Vulva, Mammae, ferner Urethra und Blase. Sie enthalten Rezeptorzellen für diese Hormone und reagieren dementsprechend mit für sie spezifischen Wachstums-, Differenzierungs- und Funktions-

reaktionen, die überwiegend der Arterhaltung dienen. Urethra und Blase gehören entwicklungsgeschichtlich zum Genitale.

Uterus: Estradiol bewirkt Hypertrophie und Hyperplasie der Muskelfasern und dadurch das Größenwachstum des Uterus, Zunahme der Wanddicke, die Herstellung des adulten Korpus-Zervixverhältnisses 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. Östrogene führen zur Erhöhung der Ansprechbarkeit des Myometriums für Oxytocin und damit zur Zunahme der Intensität und Frequenz myometraner kontraktiler Aktivität. Dieser Effekt verläuft über eine Erhöhung des ATP- und Aktomyosingehaltes. Progesteron fördert die Ruhigstellung der myometranen Aktivität des Uterus und hemmt das östrogeninduzierte Wachstum von Myomen.

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 Östrogenwirkung beträgt die Spinnbarkeit des Zervixschleims 8–12 cm und mehr, die Sekretion nimmt bis zu 800 mm³ und die Muttermundweite bis auf 4,5 mm zu (s. Insler Score). 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. im Insler Score). Sie haben Bedeutung für die Zykluskontrolle, die Sterilitätsberatung und -behandlung sowie für die Kontrazeption mit natürlichen Methoden (Kap. 3, Tab. 3.6).

Endometrium: Die Gebärmutter Schleimhaut zeigt in Abhängigkeit vom Einfluß der Menge (Dosis) und Wirkungsdauer der Östrogene und des Progesterons typische zyklische Veränderungen, die optimale Bedingungen für die Implantation und uterine Entwicklung des befruchteten Eies 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 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 weiter gestellt, die Drüsenschläuche verlängern sich. Am Ende der Proliferationsphase kommt es zu einer Schlingelung 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 Östrogenrezeptoren 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 des Eies 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 Mitosenrate in den Stromazellen steigt erneut an. Die Progesteronrezeptoren nehmen zu, die Östrogenrezeptoren ab. Die zur Umwandlung von Estron in Estradiol erforderliche 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 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-Östrogenentzug zunächst zu starken Gefäßreaktionen mit Kontraktionen, Dilatationen, Zellauswanderung und Blutaustritten aus den Arteriolen. Das Endometrium kann hormonell nicht mehr erhalten werden. Es schrumpft. Kompakta und Spongiosa werden abgestoßen. Es setzt die Menstruation als Entzugsblutung ein (Desquamationsphase) (Abb. 1.5).

Im Menstruationsblut fehlen 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

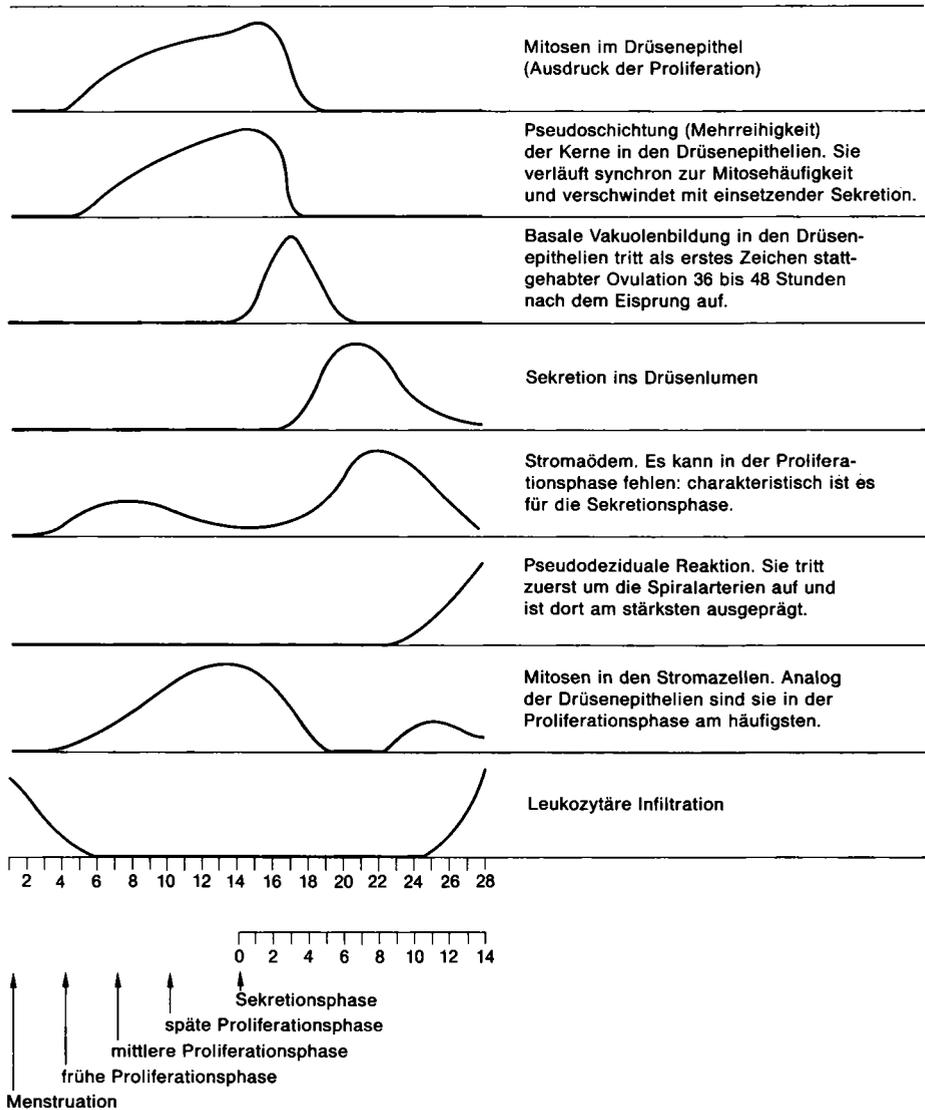


Abb. 1.5 Charakteristische morphologische Veränderungen am Endometrium während des normalen Zyklus

sind fibrinolytische Enzyme. Blutkoagel entstehen erst in der Vagina. Sie enthalten kein Fibrin, sondern bestehen aus Erythrozytenaggregaten, mukoiden Proteinen und Glykogen. Die Blutstillung entsteht durch Kontraktionen der Spiralarterien und Thrombosierung der Gefäße sowie Kontraktionen des Uterus unter lokaler Prostaglandinwirkung. Vom dritten Tag nach Regelbeginn

an setzt dann die Epithelisierung des Endometriums von der Basalis her ein (Regeneration).

Praktische Bedeutung hat die Endometriumsdiagnostik in der Testung der proliferativen Wirkung von neuen Östrogenen und der transformatorischen Wirkung von neuen Gestagenen. Der gestagene Effekt wird auch bei Verabfolgung einer gleichbleibenden Grunddosis von Östrogenen im Endometriuserhaltungstest (Kaiser, Greenblatt) ausgetestet. Diejenige zugesetzte Gestagendosis, die das Eintreten einer Durchbruchblutung verhindert, wird als Gestagenerhaltungsdosis bezeichnet. Die Endometriumsdiagnostik ist wichtig zur Erkennung von funktionellen (zeitliche Desynchronisation des Endometriums bei Sterilität) und organischen Ursachen (Endometritis, Polypen, Vorstufen von Malignomen, manifeste Malignome).

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 Östrogenphase Tendenz zur Bewegungsbeschleunigung, in der Gestagenphase zur Verlangsamung. Bei der Tubenfunktion wirken Prostaglandine mit.

Vulva: Östrogene bewirken Wachstum der kleinen Labien, des Fettgewebes sowie eine Erhöhung der Vaskularität und Turgeszenz der Vulva, eine Proliferation des Epithels. Östrogene stimulieren die Aktivität der Bartholinischen und Skene'schen 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 (Androstendion, Dehydroepiandrosteron und sein Sulfat, Testosteron und 5α -Dihydrotestosteron).

Der Funktionszustand der Vulva kann, jedenfalls 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 Gestagenen entwickelt es regressive Veränderungen. Bei der geschlechtsreifen Frau besteht das Scheidenepithel aus Basal-, Parabasal-, Inter-

mediär- und Oberflächenzellen. Bei niedrigem Östrogenspiegel, in der Präpubertät, Postmenopause und bei hypergonadotroper, hypogonadaler Amenorrhoe 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 quantifiziert werden mit dem Karyopyknose- oder Azidophilen-Index (Auszählung pro 100 Zellen).

Unter dem Einfluß von Progesteron oder anderen Gestagenen, beziehungsweise 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, in Gruppen zusammen liegen, mit großen, lockeren Zellkernen. Der Abstrich macht, durch Einstreuung von Leukozyten und Bakterien, einen unsauberen Eindruck (Abb. 1.6 und Abb. 1.7).

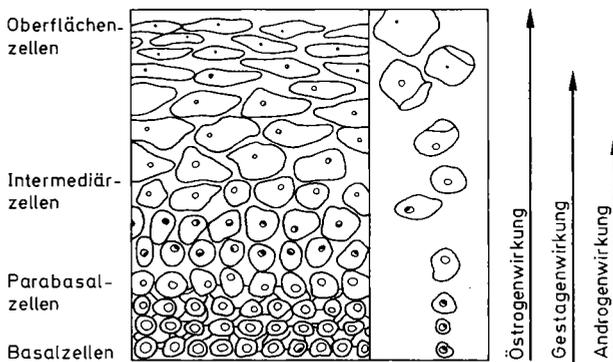


Abb. 1.6 Aufbau des Scheidenepithels während der Geschlechtsreife

Der pH der Scheidenflüssigkeit schwankt zwischen stark sauer 3,8–4,2 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 Döderlein'schen Milchsäurebazillen. In der Östrogenphase sind Durchblutung, Wärmestrahlung, Wärmeleitung und Ödematisierung des Gewebes maximal und nehmen unter Progesteron-Gestagenwirkung ab.

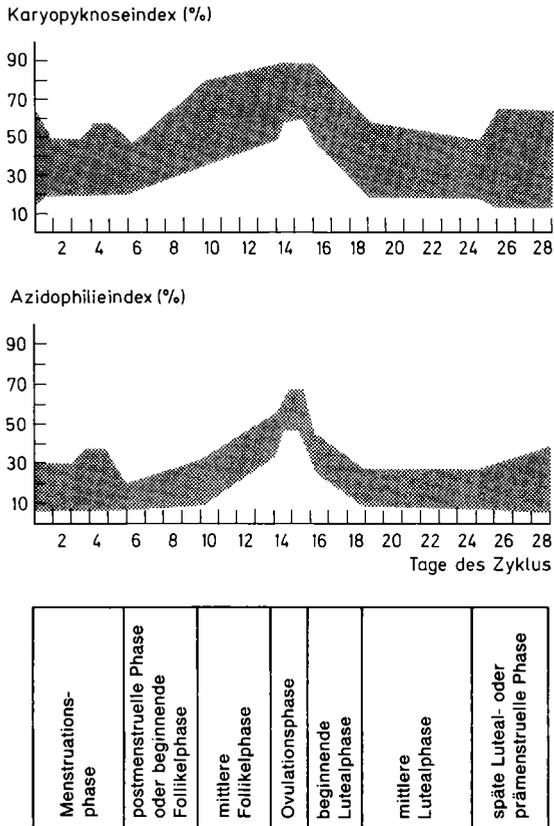


Abb. 1.7 Veränderungen des Karyopyknose- und Azidophilie-Index während des normalen Zyklus

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 Amenorrhoeidiagnostik und die hormonale Fluoridiagnostik.

Mammæ: 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. Andere Hormone

wie Prolaktin, die Schilddrüsenhormone, Kortisol und Insulin spielen eine zusätzliche permissive Rolle. Androgene üben eine Hemmwirkung auf Brustentwicklung und Funktion aus.

Die Entwicklung der Brust wird nach dem Schema von Tanner beurteilt (s. Kap. 2, Abb. 2.2, Tab. 2.2).

Während des Zyklus führen die hormonellen Veränderungen in der Brust zur Vermehrung (Östrogene) und Rückgang (Progesteron) der Durchblutung, der Mitoseaktivität, der Menge der extrazellulären Flüssigkeit, der alveolären Sekretionsaktivität und der Brustgröße. Die endgültige Ausdifferenzierung der Brust erfolgt in der Schwangerschaft.

Blase und Urethra: Epithel, Bindegewebe und muskulärer Tonus von Urethra und Blasenmuskulatur stehen ebenfalls unter dem Einfluß der Östrogene. Sie 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. Urethralektropium, atrophische Zystitis, Streß- und Dranginkontinenz bieten daher einen Ansatz zur Östrogen-therapie. Östrogene und Androgene stärken den Verschußdruck der Urethra und verbessern die Kraft des Detrusors vesicae.

Systemische Östrogen- und Progesteronwirkung

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

Östrogene fördern die *Proliferation* nicht nur der *Epidermis*, sondern auch 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 des Hautorgans, senkt dadurch die Hauttemperatur, vermindert die Wärmeabstrahlung und erhöht so 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 Stimulierung der Hyaluronsäure. Dadurch nehmen

interstitielles Gewebswasser 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).

Progesteron und Gestagene üben generell eine die Östrogenwirkung modifizierende oder sie antagonisierende Wirkung aus. Sie fördern (über eine Antialdosteronwirkung) die Natrium- und die Stickstoffausscheidung. Progesteron fördert 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 (sexualhormonbindendes Globulin), TBG (thyroxinbindendes Globulin) und CBG (kortikosteroidbindendes Globulin = Transkortin). 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 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 Apolipoprotein A-I und die östrogeninduzierte Synthese der Triglyzeride gehemmt. Durch Progesteronderivate 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 Kalziumabsorption aus dem Darm. Sie reduzieren die Knochenresorption durch die Osteoklasten. Östrogene stimulieren die Kalzitoningfreisetzung. Kalzitoning hemmt die Osteoklastenaktivität. Östrogene hemmen die knochenabbauende Wirkung des Parathormons. Progesteron und Gestagene fördern die Osteoblastenaktivität (Knochenaufbau). Sie binden sich an die Kortikosteroidrezeptoren und hemmen so die Kortikoidosteoporose. Im Knochen gibt es Östrogen- und Androgenrezeptoren.

1.3 Östrogene

1.3.1 Definition

Der Name Östrogen besagt, daß die Substanz beim kleinen Nager Östrus (Brunst) erzeugen kann. Es handelt sich entweder um Steroide unterschiedlicher Struktur oder um nicht steroidale Substanzen, die das Wachstum der Genitalorgane stimulieren, die weibliche 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, 17α -Estradiol
u. a. als Sulfat-Konjugate aus dem Harn trächtiger Stuten),
Phytöstrogen = Pflanzenöstrogene (z. B. Rhaponticin)

Artefizielle Östrogene sind alle Östrogene, die nicht natürlich vorkommen (Dienestrol, Hexestrol, Diethylstilbestrol), also künstlich in der Retorte geschaffene Verbindungen.

Substituierte Östrogene sind Ethinylestradiol, Mestranol, Quinestrol, Ethinylestradiolsulfonat, also Östrogene, die an verschiedenen C Atomen (z. B. C_{17} mit Ethinyl) substituiert sind.

Veresterte Östrogene enthalten meist eine Karbonsäure, wie z. B. Estradiolvalerat, Estradiolbenzoat, Estradiolpropionat. Estradiolundecylat u. a. Die Wirkungsverlängerung ist von der Länge der Ester-Seitenkette abhängig.

Zu den *konjugierten Östrogenen* zählt man z. B. Estronsulfat, Equilinsulfat, Estriolglukuronid u. a.

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

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. 1.8) wird im Organismus langsamer verstoffwechselt als Estradiol, da die Leber nicht in der Lage ist, die am C₁₇ in α -Position stehende Ethinylgruppe abzuspalten. Nach oraler Gabe sind für Ethinylestradiol im Plasma zwei Phasen zu unterscheiden. In der ersten Phase wird nach rascher Resorption das Maximum im Blutplasma nach einer Stunde erreicht und die Plasmahalbwertszeit beträgt 7 Stunden. In der zweiten Phase erfolgen Metabolismus und Ausscheidung langsamer mit einer Halbwertszeit von ca. 48 Stunden. 3.2% 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 ist es für die Hemmung der Gonadotropine LH und FSH 100 bis 120 mal wirksamer als Estradiol. Ethinylestradiol oral stimuliert bereits in sehr kleinen Dosen die Synthese verschiedener hepatischer Serumproteine, wie z. B. Reninsubstrat, thyroxinbindendes, kortisolbindendes und sexualhormonbindendes Globulin, ferner die Synthese von Gerinnungsfaktoren. In Einzeldosen bis zu 50 μg wird Ethinylestradiol meist subjektiv gut vertragen, doch sind schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen möglich.

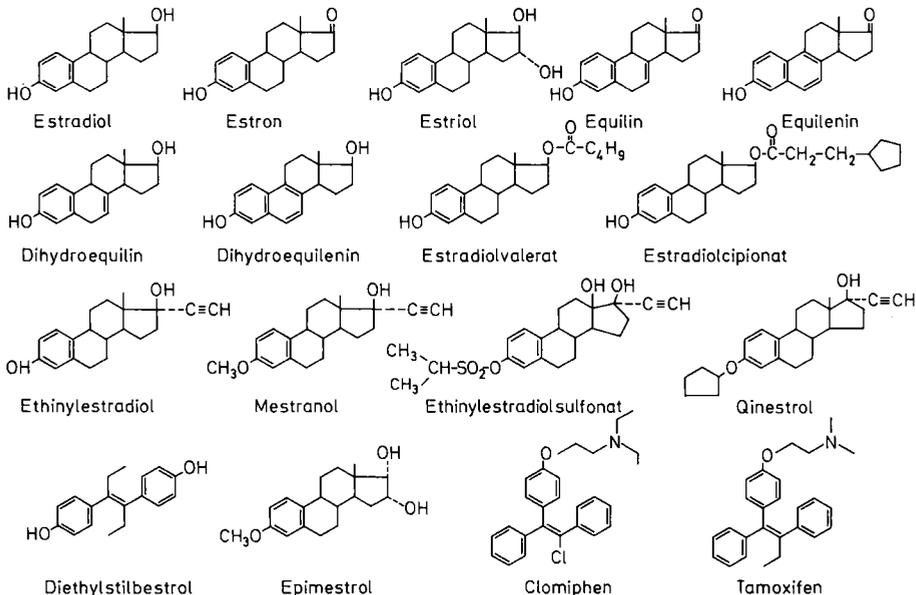


Abb. 1.8 Strukturformeln der Östrogene und Antiöstrogene

1.3.3 Mestranol

Mestranol (Abb. 1.8) wird heute kaum noch verwendet. Es wirkt erst nach der C₃-Demethylierung in der Leber und damit also nach Überführung in die Wirkform, das Ethinylestradiol. Das Maximum des Ethinylestradiolspiegels wird nach Mestranolapplikation später erreicht, als nach Einnahme von Ethinylestradiol. In der biologischen Wirksamkeit besteht kein Unterschied zwischen diesen beiden Östrogenen. Allerdings kann z. B. durch das Gestagen Chlormadinonacetat die Umwandlung von Mestranol zu Ethinylestradiol verzögert werden.

Die 3-Methoxy-Gruppe des Mestranols soll einen schädlichen Effekt auf die Pankreas-Inselzellen ausüben und wurde für die im Vergleich zu Ethinylestradiol stärkeren Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel, d. h. für die Einschränkung der Glukoseassimilation, die Insulinerhöhung und die relative Insulinresistenz verantwortlich gemacht. Mestranol weist ferner eine stärkere Affinität zum Fettgewebe auf als Ethinylestradiol.

1.3.4 Ethinylestradiolsulfonat

Ethinylestradiolsulfonat (Abb. 1.8), das bevorzugt im mesenterialen Fettgewebe gespeichert wird, gehört zu den Estrogenen mit prolongierter Wirkung. Das Fettgewebe wirkt als „deep compartment“ und bedingt dadurch die verzögerte Elimination des Wirkstoffs Ethinylestradiol.

Ethinylestradiolsulfonat/Jenapharm ist in seiner Depotwirkung zwischen Quinestrol und Mestranol einzuordnen. Es wird ähnlich wie andere Östrogene mit einer geschützten 3-OH-Gruppe in die Wirkform Ethinylestradiol bzw. in entsprechende Verbindungen mit freier 3-OH-Gruppe umgewandelt. Die antigonadotrope Wirkung dieses Östrogens entspricht der des Ethinylestradiols, wobei der zentrale Angriff vorwiegend indirekt über die Freisetzung von Ethinylestradiol erfolgt. Bei einer wöchentlichen Dosis von 1 mg wird die FSH-Sekretion relativ stark und der LH-Gipfel in Zyklusmitte fast immer unterdrückt. Mitunter erreicht die LH-Sekretion lediglich basale Restwerte.

Beim Metabolismus von Ethinylestradiolsulfonat entstehen weniger 2-OH-Verbindungen als nach Einnahme anderer oral wirksamer Östrogene. Dadurch ist die Verträglichkeit besser und unerwünschte Nebenwirkungen sind geringer. Im Gegensatz zu Quinestrol (früher als Estrovis im Handel) kumuliert Ethinylestradiolsulfonat nicht. Blut- und Gewebespiegel sind einen Monat nach Beendigung der Einnahme praktisch gleich Null.

1.4 Antiöstrogene

Als Antiöstrogene werden verschiedene nichtsteroidale Substanzen, meist Stilbenderivate wie Clomifen, Cyclofenil, Nafoxidin, Tamoxifen, Epimestrol u. a. bezeichnet, die die Bindung von Estradiol an den Estradiol-Rezeptor mehr oder weniger hemmen. Sie beeinflussen dadurch alle Organe und Organsysteme, die in ihrer Funktion direkt oder indirekt östrogenabhängig 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. Antiöstrogene können den positiven und negativen Rückkopplungseffekt der Östrogene auf das Hypothalamus-Hypophysen-System modulieren. Die Anwendung dieser Substanzen erfolgt daher zur Ovulationsinduktion über dieses System, ferner (Tamoxifen) bei fortgeschrittenen Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinomen. Der Wachstum und Proliferation hemmende Effekt in diesen Organen geschieht vorwiegend über die antiöstrogene Wirkung. Gelegentlich erfolgt der Einsatz von Antiöstrogenen bei der Mastodynie-Mastopathie und dem prämenstruellen Syndrom. Weitere Indikationen sind das Prostata-, Nieren-, Kolonkarzinom, Hypernephrom sowie die männliche Sterilität.

1.4.1 Clomifen

Clomifen (Abb. 1.8) ist ein Abkömmling des Chlortrianisens und besitzt Ähnlichkeit mit dem östrogenwirksamen Diethylstilbestrol. Es kommt in den stereoisomeren Cis- und Transformen vor, wobei die Cis-Form stärker wirksam ist. Diese ist im Handel. Clomifen besitzt eine hohe Affinität zu allen Zielorganen des Estradiols und besetzt in Abhängigkeit von der Dosis den Östrogen-, Zytosol- oder den -Kernrezeptor. Über eine kompetitive Hemmung wird die Aufnahme des endogenen Estradiols blockiert. 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 erfolgte Ovulationsauslösung beruht wahrscheinlich auf folgenden Teilwirkungen:

1. Clomifen stimuliert über eine kompetitive Hemmung der Estradiol-Rezeptoren im Hypothalamus die GnRH-Freisetzung. Die GnRH-Freisetzung bewirkt am bereits durch Clomifen sensibilisierten HVL die Freisetzung von LH und FSH.
2. Clomifen greift direkt am Ovar an. Durch den Gonadotropinanstieg (wie unter 1) kommt es zur Stimulierung der Steroidgenese, des Follikelwachstums und schließlich über eine positive Rückkopplung (Androgen-Östrogenanstieg) zur Ovulation. Die Ovulation soll erst nach einem Abfall der 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.

1.4.2 Cyclofenil

Cyclofenil (Abb. 1.8) wirkt im Tierexperiment schwach östrogen, hat beim Menschen nur eine schwache Östrogenwirkung und wird vor allem im Follikel, im Corpus luteum, in der Hypophyse und in der NNR angereichert. Cyclofenil besitzt schwache periphere antiöstrogene Effekte und ist bezüglich Ovulationsauslösung und Schwangerschaftsrate weniger wirksam als Clomifen. Für Cyclofenil wird ein ähnlicher Wirkungsmechanismus wie für Clomifen angenommen.

1.4.3 Epimestrol

Epimestrol, 3-methoxy-17-epiestriol bzw. 17-epiestriol-3-methylether, ist ein synthetisches Derivat des Estriols. Die östrogene Wirkung von Epimestrol beträgt nur ein Hundertstel bis Zweihundertstel im Vergleich zu Ethinylestradiol. Die Wirkung wird auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene entfaltet. Nach Epimestrol kommt es zu einer Steigerung der LH-Ausschüttung im GnRH-Test. LH und FSH steigen nach Epimestrolapplikation an. Eine gestörte LH Fluktuation kann sich unter Epimestrolmedikation normalisieren.

Epimestrol ist das schwächste der verfügbaren Antiöstrogene. Die zyklusabhängige Schleimsekretion der Zervixdrüsen wird durch Epimestrol nicht ge-