

Die Differenzialdiagnostik des Klimakteriums

Teil I: Evaluation der Beschwerden durch Anamnese und Hormonanalyse

In der Diagnostik des klimakterischen Syndroms können – wie in vielen Bereichen der Medizin – die medizinische Erfahrung und der klinische Blick durch keine Laboruntersuchung ersetzt werden. Eine ausführliche Anamnese gibt in vielen Fällen bereits einen wertvollen Hinweis zur Diagnostik und letzten Endes auch zur Therapie. Das genaue Befragen der Patientin stellt nach wie vor eine *Conditio sine qua non* für eine akkurate Diagnose dar.

JOHANNES C. HUBER

Die Diagnostik des klimakterischen Syndroms kann in zwei Schritten vorgenommen werden:

- durch das Gespräch mit der betroffenen Frau (Anamnese)
- durch Hormonuntersuchungen.

Sinnvollerweise wird man schrittweise vorgehen: Wenn nach dem erfahrungsgemässen Einsatz einer HRT die Beschwerden der Patientin nicht beseitigt oder wenn neue Beschwerden hervorgerufen werden, ist anzuraten, auf biochemische Methoden zur Bestimmung des Hormonstatus zurückzugreifen. Sicher ist angesichts der steigenden Gesundheitskosten zu überlegen, wann welche Untersuchung eingesetzt werden soll. Hormonuntersuchungen sollen nur vorgenommen werden, wenn sie ein sinnvolles Resultat versprechen. Man sollte allerdings in einer Zeit, in der die differenzierte Behandlung des Klimakteriums mit Recht immer mehr gefordert wird, nicht am falschen Ort sparen. Einfache Untersuchungen können in einigen Fällen, wenn sie gezielt eingesetzt werden, eine kausale Behandlung ermöglichen und damit die rein symptomatische Therapie ablösen.

Die Anamnese

Die Anamnese ist der aussagekräftigste diagnostische Schritt! Folgende Beispiele erläutern, wie durch eine anamnestiche Frage die Differenzialdiagnostik erleichtert wird:

Zeitpunkt der Beschwerden

Manchmal klagen Frauen, die von ihrem Alter her noch keineswegs dem Klimakterium zugeordnet werden können, über Hitzewallungen. Die Frage nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Flushs kann ein guter Hinweis dafür sein, ob es sich tatsächlich um klinische Vorboten der Wechseljahre handelt oder ob

hier andere Gründe verantwortlich sind. Die ersten Wallungen treten meist nachts in Form von Schweißausbrüchen auf, weswegen die Patientin erwacht. Dies sowie die Aussage, dass nach Kaffeegenuss auch während des Tages oder in Momenten neuer kognitiver Eindrücke (bzw. vegetativer Erregung) Flushs beobachtet werden, weist auf eine klimakterische Genese hin. Treten Hitzegefühle vorwiegend am Tag auf, ohne dass diesen bestimmte Ereignisse zugeordnet werden können, so spricht dies eher gegen eine menopausale Genese.

- *Hitzewallungen in der Nacht sprechen für das klimakterische Syndrom. Hitzewallungen nur am Tag haben eher andere Ursachen (z.B. eine Schilddrüsenerkrankung).*

Der Zeitpunkt des Auftretens allgemeiner Beschwerden gibt weitere Hinweise auf die Frage, ob es sich um hormonabhängige Symptome handelt oder nicht. Klagt die Patientin zum Beispiel über Gewichtszunahme und Wasserstau, die vor allem prämenstruell zu beobachten sind und nach der Monatsregel wieder verschwinden, so spricht dies für eine hormonelle Dysbalance, meistens im Sinne eines Progesteronmangels.

Berichtet die Frau über Wallungen, die in erster Linie während der Menstruation (bzw. kurz vorher) entstehen, so ist dies ein diskreter Hinweis auf eine **intermittistisch auftretende** ovarielle Insuffizienz, denn perimenstruell sinkt der Östradiolspiegel besonders stark ab. Liegt bereits eine ovarielle Schwäche vor, so wird während der Menstruation ein ausgeprägtes Östrogendefizit entstehen, das dann tatsächlich Wechseljahrsbeschwerden hervorruft.

Ähnliche Beschwerden kündigen auch bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, das Erlöschen der endogenen Östrogenproduktion an. Dies sollte Anlass

sein, die Indikation zur Verordnung eines oralen Kontrazeptivums zu überprüfen und die Umstellung auf eine sequenzielle Hormonsubstitution vorzunehmen, die den gesamten Zyklus mit einer Östrogenmedikation abdeckt. Gegebenenfalls ist zusätzlich eine nicht hormonale Empfängnisverhütung vorzunehmen.

■ *Jene Beschwerden, die mit Ausbleiben der Regel mehr oder weniger gleichzeitig auftreten, stehen in Verdacht, durch die Menopause hervorgerufen worden zu sein.*

Hormon(un)abhängige Beschwerden?

Wichtig ist es, ebenfalls nach solchen Beschwerden zu fragen, die von der Patientin, oft aber auch vom betreuenden Arzt in keiner Weise mit Hormonstörungen in Zusammenhang gebracht werden. Gelenkschmerzen, vor allem in den Fingern, die am Morgen nach dem Schlaf die Frau belasten und im Lauf des Tages wieder verschwinden, sind ein beinahe sicherer Hinweis auf einen Östrogenmangel. Dies gilt auch für *trockene Schleimhaut*, sei es im Auge, im Nasopharyngealbereich oder im Urogenitaltrakt. *Palpitationen*, das unregelmässige Schlagen des Herzens, das bei einer im Übrigen kardiologisch gesunden Frau ab dem 40. Lebensjahr in Erscheinung treten kann, sollen ebenfalls an eine ovarielle Steroidsynthese-Insuffizienz denken lassen. Gleiches gilt für *die plötzlich einsetzende Hypertonie und Hypercholesterolämie*. Bei diesen letzteren Symptomen ist der Internist hinzuzuziehen.

■ *Das klimakterische Syndrom erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit.*

Daneben enthält auch die anamnestiche Frage nach eventuellen Beschwerden während einer Hormonsubstitution einen wertvollen klinischen Hinweis. Nicht selten erfolgt die Hormonbehandlung in der falschen Dosierung, die Beschwerden verringern sich nicht, oder es treten neue hinzu. Betroffene Frauen berichten unisono über kurzfristige Besserungen der Beschwerden, die nach einigen Wochen erneut auftraten. Dies ist ein Indiz dafür, dass die Behandlungsrichtung korrekt ist und man mit Sexualsteroiden tatsächlich die Symptomatik therapieren kann und soll. Andererseits werden aber Hinweise auf eine unpassende Hormondosis gegeben.

Die Labordiagnostik

Hormonuntersuchungen sind keine aus dem Computer kommenden Hinweise, die dem Arzt die Diagnose präsentieren. Sie sind immer nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild zu interpretieren; im Zweifelsfall können durch eine zweite (bzw. dritte) Untersuchung die Erstbefunde erhärtet werden. Damit besteht die gleiche Situation wie in der Inneren Medizin, wenn die Schilddrüsensituation abgeklärt wird. Hormonuntersuchungen sind wertvolle Mosaiksteine, die nicht immer den endgültigen Befund liefern, wohl aber die ärztliche Diagnosestellung erleichtern. Trotz Schwankungen und der entsprechenden Relativität von Hormonuntersuchungen kann unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik die therapeutische Empfehlung durch sie abgesichert respektive optimiert werden. Die Kosten für eine Laboruntersuchung zur Abklärung des klimakterischen Syndroms sind mit denen einer Basisschilddrüsenuntersuchung vergleichbar.

Die wichtigsten Parameter

Drei Parameter (FSH, Östradiol, Prolaktin) erleichtern eine Diagnostik, wie an Beispielen illustriert werden soll. Für die Erhebung des Hormonstatus sind jedoch einige Voraussetzungen notwendig, ohne die eine Hormonuntersuchung wertlos ist: Wesentlich ist die Frage, ob die Patientin Hormone einnimmt oder nicht, da die Resultate unterschiedlich zu bewerten sind. Bedacht werden muss, dass durch jede Hormoneinnahme eine Reihe von «Konjugaten» entsteht (Hormonverbindungen, die biologisch meist inaktiv sind, trotzdem aber im Radioimmuno-Assay mitgemessen werden). Dabei können falsche Werte zu falschen Konsequenzen führen. Weiter muss berücksichtigt werden, dass manche Hormone fluktuieren und somit der Tageszeitpunkt, in dem die Blutuntersuchung erfolgt, entscheidend ist. Darüber hinaus unterliegen einige Hormone einem monatlichen Zyklus. Im Folgenden werden Hormonuntersuchungen bei Frauen, die *keine* Hormonpräparate einnehmen, beschrieben.

Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Der Normbereich liegt bei bis zu 25 mU/ml. Zur Klärung der Frage, ob eine Frau sich in den Wechseljahren be-

findet oder nicht, kann diese Hormonbestimmung wertvolle Hinweise geben. Unter gleichzeitiger Bewertung des Östradiolspiegels gibt die FSH-Bestimmung zudem Auskunft darüber, ob die Beschwerdesymptomatik eher durch einen Progesteronmangel oder eher durch ein Östradioldefizit induziert ist.

Der FSH-Spiegel gibt schliesslich Auskunft darüber, ob noch eine Schwangerschaft eintreten kann oder nicht. In den letzten Monaten mehren sich Hinweise, dass durch ein erhöhtes FSH in der Menopause Abbauprozesse am Knochen, aber auch im Nervensystem ausgelöst werden könnten. Dies muss allerdings noch weiter wissenschaftlich abgeklärt werden.

Östradiol

Der Normbereich liegt bei 50 bis 200 pg/ml. Im monatlichen Zyklus schwankt der Östradiolspiegel innerhalb dieses Bereiches. Perimenstruell liegt er bei 50 pg/ml, periovulatorisch erreicht er seine höchste Konzentration mit Werten zwischen 150 und 200 pg/ml. Wenn eine Frau, bei der eine Hormonuntersuchung vorgenommen wird, noch über einen Menstruationszyklus verfügt, ist es wichtig zu wissen, in welcher Phase die Östrogenbestimmung erfolgte. Ausserdem können auch Einmal- und Zweimalwerte die Diagnose des Östrogenmangels erleichtern (vgl. *Kasten*). Bleibt der Östrogenspiegel über längere Zeit im Bereich von 30 pg/ml, ist mit einem Knochenkatabolismus und einer Osteoporosegefährdung zu rechnen. Östrogenspiegel über 200 pg/ml weisen – vor allem, wenn die entsprechende klinische Symptomatik vorhanden ist – auf eine Östradiolüberproduktion, möglicherweise auch auf monophasische Zyklen hin.

Dieses Östrogen ist ein stark das Gewebe anregendes Hormon, eine Wirkung, die mitunter erwünscht ist. Bei zu intensiver Stimulation kann es aber zur Organschädigung kommen.

Angemerkt wird, dass Östradiol im Unterschied zu anderen Hormonen im Pikogramm-Bereich wirkt, das heisst in einer Dosierung, die 1000-mal niedriger ist als die des Gelbkörperhormons. Selbst bei extrem hoher Verdünnung wirkt Östradiol noch äusserst effizient (*Kasten*).

Prolaktin

Der Normbereich liegt bei 5 bis 25 ng/ml. Am späteren Nachmittag und in der Nacht steigt des Prolaktin an, deshalb ist die Abnahme in standardisierter Form zwischen 8 und 12 Uhr morgens anzuraten. Das Prolaktin kann Auskunft darüber geben, ob ein Mikro- respektive Makroadenom vorliegt, was besondere Vorsicht bei der Östrogenapplikation notwendig machen würde. Denn: Durch das Östradiol vergrössert sich nicht nur die Hypophyse (wie wir aus der Schwangerschaftsforschung wissen), auch Adenome können in ihrem Wachstum beträchtlich angeregt werden. Im Zeitalter der defensiven Medizin muss darauf verwiesen werden.

Darüber hinaus kann die Höhe des Prolaktinspiegels Hinweise auf eine chronische Hyperöstrogenämie geben. In einem solchen Fall ist das Prolaktin – über die bereits erwähnte Stimulierung der laktogenen Zellen – leicht erhöht. Vor allem aber findet man bei der Hypothyreose eine mässige Hyperprolaktinämie (Kasten).

Vitamin D

Das Vitamin D ist ein Hormon, in seiner Biochemie vergleichbar dem Gelbkörperhormon, dem Schilddrüsenhormon und manchen Hormonen der Nebenniere. Es steuert rund 200 Gene, welche im Zellwachstum, in der Regulierung von Blutgefässen und in die Entsorgung kranker Zellen involviert sind. Ähnlich wie bei anderen Hormonen kann es auch beim Vitamin D zu einem Mangel kommen, wobei dieser häufiger ist, als bisher angenommen wurde. Vitamin-D-Mangel hat viele ungünstige Nebenwirkungen, die weit über die Knochengefährdung hinausgehen. Bekanntermassen ist Vitamin D für den Kalziumgehalt des Körpers mitverantwortlich. Deswegen hat es eine hohe Bedeutung in der Prävention der Osteoporose.

Seit Kurzem weiss man, dass auch Organe wie Dickdarm, Brust, Prostata und Gehirn das Vitamin D benötigen und dafür eigene Rezeptoren besitzen. In grossen Studien konnte gezeigt werden, dass bei einem Vitamin-D-Mangel das Risiko für Brust- und Prostatakarzinom, aber auch für den Dickdarmkrebs steigt. Auch das Immunsystem und die Muskeln

**Kasten:
Fragen zur Hormonbestimmung aus der Praxis:**

- 1. Wie hoch ist der physiologische Östradiolspiegel?**
Im normalen fertilen Zyklus erreicht periovulatorisch das Östradiol seine höchste Konzentration mit zirka 150 bis 200 pg/ml, während der Menstruation fällt es auf zirka 50 pg/ml ab. Deswegen liegt der normale Spiegel des Östrogens zwischen 50 und 200 pg/ml.
- 2. Welcher Grenzwert signalisiert einen Östrogenmangel?**
Liegt in einer Messung der Östradiolspiegel unter 30 pg/ml und hat man diesen Befund durch einen zweiten erhärtet, so signalisiert dies einen Östrogenmangel.
- 3. Wann ist anamnestisch an ein Prolaktinom zu denken?**
Klagt eine Patientin in der Menopause über starke Kopfschmerzen oder über eine Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes, so muss vor Beginn einer HRT unbedingt die Hyperprolaktinämie (bzw. der Hypophysensitus) evaluiert werden. Weiterhin kann durch einen Blick auf den Prolaktinspiegel abgeschätzt werden, ob die Patientin Psychopharmaka einnimmt, da dieser in einem solchen Fall mässig bis mittelgradig erhöht ist.

benötigen dringend dieses Vitamin. Bei älteren Menschen ist ein Vitamin-D-Abfall wie bekannt mit Muskelschwäche assoziiert. Selbst Entwicklungen von Colitis ulcerosa, Diabetes Typ I und von rheumatoider Arthritis sind mit dem Vitamin-D-Spiegel assoziiert.

Vitamin-D-Mangel ist häufiger, als man glaubt. Grosse Studien zeigten, dass mehr als 50% der postmenopausalen Frauen, welche ein Kalzium- und Vitamin-D-Präparat zu sich nehmen, trotzdem zu wenig Vitamin D im Blut besitzen. Auch bei jungen Menschen kommt Vitamin-D-Mangel bereits zum Tragen. Eine amerikanische Untersuchung evaluierte den Vitamin-D-Spiegel bei gesunden Studenten und Ärzten; dabei zeigte sich, dass bei 32% ein Vitamin-D-Mangel bestand.

Wie wird der Vitamin-D-Spiegel bestimmt?

Das Vitamin D 25 ist am leichtesten im Blut zu bestimmen, der Spiegel gibt uns über Mangelzustände gute Auskunft. Die Vorstufen des Vitamin D werden in der Haut durch Sonneneinwirkung gebildet. Aktiviert werden diese Vorstufen in der Leber und Niere; in der Leber bildet sich das Vitamin D 25, das in der Niere in das 1,25-Vitamin D umgewandelt wird. Sinkt der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel unter 30 ng/ml, so kann von einem Vitamin-D-Mangel ausgegangen werden. Empfehlungen amerikanischer Institutionen gehen dahin, dass Kinder 200 IE Vitamin D zu sich nehmen sollen, Erwachsene ab dem 50. Lebensjahr 400 IE

und ab dem 70. Lebensjahr 600 IE. Vor allem für die postmenopausale Frau ist das Vitamin D von grosser Bedeutung. Durch die ausreichende Zufuhr werden nicht nur der Knochen, sondern auch die Bauchspeicheldrüse und weitere Organe geschützt, möglicherweise auch Brustkrebs vorgebeugt.

Typische Hormonkonstellationen: was tun?

Das FSH ist erhöht, das Östradiol erniedrigt

Dies ist die klassische endokrine Situation des Klimakteriums respektive der Postmenopause (hypergonadotrope Hypoöstrogenämie). Aufgrund der fehlenden Granulosazellen ist das Ovar nicht mehr in der Lage, Östradiol zu synthetisieren. Konsekutiv steigt im Rahmen des Feedbackmechanismus über das Inhibin das FSH an. Die Patientin ist aufgrund dieses Befundes bereits im Klimakterium. Hat sie entsprechende Beschwerden, so ist eine Substitutionstherapie angezeigt. Liegen hingegen keine subjektiven Symptome vor, so ist eine HRT nicht unbedingt notwendig.

FSH und Östradiol sind erhöht (hypergonadotrope Hyperöstrogenämie)

Meist stellt dieser Befund den Beginn des Klimakteriums dar. Durch den Ausfall des Inhibins steigt das FSH als erstes ovarielles Hormon an, trotzdem bilden die noch verbliebenen Granulosazellen weiter Östradiol. Aufgrund des erhöhten FSH kommt es nur mehr selten zu einer

Ovulation, der Befund spricht für eine Hyperöstrogenämie als Folge des Ovulationsdefizites. Im Vordergrund steht bei solchen Befunden der Progesteronmangel, der vor allem dann, wenn die entsprechenden Symptome wie Wasserstau, Gewichtszunahme und Depressionen angegeben werden, mit einem reinen Progesteron effektiv behandelt werden kann.

FSH und Östradiol sind normal, die Patientin hat klimakterische Beschwerden

Bei einem normalen Hormonbefund und gleichzeitig vorliegenden klimakterischen Beschwerden ist es sinnvoll, die Schilddrüsenparameter zu evaluieren. Sowohl die Hypothyreose als auch die Hyperthyreose können klimakterium-ähnliche Beschwerden hervorrufen. Ergeben diese weiterführenden Untersuchungen keinen Hinweis auf eine Erkrankung, so liegt die Erklärung für diese Situation höchstwahrscheinlich in der Östradiolfuktuation: Durch einen Abfall des Östrogens können Entzugser-

scheinungen selbst dann auftreten, wenn die Patientin noch nicht vollständig im Klimakterium ist. In einem solchen Fall empfiehlt sich eine einschleichende Östrogen-Gestagen-Therapie, die man nach einigen Monaten unterbrechen kann. Treten dann keine Beschwerden mehr auf, ist dies ein Zeichen dafür, dass das Ovar wieder imstande ist, in ausreichendem Mass Östradiol zu synthetisieren.

FSH und Östradiol sind normal, Prolaktin ist erhöht

Liegen FSH und Östradiol im Normalbereich, Prolaktin aber über 25 ng/ml, müssen anamnestisch zunächst jene Konstellationen ausgeschöpft werden, die für die Hyperprolaktinämie verantwortlich sein können. Dazu zählt die iatrogene Hyperprolaktinämie, deren häufigste Ursache die Psychopharmaka-Anwendung ist. Vor allem aber ist die Hyperprolaktinämie Hinweis auf eine Hypothyreose: Reaktiv kommt es dabei meist zu einer leichten Erhöhung des Prolaktinspiegels (bis ca. 50 ng/ml). Die Diagnostik der Schild-

drüse, vor allem aber der TRH-Test erweist sich in einem solchen Fall als wichtig. Liegt der Prolaktinspiegel über 50 ng/ml, ist mit dem Vorliegen eines Mikro- respektive Makroadenoms zu rechnen. Die bildgebende Darstellung der Hypophyse mittels Computertomografie oder Kernspintomografie ist vor allem dann angezeigt, wenn die Patientin gleichzeitig über Kopfschmerzen, Sehstörungen und Gesichtsfeldeinschränkungen klagt (bzw. wenn man eine Östradiolsubstitution plant). ■



Prof. Dr. Dr. med. Johannes C. Huber
Leiter Abtl. Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
E-Mail:
johannes.huber@meduniwien.ac.at

Literatur beim Verfasser.

Teil 2: Weiterführende Diagnostik und Hormonbestimmung unter HRT in: Gynäkologie 2009; 2.