

Basisdiagnostik der Hyperandrogenämie der Frau

Zusammenfassende Übersicht

Klinik

Die klinischen Symptome einer Hyperandrogenämie sind Androgenisierungserscheinungen wie:

- Hirsutismus, Akne, Seborrhoe und Alopecie
- Zyklusstörungen, Polyzystisches Ovar, Sterilität Metaboisches Syndrom (Insulinresistenz / eingeschränkte Glukosetoleranz, Adipsitas, Fettstoffwechselstörungen)

Eine Hyperandrogenämie der Frau hat erhebliche Gesundheitsrisiken:

- Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko
- Sterilität und Schwangerschaftskomplikationen
- 3-fach erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko

Ursachen

Ursachen einer Hyperandrogenämie können sein:

- Polyzystisches Ovar Syndrom
- Exzessive Stimulation der Androgensynthese in der Thekaschicht des Ovars durch körpereigene Substanzen wie LH, Insulin, und IGF-1.
- Enzymdefekte der Steroidbiosynthese, Rezeptordefekte im Ovar und in der Nebenniere
- Klassisches und nicht-klassisches adrenogenitales Syndrom
- Vermehrte periphere Konversion (insbesondere im Fettgewebe)
- Hormonaktive Tumore, die selbst Androgene sezernieren (Ovar, Nebenniere)
- Hormonaktive Tumore, die die Androgenbildung in der Nebenniere und im Ovar stimulieren (Prolaktinome; ACTH-sezernierende Tumore der Hypophyse oder ekto-per Organe, z.B. der Bronchien; HCG oder LH sezernierende Tumore)

Labordiagnostische Parameter

Die wichtigsten Androgene sind: **Testosteron, DHEAS und Androstendion.**

Testosteron wird sowohl im Ovar (25 %) und in der NNR (25 %), als auch durch periphere Konversion im Fettgewebe (50 %) aus anderen Androgenvorstufen (DHEA, Androstendion) synthetisiert.

DHEAS wird zu 90 % in der NNR gebildet (10 % ovariell) und ist damit das „Leitandrogen“ für die Differentialdiagnostik der NNR.

90 % des **Andostendions** stammen zu etwa gleichen Teilen aus der NNR und den Ovarien. Die verbleibenden 10 % entstehen durch periphere Konversion. Das **SHBG** (Sexualhormon-bindendes Globulin) ist das wichtigste Androgen-Bindungsprotein, das in der Leber synthetisiert wird.

Nur freie Androgene sind biologisch wirksam. Die Bestimmung des freien Testosterons ist präanalytisch stark beein-

flussbar und nicht ausreichend empfindlich. Daher wird die Ermittlung des **freien Androgen-Index** als einfacher, indirekter Parameter favorisiert.

$$\text{FAI} = \text{Gesamt - Testosteron} / \text{SHBG} \times 100 \%$$

SHBG ist erhöht bei:

- Estradiol/Ethinylöstradiol-Exposition
- Hyperthyreose
- Antiepileptikatherapie
- Leberschäden

SHBG ist erniedrigt bei:

- Adipositas (Insulin)
- Androgenüberschuss
- Hypothyreose

Der **LH/FSH-Quotient** ist ein Maß für den bei der Hyperandrogenämie häufig erhöhten LH-Tonus, bedingt durch eine gesteigerte GnRH-Pulsfrequenz.

Insulin steigert die LH-vermittelte ovarielle Androgensynthese. Es liegt erhöht vor bei **Insulinresistenz** im Rahmen eines metabolischen Syndroms und beim PCO-Syndrom.

Bei der Insulinresistenz findet sich ein pathologischer HOMA-Index, berechnet aus nüchtern Blutzucker und Insulin; ein erweiterter oGTT (Bestimmung von BZ und Insulin) zeigt deutlicher das Ausmaß der Insulinresistenz.

Das **Anti-Müller-Hormon** ist beim PCO häufig deutlich erhöht und dient somit als weiterer sensibler Marker.

Eine vermehrte Androgensekretion in der Nebenniere hat als häufige Ursache einen 21-Hydroxylasemangel im Sinne eines nicht-klassischen (late-onset) **adrenogenitalen Syndroms (AGS).**

Ein klinisch relevanter 21-Hydroxylasemangel ist in der Regel an einer deutlichen Erhöhung des **17-Hydroxyprogesterons** zu erkennen.

Bei leichten Formen des AGS kann eine pathologische Erhöhung des 17-Hydroxyprogesterons evtl. erst im **ACTH-Test** festgestellt werden. Ebenfalls können erhöhte DHEAS- und/oder Gesamttestosteron-Werte ein Hinweis auf ein late-onset AGS sein. Eine **Mutationsanalyse** des 21-Hydroxylase-Genorts (CYP21) kann zur weiteren Abklärung eines möglichen AGS erfolgen.

Androstendion und **Androstadiol-Glucuronid** sind Metaboliten des **Dihydrotestosterons**. Sie spiegeln den peripheren Androgen-Metabolismus (5- α -Reduktase-Aktivität) wider.

Androstadiol-Glucuronid und Dihydrotestosteron werden zum größten Teil in peripheren Zielgeweben wie der Haut, besonders um die Haarfollikel herum, gebildet. Eine Stimulation mit größeren Mengen von Androstadiol-Glucuronid und/oder Dihydrotestosteron führt zu einer exzessiven Haarbildung - dies wird besonders an den Stellen deutlich, an denen Haare bei Frauen normalerweise nicht vorhanden sind (Hirsutismus).

Die Bestimmung von Androstandiol-Glucuronid und Dihydrotestosteron ist eine indirekte Methode zur Bestimmung der 5 α -Reduktase-Aktivität. Beide Parameter stellen ausgezeichnete Marker zur Bestimmung der peripheren Androgen-Konversion in der Haut und den Haarfollikeln dar. Sie sind daher äußerst hilfreich bei der Diagnose und Therapie des Hirsutismus und anderen Krankheitsbildern mit ausgeprägten Androgenisierungserscheinungen, besonders wenn die anderen Androgene keine Auffälligkeiten zeigen.

Diagnostik

Zyklusabhängigkeit und tageszeitliche Schwankungen (abendliche Minima) müssen bei der Bestimmung von Steroidhormonen besonders beachtet werden.

Die Blutentnahme für alle oben genannten Hormone sollte standardisiert zu **Beginn des Zyklus (3.-5. ZT) morgens zwischen 7 und 10 Uhr** erfolgen.

Individuelle Fallbesonderheiten können abweichende oder zusätzliche Untersuchungen erforderlich machen. **Teilen Sie uns daher bitte unbedingt Verdachtsdiagnose, Zyklustag, Zyklus- und Medikamentenanamnese, Größe und Körpergewicht** mit.

Stufendiagnostik:

1. **Bei Verdacht auf Hyperandrogenämie:**
Gesamttestosteron, SHBG, DHEAS, Androstendion, LH, FSH, Östradiol
2. **Bei Auffälligkeiten in Stufe 1:**
17OH-Progesteron, Cortisol, TSH, Prolaktin, HOMA-Index, AMH ggf. oraler 75g Glucosetoleranztest (Glucose und Insulin)
3. **Bei Auffälligkeiten in Stufe 2:**
Dexamethason-Kurztest, Dexamethason Langtest, ACTH-Test
4. **Keine Auffälligkeiten in Stufe 1 und 2 trotz cutaner Androgenisierungserscheinungen:**
Dihydrotestosteron, Androstandiol-Glucuronid
5. Molekulargenetische Diagnostik des AGS
6. Bildgebende Verfahren bei Tumorverdacht

Material

Steoridhormone	je 0,5 ml Serum/Vollblut
ACTH	EDTA-Plasma/EDTA-Blut
Insulin	Nüchtern-Serum, Vollblut
Glukose	Nüchtern-NaF-Blut, Hämolysat
Intaktes Proinsulin	Nüchtern-EDTA-Plasma
Molekulargenetische	
Diagnostik AGS	EDTA-Blut
Funktionsteste	Indikation und Material