

Aus der Universitätsklinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische
Endokrinologie (Prof. Dr. med. J. Kleinstein)
der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und
dem medizinischen Labor Prof. Schenk/Dr. Ansorge & Kollegen GbR Magdeburg.

**Die Konzentrationen der Androgene fertiler Frauen zwischen dem
20. und 45. Lebensjahr in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Maria Luise Halecker, geb. Schenk
aus Magdeburg
Magdeburg 2015

Bibliografische Beschreibung

Halecker, Maria Luise:

Die Konzentrationen der Androgene fertiler Frauen zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag

Magdeburg, Otto-von-Guericke-Universität

Dissertation, 2015. -86 Bl., 37 Abb., 17 Tab., 2 Anl.

Kurzreferat

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, laborinterne Richtwerte für die Androgene fertiler Frauen zu erstellen. Das betraf die Hormone Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteronsulfat, Androstandiol-Glucuronid, 17-Hydroxy-Progesteron sowie das Sexualhormon-bindende-Globulin, um den Freien Androgen-Index berechnen zu können. Zwischen 1996 und 2013 wurden für 81.211 Frauen im Alter von 15 bis 55 Jahren insgesamt 207.527 Konzentrationen der Androgene und des SHBG bestimmt und der FAI errechnet. Davon konnten 12.688 dieser Frauen im Alter von 20 bis 45 Jahren (bzw. 56.160 Analysen) der Richtwertgruppe zugeordnet werden. In Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag wurden von ihnen die laborinternen Richtwerte als 5- und 95-Perzentile erstellt. Es konnte nachgewiesen werden, dass für alle Parameter eine Altersabhängigkeit besteht. Zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr fielen die Konzentrationen der Androgene und der FAI um ca. 20 bis 50% ab. Das SHBG stieg im gleichen Zeitraum um etwa 20% an. Bis auf das DHEAS wiesen zusätzlich alle untersuchten Parameter einen zyklusinternen Anstieg und Abfall der Konzentrationen um 20 bis 30% auf. Die erstellten laborinternen Richtwerte sollen zur Interpretation der Konzentrationen von Androgenen im Serum hinsichtlich ihrer Veränderungen mit dem Alter und den Zyklusphasen eine labordiagnostische Grundlage bilden.

Schlüsselwörter

Altersabhängigkeit, Androgene, Androstandiol-Glucuronid, Androstendion, DHEAS, FAI, fertile Frauen, Menstruationszyklus, SHBG, Testosteron, Zyklusabhängigkeit, 17-OH-Progesteron

| | |
|--|-----------|
| Bibliografische Beschreibung | I |
| Kurzreferat | I |
| Schlüsselwörter | I |
| Inhaltsverzeichnis | II |
| Abkürzungsverzeichnis | V |
| Abbildungsverzeichnis | VI |
| Tabellenverzeichnis | IX |
| | |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Sexualendokrinologie der Frau | 1 |
| 1.2 Verfügbare Referenzbereiche für die Serumkonzentrationen | 4 |
| 1.3 Zielstellung | 9 |
| | |
| 2 Material und Methoden | 10 |
| 2.1 Bezug, Entnahme und Transport der Proben | 10 |
| 2.2 Hormonbestimmungen | 12 |
| 2.2.1 Testosteron | 12 |
| 2.2.2 Sexualhormon-bindendes-Globulin | 12 |
| 2.2.3 Freier Androgenindex | 13 |
| 2.2.4 Androstendion | 13 |
| 2.2.5 Dehydroepiandrosteronsulfat | 13 |
| 2.2.6 Androstandiol-Glucuronid | 13 |
| 2.2.7 17-Hydroxy-Progesteron | 14 |
| 2.3 Datenerfassung und biometrische Auswertung | 15 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3 | Untersuchte Frauen | 17 |
| 3.1 | Zusammensetzung der Ausgangsgruppe | 17 |
| 3.2 | Zusammensetzung der Basisgruppe | 18 |
| 3.2.1 | Allgemeine Kriterien der Auswahl | 18 |
| 3.2.2 | Medikationen | 19 |
| 3.2.3 | Erkrankungen | 20 |
| 3.2.4 | Abweichende Hormonkonzentrationen | 20 |
| 3.2.5 | Methodenwechsel | 23 |
| 3.3 | Zusammensetzung der Richtwertgruppe | 27 |
| | | |
| 4 | Ergebnisse | 29 |
| 4.1 | Altersabhängige Richtwerte ohne Beachtung der Zyklusphasen | 29 |
| 4.1.1 | Gesamtes Testosteron | 30 |
| 4.1.2 | Sexualhormon-bindendes-Globulin | 31 |
| 4.1.3 | Freier Androgen-Index | 32 |
| 4.1.4 | Androstendion | 33 |
| 4.1.5 | Dehydroepiandrosteronsulfat | 34 |
| 4.1.6 | Androstandiol-Glucuronid | 35 |
| 4.1.7 | 17-Hydroxy-Progesteron | 36 |
| 4.1.8 | Mediane der Androgenkonzentrationen | 37 |
| 4.2 | Altersabhängige Richtwerte mit Beachtung der Zyklusphasen | 38 |
| 4.2.1 | Gesamtes Testosteron | 39 |
| 4.2.2 | Sexualhormon-bindendes-Globulin | 40 |
| 4.2.3 | Freier Androgen-Index | 41 |
| 4.2.4 | Androstendion | 42 |
| 4.2.5 | Dehydroepiandrosteronsulfat | 43 |
| 4.2.6 | Androstandiol-Glucuronid | 44 |
| 4.2.7 | 17-Hydroxy-Progesteron | 45 |
| 4.2.8 | Mediane der Androgenkonzentrationen | 46 |

| | |
|--|--------------|
| 5 Diskussion | 50 |
| 5.1 Auswahl der Richtwertgruppe | 51 |
| 5.2 Verfügbare Referenzwerte | 52 |
| 5.3 Abschließende Methodendiskussion | 57 |
| 5.4 Ausblick | 59 |
| | |
| 6 Zusammenfassung | 60 |
| | |
| 7 Literaturverzeichnis | 61 |
| | |
| Anhang | X |
| Danksagung | XVI |
| Lebenslauf | XVII |
| Erklärung | XVIII |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---------------------------------|
| Abb. | Abbildung |
| AGS | Adrenogenitales-Syndrom |
| AMH | Anti-Müller-Hormon |
| And | Androstendion |
| AndGl | Androstandiol-Glucuronid |
| Cor | Cortisol |
| DHEAS | Dehydroepiandrosteronsulfat |
| E2 | Estradiol |
| FAI | Freier Androgenindex |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| fTesto | freies Testosteron |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| IVF | In-Vitro-Fertilisation |
| Testo | gesamtes Testosteron |
| HCG | Humanes Choriongonadotropin |
| Lg | Logarithmus zur Basis 10 |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| Med | Median |
| OH | Hydroxy |
| Perz | Perzentile |
| Pg | Progesteron |
| PCO | Polyzystische Ovarien |
| Prol | Prolaktin |
| SHBG | Sexualhormon-bindendes-Globulin |
| Tab. | Tabelle |
| 17OHPg | 17-Hydroxy-Progesteron |

Abbildungsverzeichnis

| Nr. Abbildung | Seite |
|---|-------|
| 1 Synthesewege der Steroidhormone und ihrer Vorläufer / Metabolite. | 2 |
| 2 Lineare Darstellung der Testosteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter. | 6 |
| 3 Anteil der Fachrichtungen an den angeforderten Hormonanalysen. | 10 |
| 4 Prozentuale Zusammensetzung der Ausgangsgruppe von 81.211 Frauen. | 17 |
| 5 Anzahl der Hormonanalysen. | 19 |
| 6 Anzahl der zur Basis 10 logarithmierten Progesteron-Konzentrationen in Klassen von 0,1 lgPg ab dem 20. Zyklustag. | 22 |
| 7 Logarithmische Darstellung der Progesteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag. | 23 |
| 8 Hormonkonzentrationen in SI-Einheiten und deren Mediane der einzelnen Methodenabschnitte im Zeitverlauf von 1996 bis 2013. | 24 |
| 9 Testosteron-Konzentrationen in nmol/l und deren Mediane der einzelnen Methodenabschnitte im Zeitverlauf von 1996 bis 2013. | 25 |
| 10 Korrigierte Testosteron-Konzentrationen in nmol/l (A) und FAI-Werte in % (B) und deren Mediane der einzelnen Methodenabschnitte im Zeitverlauf von 1996 bis 2013. | 26 |
| 11 Auswahl der Richtwertgruppe. | 27 |
| 12 Logarithmische Darstellung der Testosteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter. | 30 |
| 13 Logarithmische Darstellung der SHBG-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter. | 31 |
| 14 Logarithmische Darstellung des FAI-Wertes in % in Abhängigkeit vom Alter. | 32 |
| 15 Logarithmische Darstellung der Androstendion-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter. | 33 |

| Nr. Abbildung | Seite |
|---|-------|
| 16 Logarithmische Darstellung der DHEAS-Konzentration in $\mu\text{mol/l}$ in Abhängigkeit vom Alter. | 34 |
| 17 Logarithmische Darstellung der Androstandiol-Glucuronid- Konzentrationen in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter. | 35 |
| 18 Logarithmische Darstellung der 17-OH-Progesteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter. | 36 |
| 19 Relative Änderung der Hormon-Konzentrationen in % mit zunehmendem Alter. | 37 |
| 20 Logarithmische Darstellung der Testosteron-Konzentrationen in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag. | 39 |
| 21 Logarithmische Darstellung der SHBG-Konzentrationen in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag. | 40 |
| 22 Logarithmische Darstellung des FAI-Wertes in % in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag. | 41 |
| 23 Logarithmische Darstellung der Androstendion-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag. | 42 |
| 24 Logarithmische Darstellung der DHEAS-Konzentration in $\mu\text{mol/l}$ in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag. | 43 |
| 25 Logarithmische Darstellung der Androstandiol-Glucuronid-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag. | 44 |
| 26 Logarithmische Darstellung der 17-OH-Progesteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag. | 45 |
| 27 Lineare Darstellung der Testosteron-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag. | 46 |
| 28 Lineare Darstellung der SHBG-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag. | 47 |
| 29 Lineare Darstellung der FAI-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in % in Abhängigkeit vom Zyklustag. | 47 |

| Nr. Abbildung | Seite |
|--|-------|
| 30 Lineare Darstellung der Androstendion-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag. | 48 |
| 31 Lineare Darstellung der DHEAS-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in $\mu\text{mol/l}$ in Abhängigkeit vom Zyklustag. | 48 |
| 32 Lineare Darstellung der Androstandiol-Glucuronid-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag. | 49 |
| 33 Lineare Darstellung der 17-Hydroxy-Progesteron-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag. | 49 |
| 34 Logarithmische Darstellung der Testosteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter. | 53 |
| 35 Logarithmische Darstellung der SHBG-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter. | 54 |
| 36 Logarithmische Darstellung der Androstendion-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter. | 55 |
| 37 Logarithmische Darstellung der DHEAS-Konzentration in $\mu\text{mol/l}$ in Abhängigkeit vom Alter. | 56 |

Tabellenverzeichnis

| Nr. Tabelle | Seite |
|-------------|--|
| 1 | Mediane und Perzentile des Testosterons in nmol/l in 5-Jahres-Abschnitten. 30 |
| 2 | Mediane und Perzentile des SHBG in nmol/l in 5-Jahres- Abschnitten. 31 |
| 3 | Mediane und Perzentile des FAI in % in 5-Jahres-Abschnitten. 32 |
| 4 | Mediane und Perzentile des Androstendions in nmol/l in 5-Jahres-Abschnitten..... 33 |
| 5 | Mediane und Perzentile des DHEAS in μ mol/l in 5-Jahres-Abschnitten. 34 |
| 6 | Mediane und Perzentile des Androstandiol-Glucuronids in nmol/l in 5-Jahres-Abschnitten. 35 |
| 7 | Mediane und Perzentile des 17-OH-Progesterons in nmol/l in 5-Jahres-Abschnitten. 36 |
| 8 | Mediane und Perzentile des Testosterons in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen. 39 |
| 9 | Mediane und Perzentile des SHBG in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen. 40 |
| 10 | Mediane und Perzentile des FAI in % im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen. 41 |
| 11 | Mediane und Perzentile des Androstendions in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen. 42 |
| 12 | Mediane und Perzentile des Androstandiol-Glucuronids in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen. 44 |
| 13 | Mediane und Perzentile des 17-OH-Progesterons in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen. 45 |
| 14 | Altersabhängige Referenzwerte der Universitäten des Testosterons in nmol/l. 53 |

| <u>Nr. Tabelle</u> | <u>Seite</u> |
|--|--------------|
| 15 Altersabhängige Referenzwerte der Universitäten des SHBG in nmol/l. | 54 |
| 16 Altersabhängige Referenzwerte der Universitäten des Androstendions in nmol/l. | 55 |
| 17 Altersabhängige Referenzwerte der Universitäten des DHEAS in μ mol/l. | 56 |

1 Einleitung

1.1 Sexualendokrinologie der Frau

Definitionsgemäß beginnt der Menstruationszyklus der fertilen Frau mit dem ersten Tag der Menstruationsblutung. Die durchschnittliche Länge beträgt etwa 28 Tage, wobei bei einer Zyklusdauer von weniger als 21 Tagen von einer Poly- und einer Dauer von mehr als 35 Tagen von einer Oligomenorrhoe gesprochen wird. Der Menstruations- oder auch Ovarialzyklus wird in die Follikelphase, die Ovulation und die nachfolgende Lutealphase eingeteilt, wobei die Lutealphase per definitionem 12 bis 14 Tage dauert und die Follikelphase eine variable Dauer von 11 bis 21 Tagen hat. [1] [2] [3]

In der Follikelphase stimulieren das im Hypothalamus gebildete Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) [4] [5] und die abfallende Progesteron-Konzentration (Pg) der vorangegangenen Lutealphase die Synthese und Ausschüttung des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) und des Luteinisierenden Hormons (LH) im Hypophysenvorderlappen [6]. Durch das ansteigende FSH reifen mehrere Follikel heran und die Ausbildung von Gonadotropin-Rezeptoren auf den Granulosa- und Thekazellen des Ovars wird induziert. Damit steigt die Produktion des Estradiols (E2), vor allem durch die Aktivität des dominanten (Graaf'schen) Follikels. Durch die zunehmende Serumkonzentration des Estradiols wiederum, kommt es über einen negativen Feedback-Mechanismus zu einem Abfall des FSH. Da der dominante Follikel durch die zunehmenden LH- und FSH-Rezeptoren sehr empfindlich auf die Gonadotropine reagiert, steigt die Estradiolproduktion trotz der fallenden LH- und FSH-Spiegel weiter an. Die Konzentration des Progesterons während der Follikelphase ist niedrig.

Etwa 24 Stunden vor der Ovulation sorgt eine maximale Estradiolkonzentration [7] für eine starke Freisetzung von LH aus dem Hypophysenvorderlappen¹, dem sogenannten LH-Peak. Dieser Peak löst etwa 12 Stunden später die Ovulation aus und sorgt für eine Umwandlung des Follikels in das Corpus luteum. Die hohe LH-Konzentration senkt die LH-Empfindlichkeit der Thekazellen und die Estradiolkonzentration fällt erneut auf ein Level in der der negative Feedback-

¹ Kurzzeitige Umkehr des negativen in einen positiven Feedback-Mechanismus des Estradiols auf die Gonadotropine

Mechanismus auf die Gonadotropine greift und die LH- und FSH-Konzentration senkt. Wenn keine Ovulation stattfindet, entsteht kein Corpus luteum und die Progesteron-Konzentration bleibt auf einem niedrigen Niveau. Mit dem nach der Ovulation im Corpus luteum produzierten Progesteron beginnt die Lutealphase, in der das Progesteron sein Maximum etwa nach sieben Tagen erreicht. Wenn keine Nidation stattfindet, führt die niedrige LH-Konzentration zur Umwandlung des Corpus luteum in den Corpus albicans und die Progesteron-Konzentration fällt (ebenso wie das Estradiol). Dieser Abfall sorgt wiederum für steigende GnRH-Pulse des Hypothalamus und damit für einen leichten Anstieg von LH und FSH zum Ende der Lutealphase. Die Menstruation (auch Progesteron-Entzugs-Blutung genannt) [8] setzt ein und damit ein neuer Zyklus. Auf den weiblichen Zyklus haben neben den oben genannten Hormonen auch andere Faktoren wie Emotionen, psychischer und physischer Stress, Infekte, Umweltfaktoren oder Hungern Einfluss. [1] [2] [4] [5] [9] [10] [11]

Die Androgene gehören zur Gruppe der Steroidhormone, die als gemeinsamen biochemischen Vorläufer ein Steroid-Grundgerüst haben. Eine Übersicht über die Synthesewege der Steroidhormone zeigt Abb. 1.

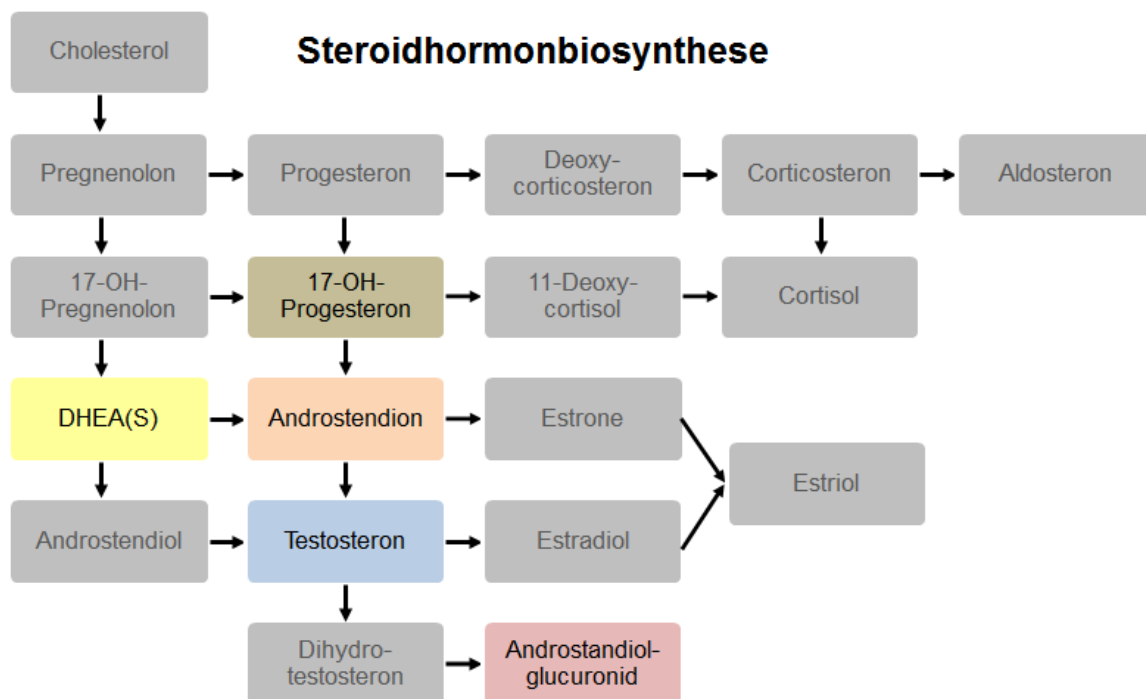


Abb. 1: Synthesewege der Steroidhormone und ihrer Vorläufer / Metabolite.

Farbig hinterlegt sind die in dieser Arbeit untersuchten Hormone Testosteron, Androstendion, Androstendiol-Glucuronid, DHEA(S) und 17-OH-Progesteron. [12]

Ein Steroidgrundgerüst besitzen neben den Androgenen noch die Gestagene, Glukokortikoide, Östrogene, Mineralokortikoide, das Vitamin D und schließlich auch die Gallensäuren. Zu den Androgenen und ihren Vorläufern zählen unter anderem das 17-Hydroxy-Progesteron (17OHPg), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Androstendion (And) und Testosteron (Testo). Das Androstandiol-Glucuronid (AndGI) ist ein Endprodukt des Androgenabbaus. In nahezu allen Organen der Frau sind Androgenrezeptoren nachzuweisen [13] [14]. Dadurch sind die Auswirkungen der Steroidhormone auf die weibliche Sexualität, Fertilität und die Beeinflussung anderer Sexualhormone vielfältig. So haben sie einen Einfluss auf die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale und auf geschlechtsspezifische Verhaltensweisen [15]. Des Weiteren konnte eine Korrelation zwischen Libido und Fertilität und der Höhe der Testosteronkonzentration festgestellt werden [16] [17]. Es wird ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Synthese des Sexualhormon-bindenden-Globulins (SHBG) [18] in der Leber beschrieben [19]. Die Synthese der Androgene und ihrer Vorläufer erfolgt hauptsächlich im Ovar und in der Nebennierenrinde und wird zum einen durch die stimulierenden Einflüsse von LH, FSH und GnRH und zum anderen über einen negativen Rückkopplungsmechanismus der Androgene selbst reguliert [20] [21]. [22]

Eine Hyperandrogenämie ist eine Erkrankung, die unter anderem zur Ovarialinsuffizienz und damit zu Fertilitätsstörungen der Frau führt. Die zwei Formen der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz sind die adrenal und die ovariell gesteigerte Androgensekretion mit der Sonderform des PCO-Syndroms. Die Folgen einer erhöhten Androgenkonzentration können Hauterscheinungen wie Hirsutismus, Alopezie oder Akne sein. Des Weiteren kann es zu Zyklustempostörungen und Subfertilität sowie zu Symptomen des metabolischen Syndroms kommen. [23]

Ein unmittelbarer Einfluss der Phasen des Menstruationszyklus auf die Konzentrationen der Androgene fertiler Frauen wurde bisher unzureichend oder nicht beschrieben [24] [25] [26] [27].

1.2 Verfügbare Referenzbereiche für die Serumkonzentrationen

Definitionsgemäß entspricht ein Referenzbereich 95% der Analyseergebnisse eines ausgewählten gesunden Kollektivs. Die wohl anerkannteste Definition von Gesundheit stammt von der Weltgesundheitsorganisation und ist beschrieben als „Zustand des körperlichen, emotionalen, mentalen und sozialen Wohlbefindens“ [28]. Diese sehr weitreichende Klassifikation macht eine Auswahl von Probanden schwierig, da nicht mit letzter Sicherheit alle geforderten Umstände erfüllt und überprüft werden können.

Wie genau im Einzelnen die Auswahl der geforderten gesunden Probanden durch die Herausgeber von Referenzwerten erfolgt, ist nicht eindeutig, da eine detaillierte Definition von Gesundheit nicht erfolgen kann und demnach fehlt.

Auch ist die Mindestanzahl der Probanden für die Erstellung von Referenzbereichen nicht festgelegt. Eine Folge daraus ist eine oft geringe Probandenzahl, bei der die Erstellung von Perzentilen fragwürdig erscheint.

Einerseits ist eine sinnvolle Festlegung von Referenzbereichen notwendig, um möglichst viele pathologische Werte von Patienten zu erkennen, eine daraus resultierende Diagnose zu stellen und somit eine eventuell notwendige Therapie einzuleiten. Andererseits ist dies wichtig, um so wenig gesunde Menschen wie möglich unnötig zu beunruhigen und sie dadurch einer möglicherweise eher schädigenden Therapie zu unterziehen.

Referenzbereiche für die Sexualhormone bzw. Androgene lassen sich an verschiedener Stellen finden. Zum einen geben die Hersteller der Analysemethoden je nach untersuchtem Parameter eigene Referenzbereiche bzw. orientierende Werte heraus, zum anderen findet man Referenzwerte bei den einzelnen Universitäten und in verschiedener Fachliteratur.

Die Hersteller von Analysemethoden geben in den Beipackzetteln zu jedem angewandten Testverfahren eine Bedienungsanleitung heraus, in der sich auch jeweils Referenzbereiche finden, an denen sich das Labor orientieren könne. Allerdings wird auch immer der Hinweis gegeben, dass eine Erstellung eigener laborinterner Richtwerte notwendig und sinnvoll sei. Die von den Firmen vorgeschlagenen Referenzwerte sind überwiegend als 5- und 95%-Perzentile der Hormonkonzentrationen ausgewählter gesunder Probanden definiert. Eine

Altersabhängigkeit der Androgene fertiler Frauen wurde nur für das AndGI und DHEAS, eine Zyklusabhängigkeit nur für das 17OHPg beschrieben. Die Zyklusabhängigkeit des 17OHPg ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf den in der Lutealphase starken Anstieg der Konzentration des Progesterons zurückzuführen, dem Vorläufer in der Biosynthese des 17OHPg [29].

Die Zahl der untersuchten Frauen für die von den Firmen vorgegebenen Referenzbereiche schwankte je nach Hormon und Firma zwischen 10 und wenigen 100 Personen. Bei einer so geringen Probandenzahl muss die Aussagekraft der Berechnung von Perzentilen über einen längeren Lebensabschnitt hinterfragt werden [30].

Des Weiteren musste bei den angegebenen Referenzwerten beachtet werden, dass Veränderungen von Methoden durch die Firmen in wenigen Fällen zwar mitgeteilt wurden, nicht aber, dass damit eine Messung von höheren oder geringeren Konzentrationen verbunden war. Dies konnte zur Folge haben, dass in den betroffenen Zeiträumen methodisch bedingt höhere Androgenkonzentrationen gemessen wurden. Bei diesen Frauen wurde dadurch eine Hyperandrogenämie diagnostiziert und eine dementsprechend unnötige antiandrogene Therapie eingeleitet.

Auf den Webseiten der Labors von den Universitäten sind häufig die vorgeschlagenen Referenzbereiche der Firmen zu finden. Zum Teil fehlt eine Quellenangabe für die Werte und die Anzahl der untersuchten Frauen. Eine Altersabhängigkeit der Hormonkonzentrationen wird überwiegend unzureichend und zum Teil gar nicht dargestellt. Eine Zyklusabhängigkeit lässt sich für keines der untersuchten Parameter finden.

Es wird nicht deutlich, nach welchen Kriterien die Festlegung der Referenzwerte erfolgt. In Abbildung 2 wird am Beispiel des Testosterons besonders deutlich, dass eine Anpassung der Referenzwerte sinnvoll erscheint. So zeigen die Referenzbereiche der Universitäten sowohl in der Ausdehnung, als auch die Höhe der gewählten Werte deutliche Unterschiede. Die Universitäten 5, 7 und 10 geben als physiologische Testosteronkonzentrationen Werte zwischen 0,3 und 1,7 nmol/l an, Universität 12 hingegen Werte zwischen 0,5 und 3,7 nmol/l. Der untere Referenzwert unterscheidet sich kaum, der obere allerdings um 2 nmol/l. Dies hat

zur Folge, dass eine Frau mit einer Testosteronkonzentration zwischen 1,7 und 3,7 nmol/l von der Universität 12 noch als gesund, von den Universitäten 5, 7 und 10 aber als krank eingestuft wird. Des Weiteren ist durch keine der gewählten Universitäten eine Abhängigkeit der Testosteronkonzentration vom Alter beschrieben. [31] Der in zahlreicher Literatur beschriebene Abfall der Androgenkonzentrationen wird nicht berücksichtigt [27] [32] [33] [34].

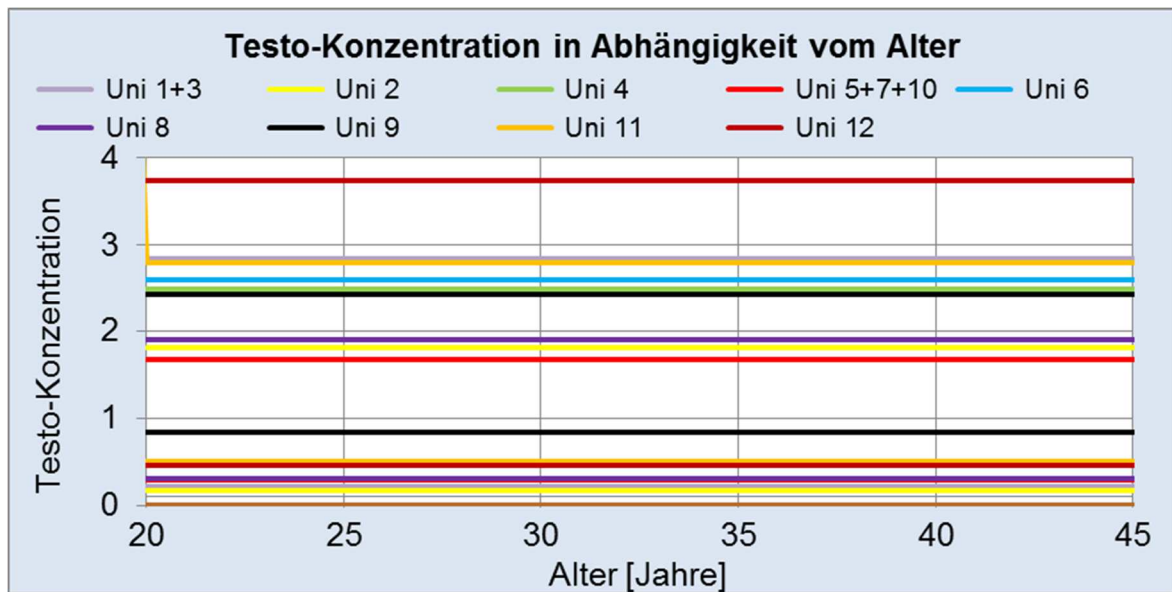


Abb. 2: Lineare Darstellung der Testosteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die oberen und unteren Referenzwerte zwölf deutscher Universitäten (verschiedene Farben).

In anderen Arbeiten konnte bisher nur eine Altersabhängigkeit der Androgene nachgewiesen werden [32] [33] [34] [35]. Eine Zyklusabhängigkeit der Androgene wurde bisher in keiner Arbeit beschrieben.

In der quantitativen Labordiagnostik von Hormonen werden verschiedene Parameter in verschiedenen Probenmaterialien gemessen. Dabei werden sowohl gesunde als auch kranke Personen untersucht. Die erhaltenen Konzentrationen einzelner oder auch mehrerer Parameter im Zusammenspiel werden zur Diagnostik und Verlaufskontrolle verschiedenster Krankheiten eingesetzt. Um aber eine Einschätzung der Konzentration vornehmen zu können, muss es Referenzbereiche geben, die es erlauben, objektive Befunde zu erheben. Einige der bisher verwendeten Referenzbereiche erfassen dabei aber wichtige Kriterien nicht oder

nur unzureichend. Zum Beispiel wird die Abhängigkeit eines Parameters vom Alter der untersuchten Person und bei Frauen zusätzlich der Einfluss des Zyklustages auf die verschiedenen Sexualhormone in der Routinediagnostik oft nicht oder kaum beachtet. Auch muss hinterfragt werden, welche Gruppe und welcher Gruppenumfang bisher zur Erstellung eines Referenzbereiches herangezogen wurde. Nach welchen Kriterien wurden diese Personen ausgewählt und als repräsentativ für die gesamte gesunde Bevölkerung eingestuft? Eine genaue Definition der Zusammensetzung einer so genannten gesunden Vergleichsgruppe gibt es für Diagnostika-Firmen häufig nicht.

Auf der einen Seite ist es nicht Aufgabe eines Routinelabors, Referenzbereiche für Analysemethoden von Firmen zu erstellen und dafür gezielt Blutproben von gesunden Personen in hinreichender Zahl zu bekommen und auszuwerten. Dies gilt insbesondere für den Fall, dass eine Abhängigkeit der Referenzwerte vom Alter, Geschlecht oder anderen Parametern, wie dem Zyklustag, zu erwarten ist. Auf der anderen Seite haben aber die Labors retrospektiv die Möglichkeit aus einer sehr großen Anzahl von Messwerten methodenspezifische Richtwerte zu erstellen. Selbst wenn die klinischen Angaben zu den Personen nicht immer vollständig sind, können, gemessen an den verfügbaren Referenzbereichen, laborinterne Richtwerte ermittelt werden, die eine zuverlässigere Bewertung von Hormonkonzentrationen erlauben.

Im Labor Schenk/Ansorge und Kollegen wurden von Januar 1996 bis Oktober 2013 bei 81.211 Frauen im ausgewählten Alter von 15-55 Jahren verschiedene Hormone bestimmt, die überwiegend von niedergelassenen Frauenärzten angefordert wurden. Teilweise wurden in den Serumproben nur einzelne, zu einem Teil aber auch mehrere Hormonkonzentrationen gemessen. Die Hormone, die am häufigsten untersucht worden sind, wurden in einer Tabelle zusammengefasst: Luteinisierendes Hormon (LH), Follikel stimulierendes Hormon (FSH), Estradiol (E2), Prolaktin (Prol), Progesteron (Pg), freies Testosteron (fTesto), gesamtes Testosteron (Testo), Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) und der daraus errechnete freie Androgenindex (FAI), Androstendion (And), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S), Androstandiol-Glucuronid (AndGI), 17-OH-Progesteron (17OHPg), Cortisol (Cor), Anti-Müller-Hormon (AMH) und Humanchoriongonadotropin (HCG).

Auf den Laboranforderungsscheinen waren allgemeine Angaben zu den Patienten wie Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Probeneingang, Probenidentifikationsnummer und Einsender vollständig vorhanden. Klinische Hinweise² zur Patientin durch den einsendenden Arzt waren hingegen weniger vollständig.

Nachdem diese Angaben in einer Tabelle zusammengefasst und anonymisiert worden sind, dienten sie als Grundlage zur Erstellung eigener laborinterner Richtwerte. Ein großer Vorteil war, dass auf eine sehr große Personengruppe zurückgegriffen werden konnte. Der Nachteil wiederum bestand darin, dass sich unter der untersuchten Gruppe sowohl kranke als auch gesunde Frauen befanden.

Die Rechtfertigung für die Inkaufnahme dieses Umstandes bei der Erstellung einer möglichst gesunden Richtgruppe für die Erstellung laborinterner Richtwerte soll sich in den folgenden Punkten finden:

1. Nicht alle Erkrankungen von Patientinnen gehen mit veränderten Hormonkonzentrationen einher.
2. Die Analyse der Sexualhormone wird nicht nur für Kranke angefordert, sondern zum großen Teil auch von völlig gesunden Frauen, z.B. zum Ausschluss einer Krankheit oder im Rahmen einer Abklärung ungewollter Kinderlosigkeit.
3. Ein großer Teil der Frauen, bei denen abweichende Werte zu erwarten sind, lässt sich durch Angaben der Ärzte finden und ausschließen.
4. Die verbleibende Unsicherheit, ob alle Frauen, mit durch eine Krankheit veränderten Werten, wirklich nicht der ausgewählten Gruppe zugeordnet sind, sollte durch modifizierte Perzentile berücksichtigt werden. So werden nicht die sonst für die klassische Erstellung von Referenzbereichen üblichen 2,5- und 97,5-, sondern die 5- und 95%-Perzentile zur Erstellung der laborinternen Richtwerte verwendet.

² Beispielsweise Zyklustag, Diagnose(n), Fragestellung, Besonderheiten, Gewicht, Medikation

1.3 Zielstellung der Arbeit

Die unter 1.2 genannten Bedingungen gaben den Anlass dafür, die Erarbeitung von Richtwerten für die weiblichen Sexualhormone in Abhängigkeit vom Zyklustag und Alter auf einem besonderen Weg durchzuführen, um bestehende Unzulänglichkeiten zu minimieren.

Es war nach der sorgfältigen Auswahl der Richtwertgruppe davon auszugehen, dass ein Großteil der Hormonkonzentrationen im Normbereich gesunder Personen liegt. Dabei ist allerdings zu erwarten, dass sich im Vergleich zu ausgewählten Gesunden ein größerer Anteil von Konzentrationen ober- und unterhalb der Norm findet. Ein erstes wichtiges Ziel musste deshalb sein, aus der Ausgangsgruppe Personen mit abweichenden Hormonkonzentrationen auszuschließen. Kriterien dafür leiteten sich einerseits aus den klinischen Angaben zu den Laboranforderungen ab und andererseits aus auffälligen Hormonkonzentrationen. Eine unabdingbare Voraussetzung für die Aufnahme von Frauen in die zu erzielende Richtwertgruppe war in jedem Fall, dass ein Zyklustag zwischen 1 und 28 Tagen angegeben war. Somit finden sich in der Richtwertgruppe keine Frauen, die ameno- oder oligomenorrhöisch waren.

Gemessen an den verfügbaren Referenzbereichen sollten die eigenen laborinternen Richtwerte Konzentrationen von Hormonen in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag labordiagnostisch genauer beurteilen lassen.

2 Material und Methoden

2.1 Bezug, Entnahme und Transport der Proben

Die zur Erstellung der laborinternen Richtwerte herangezogenen Hormonkonzentrationen stammten aus eingesandten Blutproben verschiedener Fachrichtungen niedergelassener Ärzte und Krankenhäuser vorrangig des nördlichen Sachsen-Anhalts. Dabei wurde der größte Teil der verwendeten Hormonanalysen von Gynäkologen angefordert. Abb. 3 gibt einen Überblick über die Verteilung der Facharzttrichtungen der angeforderten Proben.

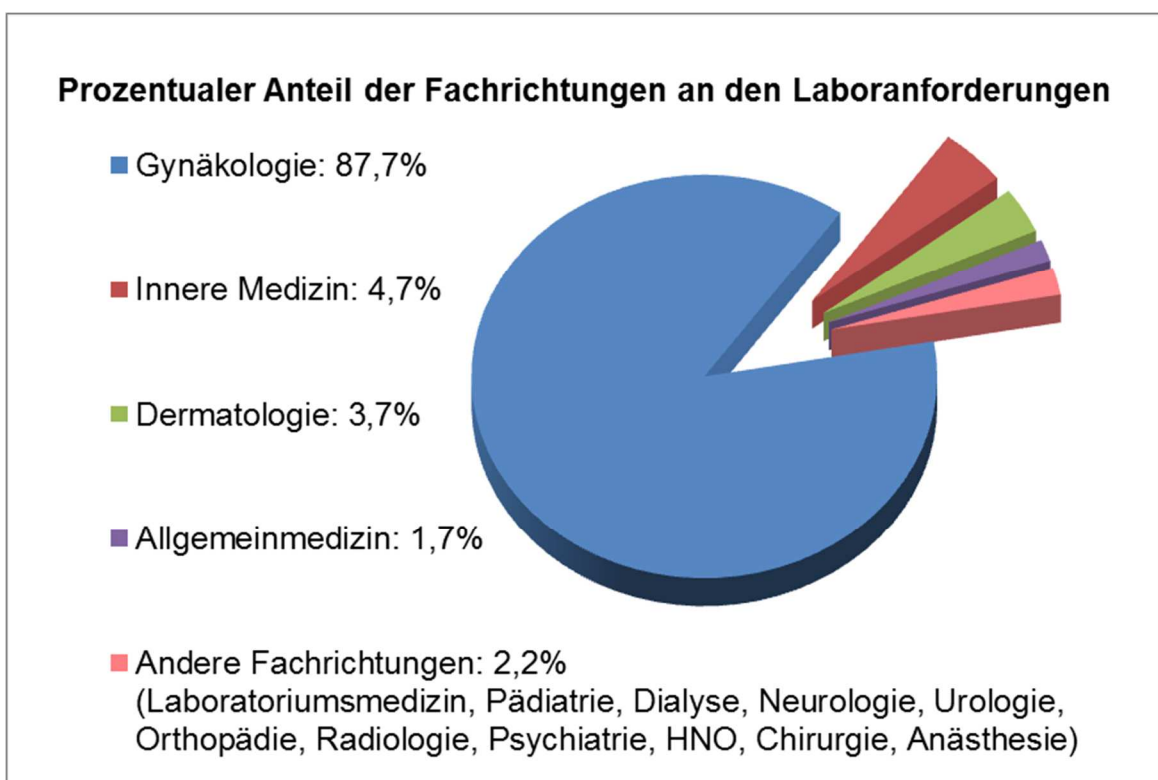


Abb. 3: Anteil der Fachrichtungen an den angeforderten Hormonanalysen.

Der größte Teil der verwendeten Proben stammte von Gynäkologen (ca. 90%). Die restlichen 10% setzen sich aus anderen (meist konservativ orientierten) Fachrichtungen zusammen.

Im Zeitraum von Januar 1996 bis Oktober 2013 wurden im Labor Schenk/Ansorge im Serum 207.527 Androgen-Analysen bei Frauen im Alter von 15 bis 55 Jahren durchgeführt.

Die Blutentnahme erfolgte mit Standardprobe-Entnahmesystemen für Serum bei den einzelnen niedergelassenen Ärzten bzw. in den Krankenhäusern. Die meist vormittags entnommenen Blutproben wurden durch Kuriere in das Labor gebracht und dort überwiegend am gleichen Tag analysiert. Wenn eine Analyse nicht sofort möglich war, wurden die Proben bei 2-8°C bis zur Untersuchung aufbewahrt.

Grundsätzlich wurden nur die Hormonkonzentrationen bestimmt, die auch von den einsendenden Ärzten angefordert wurden. Es wurden keine zusätzlichen Untersuchungen in den vorhandenen Proben willkürlich vorgenommen.

2.2 Hormonbestimmungen

Alle Analysen der vorliegenden Arbeit wurden im Serum nach der Norm DIN ISO 15189/DIN EN ISO/IEC 17025 durchgeführt. Um fehlerhafte Messungen weitestgehend auszuschließen, wurde bei jedem Testdurchgang eine Standardkurve erstellt sowie zwei Kontrollen mit unterschiedlichen bekannten Hormonkonzentrationen mitgeführt. Die in der Literatur häufig beschriebene pulsatile Sekretion [36] [37] [38] der Sexualhormone wurde bei der Blutentnahme nicht berücksichtigt, da sie im praktisch klinischen Alltag keine Relevanz besitzt [39] [40]. Als Analysemethoden kamen bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Androgenen Radioimmunoassays zum Einsatz. Die Messung der Radioaktivität erfolgte mit dem *Wizard Automatic Gamma Counter* der Firma *Perkin Elmer, Boston (USA)*. Nachfolgend sind die einzelnen Analysemethoden, Tracer und die benötigten Materialien aufgeführt. Die aufgeführten Methoden betreffen den letzten Zeitabschnitt vom Januar 2011 bis Oktober 2013.

2.2.1 Testosteron

| | |
|---------------------------|---|
| Analyseart | Radioimmunoassay |
| Firma | <i>DPC (Siemens)®</i> |
| Tracer | ¹²⁵ Iod-markiertes Testosteron |
| Material | 50µl Serum |
| Messbereich | 4 – 1.600 ng/dl |
| Analytische Sensitivität: | 4 ng/dl |
| Umrechnungsfaktor: | ng/dl x 0,03467 = nmol/l |

2.2.2 Sexualhormon-bindendes-Globulin

| | |
|--------------------------|------------------------------------|
| Analyseart | Radioimmunoassay |
| Firma | <i>Beckman Coulter</i> |
| Tracer | ¹²⁵ Iod-markiertes SHBG |
| Material | 20 µl |
| Messbereich | 0,1 – 300 nmol/l |
| Analytische Sensitivität | 0,1 nmol/l |

2.2.3 Freier Androgenindex

Errechneter Wert $FAI [\%] = \frac{\text{Testosteron} \left[\frac{\text{nmol}}{\text{l}} \right]}{SHBG \left[\frac{\text{nmol}}{\text{l}} \right]} \times 100$

2.2.4 Androstendion

| | |
|--------------------------|---|
| Analyseart | Radioimmunoassay |
| Firma | <i>DPC (Siemens) ®</i> |
| Tracer | ¹²⁵ Iod-markiertes Androstendion |
| Material | 100 µl Serum |
| Untere Nachweisgrenze | 0,04 ng/ml |
| Analytische Sensitivität | 0,04 ng/ml |
| Umrechnungsfaktor | ng/ml x 3,4916 = nmol/l |

2.2.5 Dehydroepiandrosteronsulfat

| | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Analyseart | Radioimmunoassay |
| Firma | <i>DPC (Siemens) ®</i> |
| Tracer | ¹²⁵ Iod-markiertes DHEAS |
| Material | 50 µl Serum |
| Messbereich | 5 – 1.000 µg/dl |
| Analytische Sensitivität | 1,1 µg/dl |
| Umrechnungsfaktor | µg/dl x 0,02714 = µmol/l |

2.2.6 Androstandiol-Glucuronid

| | |
|--------------------------|--|
| Analyseart | Radioimmunoassay |
| Firma | <i>Beckman Coulter</i> |
| Tracer | ¹²⁵ Iod-markiertes Androstandiol-Glucuronid |
| Material | 100 µl Serum |
| Messbereich | 0,07 – 100 ng/ml |
| Analytische Sensitivität | 0,07 ng/ml |
| Umrechnungsfaktor | ng/ml x 2,13 = nmol/l |

2.2.7 17-Hydroxy-Progesteron

| | |
|--------------------------|---|
| Analyseart | Radioimmunoassay |
| Firma | <i>DIA^{Source}</i> |
| Tracer | ¹²⁵ Iod-markiertes 17-OH-Progesteron |
| Material | 25 µl Serum |
| Untere Nachweisgrenze | 0,02 ng/ml |
| Analytische Sensitivität | 0,02 ng/ml |
| Umrechnungsfaktor | ng/ml x 3,03 = nmol/l |

2.3 Datenerfassung und biometrische Auswertung

Die ermittelten Hormonkonzentrationen und der FAI wurden digitalisiert und in einer anonymisierten Form in einer *Microsoft Excel*-Datei formatiert und zusammengefasst. Die Auswertung der Daten erfolgte in SI-Einheiten.

Bei der Erstellung der Abbildungen wurde jedem Hormon zur besseren Übersicht eine spezifische Farbe zugeordnet, die sich auch im Verlauf der Arbeit immer wieder findet. Um eine möglichst gute Annäherung an eine gesunde Normalbevölkerung zu erhalten, wurden die Patientendaten einem ausführlichen Filterprozess unterworfen. Diese Auswahl wird ausführlich in dem Kapitel „3. Untersuchte Frauen“ dargestellt.

Die nächsten Analyseschritte wurden mit *IBM SPSS Statistics, Version 21* vorgenommen. Zunächst wurde eine explorative Analyse durchgeführt, um die Verteilung der Hormone grob zu klassifizieren. Da sich dabei erwartungsgemäß herausstellte, dass die Werte stark unsymmetrische Verteilungen aufweisen, wurden die Daten für die weiteren Analysen einer Logarithmustransformation unterworfen. Die logarithmierten Werte konnten direkt in gemischten linearen Modellen auf eine Abhängigkeit vom Alter der Frauen und vom Zyklustag untersucht werden. Um auch Mehrfachnennungen an Frauen einfließen lassen zu können, die in einem kleineren Umfang vorhanden waren, wurde dabei für jede Person ein spezifischer zufälliger Effekt unterstellt. Das Alter und der Zyklustag gingen als feste Effekte in die Analysen ein, das Alter als Kovariable und der Zyklustag als Gruppenfaktor. Dabei wurde ein Effekt als signifikant angesehen, wenn für den zugehörigen p-Wert $p < 0,05$ gilt.

Für die Bestimmung von alters- und zyklustagabhängigen Perzentilwerten der Hormone wurden die logarithmierten Werte mittels Quantilregression (*Statistiksoftware SAS, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, Version 9.3, Prozedur QUANTREG*) analysiert. Die Perzentilwerte wurden mittels einer Transformation $y = \exp(x)$ wieder in die Originalskala zurücktransformiert. Für die Modellierung der Altersabhängigkeit wurde eine Spline-Approximation verwendet, die Abhängigkeit vom Zyklustag wurde über kubische Funktionen modelliert. Zusätzlich wurde ein Wechselwirkungsterm zwischen beiden Einflüssen in die Modellierung einbezogen.

Um eine möglicherweise nicht vollständige Elimination von Frauen mit gestörter Hormonfunktion zu berücksichtigen, wurden neben dem Median als Grenzwerte die 5%- und 95%-Perzentile betrachtet (statt der bei der Erstellung von Referenzwerten sonst üblichen 2,5%- und 97,5%-Werte ausgewählter Gesunder). Die Darstellung der Abhängigkeit vom Zyklustag erfolgte in 5-Jahres-Altersklassen.

3 Untersuchte Frauen

3.1 Zusammensetzung der Ausgangsgruppe

Von Januar 1996 bis Oktober 2013 wurde im Serum von 81.211 Frauen im Alter von 15 bis 55 Jahren mindestens von einem Androgen die Konzentration bestimmt. Als Basisgruppe wurden nur Frauen ausgewählt, deren Blutproben mit einer klinischen Angabe eingesandt wurden. Ausgeschlossen wurden Frauen, die schwanger waren, d.h. einen HCG-Wert von über 5 IU/l hatten oder bei denen die einsendenden Ärzte eine Schwangerschaftswoche angegeben hatten [41]. Auch Transsexuelle wurden nicht in die Basisgruppe aufgenommen [42]. In Abbildung 4 ist die prozentuale Zusammensetzung der Ausgangsgruppe dargestellt.

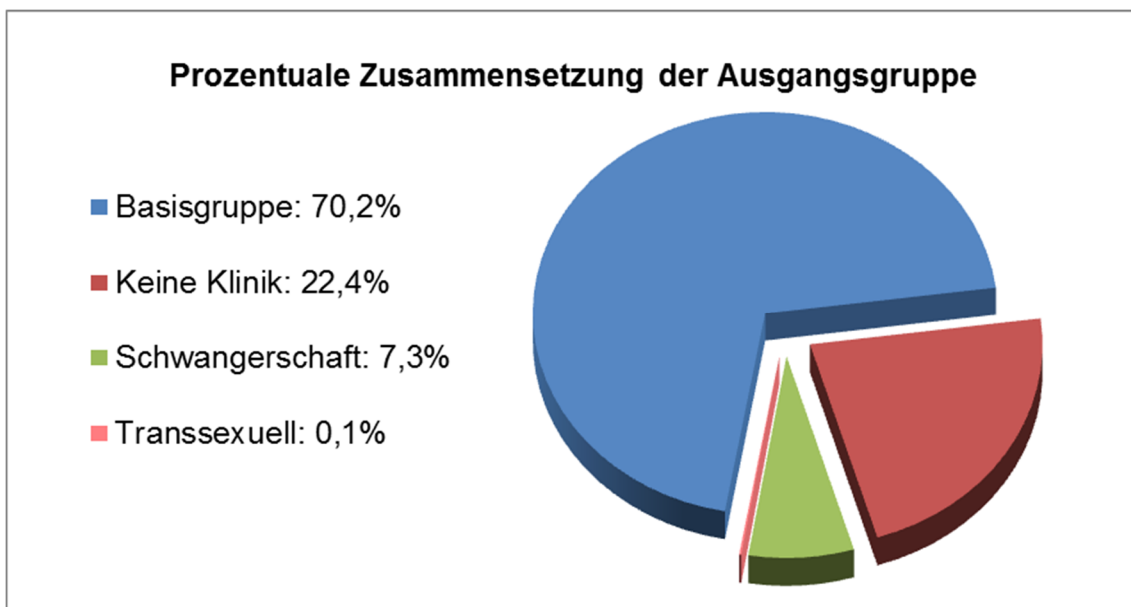


Abb. 4: Prozentuale Zusammensetzung der Ausgangsgruppe von 81.211 Frauen.

Etwa ein Drittel der untersuchten Frauen konnte primär nicht der Basisgruppe (70,2% der Ausgangsgruppe) zugeordnet werden. Dies waren alle Frauen, bei denen keine Klinik angegeben war (22,4%), alle Schwangeren (7,3%) und alle Transsexuellen (0,1%).

3.2 Zusammensetzung der Basisgruppe

Aus der Basisgruppe musste möglichst der Anteil von Frauen aussortiert werden, der abweichende Hormonkonzentrationen erwarten ließ, um eine annähernd gesunde und fertile Richtwertgruppe zu erhalten. Diese Gruppe diente der Erstellung von laborinternen Richtwerten.

3.2.1 Allgemeine Kriterien der Auswahl

Eine Grundvoraussetzung für die Aufnahme in die Richtwertgruppe war die Angabe eines Zyklustages auf dem Laboranforderungsschein durch den Arzt. Da die durchschnittliche Länge des Menstruationszyklus in der einschlägigen Literatur mit 28 Tagen angegeben wird [1] [2] [3], wurde dieser Tag als obere Grenze der Zyklusdauer festgelegt. Damit wurden Frauen der Basisgruppe, bei denen eine Fertilität durch ein bereits eingetretenes Klimakterium oder nach einer Hyster- oder Ovariectomie nicht gegeben war, in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

In Abbildung 5 sind die absoluten Anzahlen der untersuchten Sexualhormone pro 5-Jahres Altersklasse dargestellt. In jeder Altersklasse waren die Anforderungen an Testosteron- und SHBG-Analysen (und damit auch dem berechneten FAI) am höchsten. Androstandiol-Glucuronid und das 17-Hydroxy-Progesteron wurden jeweils am wenigsten angefordert. Auf Grund der relativ geringen Analysenzahlen vor dem 20. und nach dem vollendeten 44. Lebensjahr wurden diese Werte nicht mit in die weitere Beurteilung einbezogen. Am häufigsten wurden Bestimmungen der Sexualhormone bei Frauen zwischen 25 und 35 Jahren durchgeführt. Dies ist wahrscheinlich auf einen gesteigerten Kinderwunsch in dieser Altersklasse zurückzuführen.

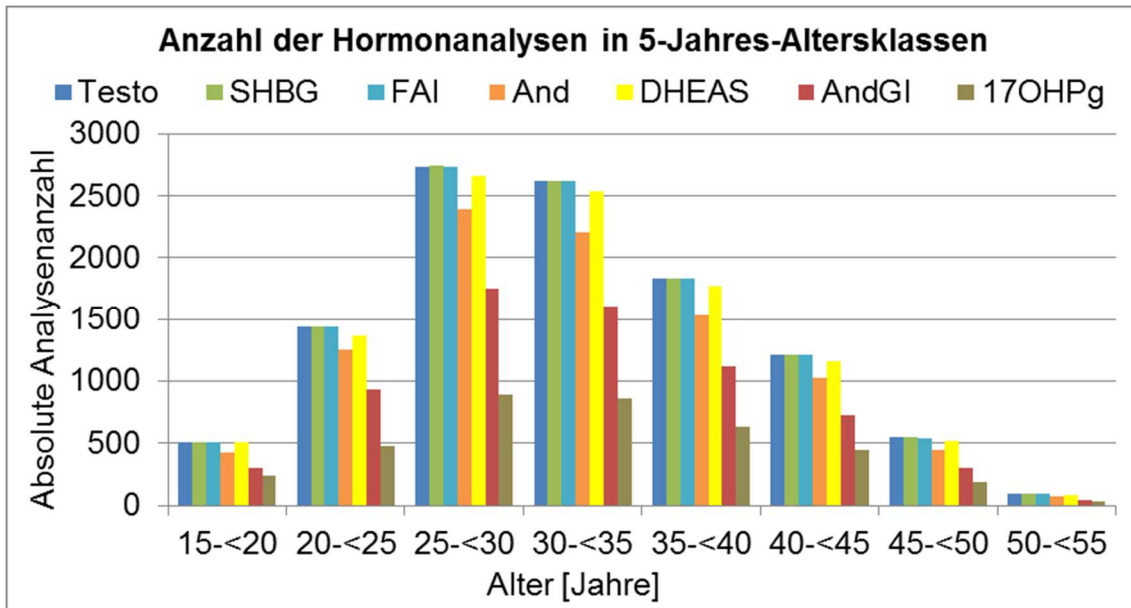


Abb. 5: Anzahl der Hormonanalysen.

Dargestellt sind die Analysenanzahlen der untersuchten Hormone (verschiedene Farben) vom 15. bis zum 55. Lebensjahr in 5-Jahres-Altersklassen.

3.2.2 Medikationen

Frauen, bei denen angegeben war, dass sie Medikamente mit einem direkten Einfluss auf Hormonkonzentrationen einnahmen, wurden nicht in die Richtwertgruppe einbezogen. Dies waren beispielsweise Frauen mit der Einnahme von Gestagenen, Ovulationshemmern [43] [44] [45] oder unter einer Hormonsubstitution [46] [47]. Selbst die Angabe einer nicht näher erläuterten Therapiekontrolle, war ein Grund für den Ausschluss aus der Richtwertgruppe. Ebenso musste bei Frauen, die sich einer In-Vitro-Fertilisations-Behandlung unterzogen, davon ausgegangen werden, dass sich bei ihnen therapeutisch bedingt veränderte Hormonkonzentrationen finden lassen. Des Weiteren war zu erwarten, dass Frauen, bei denen ein GnRH- oder Clomifentest durchgeführt wurde, abweichende Hormonkonzentrationen aufweisen und daher für die Richtwertgruppe nicht geeignet sind [48]. Da auch Medikationen, die den Stoffwechsel der Glukokortikoide in der Nebennierenrinde beeinflussen, Auswirkungen auf die Konzentrationen von Androgenen ausüben [26], konnten Frauen unter einer Glukokortikoidtherapie nicht der Richtwertgruppe zugeordnet werden. Das Gleiche traf für den Dexamethasonhemmtest zu, der die Konzentrationen des Cortisols unter 65 nmol/l supprimierte.

3.2.3 Erkrankungen

Bei einigen Krankheiten konnte davon ausgegangen werden, dass eine normale Hormonkonzentration nicht zu erwarten war, beispielsweise bei genetischen Störungen wie dem Adrenogenitalen Syndrom [49] oder dem Turner-Syndrom [50]. Entsprechende Erkrankungen führten zum Ausschluss aus der Richtwertgruppe. Da bei Tumorerkrankungen in den klinischen Angaben oft keine genaue Lokalisation, kein ‚Grading‘ und ‚Staging‘ angegeben war, konnte ein Einfluss auf die Hormonkonzentrationen im Serum nicht ausgeschlossen werden. Diese Patientinnen wurden ebenfalls nicht in die Richtwertgruppe aufgenommen. Eine durch den einsendenden Arzt beschriebene nachgewiesene Androgeninsuffizienz führte gleichfalls zum Ausschluss aus der Richtwertgruppe [51] [52] [53].

3.2.4 Abweichende Hormonkonstellationen

Einige extrem abweichende Hormonkonstellationen ließen auf einen gestörten Hormonhaushalt oder eine nicht gegebene Fertilität schließen.

Bei Frauen mit Androstendionwerten der unteren analytischen Messgrenze von kleiner gleich 0,5 nmol/l konnte davon ausgegangen werden, dass beispielsweise eine Hormonstörung vorliegt, sie sich bereits in der Postmenopause befinden oder eine antiandrogene Therapie vorgenommen wurde [54] [55] und sie deshalb für die Richtwertgruppe ungeeignet waren.

Eine den Stoffwechsel betreffende Beziehung des Cortisols zu den Androgenen ist auf Grund des gleichen Sterangrundgerüsts sehr naheliegend. Die grafische Darstellung aller Messwerte der Cortisolkonzentrationen im Altersverlauf, ließ zwei Konzentrationsgruppen erkennen. Es war davon auszugehen, dass die anzahlmäßig bedeutend kleinere Gruppe unter dem Bereich der physiologischen Konzentrationen lag, wie sie auch nach einer Dexamethasongabe erreicht werden oder bei einer manifesten Niereninsuffizienz auftreten. Die Grenze zwischen beiden Gruppen war durch den Kurvenverlauf der Anzahl der Konzentrationen in steigenden Konzentrationsklassen zu ermitteln. Sie lag bei kleiner gleich 65 nmol/l. Entsprechende Werte wurden nicht in die Richtwertgruppe aufgenommen.

Eine Wechselwirkung zwischen den Androgenen und anderen Sexualhormonen ist gleichfalls durch die strukturellen Stoffwechselbeziehungen der Steroide gegeben,

so auch zu dem Estradiol und Progesteron. Wenn ein Enzym in dieser Kette nicht oder nur unzureichend aktiv ist, führt dies zu Störungen der Biosynthese der Steroidhormone und zu erhöhten oder auch erniedrigten Konzentrationen von Sexualhormonen. [56] [57]

Des Weiteren ist bei einer Hyperprolaktinämie bekannt, dass sich dadurch bedingt andere pathologisch veränderte Hormonkonzentrationen nachweisen lassen [58]. Frauen mit Prolaktinkonzentrationen von größer 850 mIU/l finden sich deshalb nicht in der Richtwertgruppe. Wenn der FSH/LH-Quotient größer als 1 war und sich zusätzlich in den klinischen Angaben Hinweise auf ein beginnendes oder bereits eingetretenes Klimakterium fanden, so wurden diese Frauen nicht für die Richtwertgruppe berücksichtigt [4] [59]. Bei Frauen mit einem FSH-Wert größer als 15 IU/l, der zusätzlich auch größer als das LH war, konnte von einer primären Ovarinsuffizienz mit einhergehender Fertilitätsstörung ausgegangen werden. Somit erfüllten diese Frauen nicht die Kriterien für die Erstellung laborinterner Richtwerte. Für das FSH lag die untere Messgrenze bei 0,4 IU/l und für das LH bei 0,15 IU/l. Frauen mit entsprechend niedrigen Hormonkonzentration wurden nicht in die Richtwertgruppe aufgenommen. Bei Frauen mit extrem niedrigen (kleiner 30 nmol/l) Estradiolkonzentrationen war ebenfalls eine Hormonstörung anzunehmen. Bei wiederum sehr hohen (E2 größer 3500 nmol/l) Konzentrationen konnte eine Gravidität, eine Follikelpersistenz oder in seltenen Fällen auch ein maligner Prozess der Ovarien vorliegen. Entsprechend waren die Konzentrationen des Progesterons einzuschätzen. Extrem geringe Konzentrationen kleiner gleich 0,47 nmol/l ließen eine Ovarinsuffizienz annehmen, Konzentrationen größer 125 nmol/l eine Gravidität, Ovarstimulation oder Progesteronmedikation. Entsprechende Werte wurden der Richtwertgruppe nicht zugeteilt. [60]

Ein Problem stellt die Trennung von Follikelphase, Mittzyklus und Lutealphase dar. Der Eisprung findet nicht zwangsläufig am 14. Zyklustag statt, sondern 12 bis 14 Tage vor der nächsten Menstruation. Da zwar durch die einsendenden Ärzte immer der aktuelle Zyklustag, nicht aber eine durchschnittliche Zykluslänge der Frauen angegeben war, konnte der Tag des Eisprungs und somit eine Trennung zwischen Follikel- und Lutealphase nicht genau definiert werden. Ab einer Zykluslänge von mehr als 35 Tagen spricht man von einer Oligo- und bei weniger als 21 Tagen von einer Polymenorrhoe. Demnach findet der Eisprung zwischen dem 10. und 21.

Zyklustag statt. Der bekannte Anstieg der Konzentration des Progesterons in der Lutealphase ist in der Abbildung 6 dargestellt. Hierbei fällt auf, dass ab dem etwa 10. Zyklustag das Progesteron zwar ansteigt, aber auch eine zunehmend weite Streuung aufweist. In der logarithmischen Darstellung treten ab dem etwa 20. Zyklustag zwei Konzentrationsgruppen auf. Die Gruppe mit den höheren Messwerten lässt eine Ovulation und Luteinisierung annehmen, die bei der Gruppe mit den geringen Konzentrationen nicht erfolgt.

Ein wichtiges Ziel war es deshalb, die nicht-ovulatorische Gruppe von der ovulatorischen zu trennen. Dazu wurde ab dem 20. Zyklustag die Anzahl der Progesteron-Konzentrationen (logarithmischer Wert zur Basis 10) mit steigender Größe in Klassen von 0,1 LgPg ermittelt und ein Diagramm vom LgPg zur Anzahl der LgPg erstellt (Abb.6).

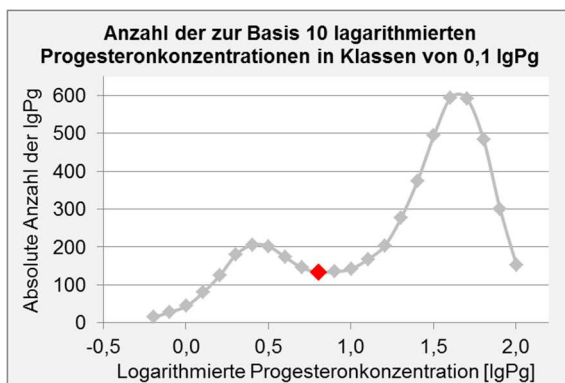


Abb. 6: Anzahl der zur Basis 10 logarithmierten Progesteron-Konzentrationen in Klassen von 0,1 LgPg ab dem 20. Zyklustag.

Dargestellt ist die Anzahl der logarithmierten Progesteronkonzentrationen (grau) ab dem 20. Zyklustag in 0,1-LgPg-Klassen der Basisgruppe. Zwischen den beiden Konzentrationsgruppen wurde der Wert mit der geringsten Anzahl markiert (rot). Dieser Wert liegt bei 0,8 LgPg, was einer Progesteronkonzentration von 6,36 nmol/l entspricht.

Anhand dieser Verteilung konnte das Minimum zwischen den beiden Konzentrationsgruppen als Grenze zwischen der Gruppe mit und ohne erfolgter Ovulation angenommen und ermittelt werden. Diese Grenze lag bei 6,36 nmol/l (Abbildung 6 und 7). Da eine fehlende Ovulation bis zum 20. Zyklustag als physiologisch anzusehen ist, erfolgte der Ausschluss von Konzentrationen <6,36 nmol/l nur für die Lutealphase.

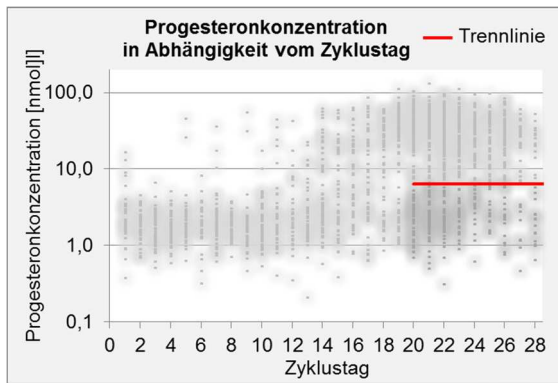


Abb. 7: Logarithmische Darstellung der Progesteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag.

Dargestellt sind die Messwerte der Basisgruppe (grau) in Abhängigkeit vom Zyklustag und die Trennlinie (rot) zwischen den beiden Konzentrationsgruppen ab dem 20. Zyklustag. Die ermittelte Trennlinie liegt bei 6,36 nmol/l und stellt die Grenze zwischen der anovulatorischen (<6,36 nmol/l) und ovulatorischen (>6,36 nmol/l) Gruppe dar.

Es konnte davon ausgegangen werden, dass die betreffenden Frauen mit den in der Lutealphase geringen Progesteronkonzentrationen eine gestörte Ovarfunktion hatten.

Auch wenn bei einer klinischen Angabe oder einer bestimmten Hormonkonstellation nur ein Hormon pathologisch verändert war, so musste man doch annehmen, dass auch ein Einfluss auf andere Hormone, die bei dieser Patientin gemessen wurden, nicht auszuschließen war. Aus diesem Grund wurde nicht nur dieses eine auffällige Hormon von der Richtwertgruppe ausgeschlossen, sondern auch alle anderen bei dieser Patientin gemessenen Hormonkonzentrationen.

3.2.5 Methodenwechsel

Im Verlauf der retrospektiven Studie vom Januar 1996 bis Oktober 2013 wechselten auch Methoden der Hormonanalysen. Es waren Umstellungen der gleichen Firma, oder ein Firmenwechsel. Das konnte zu Veränderungen der gemessenen Konzentrationen führen. Starke Abweichungen würden es nicht erlauben, sämtliche Messwerte der betrachteten 17 Jahre als eine Gruppe zusammenzufassen und daraus die laborinternen Richtwerte zu erstellen. Demnach war es notwendig, die in vier zeitlichen Methodenabschnitten gemessenen Konzentrationen miteinander zu vergleichen. In Abbildung 8 wurden sämtliche Konzentrationen und Mediane der Hormone für die einzelnen Methodenabschnitte dargestellt:

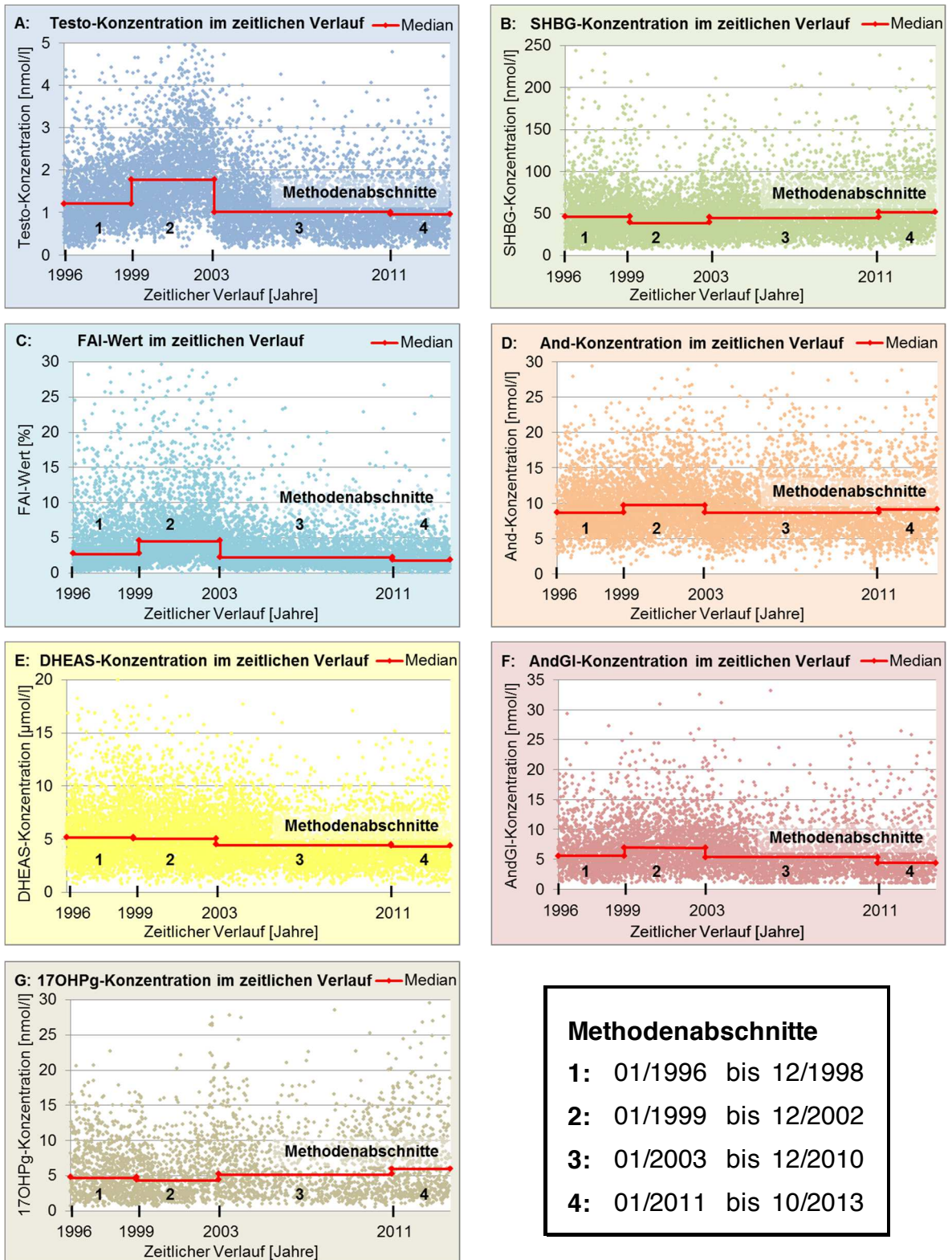


Abb. 8 A-G: Hormonkonzentrationen in SI-Einheiten und deren Mediane der einzelnen Methodenabschnitte im Zeitverlauf von 1996 bis 2013.

Dargestellt sind die Messwerte der Basisgruppe (verschiedene Farben) im zeitlichen Verlauf sowie die Mediane der einzelnen Methodenabschnitte (rot). Die Abschnitte sind von 1 bis 4 durchnummeriert. A=Testo, B=SHBG, C=FAI, D=And, E=DHEAS, F=AndGI, G=17OHPg

Überwiegend waren die anhand des Medians abgeschätzten Differenzen von Methode zu Methode relativ gering und erlaubten die Zusammenfassung aller Messwerte über den gesamten Zeitraum. Nur für das Testosteron (und dem daraus errechneten FAI) waren Differenzen innerhalb der Zeitabschnitte so stark, dass eine einheitliche Bewertung aller Konzentrationen über die 17 Jahre hinweg nicht infrage kam. Im Zeitabschnitt 1 ließen sich für das Testosteron zwei differente Konzentrationsgruppen erkennen (Abbildung 8A). Etwa die Hälfte aller Messwerte (1a) lag in einem geringeren Konzentrationsbereich als die zweite Hälfte (1b). Dabei war anzunehmen, dass die Hormonkonzentrationen des Zeitabschnittes 1a denen der Abschnitte 3 und 4 nahe kamen. Ein völlig anderes Bild wies der Zeitabschnitt 1b auf, in dem die gemessenen Konzentrationen höher als im Abschnitt 1a erschienen. Innerhalb des Zeitabschnittes 2 kam es von der Einführung der neuen Methode 1999 bis zum nächsten Methodenwechsel 2003 zu einem kontinuierlichen Anstieg der Konzentrationen. Da die Testosteronkonzentration in die Berechnung des FAI eingeht, war zu erwarten, dass dieser Index proportional die gleichen starken Schwankungen im Zeitverlauf aufwies (Abbildung 8C).

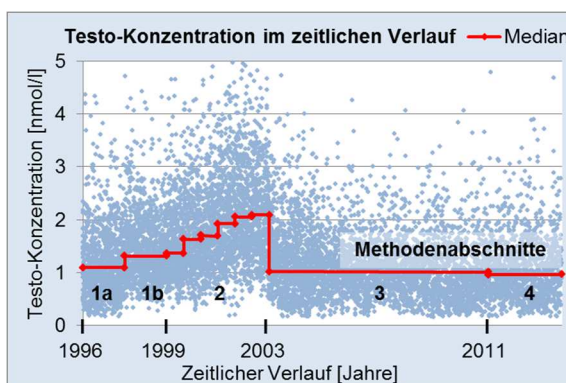


Abb. 9: Testosteron-Konzentrationen in nmol/l und dessen Mediane der einzelnen Methodenabschnitte im Zeitverlauf von 1996 bis 2013.

Dargestellt sind die Messwerte der Basisgruppe (blau) sowie die Mediane der einzelnen Methodenabschnitte (rot). Zur Veranschaulichung der Schwankungen der Messergebnisse im Zeitverlauf, wurde der Zeitabschnitt 1 halbiert (1a und 1b) und der Zeitabschnitt 2 in 6 gleiche Abschnitte aufgeteilt.

Für den Methodenabschnitt 1 von 1996 bis 1998 war in der Testosteronkonzentration zu erkennen, dass anfänglich (1a) geringere und später (1b) höhere Konzentrationen gemessen wurden. Im Zeitabschnitt 2 von 1999 bis 2003 wurde ein kontinuierlicher Anstieg der Konzentrationen sichtbar. Die berechneten Mediane und deren Darstellung charakterisieren die genannten Veränderungen (Abbildung 9). Diese unplausible Variabilität bei der Nutzung einer gleichen Methode musste korrigiert werden. Eine vertretbar gute Übereinstimmung hatten hingegen die gemessenen Hormonkonzentrationen und deren Mediane in den Zeitabschnitten 1a, 3 und 4. Auf deren Niveau wurden deshalb die

Messergebnisse der Zeitabschnitte 1b und 2 angepasst. Das Ziel hierbei war es, die Messwerte des gesamten Zeitraums der Untersuchungen in die Auswertung der Konzentrationsverläufe einbeziehen zu können. Dadurch war es möglich, für die Berechnung der Ergebnisse eine quantitativ höhere Anzahl von Analysen zu nutzen.

Das methodische Vorgehen der Angleichung des Testosterons der Zeitabschnitte 1b und 2 erfolgte durch die Relativierung jedes einzelnen Messwertes auf den gemittelten Median der Zeitabschnitte 1a, 3 und 4. Durch die Korrektur der Testosteronkonzentrationen ergab sich auch ein korrigierter FAI, der durch den Quotienten des Testosterons zum SHBG gebildet wird.

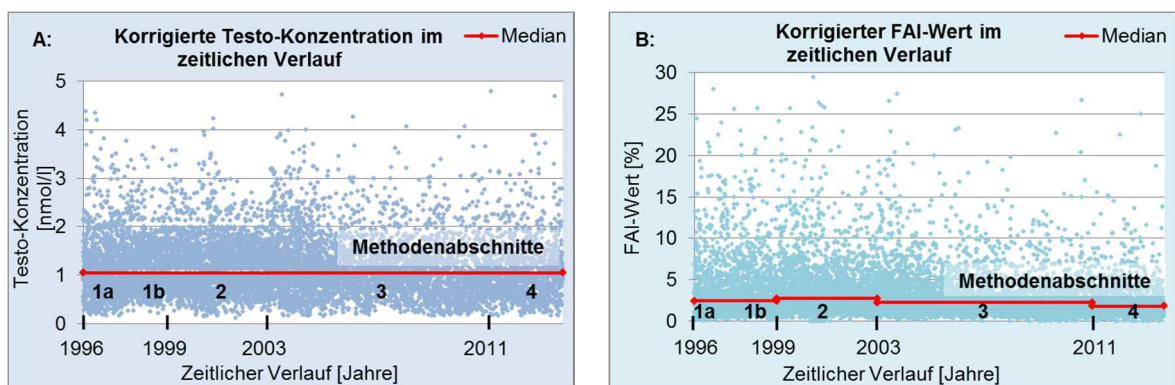


Abb. 10 A+B: Korrigierte Testosteron-Konzentrationen in nmol/l (A) und FAI-Werte in % (B) und deren Mediane der einzelnen Methodenabschnitte im Zeitverlauf von 1996 bis 2013.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe für das Testosteron (blau) und den FAI (türkis) im zeitlichen Verlauf sowie die Mediane der einzelnen Methodenabschnitte (rot).

Durch die Korrektur der Testosteronkonzentrationen im Zeitabschnitt 1b und 2 konnten plausiblere zeitliche Verläufe der Messwerte sowohl für das Testosteron als auch für den FAI erreicht und in die Auswertung einbezogen werden (Abbildung 10).

3.3 Zusammensetzung der Richtwertgruppe

Aus allen eingesandten Proben von Frauen im Alter von 15 bis 55 Jahren (n=81.211) wurden durch ein Filtersystem 12.688 Frauen ausgewählt und der Richtwertgruppe zugeordnet. In Abbildung 11 ist dieser Auswahlprozess schematisch dargestellt.

Auswahl der Richtwertgruppe

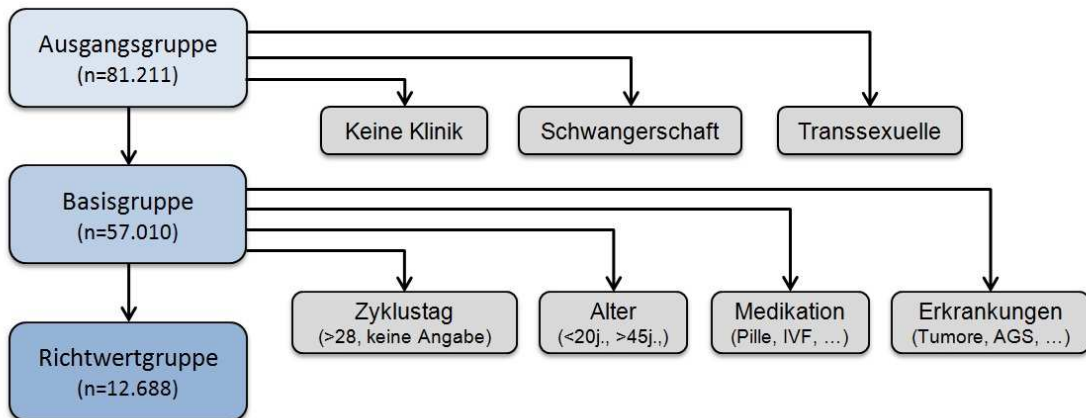


Abb. 11: Auswahl der Richtwertgruppe.

Von der Ausgangsgruppe (n=81.211) wurde durch grundsätzliche Bedingungen eine Basisgruppe (n=57.010) ausgewählt, die nach weiteren Filterungsprozessen zur Richtwertgruppe (n=12.688) führte.

Die meisten Hormonanalysen wurden bei Frauen zwischen dem 25. und 34. Lebensjahr durchgeführt (Abbildung 5). Dieser Umstand lässt sich durch den im Vergleich zu anderen Altersklassen erhöhten Kinderwunsch erklären. Der mit Abstand häufigste Grund für eine Bestimmung der Sexualhormone war die Frage nach Auffälligkeiten der Hormonkonzentrationen bei ungewollter Kinderlosigkeit. Im Falle eines unerfüllten Kinderwunsches wird oft gleich nach Erhebung der Anamnese eine Analyse der Sexualhormone angefordert, da dies als Diagnostikum am wenigsten invasiv ist und sich Veränderungen, wie zum Beispiel eine Ovarialinsuffizienz, relativ leicht erkennen lassen. Natürlich können auch andere Ursachen, wie organische Fehlbildungen, eingeschränkte Fertilität des Mannes und psychische Beeinträchtigungen für eine Kinderlosigkeit in Frage kommen. Hormonanalysen werden auch häufig dazu genutzt, eine Schwangerschaft festzustellen bzw. auszuschließen.

Weitere Gründe für eine Bestimmung der Hormonkonzentrationen waren Veränderungen am weiblichen Körper, die auf eine Hormonstörung hinweisend sein könnten. Dies waren beispielsweise eine veränderte Libido, Hautveränderungen wie Akne, Alopezie und Hirsutismus oder ungewollte Gewichtsveränderungen. Wenn sich der Verdacht auf eine Hyperandrogenämie bestätigen sollte, hätte dies für die Patienten häufig eine antiandrogene Therapie zur Folge, die nicht frei von Nebenwirkungen ist [40]. Gerade aus diesem Grund ist es wichtig, die Diagnose Hyperandrogenämie wirklich nur dann zu stellen, wenn die Androgene pathologisch abweichende Konzentrationen erreichen. Dies kann nur dann sicher festgestellt werden, wenn zutreffende Referenzbereiche vorliegen, die eine Altersveränderung und eine Zyklusabhängigkeit berücksichtigen.

4 Ergebnisse

Die folgenden Abbildungen (Abbildungen 12 bis 18 und 20 bis 26) zeigen die Perzentile und Mediane sowohl als errechnete rohe Perzentilwerte, als auch durch Glättung mittels Quantilregression (siehe 2.3). In den dazugehörigen Tabellen finden sich nur die durch Quantilregression geglätteten Werte.

4.1 Altersabhängige Richtwerte ohne Beachtung der Zyklusphasen

Da ein Zyklustag nicht immer bekannt ist, kann die Erstellung laborinterner Richtwerte nur in Abhängigkeit vom Alter ohne die Beachtung des Zyklustages auch sinnvoll sein. Hierdurch werden immer noch genauere Bewertungen erreicht, als wenn eine Altersveränderung der Androgene nicht beachtet wird.

Die Konzentrationen der Androgene Testosteron, Androstendion, DHEAS, Androstandiol-Glucuronid, und der errechnete FAI nahmen bei den untersuchten Frauen mit steigendem Alter signifikant ab. Die SHBG-Konzentrationen stiegen als einzige mit zunehmendem Alter signifikant an. Für alle untersuchten Parameter erreichte die Signifikanz Werte von mindestens $p < 0,01$.

Im Allgemeinen ist die Darstellung von Konzentrationen in Grafiken mit einer linearen Ordinate die gebräuchlichere Form. Bei der Erstellung der Arbeit fiel allerdings auf, dass bei keinem der untersuchten Hormone eine Gauss'sche Normalverteilung der Konzentrationen vorliegt. Diese Verteilungsform der Hormonkonzentrationen konnte erst durch ihre Logarithmierung in einer solchen Weise annähernd dargestellt werden. Dadurch ließen sich die Veränderungen der Konzentration von Hormonen besser erkennen und beschreiben. Auch die biometrische Auswertung wurde mit logarithmierten Messwerten vorgenommen. In den folgenden Abbildungen (Abbildungen 12 bis 18) findet daher diese Darstellung der Konzentrationen ebenfalls Anwendung.

In den entsprechenden Tabellen wurden nur die Werte für jedes fünfte Lebensjahr angegeben. Im Anhang lassen sich die Werte für jedes Jahr finden.

4.1.1 Gesamtes Testosteron

Bei 9.706 Frauen der Richtwertgruppe wurde eine Testosteronkonzentration bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass die Konzentrationen mit zunehmendem Alter signifikant ($p < 0,01$) fielen. So lag der geglättete Median der 20 Jährigen bei 1,44 nmol/l und der 45 Jährigen bei 0,76 nmol/l. Gemessen an dem Median fiel die Konzentration auf 52,8% des Ausgangswertes. Abb. 12 und Tab. 1 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des Testosterons mit zunehmendem Alter.

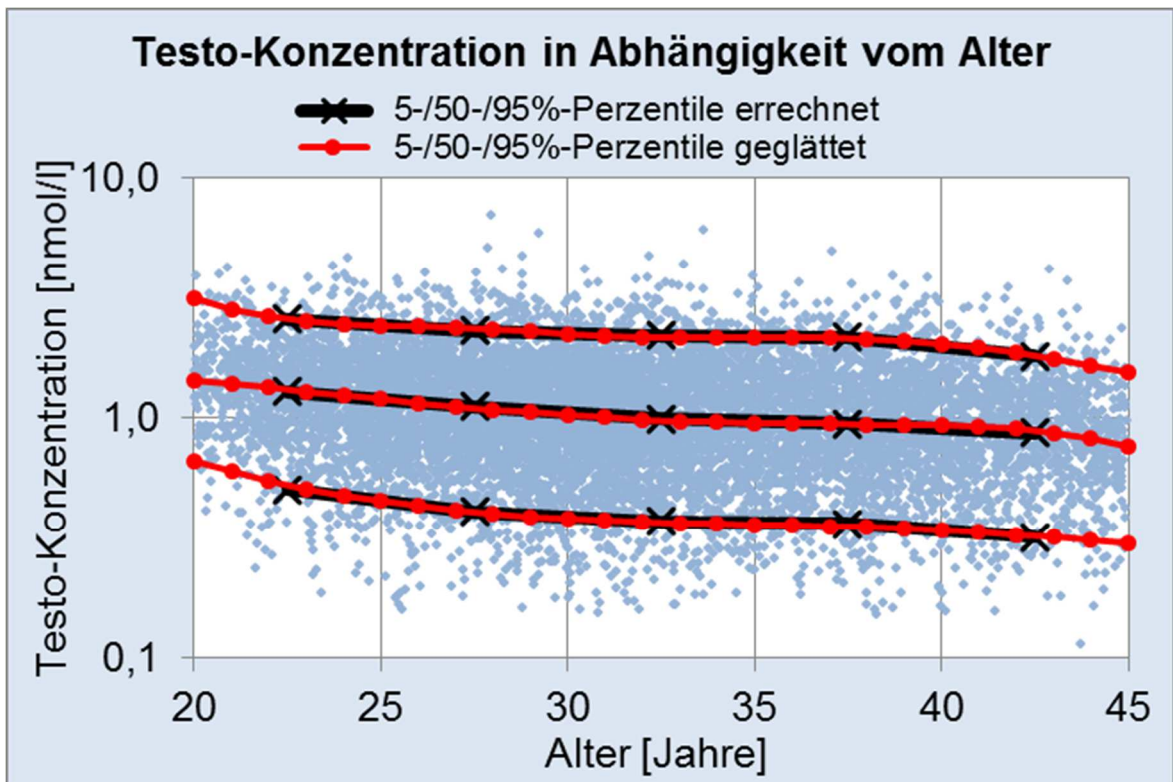


Abb. 12: Logarithmische Darstellung der Testosteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (blau), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile in 5-Jahres-Klassen der rohen Perzentilwerte (schwarz) und pro Jahr die Ergebnisse der Quantilregression (rot).

Tab. 1: Mediane und Perzentile des Testosterons in nmol/l in 5-Jahres-Abschnitten.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Testosteron [nmol/l] | | | | | |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 20 Jährige | 25 Jährige | 30 Jährige | 35 Jährige | 40 Jährige | 45 Jährige |
| 1,4 (0,7-3,1) | 1,2 (0,5-2,4) | 1,0 (0,4-2,3) | 1,0 (0,4-2,2) | 0,9 (0,3-2,0) | 0,8 (0,3-1,6) |

4.1.2 Sexualhormon-bindendes-Globulin

Bei 9.754 Frauen der Richtwertgruppe wurde eine SHBG-Konzentration bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass die Konzentrationen mit zunehmendem Alter signifikant ($p < 0,01$) stiegen. So lag der geglättete Median der 20 Jährigen bei 38,8 nmol/l und der 45 Jährigen bei 47,5 nmol/l. Gemessen an dem Median stieg die Konzentration auf 122% des Ausgangswertes. Abb. 13 und Tab. 2 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des SHBG mit zunehmendem Alter.

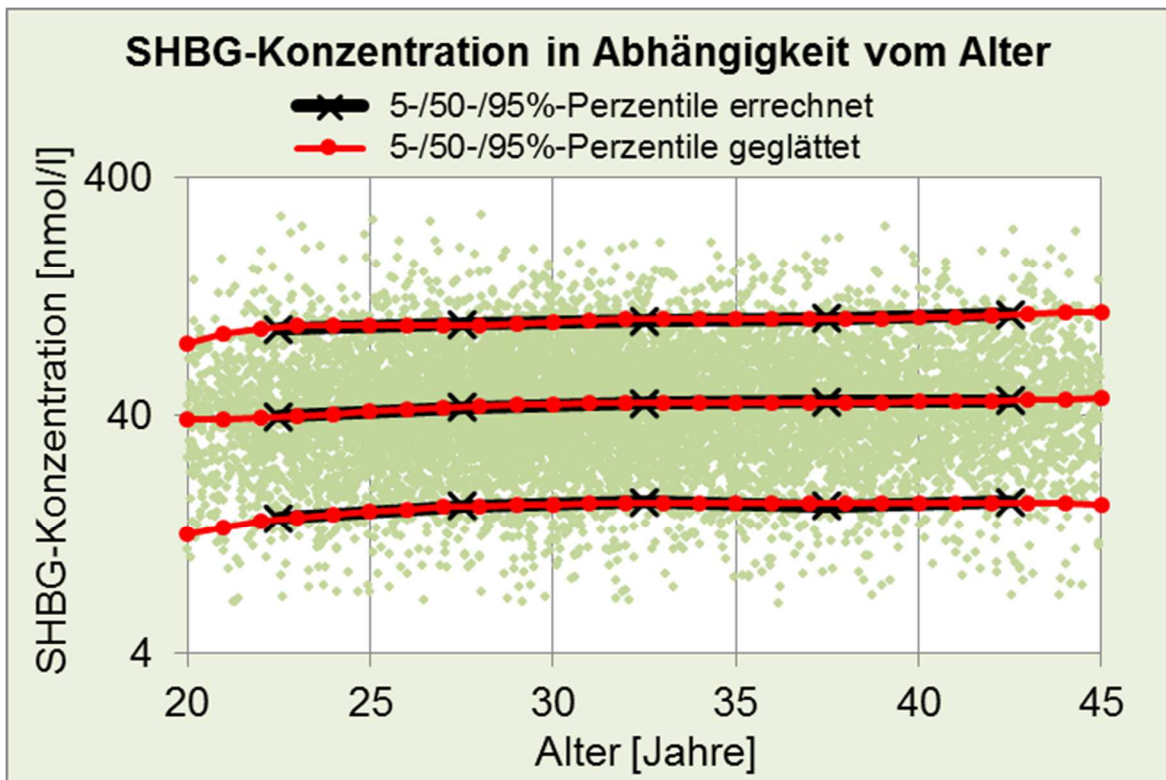


Abb. 13: Logarithmische Darstellung der SHBG-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (grün), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile in 5-Jahres-Klassen der rohen Perzentilwerte (schwarz) und pro Jahr die Ergebnisse der Quantilregression (rot).

Tab. 2: Mediane und Perzentile des SHBG in nmol/l in 5-Jahres-Abschnitten.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Sexualhormon-bindendes-Globulin [nmol/l] | | | | | |
|--|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 20 Jährige | 25 Jährige | 30 Jährige | 35 Jährige | 40 Jährige | 45 Jährige |
| 38,8 (13-81) | 41,6 (16-96) | 44,9 (17-99) | 45,5 (17-102) | 45,8 (17-103) | 47,5 (17-109) |

4.1.3 Freier Androgenindex

Bei 9.727 Frauen der Richtwertgruppe wurde ein FAI-Wert errechnet. Hierbei zeigte sich, dass der FAI mit zunehmendem Alter signifikant ($p < 0,01$) fiel. So lag der geglättete Median der 20 Jährigen bei 3,85% und der 45 Jährigen bei 1,80%. Gemessen an dem Median fiel die Konzentration auf 46,8% des Ausgangswertes. Abb. 14 und Tab. 3 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des FAI mit zunehmendem Alter.

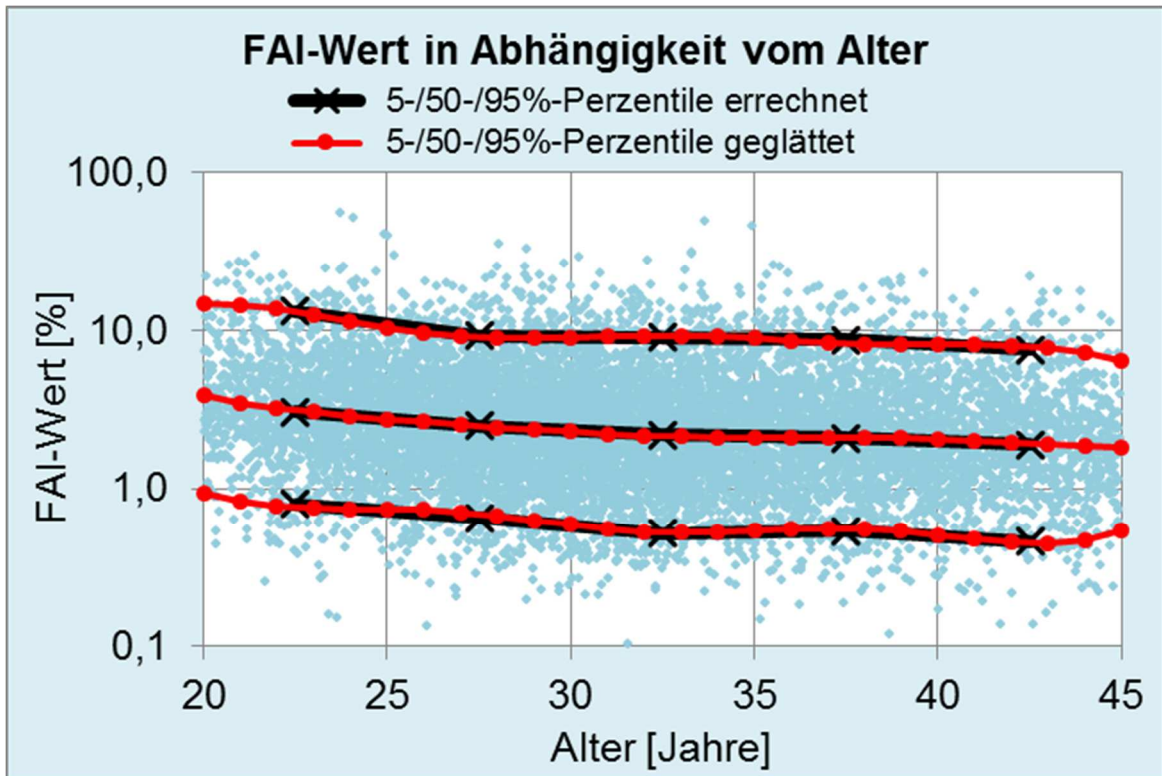


Abb. 14: Logarithmische Darstellung des FAI-Wertes in % in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (türkis), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile in 5-Jahres-Klassen der rohen Perzentilwerte (schwarz) und pro Jahr die Ergebnisse der Quantilregression (rot).

Tab. 3: Mediane und Perzentile des FAI in % in 5-Jahres-Abschnitten.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Freier Androgen Index [%] | | | | | |
|---------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 20 Jährige | 25 Jährige | 30 Jährige | 35 Jährige | 40 Jährige | 45 Jährige |
| 3,9 (0,9-14,8) | 2,8 (0,7-10,4) | 2,3 (0,6-9,1) | 2,1 (0,5-8,9) | 2,1 (0,5-8,1) | 1,8 (0,5-6,4) |

4.1.4 Androstendion

Bei 8.301 Frauen der Richtwertgruppe wurde eine Androstendionkonzentration bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass die Konzentrationen mit zunehmendem Alter signifikant ($p < 0,01$) fielen. So lag der geglättete Median der 20 Jährigen bei 12,5 nmol/l und der 45 Jährigen bei 7,3 nmol/l. Gemessen an dem Median fiel die Konzentration auf 58,4% des Ausgangswertes. Abb. 15 und Tab. 4 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des Androstendions mit zunehmendem Alter.

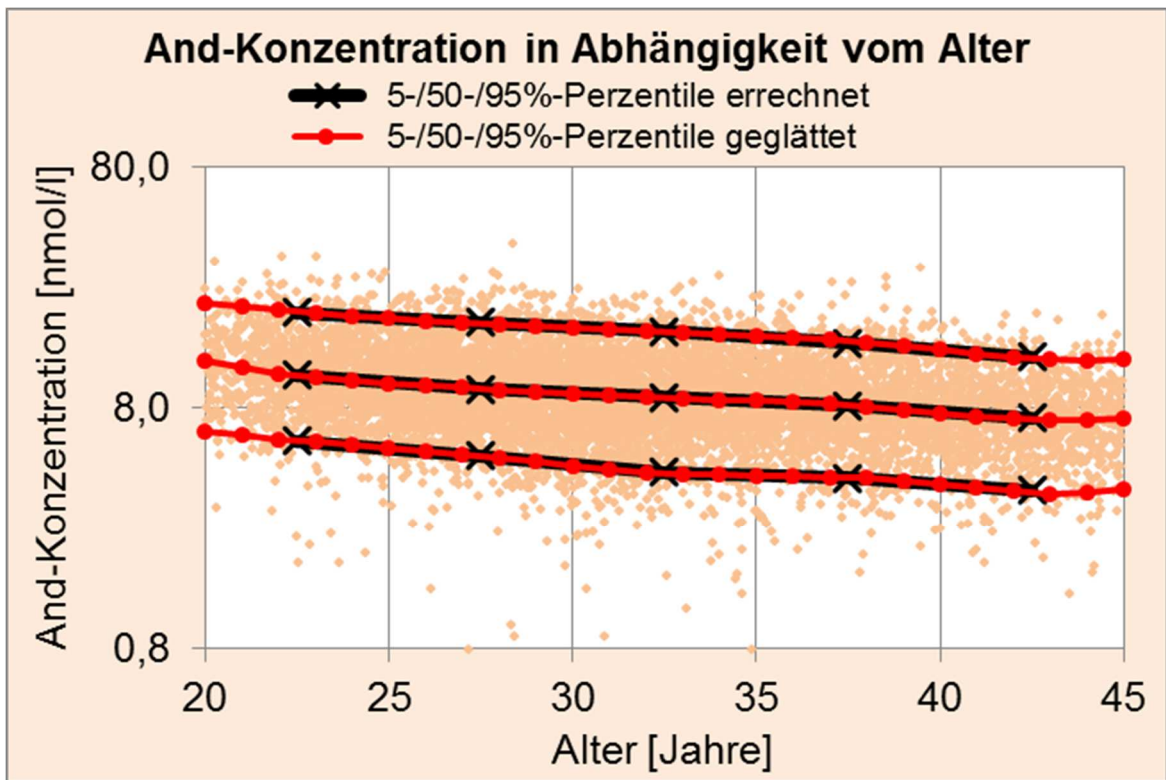


Abb. 15: Logarithmische Darstellung der Androstendion-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (orange), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile in 5-Jahres-Klassen der rohen Perzentilwerte (schwarz) und pro Jahr die Ergebnisse der Quantilregression (rot).

Tab. 4: Mediane und Perzentile des Androstendions in nmol/l in 5-Jahres-Abschnitten.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Androstendion [nmol/l] | | | | | |
|------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 20 Jährige | 25 Jährige | 30 Jährige | 35 Jährige | 40 Jährige | 45 Jährige |
| 12,5 (6,4-21,8) | 10,1 (5,5-18,7) | 9,2 (4,6-17,1) | 8,6 (4,2-15,9) | 7,6 (3,9-13,9) | 7,3 (3,7-12,7) |

4.1.5 Dehydroepiandrosteronsulfat

Bei 9.382 Frauen der Richtwertgruppe wurde eine DHEAS-Konzentration bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass die Konzentrationen mit zunehmendem Alter signifikant ($p < 0,01$) fielen. So lag der geglättete Median der 20 Jährigen bei 6,19 $\mu\text{mol/l}$ und der 45 Jährigen bei 3,86 $\mu\text{mol/l}$. Gemessen an dem Median fiel die Konzentration auf 62,4% des Ausgangswertes. Abb. 16 und Tab. 5 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des DHEAS mit zunehmendem Alter.

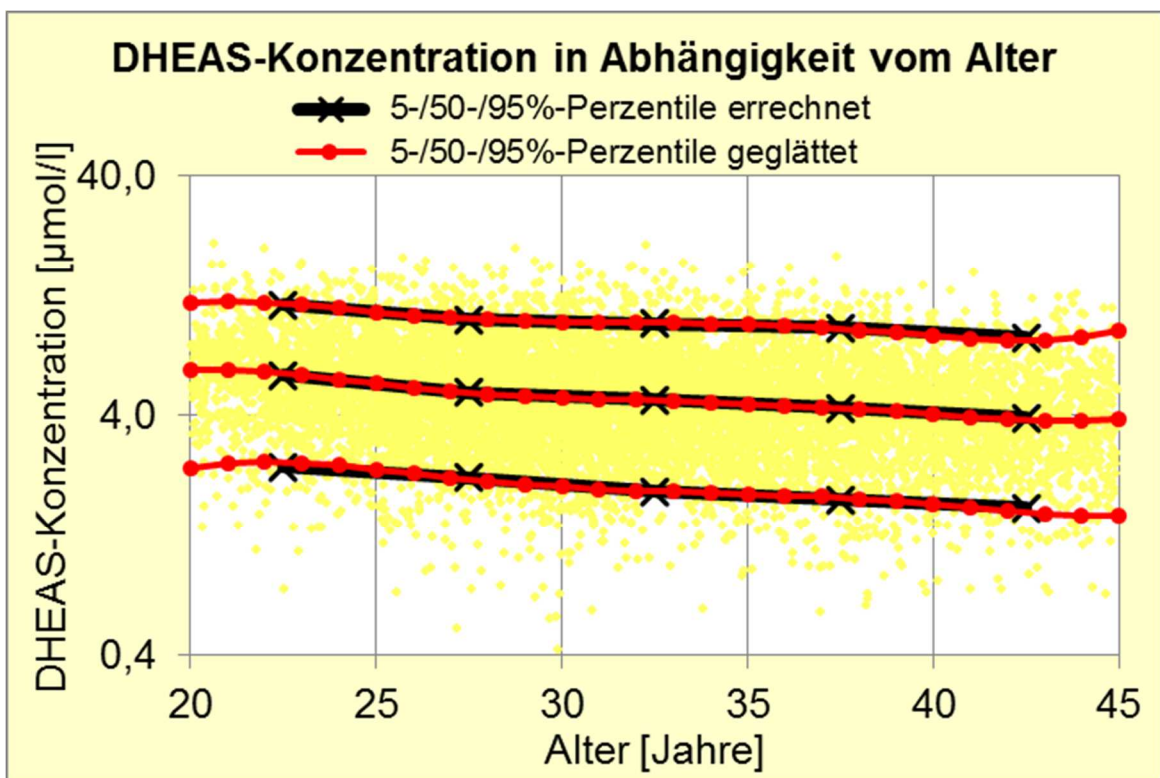


Abb. 16: Logarithmische Darstellung der DHEAS-Konzentration in $\mu\text{mol/l}$ in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (gelb), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile in 5-Jahres-Klassen der rohen Perzentilwerte (schwarz) und pro Jahr die Ergebnisse der Quantilregression (rot).

Tab. 5: Mediane und Perzentile des DHEAS in $\mu\text{mol/l}$ in 5-Jahres-Abschnitten.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Dehydroepiandrosteronsulfat [$\mu\text{mol/l}$] | | | | | |
|---|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 20 Jährige | 25 Jährige | 30 Jährige | 35 Jährige | 40 Jährige | 45 Jährige |
| 6,2 (2,4-11,7) | 5,4 (2,4-10,8) | 4,8 (2,0-9,8) | 4,5 (1,9-9,5) | 4,1 (1,7-8,6) | 3,9 (1,5-9,0) |

4.1.6 Androstandiol-Glucuronid

Bei 6.054 Frauen der Richtwertgruppe wurde eine Androstandiol-Glucuronid-Konzentration bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass die Konzentrationen mit zunehmendem Alter signifikant ($p < 0,01$) fielen. So lag der geglättete Median der 20 Jährigen bei 7,62 nmol/l und der 45 Jährigen bei 4,83 nmol/l. Gemessen an dem Median fiel die Konzentration auf 63,4% des Ausgangswertes. Abb. 17 und Tab. 6 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des Androstandiol-Glucuronids mit zunehmendem Alter.

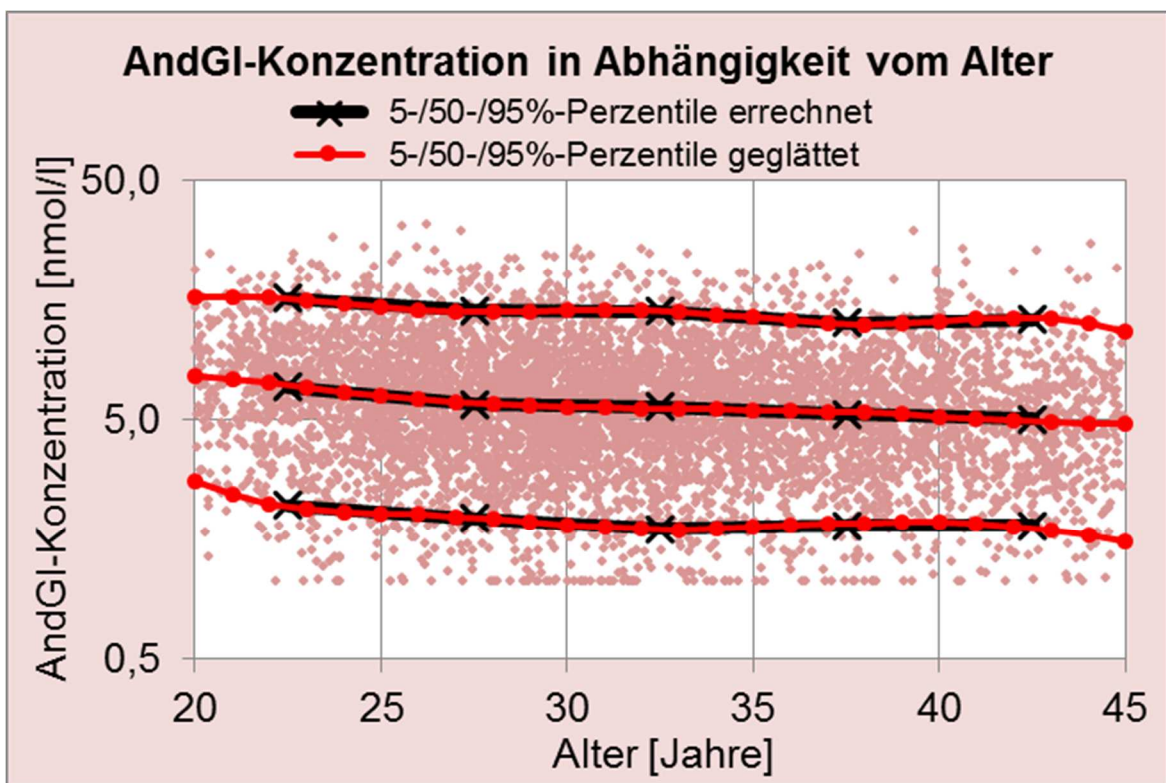


Abb. 17: Logarithmische Darstellung der Androstandiol-Glucuronid-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (rot), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile in 5-Jahres-Klassen der rohen Perzentilwerte (schwarz) und pro Jahr die Ergebnisse der Quantilregression (rot).

Tab. 6: Mediane und Perzentile des Androstandiol-Glucuronids in nmol/l in 5-Jahres-Abschnitten.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Androstandiol-Glucuronid [nmol/l] | | | | | |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 20 Jährige | 25 Jährige | 30 Jährige | 35 Jährige | 40 Jährige | 45 Jährige |
| 7,6 (2,8-16,2) | 2,0 (6,3-14,8) | 5,7 (1,8-14,3) | 5,5 (1,8-13,4) | 5,2 (1,9-12,9) | 4,8 (1,6-11,6) |

4.1.7 17-Hydroxy-Progesteron

Bei 3.236 Frauen der Richtwertgruppe wurde eine 17-OH-Progesteron-Konzentration bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass die Konzentrationen mit zunehmendem Alter signifikant ($p < 0,01$) fielen. So lag der geglättete Median der 20 Jährigen bei 6,22 nmol/l und der 45 Jährigen bei 5,06 nmol/l. Gemessen an dem Median fiel die Konzentration auf 81,4% des Ausgangswertes. Abb. 18 und Tab. 7 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des 17-OH-Progesterons mit zunehmendem Alter. Auf Grund der relativ geringen Anforderungszahl ($n < 500$) der 20 bis 25 und der 40 bis 45 Jährigen, kommt es zu etwas größeren Abweichungen bei der Erstellung der Grafik.

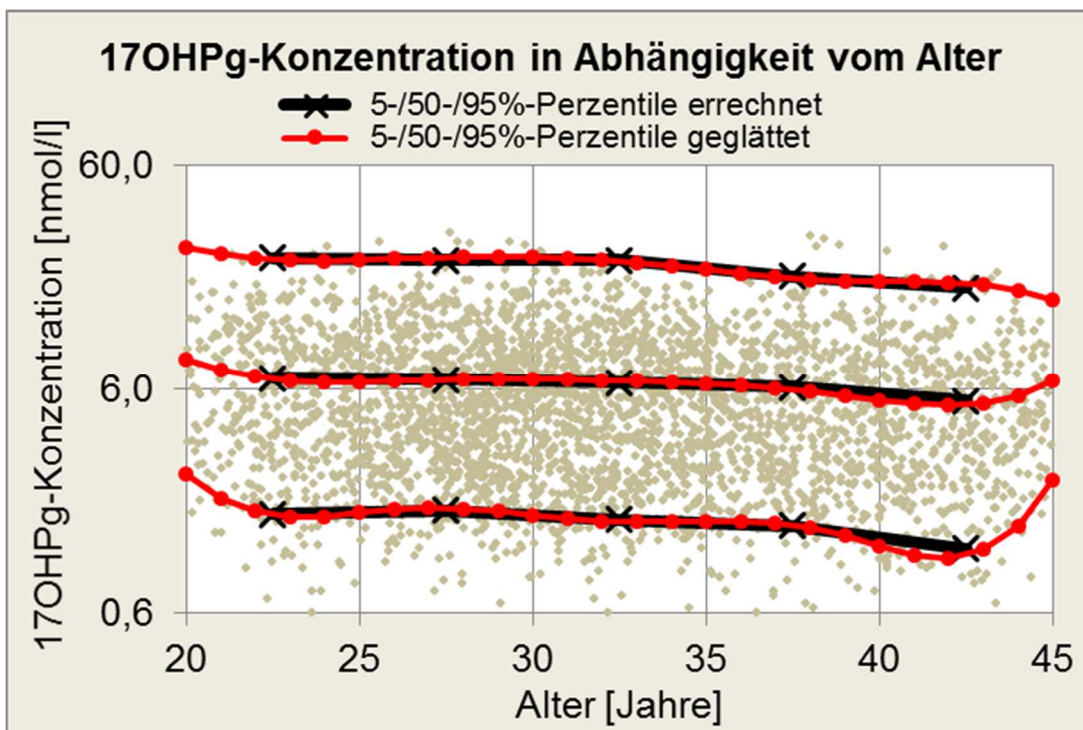


Abb. 18: Logarithmische Darstellung der 17-OH-Progesteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (braun), die Mediane und die 5- und 95-Perzentile in 5-Jahres-Klassen der rohen Perzentilwerte (schwarz) und pro Jahr die Ergebnisse der Quantilregression (rot).

Tab. 7: Mediane und Perzentile des 17-OH-Progesterons in nmol/l in 5-Jahres-Abschnitten.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| 17-Hydroxy-Progesteron [nmol/l] | | | | | |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 20 Jährige | 25 Jährige | 30 Jährige | 35 Jährige | 40 Jährige | 45 Jährige |
| 6,2 (2,2-17,2) | 5,0 (1,5-15,4) | 5,1 (1,5-15,8) | 5,0 (1,4-14,1) | 4,3 (1,1-12,7) | 5,1 (2,0-10,7) |

4.1.8 Mediane der Androgenkonzentrationen

Häufig liegen diesen Angaben der Firmen sehr geringe Probandenzahlen zu Grunde. In Abbildung 19 ist zu erkennen, dass die Androgen-Konzentrationen der 45-Jährigen prozentual immer eine Abnahme im Vergleich zu den 20 Jährigen aufweisen. Am deutlichsten wird dieser Unterschied für das Testosteron und den errechneten FAI. Hier nehmen die Konzentrationen in den betrachteten 25 Jahren um etwa 50% ab. Einen sehr hohen Konzentrationsabfall weisen auch Androstendion, DHEAS und Androstadiol-Glucuronid auf. Der Unterschied beträgt etwa 40% zwischen den 20 und 45 Jährigen. Am geringsten ausgeprägt ist der Konzentrationsabfall mit 20% für das 17-OH-Progesteron. Das SHBG weist mit zunehmendem Alter eine Zunahme der Konzentration um ca. 20% auf.

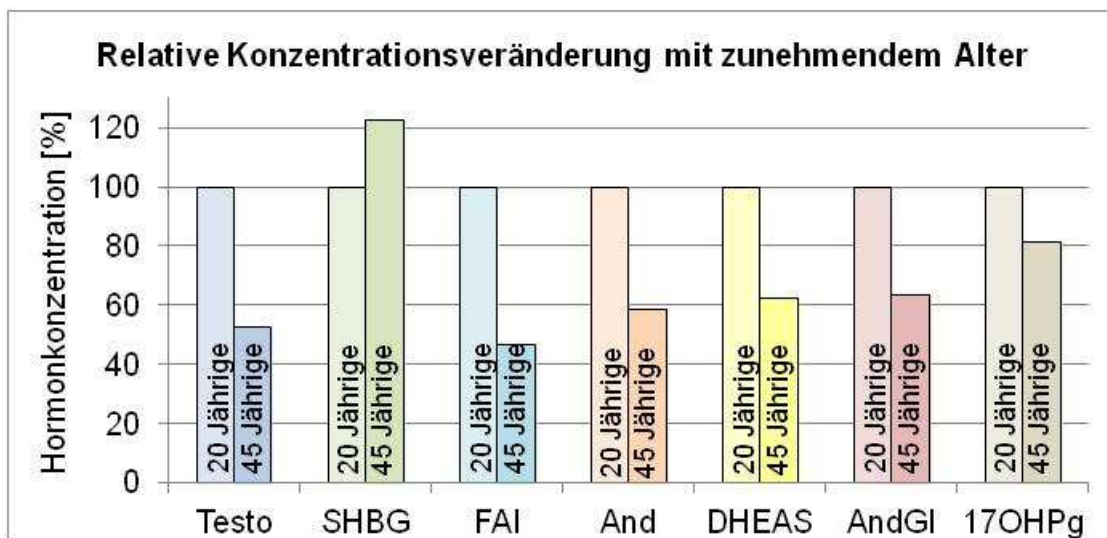


Abb. 19: Relative Änderung der Hormon-Konzentrationen in % mit zunehmendem Alter.

Dargestellt sind die Altersveränderungen der Mediane der Hormonkonzentrationen (verschiedene Farben) der 20 (links) und 45 (rechts) Jährigen. Der Median der 20 Jährigen wurde als Ausgangswert auf 100% gesetzt.

4.2 Altersabhängige Richtwerte mit Beachtung der Zyklusphasen

Bei fast allen untersuchten Parametern zeigte sich für jede untersuchte 5-Jahres-Altersklasse ein zyklusabhängiger Verlauf der Konzentrationen. Mittzyklisch wurden höhere Konzentrationen als zum Beginn oder Ende des Zyklus gemessen. Hierbei erreichte die Signifikanz Werte von mindestens $p < 0,01$. DHEAS ist der einzige Parameter, der innerhalb eines Menstruations-Zyklus der fertilen Frau keine signifikanten Veränderungen aufwies.

In den folgenden Abbildungen (Abb. 20 bis 26) wurden für die rohen, ungeglätteten Perzentilwerte jeweils vier Zyklustage zur besseren Übersicht zusammengefasst. In den jeweiligen Tabellen finden sich die Werte der kubischen Quantilregression. Hierbei wurde nur jeder dritte Zyklustag angegeben. Im Anhang lassen sich die Werte für jeden einzelnen Tag finden.

4.2.1 Gesamtes Testosteron

Es zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied der Perzentile und Mediane der Testosteronkonzentrationen zwischen den einzelnen Zyklusphasen. Zusätzlich zu dem Abfall der Konzentrationen mit zunehmendem Alter, zeigt sich ein zyklusinterner Anstieg und Abfall mit einem mittzyklischen Maximum. Abb. 20 und Tab. 8 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des Testosterons in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

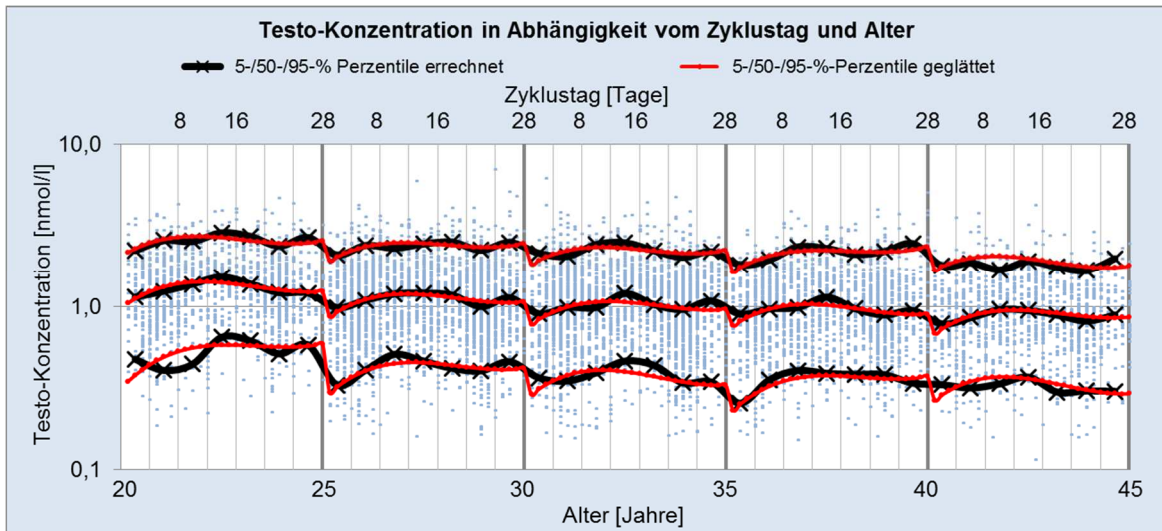


Abb. 20: Logarithmische Darstellung der Testosteron-Konzentrationen in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (blau), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile der rohen Perzentilwerte (schwarz) und die Ergebnisse der Quantilregression (rot) in 5-Jahres-Klassen. Pro Altersklasse ist ein Zyklusverlauf dargestellt.

Tab. 8: Geglättete Mediane und Perzentile des Testosterons in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Zyklus- tag | Testosteron [nmol/l] | | | | |
|----------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 20 - 24 Jahre | 25 - 29 Jahre | 30 - 34 Jahre | 35 - 39 Jahre | 40 - 44 Jahre |
| 1 | 1,0 (0,3-2,2) | 0,9 (0,3-1,9) | 0,8 (0,3-1,8) | 0,8 (0,2-1,6) | 0,7 (0,3-1,7) |
| 4 | 1,2 (0,4-2,5) | 1,0 (0,4-2,2) | 0,9 (0,4-2,1) | 0,9 (0,3-1,9) | 0,8 (0,3-1,9) |
| 7 | 1,4 (0,5-2,7) | 1,1 (0,4-2,4) | 1,0 (0,4-2,3) | 1,0 (0,3-2,1) | 0,9 (0,4-2,0) |
| 10 | 1,4 (0,6-2,7) | 1,2 (0,4-2,5) | 1,1 (0,4-2,3) | 1,0 (0,4-2,2) | 0,9 (0,4-2,0) |
| 13 | 1,4 (0,6-2,7) | 1,2 (0,5-2,5) | 1,1 (0,4-2,3) | 1,0 (0,4-2,2) | 0,9 (0,4-2,0) |
| 16 | 1,4 (0,6-2,6) | 1,2 (0,4-2,4) | 1,0 (0,4-2,3) | 1,0 (0,4-2,2) | 0,9 (0,3-1,9) |
| 19 | 1,3 (0,6-2,5) | 1,1 (0,4-2,4) | 1,0 (0,4-2,2) | 1,0 (0,4-2,2) | 0,9 (0,3-1,8) |
| 22 | 1,3 (0,6-2,5) | 1,1 (0,4-2,3) | 1,0 (0,3-2,1) | 0,9 (0,4-2,2) | 0,9 (0,3-1,8) |
| 25 | 1,2 (0,6-2,5) | 1,1 (0,4-2,3) | 1,0 (0,3-2,1) | 0,9 (0,4-2,2) | 0,9 (0,3-1,7) |
| 28 | 1,2 (0,6-2,5) | 1,1 (0,4-2,4) | 1,0 (0,3-2,2) | 0,9 (0,4-2,3) | 0,9 (0,3-1,8) |

4.2.2 Sexualhormon-bindendes-Globulin

Es zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied der Perzentile und Mediane der SHBG-Konzentrationen zwischen den einzelnen Zyklusphasen. Zusätzlich zu dem Anstieg der Konzentration mit zunehmendem Alter, zeigt sich ein zyklusinterner Abfall und Anstieg mit einem mittzyklischen Minimum. Abb. 21 und Tab. 9 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des SHBG in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

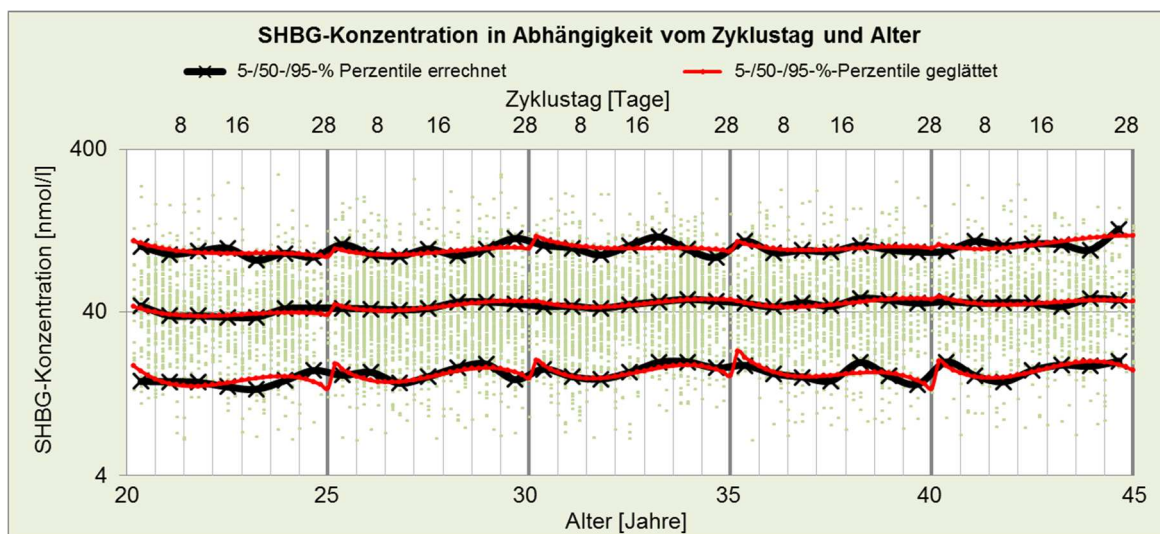


Abb. 21: Logarithmische Darstellung der SHBG-Konzentrationen in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (grün), die Mediane und die 5- und 95-Perzentile der rohen Perzentilwerte (schwarz) und die Ergebnisse der Quantilregression (rot) in 5-Jahres-Klassen. Pro Altersklasse ist ein Zyklusverlauf dargestellt.

Tab. 9: Mediane und Perzentile des SHBG in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Zyklus- tag | Sexualhormon-bindendes-Globulin [nmol/l] | | | | |
|----------------|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 20 - 24 Jahre | 25 - 29 Jahre | 30 - 34 Jahre | 35 - 39 Jahre | 40 - 44 Jahre |
| 1 | 43,1 (19-110) | 44,3 (19-99) | 46,8 (20-116) | 46,8 (23-109) | 49,9 (20-104) |
| 4 | 39,9 (16-101) | 41,7 (16-93) | 44,0 (17-107) | 44,0 (19-101) | 46,4 (17-100) |
| 7 | 38,3 (14-96) | 40,8 (15-91) | 42,8 (16-102) | 42,9 (17-98) | 44,7 (16-98) |
| 10 | 37,8 (14-94) | 40,9 (15-91) | 42,8 (16-100) | 42,9 (16-97) | 44,2 (16-100) |
| 13 | 38,0 (15-93) | 41,8 (16-92) | 43,6 (16-99) | 43,8 (16-97) | 44,6 (17-103) |
| 16 | 38,5 (15-93) | 43,2 (17-94) | 44,9 (18-99) | 45,1 (17-99) | 45,5 (18-107) |
| 19 | 39,2 (16-93) | 44,7 (18-97) | 46,3 (19-100) | 46,6 (17-100) | 46,5 (19-111) |
| 22 | 39,7 (16-92) | 46,0 (18-99) | 47,5 (19-100) | 47,9 (17-102) | 47,2 (20-115) |
| 25 | 39,6 (16-91) | 46,7 (18-100) | 48,0 (18-98) | 48,5 (16-102) | 47,3 (20-118) |
| 28 | 38,6 (14-88) | 46,3 (16-99) | 47,4 (16-95) | 48,0 (14-100) | 46,3 (18-118) |

4.2.3 Freier Androgen-Index

Es zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied der Perzentile und Mediane der FAI-Werte zwischen den einzelnen Zyklusphasen. Zusätzlich zu dem Abfall der Konzentration mit zunehmendem Alter, zeigt sich ein zyklusinterner Anstieg und Abfall mit einem mittzyklischen Maximum. Abb. 22 und Tab. 10 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des FAI in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

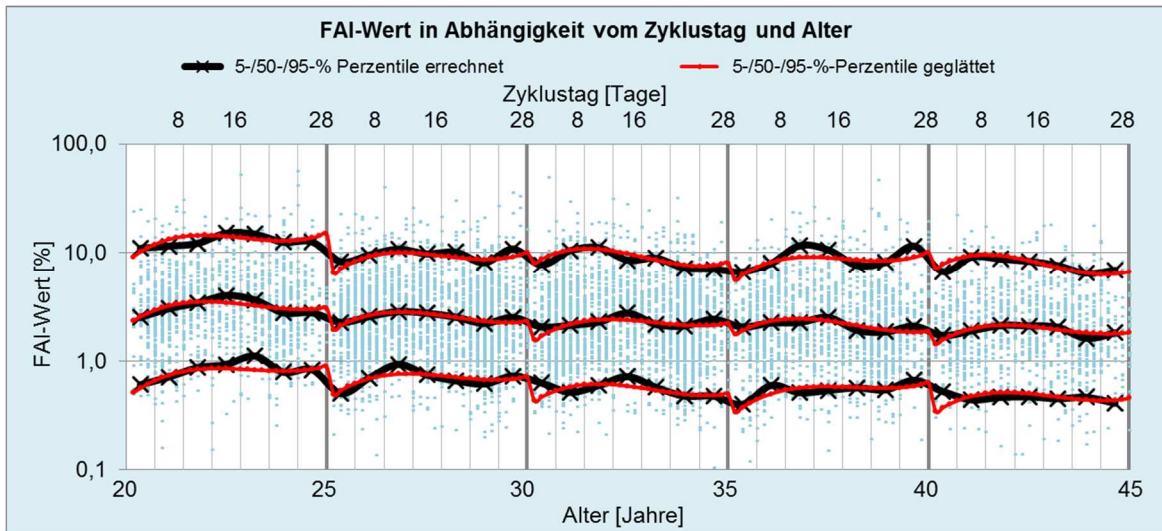


Abb. 22: Logarithmische Darstellung des FAI-Wertes in % in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (türkis), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile der rohen Perzentilwerte (schwarz) und die Ergebnisse der Quantilregression (rot) in 5-Jahres-Klassen. Pro Altersklasse ist ein Zyklusverlauf dargestellt.

Tab. 10: Mediane und Perzentile des FAI in % im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Zyklus- tag | Freier Androgen-Index [%] | | | | |
|----------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| | 20 - 24 Jahre | 25 - 29 Jahre | 30 - 34 Jahre | 35 - 39 Jahre | 40 - 44 Jahre |
| 1 | 2,3 (0,5-9,2) | 2,0 (0,5-6,5) | 1,6 (0,4-8,1) | 1,8 (0,3-5,6) | 1,4 (0,3-7,2) |
| 4 | 2,9 (0,7-12,0) | 2,4 (0,6-8,4) | 2,0 (0,5-9,9) | 2,2 (0,4-7,3) | 1,8 (0,4-8,8) |
| 7 | 3,3 (0,8-13,8) | 2,7 (0,7-9,6) | 2,3 (0,6-10,8) | 2,4 (0,5-8,5) | 2,0 (0,5-9,5) |
| 10 | 3,5 (0,8-14,5) | 2,8 (0,8-10,0) | 2,4 (0,6-9,1) | 2,8 (0,8-10,0) | 2,1 (0,5-9,4) |
| 13 | 3,5 (0,9-14,4) | 2,8 (0,8-9,9) | 2,4 (0,6-9,1) | 2,8 (0,8-9,9) | 2,1 (0,5-8,7) |
| 16 | 3,3 (0,8-13,8) | 2,6 (0,7-9,4) | 2,2 (0,6-8,8) | 2,6 (0,7-9,4) | 2,0 (0,5-7,9) |
| 19 | 3,2 (0,8-13,1) | 2,5 (0,7-8,9) | 2,1 (0,6-8,5) | 2,5 (0,7-8,9) | 1,9 (0,5-7,0) |
| 22 | 3,0 (0,8-12,9) | 2,3 (0,7-8,7) | 1,9 (0,6-8,4) | 2,3 (0,7-8,7) | 1,8 (0,4-6,5) |
| 25 | 3,0 (0,8-13,3) | 2,3 (0,7-8,9) | 1,8 (0,6-8,8) | 2,2 (0,7-8,9) | 1,8 (0,4-6,3) |
| 28 | 3,1 (0,9-15,0) | 2,3 (0,7-10,0) | 1,9 (0,6-10,0) | 2,3 (0,7-10,0) | 1,8 (0,4-6,6) |

4.2.4 Androstendion

Es zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied der Perzentile und Mediane der Androstendion-Konzentrationen zwischen den einzelnen Zyklusphasen. Zusätzlich zu dem Abfall der Konzentration mit zunehmendem Alter, zeigt sich ein zyklusinterner Anstieg und Abfall mit einem spät-mittzyklischen Maximum. Abb. 23 und Tab. 11 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des Androstendions in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

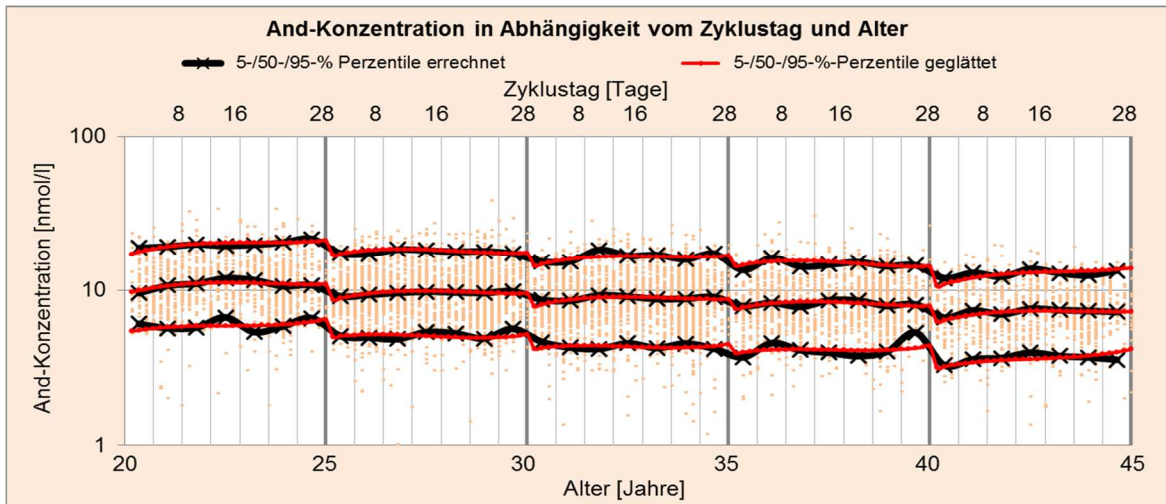


Abb. 23: Logarithmische Darstellung der Androstendion-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (orange), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile der rohen Perzentilwerte (schwarz) und die Ergebnisse der Quantilregression (rot) in 5-Jahres-Klassen. Pro Altersklasse ist ein Zyklusverlauf dargestellt.

Tab. 11: Mediane und Perzentile des Androstendions in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Zyklus- tag | Androstendion [nmol/l] | | | | |
|----------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 20 - 24 Jahre | 25 - 29 Jahre | 30 - 34 Jahre | 35 - 39 Jahre | 40 - 44 Jahre |
| 1 | 9,7 (5,4-17,3) | 8,7 (5,0-16,9) | 7,9 (4,2-14,5) | 7,6 (3,9-14,4) | 6,3 (3,2-10,6) |
| 4 | 10,4 (5,7-18,6) | 9,2 (5,2-17,9) | 8,4 (4,3-15,5) | 8,0 (4,1-15,1) | 6,7 (3,3-11,6) |
| 7 | 10,8 (5,8-19,6) | 9,6 (5,2-18,4) | 8,8 (4,4-16,2) | 8,3 (4,1-15,5) | 7,0 (3,5-12,2) |
| 10 | 11,1 (5,9-20,1) | 9,8 (5,2-18,6) | 9,0 (4,4-16,6) | 8,4 (4,2-15,6) | 7,2 (3,5-12,7) |
| 13 | 11,2 (5,9-20,4) | 9,9 (5,1-18,5) | 9,1 (4,3-16,7) | 8,4 (4,1-15,5) | 7,3 (3,6-13,0) |
| 16 | 11,2 (5,9-20,5) | 9,9 (5,0-18,3) | 9,0 (4,3-16,7) | 8,4 (4,1-15,2) | 7,4 (3,6-13,1) |
| 19 | 11,1 (5,9-20,5) | 9,8 (5,0-17,9) | 9,0 (4,3-16,6) | 8,2 (4,1-14,8) | 7,3 (3,7-13,2) |
| 22 | 11,0 (6,0-20,5) | 9,6 (4,9-17,6) | 8,9 (4,3-16,5) | 8,1 (4,1-14,5) | 7,3 (3,8-13,4) |
| 25 | 10,9 (6,2-20,7) | 9,5 (5,0-17,5) | 8,8 (4,3-16,5) | 7,9 (4,2-14,3) | 7,3 (3,9-13,6) |
| 28 | 10,9 (6,5-21,1) | 9,5 (5,2-17,5) | 8,7 (4,5-16,8) | 7,9 (4,4-14,2) | 7,3 (4,2-14,0) |

4.2.5 Dehydroepiandrosteronsulfat

Es bestand kein signifikanter Unterschied der Perzentile und Mediane der DHEAS-Konzentrationen zwischen den einzelnen Zyklusphasen. Abb. 24 gibt einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des DHEAS in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag. Hier wird deutlich, dass keine Zyklusabhängigkeit, sondern lediglich ein Abfall der Konzentrationen mit zunehmendem Alter besteht.

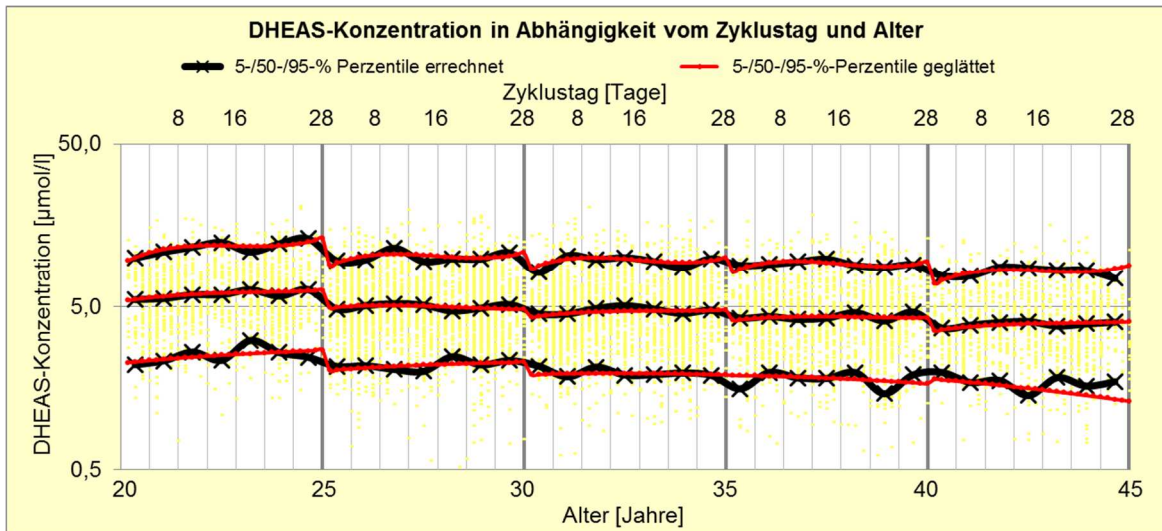


Abb. 24: Logarithmische Darstellung der DHEAS-Konzentration in $\mu\text{mol/l}$ in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (gelb), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile der rohen Perzentilwerte (schwarz) und die Ergebnisse der Quantilregression (rot) in 5-Jahres-Klassen. Pro Altersklasse ist ein Zyklusverlauf dargestellt.

Da für das DHEAS keine signifikanten Zyklusverläufe dargestellt werden konnten, sind für eine Beurteilung der Konzentrationen die Werte der altersabhängigen Richtwerte aus dem Kapitel 4.1.5 zu empfehlen. Der Vollständigkeit halber finden sich dennoch alle ermittelten Daten des DHEAS im Anhang.

4.2.6 Androstandiol-Glucuronid

Es zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied der Perzentile und Mediane der Androstandiol-Glucuronid-Konzentrationen der einzelnen Zyklusphasen zueinander. Zusätzlich zu dem Abfall der Konzentration mit zunehmendem Alter, zeigt sich ein zyklusinterner Anstieg und Abfall mit einem Maximum in der frühen Lutealphase. Abb. 25 und Tab. 12 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des Androstandiol-Glucuronids in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

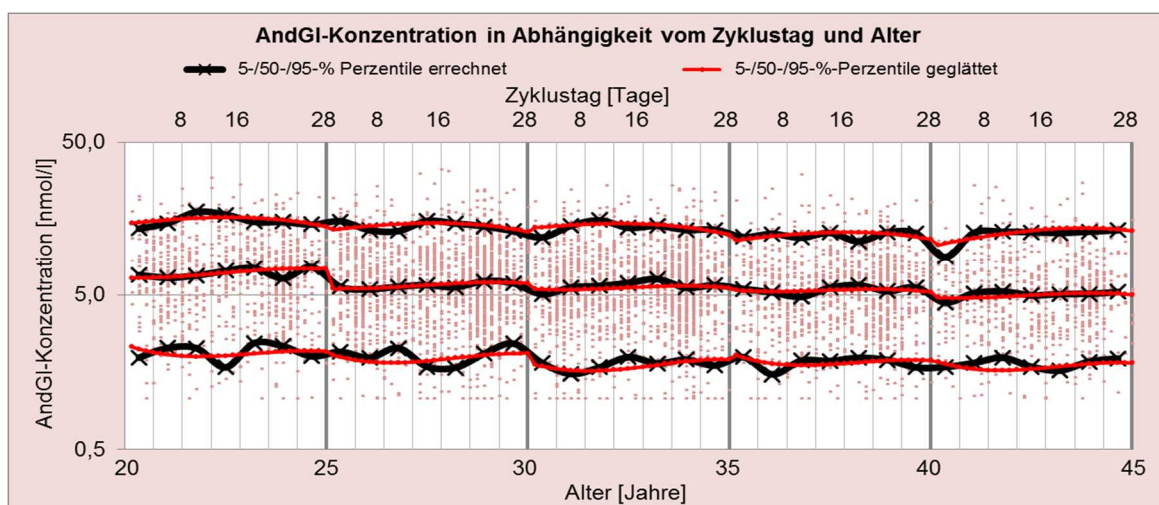


Abb. 25: Darstellung der Androstandiol-Glucuronid-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (rot), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile der rohen Perzentilwerte (schwarz) und die Ergebnisse der Quantilregression (rot) in 5-Jahres-Klassen. Pro Altersklasse ist ein Zyklusverlauf dargestellt.

Tab. 12: Mediane und Perzentile des Androstandiol-Glucuronids in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Zyklus- tag | Androstandiolglucuronid [nmol/l] | | | | |
|----------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 20 - 24 Jahre | 25 - 29 Jahre | 30 - 34 Jahre | 35 - 39 Jahre | 40 - 44 Jahre |
| 1 | 6,5 (2,3-14,8) | 5,5 (2,0-13,5) | 5,5 (1,8-13,8) | 5,4 (2,0-11,5) | 4,8 (1,8-10,7) |
| 4 | 6,5 (2,1-15,3) | 5,5 (1,9-13,9) | 5,4 (1,7-14,2) | 5,3 (1,9-11,9) | 4,8 (1,7-11,4) |
| 7 | 6,6 (2,0-15,7) | 5,5 (1,8-14,3) | 5,4 (1,6-14,5) | 5,3 (1,8-12,3) | 4,8 (1,6-12,0) |
| 10 | 6,7 (2,0-16,0) | 5,6 (1,8-14,6) | 5,5 (1,6-14,7) | 5,3 (1,8-12,6) | 4,9 (1,6-12,6) |
| 13 | 6,9 (2,0-16,1) | 5,7 (1,9-14,8) | 5,6 (1,7-14,7) | 5,3 (1,8-12,8) | 4,9 (1,6-13,1) |
| 16 | 7,1 (2,1-16,1) | 5,9 (1,9-14,8) | 5,6 (1,7-14,6) | 5,4 (1,8-12,9) | 5,0 (1,7-13,5) |
| 19 | 7,3 (2,1-16,0) | 6,0 (2,0-14,7) | 5,7 (1,8-14,4) | 5,4 (1,8-12,9) | 5,1 (1,7-13,7) |
| 22 | 7,4 (2,2-15,5) | 6,0 (2,0-14,4) | 5,7 (1,9-13,9) | 5,4 (1,9-12,6) | 5,1 (1,8-13,8) |
| 25 | 7,4 (2,2-14,9) | 6,0 (2,1-13,8) | 5,7 (1,9-13,3) | 5,4 (1,9-12,2) | 5,1 (1,8-13,6) |
| 28 | 7,4 (2,2-14,0) | 5,9 (2,1-13,0) | 5,6 (1,9-12,4) | 5,2 (1,9-11,6) | 5,0 (1,8-13,2) |

4.2.7 17-Hydroxy-Progesteron

Es zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied der Perzentile und Mediane der 17-OH-Progesteron-Konzentrationen zwischen den einzelnen Zyklusphasen. Zusätzlich zu dem Abfall der Konzentration mit zunehmendem Alter, zeigt sich ein zyklusinterner Anstieg und Abfall mit einem Maximum in der Lutealphase. Abb. 26 und Tab. 13 geben einen Überblick über den Verlauf der berechneten Mediane und Perzentile des 17-OH-Progesterons in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

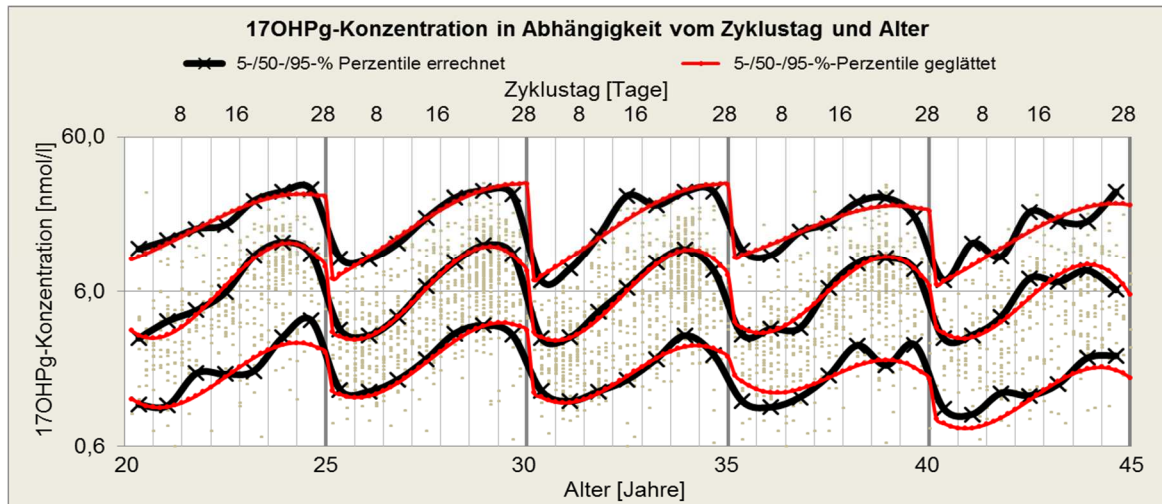


Abb. 26: Logarithmische Darstellung der 17-OH-Progesteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (braun), die Mediane und die 5- und 95%-Perzentile der rohen Perzentilwerte (schwarz) und die Ergebnisse der Quantilregression (rot) in 5-Jahres-Klassen. Pro Altersklasse ist ein Zyklusverlauf dargestellt.

Tab. 13: Mediane und Perzentile des 17-OH-Progesterons in nmol/l im Zyklusverlauf der untersuchten 5-Jahres-Klassen.

Die Zahl vor der Klammer stellt den jeweiligen Median dar, der erste Wert in der Klammer gibt die 5- und der zweite Wert die 95%-Perzentile nach Quantilregression an.

| Zyklus- tag | 17-Hydroxy-Progesteron [nmol/l] | | | | |
|----------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 20 - 24 Jahre | 25 - 29 Jahre | 30 - 34 Jahre | 35 - 39 Jahre | 40 - 44 Jahre |
| 1 | 2,8 (1,1-7,2) | 2,7 (1,3-5,5) | 2,7 (1,2-5,4) | 3,1 (1,5-7,4) | 2,9 (0,9-5,1) |
| 4 | 2,5 (1,0-8,1) | 2,5 (1,1-6,5) | 2,4 (1,1-6,5) | 2,7 (1,3-8,1) | 2,5 (0,8-5,9) |
| 7 | 2,7 (1,0-9,3) | 2,7 (1,2-7,9) | 2,6 (1,1-7,8) | 2,8 (1,2-9,1) | 2,6 (0,8-7,0) |
| 10 | 3,4 (1,2-10,8) | 3,3 (1,4-9,6) | 3,2 (1,2-9,5) | 3,4 (1,3-10,3) | 3,1 (0,9-8,3) |
| 13 | 4,5 (1,4-12,4) | 4,4 (1,7-11,6) | 4,3 (1,4-11,5) | 4,3 (1,4-11,6) | 3,9 (1,9-9,0) |
| 16 | 6,1 (1,7-14,2) | 5,9 (2,1-13,9) | 5,7 (1,7-13,7) | 5,5 (1,6-12,9) | 5,0 (1,3-11,5) |
| 19 | 7,8 (2,0-15,7) | 7,4 (2,6-16,1) | 7,2 (2,0-16,0) | 6,8 (1,8-14,0) | 6,1 (1,5-13,1) |
| 22 | 8,9 (2,3-16,8) | 8,4 (3,0-18,1) | 8,1 (2,2-18,0) | 7,4 (1,9-14,6) | 6,7 (1,7-14,4) |
| 25 | 8,5 (2,3-17,1) | 8,1 (3,1-19,3) | 7,7 (2,3-19,2) | 6,8 (1,8-14,5) | 6,1 (1,7-15,0) |
| 28 | 6,5 (2,1-16,4) | 6,1 (2,8-19,4) | 5,8 (2,0-19,4) | 5,0 (1,5-13,6) | 4,5 (1,5-14,8) |

4.2.8 Mediane der Androgenkonzentrationen

Die Modellierung der Abhängigkeit vom Zyklustag erfolgte über kubische Funktionen. Zusätzlich wurde ein Wechselwirkungsterm zwischen Alter und Zyklustag in die Modellierung einbezogen.

In Abbildung 27 sind über den Zyklusverlauf die Mediane der **Testosteron**-Konzentrationen der einzelnen 5-Jahres-Altersklassen dargestellt. Hier gab es einen spät-follikulären bis mittzyklischen Anstieg um etwa 20-35%. Der zyklusinterne Anstieg und Abfall des Testosterons verläuft in jeder Altersklasse ähnlich, aber mit zunehmendem Alter auf einem immer niedriger werdenden Niveau.

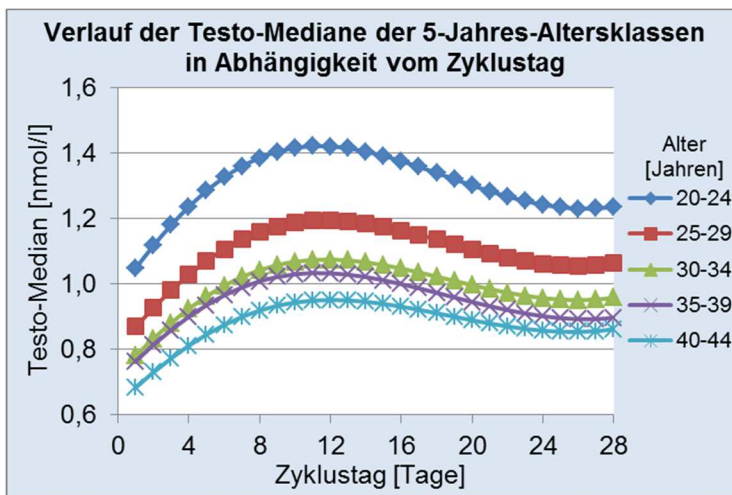


Abb. 27: Lineare Darstellung der Testosteron-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag.

Dargestellt sind die Mediane des Testosterons der Richtwertgruppe der 5 - Jahres - Altersklassen (verschiedene Farben) innerhalb eines Zyklusverlaufes.

In Abbildung 28 sind über den Zyklusverlauf die Mediane der **SHBG**-Konzentrationen der einzelnen 5-Jahres-Altersklassen dargestellt. Hier zeigt sich nach einem Abfall der Konzentration in der Follikelphase ein Anstieg in der frühen Lutealphase um etwa 10%. Der zyklusinterne Abfall und Anstieg des SHBG verläuft in jeder Altersklasse ähnlich, aber mit zunehmendem Alter auf einem höheren Niveau. Sehr auffällig ist, dass der Anstieg in der Lutealphase der 20 bis 24 Jährigen deutlich geringer ausgeprägt ist, als in allen anderen Altersklassen.

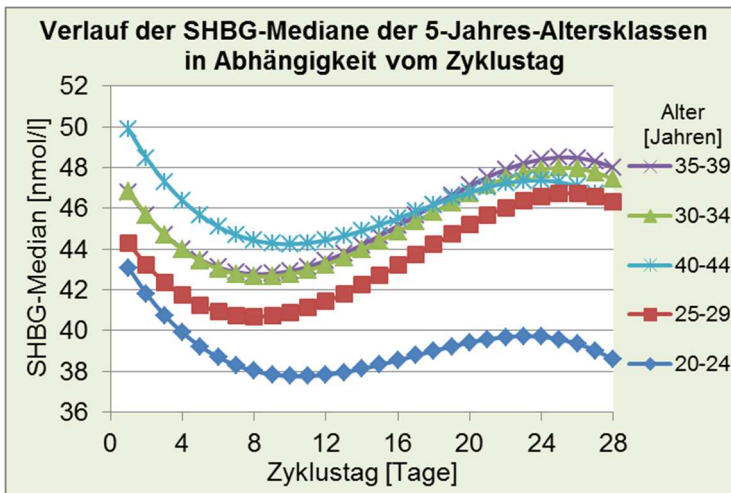


Abb. 28: Lineare Darstellung der SHBG-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag.

Dargestellt sind die Mediane des SHBG der Richtwertgruppe der 5 - Jahres - Altersklassen (verschiedene Farben) innerhalb eines Zyklusverlaufes.

In Abbildung 29 sind über den Zyklusverlauf die Mediane der **FAI**-Werte der einzelnen 5-Jahres-Altersklassen dargestellt. Hier zeigt sich, dass es wie beim Testosteron einen spät-follikulären bis mittzyklischen Anstieg des FAI um etwa 20-60% gibt. Der zyklusinterne Anstieg und Abfall des FAI verläuft in jeder Altersklasse ähnlich, aber mit zunehmendem Alter auf einem immer niedriger werdenden Niveau.

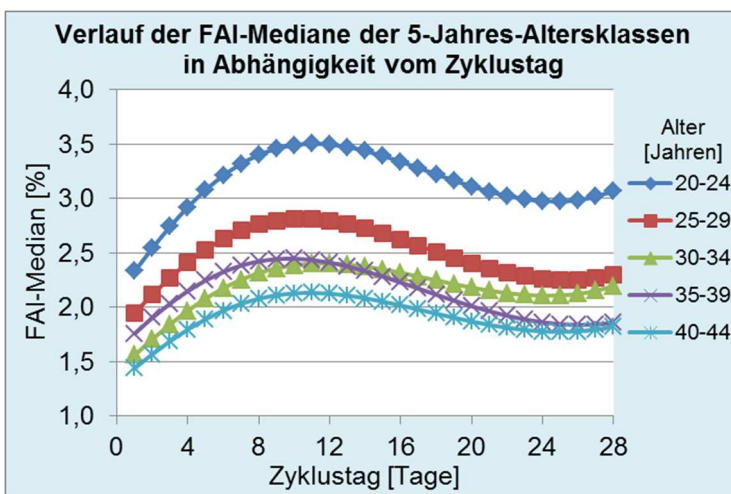


Abb. 29: Lineare Darstellung der FAI-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in % in Abhängigkeit vom Zyklustag.

Dargestellt sind die Mediane des FAI der Richtwertgruppe der 5 - Jahres - Altersklassen (verschiedene Farben) innerhalb eines Zyklusverlaufes.

In Abbildung 30 sind über den Zyklusverlauf die Mediane der **Androstendion**-Konzentrationen der einzelnen 5-Jahres-Altersklassen dargestellt. Es wird deutlich, dass es einen leichten Anstieg um etwa 5-25% in der Follikelphase gibt. Der zyklusinterne Anstieg des Androstendions verläuft in jeder Altersklasse ähnlich, aber mit zunehmendem Alter auf einem immer niedriger werdenden Niveau.

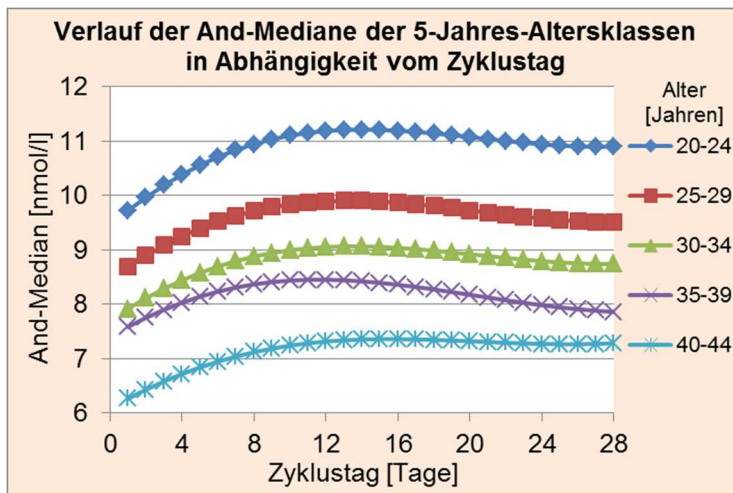


Abb. 30: Lineare Darstellung der And-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag.

Dargestellt sind die Mediane des Androstendions der Richtwertgruppe der 5 - Jahres - Altersklassen (verschiedene Farben) innerhalb eines Zyklusverlaufes.

In Abbildung 31 sind über den Zyklusverlauf die Mediane der **DHEAS**-Konzentrationen der einzelnen 5-Jahres-Altersklassen dargestellt. Im Zyklusverlauf wird deutlich, dass der Konzentrationsverlauf in den einzelnen Altersklassen nicht einheitlich ist. Bei den 25 bis 29 Jährigen und bei den 35 bis 39 Jährigen kommt es zu einem Abfall der Konzentration während eines Zyklus, in den anderen Altersklassen ist ein Anstieg zu erkennen. Hieraus lässt sich ableiten, dass eine Zyklusabhängigkeit der DHEAS-Konzentration nicht gegeben ist.

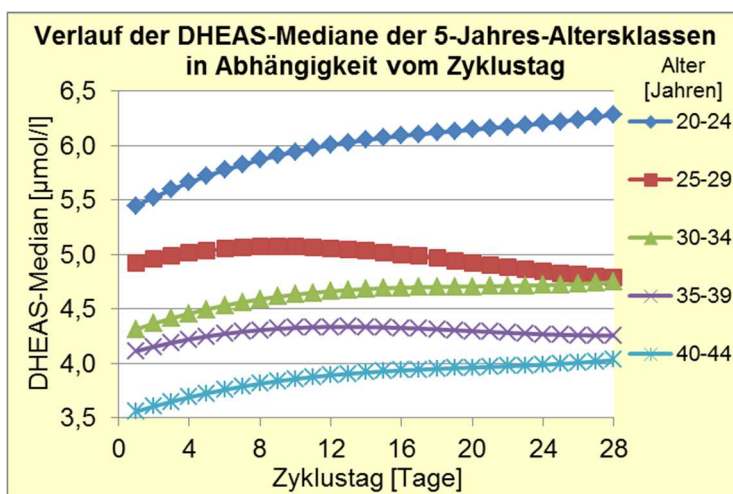


Abb. 31: Lineare Darstellung der DHEAS-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in µmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag.

Dargestellt sind die Mediane des DHEAS der Richtwertgruppe der 5 - Jahres - Altersklassen (verschiedene Farben) innerhalb eines Zyklusverlaufes.

In Abbildung 32 sind über den Zyklusverlauf die Mediane der **Androstandiol-Glucuronid**-Konzentrationen der einzelnen 5-Jahres-Altersklassen dargestellt. Es zeigt sich im Zyklusverlauf ein leichter Anstieg um etwa 5-25% in der Lutealphase. Der zyklusinterne Anstieg der Konzentration verläuft in jeder Altersklasse ähnlich, aber mit zunehmendem Alter auf einem niedriger werdenden Niveau.

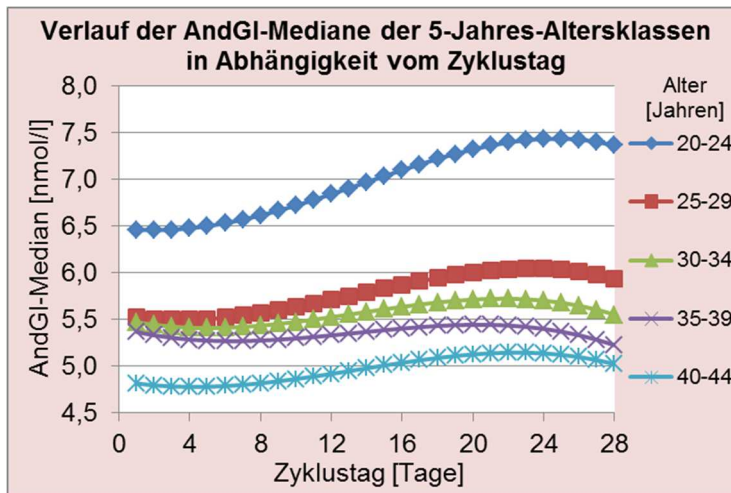


Abb. 32: Lineare Darstellung der Androstandiol - Glucuronid-Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag.

Dargestellt sind die Mediane des Androstandiol-Glucuronids der Richtwertgruppe der 5 - Jahres - Altersklassen (verschiedene Farben) innerhalb eines Zyklusverlaufes.

In Abbildung 33 sind über den Zyklusverlauf die Mediane der **17-OH-Progesteron**-Konzentrationen der einzelnen 5-Jahres-Altersklassen dargestellt. Es gibt einen Anstieg um etwa 150-250% in der Lutealphase. Dieser Verlauf korreliert mit dem des Progesterons (Abb. 1). Der zyklusinterne Anstieg des 17-OH-Progesterons verläuft in jeder Altersklasse ähnlich, aber mit zunehmendem Alter auf einem immer geringeren Niveau. In der Diagnostik einer Hyperandrogenämie auf der Basis eines 21-Hydroxylase-Mangels sollte deshalb die Bestimmung der 17-OH-Progesteron-Konzentration nur in der Follikelphase vorgenommen werden.

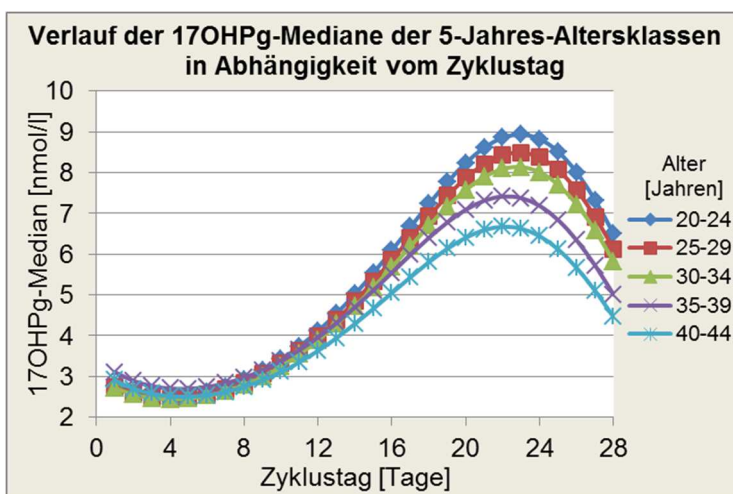


Abb. 33: Lineare Darstellung der 17 - Hydroxy - Progesteron - Mediane der verschiedenen 5-Jahres-Altersklassen in nmol/l in Abhängigkeit vom Zyklustag.

Dargestellt sind die Mediane des 17-Hydroxy-Progesterons der Richtwertgruppe der 5 - Jahres - Altersklassen (verschiedene Farben) innerhalb eines Zyklusverlaufes.

5 Diskussion

Die Referenzbereiche eines Hormons werden von den Herstellern der Analysemethoden in ihren Arbeitsanleitungen mitgeteilt und überwiegend als 5- bis 95-Perzentile angegeben. Diese Werte errechnen sich aus einem anzahlmäßig sehr geringen Kollektiv ausgewählter gesunder Personen. Oftmals ist die Anzahl der untersuchten Frauen unter 100, so dass die Angabe in Perzentilen fragwürdig erscheint und eine Veränderung der Konzentrationen in akzeptablen Altersabschnitten überwiegend gar nicht möglich ist oder eine sehr geringe Genauigkeit erwarten lässt, von der auch die Bewertung der Konzentrationen betroffen ist. Aus diesem Grund wird häufig der Hinweis durch die Firmen gegeben, eigene laborinterne Richtwerte zu erstellen. Das sollte in der vorliegenden Arbeit durch die Auswertung einer großen Anzahl von in der Routinediagnostik gemessenen Hormonkonzentrationen vorgenommen werden. Als erstes mussten von allen untersuchten Frauen diejenigen ausgewählt werden, die einem möglichst gesunden Kollektiv mit dafür auch zutreffenden Hormonkonzentrationen nahe kamen. Im Unterschied zur fachspezifisch vorgeschriebenen Bildung von Referenzbereichen³ muss für den Vorteil der großen Anzahl von Personen der Nachteil in Kauf genommen werden, dass nicht mit letzter Sicherheit alle kranken Frauen von der ausgewählten Richtwertgruppe auszuschließen waren. Aus diesem Grund wurde nicht, wie zur Berechnung von Referenzwerten üblich, die 2,5- und 97,5%-Perzentile als untere und obere Grenze festgelegt, sondern die 5- und 95%-Perzentile.

Bei der Erstellung der Richtwerte der Hormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter, erfolgte die Berechnung der Mediane und Perzentile pro Jahr, bei der Abhängigkeit vom Zyklustag in Altersklassen von je 5 Jahren. Zur Ableitung einer geglätteten Darstellung wurden die Perzentile über eine Quantilregression bestimmt, bei der der Alterseinfluss über eine Spline-Approximation und bei den Rechnungen mit zusätzlicher Berücksichtigung des Zyklustages dieser Faktor über eine kubische Funktion modelliert wurden.

³ Referenzwerte stammen von ausgewählten Personen, bei denen keine Krankheitssymptome innerhalb der letzten zwölf Monate festgestellt werden konnten.

5.1 Auswahl der Richtwertgruppe

Auch wenn die einsendenden Ärzte angehalten wurden, Angaben zu den Diagnosen, Medikamenten und Besonderheiten der Frau mitzuteilen, so musste doch davon ausgegangen werden, dass dies nicht in jedem Fall erfolgte. Auch Rechtschreib- und Übertragungsfehler mussten in Betracht gezogen werden, die eine Auswertung der klinischen Angaben erschwerten bzw. unmöglich machten. Bei nicht allen Medikamenten sind Wechselwirkungen mit den Sexualhormonen der Frau bekannt, sodass auch ein Einfluss von Medikamenten für andere Organsysteme nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

Die von den einsendenden Ärzten angegebene Fragestellung, die aktuelle und vorangegangene Medikation und Klinik der Patientin waren zu einem Teil unvollständig oder fehlten sogar ganz. Eine wesentliche Voraussetzung für die Aufnahme in die Richtwertgruppe war die Angabe des Zyklustages zum Zeitpunkt der Blutentnahme. Diese Auskunft erfolgte bei dem einsendenden Arzt nach Aussage der Patientin. Hierbei konnte es in einigen Fällen zu Ungenauigkeiten und Schätzungen kommen. Um eine größere Sicherheit bei der Auswahl der Frauen zu haben, wurden bei begründetem Zweifel um die klinischen Angaben, die entsprechenden Analysen nicht in die Auswertung aufgenommen.

5.2 Verfügbare Referenzwerte

Die Institute für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der deutschen Universitäten veröffentlichen zum Teil im Internet Referenzbereiche für die Konzentrationen der von ihnen analysierten Parameter [30]. Mit diesen Werten wurden die eigenen erstellten laborinternen Richtwerte verglichen. Überraschend war, dass selbst bekannte Altersveränderungen der Androgen-Konzentrationen, die in vielen Studien bewiesen wurden [54] [55] [61], kaum Einzug in die Referenzbereiche fanden. Auch schwanken die angegebenen Werte der einzelnen Universitäten zum Teil sehr stark, sodass bei der gleichen Frau mit den gleichen gemessenen Hormonkonzentrationen in einem Labor dieser Wert als zu hoch, aber in einem anderen Labor als normal eingestuft wird.

In den folgenden Abbildungen (Abb. 34 bis 37) sind Referenzbereiche für die Androgen-Konzentrationen zwölf deutscher Universitäten dargestellt. Eine gleiche Farbe entspricht jeweils dem oberen und unteren Referenzbereich einer Universität. Häufig nutzen die verschiedenen Universitäten Methoden gleicher Firmen, so dass bei den Abbildungen sich entsprechende Universitäten zusammengefasst wurden.

In keinem Fall wurde eine Zyklusabhängigkeit der Konzentrationen der Androgene beschrieben. Die Zuordnung der Universitäten zu den jeweiligen Ziffern wird in der Arbeit bewusst nicht angegeben. Das Ziel der Arbeit war es nicht, verschiedene Labors und deren Referenzbereiche im Einzelnen zu beurteilen.

Für den **FAI**, **Androstandiol-Glucuronid** und **17-OH-Progesteron** gaben nur vereinzelt Universitäten einen Referenzbereich an, was einen Vergleich der Universitäten untereinander nicht ermöglichte.

Für die **Testosteron**-Konzentrationen wurde durch keine der zwölf Universitäten auf eine fortschreitende Altersveränderung zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr eingegangen. Eine unwesentliche Ausnahme bot eine Universität, die für 17 – 21 Jährige einen höheren Bereich von 0,5 – 4,1 nmol/l angab. In Abb. 34 und Tab. 14 wird deutlich, dass der Abfall der Testo-Konzentration mit zunehmendem Alter keine Beachtung findet. Besonders auffällig sind die Universitäten 5, 7 und 10, bei denen mehr als 25% der untersuchten Frauen den oberen Referenzwert überschreiten und somit als hyperandrogenämisch bewertet werden können. Insgesamt erscheinen

die oberen Referenzbereiche vor allem für die jüngeren Frauen als zu niedrig, für ältere als zu hoch. Die Angaben der Universitäten weisen untereinander große Abweichungen von bis zu 2 nmol/l auf. Die unteren Referenzbereiche erscheinen überwiegend zu gering, in einem Fall aber auch als zu hoch. Die fehlenden Altersveränderungen und starken Differenzen untereinander sind eine Aufforderung dafür, dass zutreffendere Richtwerte dringend notwendig sind und möglichst auch einheitlich in allen Labors genutzt werden sollten. Nur so sind sichere Bewertungen einer Konzentration zu erreichen, von der wiederum das ärztliche Handeln abgeleitet wird.

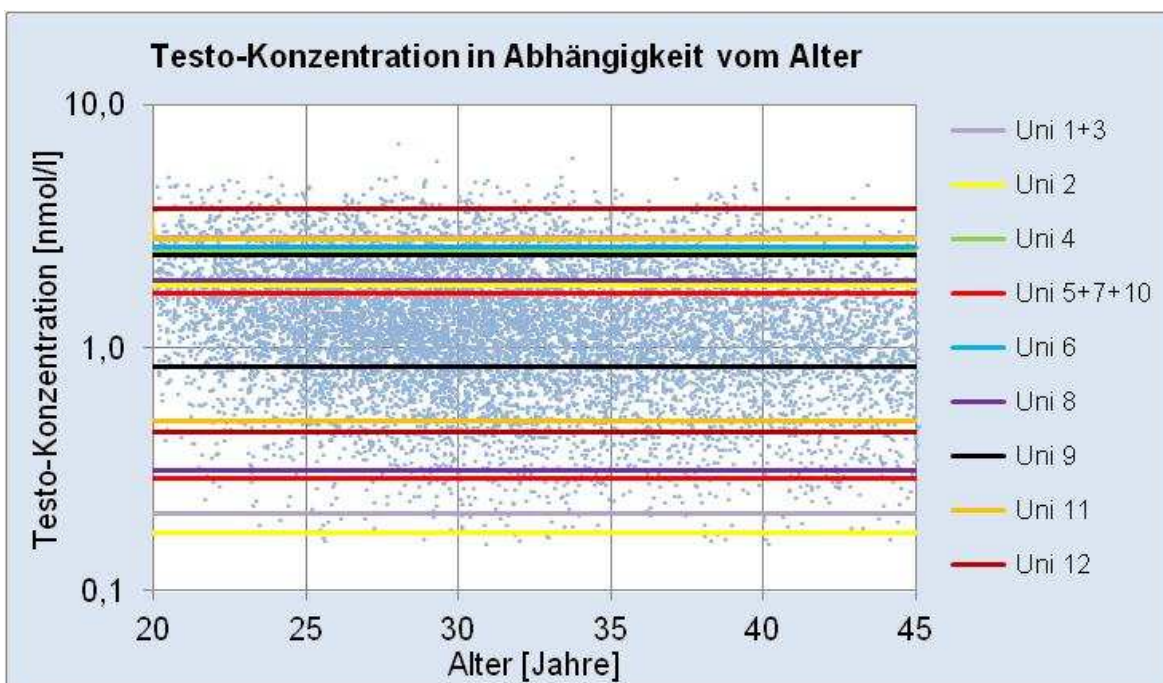


Abb. 34: Logarithmische Darstellung der Testosteron-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (blaue Punkte) und die oberen und unteren Referenzwerte zwölf deutscher Universitäten (verschiedene Farben).

Tab. 14: Altersabhängige Referenzwerte der Universitäten des Testosterons in nmol/l.

Der erste Wert gibt den unteren und der zweite Wert den oberen Referenzwert des jeweiligen Alters an.

| Alter | Referenzbereich Testosteron [nmol/l] der Universitäten | | | | | | | | |
|----------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1+3 | 2 | 4 | 5+7+10 | 6 | 8 | 9 | 11 | 12 |
| 20 Jahre | 0,21-2,84 | 0,17-1,81 | 0,00-2,50 | 0,29-1,67 | 0,50-2,60 | 0,31-1,91 | 0,83-2,43 | 0,50-2,80 | 0,45-3,74 |
| 45 Jahre | | | | | | | | | |

Für die **SHBG**-Konzentration hat nur Universität 11 eine Altersabhängigkeit dargestellt, wobei der geringe, allmähliche Anstieg vom 20. bis zum 45. Lebensjahr nicht widerspiegelt wird. In Abb. 35 und Tab. 15 ist zu erkennen, dass sich die ansteigenden SHBG-Konzentrationen mit zunehmendem Alter nicht in den Referenzbereichen widerspiegeln und bei einer Universität sogar ein Abfall der Konzentrationen beschrieben wird. Die untere Grenze weist zu einem großen Teil deutlich zu hohe Konzentrationen aus.

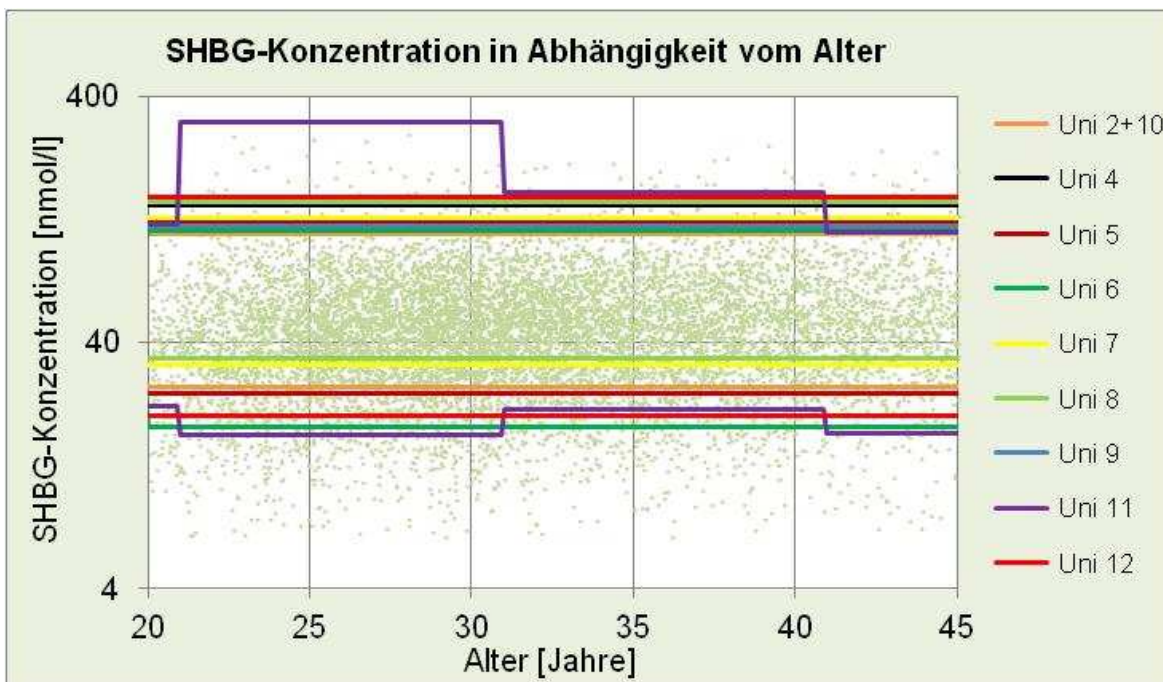


Abb. 35: Logarithmische Darstellung der SHBG-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (grün) und die oberen und unteren Referenzwerte zehn deutscher Universitäten (verschiedene Farben).

Tab. 15: Altersabhängige Referenzwerte der Universitäten des SHBG in nmol/l.

Der erste Wert gibt den unteren und der zweite Wert den oberen Referenzwert des jeweiligen Alters an.

| Alter | Referenzbereich SHBG [nmol/l] der Universitäten | | | | | | | | |
|----------|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 11 | 2+10 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 12 |
| 20 Jahre | 22,1-120 | | | | | | | | |
| 21 Jahre | 16,8-315 | | | | | | | | |
| 31 Jahre | 21,4-162 | 26,1-110 | 18,0-144 | 24,6-122 | 18,0-114 | 32,4-128 | 34,3-148 | 20,0-118 | 20,0-155 |
| 41 Jahre | 17,0-112 | | | | | | | | |
| 45 Jahre | 17,0-112 | | | | | | | | |

Für die **Androstendion**-Konzentrationen wurde nur durch drei von zehn Universitäten eine Altersabhängigkeit beschrieben, wobei aber überwiegend die unteren und oberen Referenzbereiche zu niedrig erscheinen (Abb. 36 und Tab. 16). Dadurch trifft für das Androstendion wie für das Testosteron zu, dass die labordiagnostische Beurteilung eines Messwertes anhand der oberen Referenzbereiche falsche Aussagen nach sich zieht. Eine labordiagnostische Bewertung führt folglich zu einer erhöhten Anzahl vermeintlich hyperandrogenämischer Frauen.

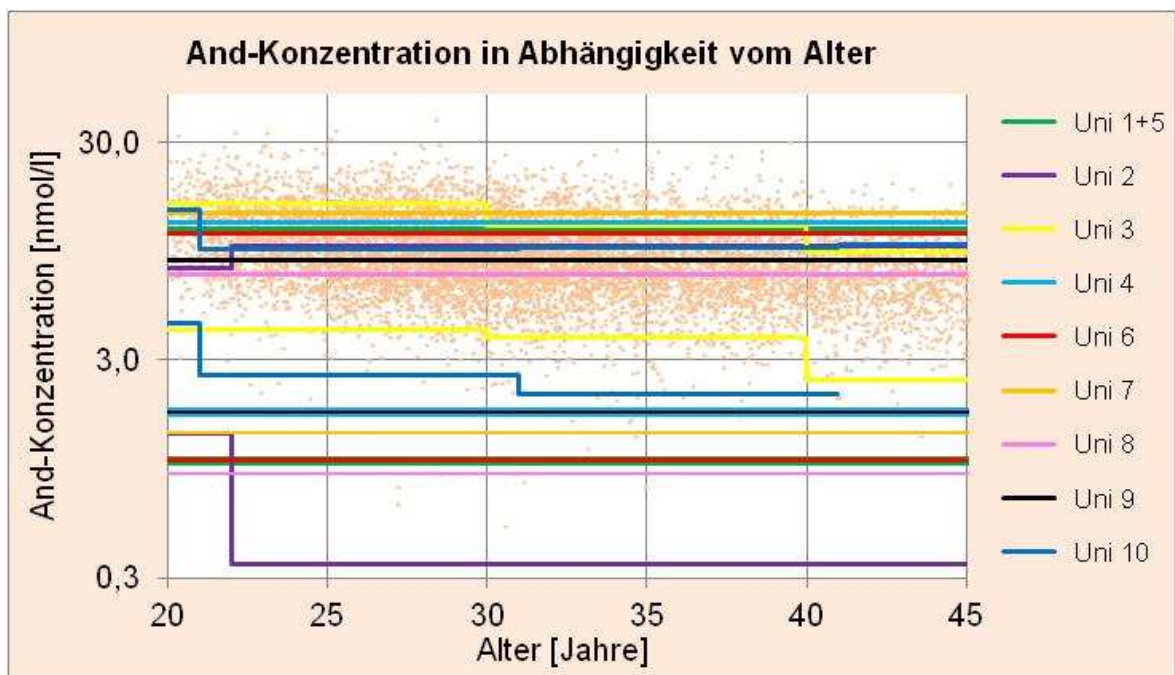


Abb. 36: Logarithmische Darstellung der And-Konzentration in nmol/l in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (orange) und die oberen und unteren Referenzwerte zehn deutscher Universitäten (verschiedene Farben).

Tab. 16: Altersabhängige Referenzwerte der Universitäten des Androstendions in nmol/l.

Der erste Wert gibt den unteren und der zweite Wert den oberen Referenzwert des jeweiligen Alters an.

| Alter | Referenzbereich Androstendion [nmol/l] der Universitäten | | | | | | | | |
|----------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 10 | 3 | 2 | 1+5 | 4 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 20 Jahre | 4,47-14,8 | | 1,38-7,94 | | | | | | |
| 21 Jahre | | 4,16-15,6 | | | | | | | |
| 22 Jahre | 2,57-9,71 | | | | | | | | |
| 30 Jahre | | 3,81-12,5 | | 1,04-12,1 | 1,73-12,8 | 1,04-11,4 | 1,39-14,2 | 0,90-7,42 | 1,73-8,66 |
| 31 Jahre | | | 0,35-10,1 | | | | | | |
| 40 Jahre | 2,08-9,92 | | | | | | | | |
| 41 Jahre | 0,00-10,2 | 2,42-9,36 | | | | | | | |
| 45 Jahre | 0,00-10,2 | | | | | | | | |

Für die **DHEAS**-Konzentration wurde durch gut die Hälfte der Universitäten eine Altersabhängigkeit beschrieben. In Abb. 37 und Tab. 17 ist zu erkennen, dass die bestehenden Referenzwerte, die eine Altersabhängigkeit berücksichtigen, zum Teil akzeptabel sind. Allerdings sollten alle Universitäten im unteren wie oberen Grenzbereich einheitlichere Grenzen finden und die Altersabhängigkeit im oberen wie unteren Messbereich in noch engeren Altersabschnitten kontinuierlich festlegen.

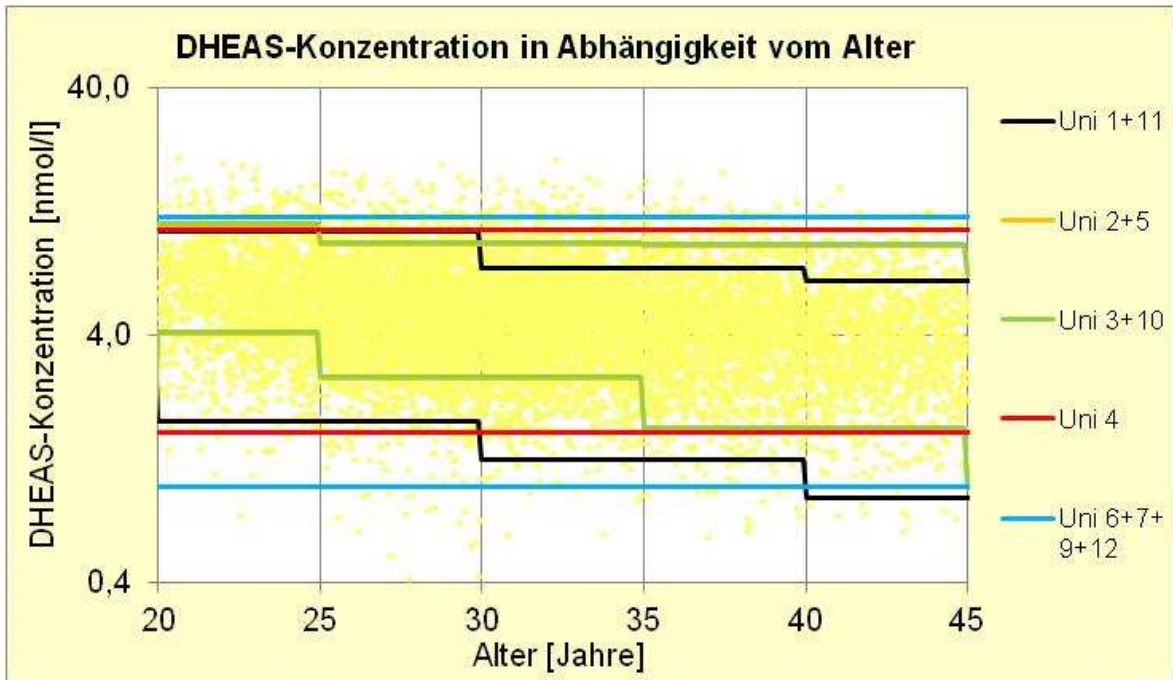


Abb. 37 A+B: Logarithmische Darstellung der DHEAS-Konzentration in $\mu\text{mol/l}$ in Abhängigkeit vom Alter.

Dargestellt sind die Messwerte der Richtwertgruppe (gelb) und die oberen und unteren Referenzwerte elf deutscher Universitäten (verschiedene Farben). Oben ohne (A) und unten mit (B) beschriebener Altersabhängigkeit.

Tab. 17: Altersabhängige Referenzwerte der Universitäten des DHEAS in $\mu\text{mol/l}$.

Der erste Wert gibt den unteren und der zweite Wert den oberen Referenzwert des jeweiligen Alters an.

| Alter | Referenzbereich DHEAS [$\mu\text{mol/l}$] der Universitäten | | | | |
|----------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1+11 | 2+5 | 3+10 | 4 | 6+7+9+12 |
| 20 Jahre | 1,79-10,5 | 4,02-11,0 | 4,08-11,2 | 1,60-10,6 | 0,97-11,9 |
| 25 Jahre | | 2,68-9,23 | 2,72-9,38 | | |
| 30 Jahre | 1,24-7,45 | 1,65-9,15 | 1,68-9,30 | | |
| 35 Jahre | | 0,96-6,95 | 0,98-7,07 | | |
| 40 Jahre | 0,88-6,62 | | | | |
| 45 Jahre | | | | | |

5.3 Abschließende Methodendiskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass alle untersuchten Androgene eine signifikante Konzentrationsänderung mit dem Alter aufweisen. Mit Ausnahme für das DHEAS konnte darüber hinaus für alle anderen Androgene zusätzlich eine Zyklusabhängigkeit nachgewiesen werden. Vor allem die zyklusinternen Änderungen der Androgenkonzentrationen fanden bisher keinen Einzug in die Diagnostik von Hormonstörungen.

Grundsätzlich ist die Frage zu stellen, ob einheitliche Referenzwerte für alle Labors anzustreben sind. Wenn die Methodik der Hormonanalyse übereinstimmt und die untersuchte Population ähnlich ist, würde dies zur Folge haben, dass auch eine größere Übereinstimmung für die Indikationsstellung einer eventuell nötigen Therapie besteht. Eine genauere Definition von beispielsweise Hyper- oder Hypoandrogenämie wäre möglich und Diagnostik und Therapieerfolge besser vergleichbar.

Wie bereits erwähnt, entspricht das gewählte Vorgehen zur Ermittlung von laborinternen Richtwerten nicht dem Standardverfahren für die Ermittlung von Referenzwerten, dem eine Gruppe ausgewählt gesunder Personen zugrunde liegt. Einem Routinelabor werden Blutproben von Gesunden und Kranken zur Messung von Hormonkonzentrationen eingesandt. Auch von anderen Arbeitsgruppen wird ein solcher Weg beschritten, aus solchen Routinedaten Referenzwerte abzuleiten und es werden teilweise ähnliche Methoden verwendet [62]. Eine andere statistische Methodik wäre die Verwendung von Mischverteilungsmodellen [63].

Während dieses Vorgehen gut funktioniert, wenn nur wenige gut unterscheidbare Verteilungskomponenten vorliegen, ist unter den hier vorliegenden Bedingungen mit keinen befriedigenden Ergebnissen zu rechnen, da sich mehrere denkbare pathologischen Subgruppen finden ließen, auch wenn sich diese in den Hormonwerten vielleicht nur geringfügig unterscheiden würden. Ähnlich wäre die Anwendung von Clusteralgorithmen zur Identifizierung von störenden Gruppen von kranken Patienten zu beurteilen.

Dennoch ist es einem Routinelabor möglich eigene Richtwerte zu erstellen, wenn in die Auswertungen eine sehr große Kohorte einbezogen werden kann. Voraussetzung dafür waren für die vorliegende Arbeit objektiv verwertbare klinische

Angaben, wie unter anderem: Alter, Medikation, Gravidität und Krankheiten. Von einer sehr großen Anzahl eingesandter Blutproben ließ sich eine Richtwertgruppe möglichst Gesunder auswählen, die in die Erstellung laborinterner Richtwerte einbezogen werden konnten. Eine obligate Voraussetzung war die Angabe eines Zyklustages.

Es wurde hier der Weg über die beschriebenen Filterschritte zur Gewinnung der Richtwertgruppe gewählt und die modifizierten Perzentilwerte von 5 und 95% an der unteren bzw. oberen Grenze genutzt. Es besteht keine abschließende Sicherheit, dass die mögliche Verunreinigung der Richtwertgruppe damit nicht über- oder unterkompensiert wird. Der Betrachtung der Richtwerte in Relation zu den Referenzwerten aus der bestehenden Literatur zeigt aber eine durchaus vergleichbare Breite der Referenzbereiche, was wiederum für eine adäquate Kompensation spricht. Die in dieser Arbeit gelieferten Werte berücksichtigen besonders stark die Abhängigkeiten von Alter und Zyklustag und sollten damit dem physiologischen Verlauf besser angepasst sein.

Das verwendete Verfahren der Quantilregression erlaubt auch die Bestimmung von Konfidenzgrenzen für die Perzentilkurven. Hierauf wurde in dieser Arbeit bewusst verzichtet. Bei den vorliegenden hohen Fallzahlen sind die Konfidenzbereiche relativ eng. Allerdings ist zu beachten, dass diese Konfidenzbereiche nur die Unsicherheiten auf Grund reiner Zufallseffekte bei der Auswahl der Stichprobenpersonen reflektieren. Die oben diskutierten Unsicherheiten bezüglich der Zusammensetzung der Richtwertgruppe können auch damit nicht beurteilt werden.

Um eine größere Sicherheit zu erhalten, wäre es anzuregen, die hier erarbeiteten internen Referenzwerte in einer prospektiven Studie mit abgeklärten gesunden Probandinnen zu überprüfen. Dabei müssten dann nicht zwangsläufig alle Altersgruppen separat geprüft werden (was sehr hohe Fallzahlen erfordern würde). Es wäre schon ausreichend, wenn über den gesamten Alters- und gegebenenfalls auch über den Zyklusverlauf der Anteil der Probanden innerhalb des alters- und zyklusabhängigen Referenzbereiches ermittelt wird.

5.4 Ausblick

Eine prospektiv angelegte Studie aus einer unabhängigen Stichprobe von gesunden Frauen zur Überprüfung der erstellten Richtwerte sollte sich in späteren Arbeiten anschließen.

Hierbei bleiben aber folgende Punkte zu beachten:

1. Die Auswahl von „Gesunden“ ist erschwert, da Gesundheit und Krankheit fließende Übergänge zeigen und eine konkrete Definition nicht vorliegt. Beispielsweise können einige Veränderungen mit zunehmendem Alter als pathologisch oder auch als physiologisch betrachtet werden.
2. Die Zuverlässigkeit der notwendigen Auskünfte über beispielsweise Medikation oder Nebenerkrankungen der untersuchten Frauen ist wahrscheinlich vergleichbar mit denen einer retrospektiven Studie.
Ein Vorteil ist hier nur bedingt zu sehen.
3. Eine eventuell verminderte Bereitschaft zur Teilnahme an einer solchen zeitaufwändigeren Studie, könnte zu deutlich geringeren Stichproben-Umfängen führen. Hierbei muss die Sinnhaftigkeit von Perzentilberechnungen in mehreren Altersklassen hinterfragt werden.
4. Der wesentlich erhöhte organisatorische, finanzielle und zeitliche Aufwand gegenüber retrospektiven Studien ist zu berücksichtigen.

Ob die in dieser Arbeit erstellten laborinternen Richtwerte für die Interpretation der Konzentrationen von Androgenen im Serum hinsichtlich ihrer Veränderungen mit dem Alter und den Zyklusphasen eine sichere Grundlage bilden, könnte anhand einer solchen prospektiven Studie überprüft werden. Wenn eine große Übereinstimmung besteht, wäre dieser Weg der Erstellung von Referenzbereichen aus retrospektiven Daten von Routinelabors bekräftigt.

Diagnostika-Firmen, die Hormonanalyse-Testsysteme anbieten, sollten zusätzlich zu ihren Tests zuverlässige Referenzwerte auf der Basis einer soliden Studie herausgeben.

6 Zusammenfassung

Bei 81.211 Frauen im Alter von 15 bis 55 Jahren wurden in einer Laborarztpraxis Konzentrationen von Sexualhormonen im Serum gemessen. Von dieser Ausgangsgruppe Gesunder und Kranker wurden nach verschiedenen Kriterien Frauen nicht in die weitere Auswertung einbezogen, um eine weitestgehend gesunde Richtwertgruppe fertiler Frauen zu erhalten, die der Erstellung laborinterner Richtwerte für die Konzentrationen der Androgene dienen kann. Klinische Kriterien des Ausschlusses von der Richtwertgruppe waren: Aufträge ohne klinische Angaben, Medikationen, Krankheiten und andere Besonderheiten, die Konzentrationen von Hormonen beeinflussen. Seitens der gemessenen Konzentrationen führten zum Ausschluss: Extreme Abweichungen einzelner Hormone sowie abnorme Relationen zwischen den Hormonen, die Störungen der Fertilität annehmen ließen. Dabei wurden nicht nur die Konzentrationen der Androgene betrachtet, sondern auch die von weiteren im gleichen Serum gemessenen Hormonen. Sobald ein Kriterium die Anforderungen der Richtwertgruppe nicht erfüllte, wurden alle bei dieser Frau gemessenen Hormonkonzentrationen nicht berücksichtigt. Eine obligate Angabe für die Zuordnung zur Richtwertgruppe war die Angabe eines Zyklustages zwischen 1 und 28. Die Anzahl der Analysen jedes Hormons sollte in jeder 5-Jahres-Altersklasse wenigstens 500 sein. Die so selektierte Richtwertgruppe setzte sich aus 12.685 Frauen zusammen.

Bedeutende Ergebnisse waren: Mit zunehmendem Alter nehmen der FAI und die Konzentrationen der Androgene um ca. 20 bis 50% zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr ab. Nur die Konzentration des SHBG steigt im gleichen Zeitraum um ca. 20% an. Bis auf das DHEAS weisen alle Androgene und der FAI geringere Werte in der Follikelphase auf. 20 bis 35% höhere Konzentrationen werden im Mittzyklus und der Lutealphase erreicht. Nahezu indirekt proportional dazu verhalten sich die SHBG-Konzentrationen.

Die Konzentrationen der Androgene im Serum zur Diagnostik einer Hyperandrogenämie sollte nur in der Follikelphase des Zyklus gemessen werden. Diese Aussage hat eine zwingende Bedeutung für die Bestimmung des 17-OH-Progesterons zur Diagnostik eines 21-Hydroxylase-Mangels.

7 Literaturverzeichnis

1. Beckermann MJ, Perl FM (Hrsg.): Frauen-Heilkunde und Geburts-Hilfe. pp. 355-388. Schwabe AG. Basel 2004.
2. Pedain C: Sexualentwicklung und Reproduktionsphysiologie. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E: Physiologie. pp. 422-424. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart 2012.
3. Rieger L, Kämmerer U, Singer D: Sexualfunktion, Schwangerschaft und Geburt. In: Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S: Physiologie. pp. 565-566. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart 2010.
4. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Paul SJ, Ortolano GA, Kelch RP: Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Recent progress in hormone research.* 47. 155-189 (1991)
5. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW: A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 92. 12280-12284 (1995)
6. Longcope C: Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clinics in endocrinology and metabolism.* 15. 213-228 (1986)
7. Simpson E, Rubin G, Clyne C, Robertson K, O'Donnell L, Jones M, Davis S: The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 11. 184-188 (2000)
8. Fraser IS: Regulating menstrual bleeding. A prime function of progesterone. *The Journal of reproductive medicine.* 44. 158-164 (1999)
9. Henriot P, Gaide Chevronnay, Héloïse P, Marbaix E: The endocrine and paracrine control of menstruation. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 358. 197-207 (2012)
10. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley, Hilary O D: Endocrine regulation of menstruation. *Endocrine reviews.* 27. 17-46 (2006)
11. Maruyama T, Yoshimura Y: Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocrine journal.* 55. 795-810 (2008)
12. Beuschlein F, Reincke M: Nebennierenrinde: Chemische Struktur und Steroidbiosynthese. In: Siegenthaler W; Blum HE: *Klinische Pathophysiologie.* pp. 327-328. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart 2006.
13. Lubahn DB, Moyer JS, Golding TS, Couse JF, Korach KS, Smithies O: Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 90. 11162-11166 (1993)
14. Janssen PJ, Brinkmann AO, Boersma WJ, Van der Kwast TH: Immunohistochemical detection of the androgen receptor with monoclonal antibody F39.4 in routinely processed, paraffin-embedded human tissues after

- microwave pre-treatment. *The journal of histochemistry and cytochemistry*. 42. 1169-1175 (1994)
15. Udry JR, Morris NM, Kovenock J: Androgen effects on women's gendered behaviour. *Journal of biosocial science*. 27. 359-368 (1995)
 16. Burger HG, Papalia MA: A clinical update on female androgen insufficiency-testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sexual health*. 3. 73-78 (2006)
 17. Pluchino N, Carmignani A, Cubeddu A, Santoro A, Cela V, Errasti T, Alcalà TE: Androgen therapy in women: for whom and when. *Archives of gynecology and obstetrics*. 288. 731-737 (2013)
 18. Caldwell JD, Jirikowski GF: Sex hormone binding globulin and aging. *Hormone and metabolic research*. 41. 173-182 (2009)
 19. Phillips GB: Relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, and sex hormones in men and women. *European journal of endocrinology*. 134. 201-206 (1996)
 20. Jaursch-Hancke C: Androgenmangel bei Frauen: Wann klinisch relevant? *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 4. 12-16 (2011)
 21. Leidenberger FA: *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. pp. 56-58. Springer Medizin Verlag. Heidelberg 1992.
 22. Burger HG: Androgen production in women. *Fertility and sterility*. 77 Suppl 4. 3-5 (2002)
 23. Quinn M, Shinkai K, Pasch L, Kuzmich L, Cedars M, Huddleston H: Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertility and sterility*. 101. 1129-1134 (2014)
 24. Bui HN, Sluss PM, Blincko S, Knol DL, Blankenstein MA, Heijboer AC: Dynamics of serum testosterone during the menstrual cycle evaluated by daily measurements with an ID-LC-MS/MS method and a 2nd generation automated immunoassay. *Steroids*. 78. 96-101 (2013)
 25. Lebbe M, Woodruff TK: Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Molecular human reproduction*. 19. 828-837 (2013)
 26. Maybin JA, Critchley, Hilary O D: Steroid regulation of menstrual bleeding and endometrial repair. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 13. 253-263 (2012)
 27. Rothman MS, Carlson NE, Xu M et al.: Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids*. 76. 177-182 (2011)
 28. <http://www.euro.who.int/de/health-topics/Life-stages/sexual-and-reproductive-health/news/news/2011/06/sexual-health-throughout-life/definition>
[Stand: 24.12.2014, 08:17]

29. Abraham GE, Odell WD, Swerdloff R, Hopper K: Simultaneous Radioimmunoassay of Plasma FSH, LH, Progesterone, 17-Hydroxyprogesterone, and Estradiol-17 β During the Menstrual Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 34. 312-318 (1972)
30. Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J: Statistik: Eine verständliche Einführung. pp. 66. VS Verlag für Sozialwissenschaften. Wiesbaden 2010.
31. Universitäten Deutschland:
- http://www.uk-essen.de/zentrallabor/neu/zenlabhp/media/files/Refwert_2_2.pdf;
- <http://www.kgu.de/fachkliniken/zentrum-der-inneren-medizin/zentrallabor/referenzbereiche/hormone.html>;
- http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_kch/PDF/Endolmmuno.pdf;
- <http://www.clinchem.med.uni-goettingen.de/downloads/Hinweisheft.pdf>;
- <http://www.medizin.uni-greifswald.de/klinchem/aktuell/leistungsspektrum/Laborkatalog/Laborkatalog.html>
- http://www.uke.de/institute/klinische-chemie/index_9325.php?id=-1_-1_-1&as_link=http%3A//www.uke.de/institute/klinische-chemie/index_5557.php&id_link=-1_-1_-1&as_breadcrumb=%3Ca%20href%3D%22/index.php%22%3E%20Home%3C/a%3E%20%3E%20%3Ca%20href%3D%22/zentren/index.php%22%3EZentren%3C/a%3E%20%3E%20%3Ca%20href%3D%22/zentren/diagnostik/index.php%22%3EZentrum%20f%FCr%20Diagnostik%3C/a%3E%20%3E%20%3Ca%20href%3D%22/institute/klinische-chemie/index.php%22%3EInstitut%20f%FCr%20Klinische%20Chemie%20/%20Zentrallaboratorien%3C/a%3E%20%3E%20%20%20 Laborf%26uuml%3Bhrer;
- <http://klinische-chemie.uk-koeln.de/diagnostik/formulare/referenzbereiche.pdf>;
- <http://ilm.uniklinikum-leipzig.de/ilm.site.postext.untersuchungsspektrum.html?PHPSESSID=bapec19tjsklnakuu8pihp0p05>;
- <http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/institute/ikc/?diag>;
- <http://www.unimedizin-mainz.de/index.php?id=16083>;
- <http://www.ilab.med.uni-rostock.de/index.php?id=90>;
- <http://zentrallaborweb.med-rz.uniklinik-saarland.de/labor/Verfahrensliste.pdf>;
- [Stand: 24.12.2013, 17:17Uhr].
32. Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, Owen L, Adaway J, Keevil BG, Brabant G: Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 97. 408-415 (2012)
33. Elmlinger MW, Kühnel W, Wormstall H, Döller PC: Reference intervals for testosterone, androstenedione and SHBG levels in healthy females and males from birth until old age. *Clinical Laboratory*. 51. 625-632 (2005)
34. Kratzsch J, Keller E, Hoepffner W, Müller G, Reich A, Meyer K, Kiess W: The DSL analog free testosterone assay: serum levels are not related to sex

- hormone-binding globulin in normative data throughout childhood and adolescence. *Clinical Laboratory*. 47. 73-77 (2001)
35. Rittner HL, Lee PD, Blum WF, Doerr HG, Steiss J, Kreuder J, Rascher W, Kiess W: Development patterns of serum 3 alpha-androstanediol glucuronide. *Journal of Endocrinological Investigation*. 20. 138-143 (1997)
 36. Kaiser UB: Molecular mechanisms of the regulation of gonadotropin gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Molecules and cells*. 31. 647-656 (1998)
 37. Thompson IR, Kaiser UB: GnRH pulse frequency-dependent differential regulation of LH and FSH gene expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 13 (2013)
 38. Kaiser UB, Jakubowiak A, Steinberger A, Chin WW: Differential effects of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency on gonadotropin subunit and GnRH receptor messenger ribonucleic acid levels in vitro. *Endocrinology*. 138. 1224-1231 (1997)
 39. Pincus SM, Mulligan T, Iranmanesh A, Gheorghiu S, Godschalk M, Veldhuis JD.: Older males secrete luteinizing hormone and testosterone more irregularly, and jointly more asynchronously, than younger males. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America*. 93. 14100-14105 (1996)
 40. Gooren LJ: The age related decline of androgen levels in men: clinically significant? *British journal of urology*. 78. 763-768 (1996)
 41. Gurpide E, Holinka C: Pregnancy-related changes in the metabolism of hormones. In: Tulchinsky D; Ryan KJ: *Maternal-Fetal Endocrinology*. p. 45. W.B. Saunders. Philadelphia 1980.
 42. Mikhaïlichenko VV, Fesenko VN, Khmel'nitskiĭ NV, Ozhiganova IN, Novikov AI, Korolev VV, Vasil'ev VS: Morphological and functional changes of organs of female and male reproductive systems at change of sex. *Urologiia*. 3. 18-23 (2013)
 43. Rossmannith WG, Steffens D, Schramm G: A comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity. *Contraception*. 56. 23-30 (1997)
 44. Wiegratz I, Jung-Hoffmann C, Kuhl H: Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodene or norgestimate upon androgen parameters and serum binding proteins. *Contraception*. 51. 341-346 (1995)
 45. Coenen CM, Thomas CM, Borm GF, Hollanders JM, Rolland R: Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception*. 53. 171-176 (1996)
 46. Bolour S, Braunstein G: Testosterone therapy in women: a review. *International journal of impotence research*. 17. 399-408 (2005)
 47. Moutos D, Smith S, Zacur H: The effect of monophasic combinations of ethinyl estradiol and norethindrone on gonadotropins, androgens and sex hormone binding globulin: a randomized trial. *Contraception*. 52. 105-109 (1995)

48. Derksen L, Tournaye H, Stoop D et al.: Impact of clomiphene citrate during ovarian stimulation on the luteal phase after GnRH agonist trigger. *Reproductive biomedicine online*. 1. 10.1016/j.rbmo.2013.10.019 (2013)
49. Aziz Siddiqui S, Soomro N, Ganatra A: Classic congenital adrenal hyperplasia: A delayed presentation. *Pakistan journal of medical sciences*. 29. 220-223 (2013)
50. Alves M, Bastos M, Almeida Santos T, Carrilho F: Gonadal function in turner syndrome. *Acta médica portuguesa*. 26. 655-663 (2013)
51. Bhasin S: Female androgen deficiency syndrome--an unproven hypothesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 90. 4970-4972 (2005)
52. Braunstein GD: Androgen insufficiency in women. *Official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 16 Suppl A. 109-117 (2006)
53. Schneider, H P G: Androgens and antiandrogens. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 997. 292-306 (2003)
54. Apter D, Vihko R: Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 71. 970-974 (1990)
55. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR: Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 90. 3847-3853 (2005)
56. Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Labrie C, Simard J, Breton R, Bélanger A: The key role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid biology. *Steroids*. 62. 148-158 (1997)
57. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ et al.: Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 57. 320-326 (1983)
58. Yazigi RA, Quintero CH, Salameh WA: Prolactin disorders. *Fertility and sterility*. 67. 215-225 (1997)
59. Davey DA: Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy. *Womens Health (London England)*. 8. 437-446 (2012)
60. Maruoka R, Tanabe A, Watanabe A et al.: Ovarian estradiol production and lipid metabolism in postmenopausal women. *Menopause (New York)* (2014)
61. Spencer JB, Klein M, Kumar A, Azziz R: The age-associated decline of androgens in reproductive age and menopausal Black and White women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 92. 4730-4733 (2007)
62. Arzideh F, Gurr E, Haeckel R, Hinsch W, Schumann G, Wosniok W: Richtwerte bei quantitativen Untersuchungen im Medizinischen Laboratorium. Definition, Klassifikation und Grenzen der Anwendung. *Empfehlung zur Klassifizierung und*

Definitionen von Richtwerten quantitativer Messgrößen. Journal of Laboratory Medicine. 33. 228-232 (2009)

63. Vogel KC: Der Expectation-Maximization(EM)-Algorithmus: Einführung und Anwendung auf ein diagnostisches Verfahren zur Fertilitätsbestimmung. Diplomarbeit Universität Magdeburg. Fakultät zur Mathematik. Institut für mathematische Stochastik (2012)

Anhang

Mediane und Perzentile der Hormone in Abhängigkeit vom Alter

| Alter | Testo | | | SHBG | | | FAI | | | And | | | DHEAS | | | AndGI | | | 17OHPg | | |
|-------|-------|------|------|------|------|-------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|------|-------|--------|------|-------|
| | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% |
| 20 | 0,668 | 1,44 | 3,14 | 12,8 | 38,8 | 80,9 | 0,935 | 3,85 | 14,76 | 6,43 | 12,48 | 21,8 | 2,41 | 6,19 | 11,73 | 2,77 | 7,62 | 16,18 | 2,15 | 6,22 | 17,23 |
| 21 | 0,601 | 1,39 | 2,83 | 13,6 | 38,8 | 88,3 | 0,831 | 3,50 | 14,52 | 6,16 | 11,71 | 20,9 | 2,53 | 6,19 | 11,87 | 2,44 | 7,39 | 16,35 | 1,72 | 5,62 | 16,21 |
| 22 | 0,549 | 1,34 | 2,64 | 14,4 | 39,2 | 93,0 | 0,776 | 3,24 | 13,70 | 5,95 | 11,14 | 20,2 | 2,58 | 6,08 | 11,78 | 2,24 | 7,12 | 16,17 | 1,53 | 5,27 | 15,62 |
| 23 | 0,509 | 1,29 | 2,53 | 15,0 | 39,8 | 95,4 | 0,752 | 3,04 | 12,58 | 5,78 | 10,71 | 19,6 | 2,55 | 5,89 | 11,52 | 2,13 | 6,84 | 15,77 | 1,46 | 5,09 | 15,35 |
| 24 | 0,476 | 1,24 | 2,46 | 15,5 | 40,7 | 96,0 | 0,743 | 2,88 | 11,41 | 5,63 | 10,39 | 19,1 | 2,48 | 5,66 | 11,16 | 2,07 | 6,57 | 15,27 | 1,46 | 5,03 | 15,30 |
| 25 | 0,451 | 1,20 | 2,43 | 15,9 | 41,6 | 95,7 | 0,740 | 2,76 | 10,37 | 5,49 | 10,13 | 18,7 | 2,39 | 5,42 | 10,78 | 2,04 | 6,32 | 14,77 | 1,51 | 5,03 | 15,39 |
| 26 | 0,430 | 1,16 | 2,40 | 16,3 | 42,6 | 95,2 | 0,730 | 2,65 | 9,59 | 5,34 | 9,91 | 18,3 | 2,29 | 5,21 | 10,43 | 2,02 | 6,11 | 14,39 | 1,55 | 5,07 | 15,54 |
| 27 | 0,414 | 1,12 | 2,37 | 16,6 | 43,4 | 95,3 | 0,706 | 2,54 | 9,14 | 5,17 | 9,71 | 18,0 | 2,21 | 5,04 | 10,17 | 1,98 | 5,94 | 14,18 | 1,58 | 5,11 | 15,69 |
| 28 | 0,400 | 1,09 | 2,33 | 16,8 | 44,0 | 96,0 | 0,669 | 2,45 | 8,95 | 4,98 | 9,52 | 17,6 | 2,13 | 4,91 | 10,00 | 1,93 | 5,82 | 14,15 | 1,56 | 5,13 | 15,79 |
| 29 | 0,390 | 1,06 | 2,29 | 16,9 | 44,5 | 97,2 | 0,628 | 2,36 | 8,95 | 4,79 | 9,34 | 17,3 | 2,07 | 4,82 | 9,89 | 1,88 | 5,73 | 14,20 | 1,53 | 5,14 | 15,83 |
| 30 | 0,381 | 1,03 | 2,25 | 17,0 | 44,9 | 98,6 | 0,588 | 2,28 | 9,06 | 4,62 | 9,18 | 17,1 | 2,03 | 4,76 | 9,82 | 1,83 | 5,67 | 14,29 | 1,48 | 5,14 | 15,79 |
| 31 | 0,375 | 1,01 | 2,21 | 17,1 | 45,2 | 100,0 | 0,555 | 2,22 | 9,20 | 4,47 | 9,03 | 16,8 | 1,99 | 4,70 | 9,77 | 1,78 | 5,63 | 14,35 | 1,44 | 5,12 | 15,66 |
| 32 | 0,369 | 0,99 | 2,18 | 17,1 | 45,4 | 101,1 | 0,532 | 2,17 | 9,30 | 4,35 | 8,89 | 16,5 | 1,96 | 4,65 | 9,73 | 1,76 | 5,60 | 14,32 | 1,40 | 5,10 | 15,41 |
| 33 | 0,365 | 0,97 | 2,16 | 17,1 | 45,5 | 101,8 | 0,522 | 2,14 | 9,28 | 4,27 | 8,78 | 16,3 | 1,93 | 4,61 | 9,68 | 1,75 | 5,58 | 14,12 | 1,39 | 5,07 | 15,04 |
| 34 | 0,362 | 0,96 | 2,16 | 17,1 | 45,5 | 101,9 | 0,525 | 2,12 | 9,12 | 4,23 | 8,67 | 16,1 | 1,91 | 4,55 | 9,61 | 1,76 | 5,55 | 13,79 | 1,39 | 5,02 | 14,58 |
| 35 | 0,360 | 0,96 | 2,16 | 17,1 | 45,5 | 101,8 | 0,535 | 2,11 | 8,89 | 4,20 | 8,57 | 15,9 | 1,89 | 4,49 | 9,52 | 1,78 | 5,52 | 13,39 | 1,39 | 4,96 | 14,08 |
| 36 | 0,357 | 0,95 | 2,16 | 17,1 | 45,5 | 101,4 | 0,547 | 2,11 | 8,63 | 4,19 | 8,45 | 15,6 | 1,87 | 4,42 | 9,39 | 1,81 | 5,49 | 13,01 | 1,39 | 4,87 | 13,61 |
| 37 | 0,354 | 0,95 | 2,15 | 17,1 | 45,5 | 101,2 | 0,555 | 2,10 | 8,38 | 4,16 | 8,30 | 15,3 | 1,84 | 4,34 | 9,23 | 1,84 | 5,44 | 12,71 | 1,37 | 4,76 | 13,19 |
| 38 | 0,351 | 0,94 | 2,13 | 17,1 | 45,5 | 101,2 | 0,553 | 2,09 | 8,19 | 4,10 | 8,12 | 14,9 | 1,81 | 4,25 | 9,04 | 1,86 | 5,37 | 12,55 | 1,32 | 4,62 | 12,88 |
| 39 | 0,346 | 0,94 | 2,09 | 17,1 | 45,6 | 101,7 | 0,537 | 2,08 | 8,09 | 4,00 | 7,90 | 14,5 | 1,77 | 4,15 | 8,81 | 1,87 | 5,28 | 12,60 | 1,22 | 4,44 | 12,72 |
| 40 | 0,341 | 0,94 | 2,03 | 17,2 | 45,8 | 102,7 | 0,507 | 2,05 | 8,07 | 3,87 | 7,64 | 13,9 | 1,71 | 4,05 | 8,56 | 1,87 | 5,18 | 12,86 | 1,11 | 4,25 | 12,68 |
| 41 | 0,334 | 0,92 | 1,96 | 17,3 | 46,0 | 104,1 | 0,475 | 2,01 | 8,06 | 3,73 | 7,40 | 13,4 | 1,66 | 3,96 | 8,34 | 1,84 | 5,07 | 13,17 | 1,02 | 4,10 | 12,67 |
| 42 | 0,327 | 0,90 | 1,87 | 17,3 | 46,3 | 105,7 | 0,453 | 1,96 | 7,97 | 3,62 | 7,20 | 13,0 | 1,61 | 3,88 | 8,22 | 1,80 | 4,97 | 13,37 | 1,00 | 4,04 | 12,56 |
| 43 | 0,319 | 0,87 | 1,77 | 17,2 | 46,7 | 107,2 | 0,449 | 1,91 | 7,69 | 3,55 | 7,09 | 12,7 | 1,57 | 3,83 | 8,24 | 1,73 | 4,89 | 13,28 | 1,08 | 4,13 | 12,24 |
| 44 | 0,310 | 0,82 | 1,66 | 17,1 | 47,1 | 108,5 | 0,473 | 1,86 | 7,18 | 3,56 | 7,11 | 12,6 | 1,54 | 3,82 | 8,46 | 1,65 | 4,84 | 12,73 | 1,34 | 4,43 | 11,63 |
| 45 | 0,301 | 0,76 | 1,55 | 16,8 | 47,5 | 109,3 | 0,543 | 1,80 | 6,40 | 3,67 | 7,30 | 12,7 | 1,53 | 3,86 | 8,97 | 1,56 | 4,83 | 11,63 | 2,03 | 5,06 | 10,66 |

Mediane und Perzentile der Hormone in Abhängigkeit vom Zyklustag

| Alter | ZT | Testo | | | SHBG | | | FAI | | | And | | | DHEAS | | | AndGI | | | 17OHPg | | | |
|-------|----|-------|-------|------|------|------|------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|------|------|-------|------|------|--------|------|------|-------|
| | | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | |
| | | 1 | 0,347 | 1,05 | 2,16 | 18,7 | 43,1 | 109,9 | 0,509 | 2,33 | 9,20 | 5,44 | 9,72 | 17,3 | 2,27 | 5,45 | 9,63 | 2,31 | 6,46 | 14,8 | 1,13 | 2,77 | 7,15 |
| | | 2 | 0,379 | 1,12 | 2,28 | 17,4 | 41,8 | 106,5 | 0,562 | 2,54 | 10,20 | 5,53 | 9,96 | 17,8 | 2,29 | 5,53 | 10,06 | 2,23 | 6,46 | 15,0 | 1,07 | 2,62 | 7,43 |
| | | 3 | 0,410 | 1,18 | 2,38 | 16,4 | 40,8 | 103,6 | 0,613 | 2,74 | 11,12 | 5,61 | 10,18 | 18,2 | 2,31 | 5,60 | 10,45 | 2,17 | 6,46 | 15,1 | 1,03 | 2,54 | 7,73 |
| | | 4 | 0,440 | 1,24 | 2,47 | 15,6 | 39,9 | 101,2 | 0,661 | 2,92 | 11,96 | 5,68 | 10,38 | 18,6 | 2,33 | 5,66 | 10,78 | 2,12 | 6,48 | 15,3 | 1,01 | 2,51 | 8,08 |
| | | 5 | 0,466 | 1,29 | 2,54 | 15,0 | 39,2 | 99,1 | 0,703 | 3,08 | 12,68 | 5,73 | 10,56 | 19,0 | 2,35 | 5,72 | 11,07 | 2,09 | 6,50 | 15,4 | 1,00 | 2,54 | 8,45 |
| | | 6 | 0,491 | 1,33 | 2,60 | 14,6 | 38,7 | 97,5 | 0,741 | 3,21 | 13,29 | 5,78 | 10,71 | 19,3 | 2,37 | 5,78 | 11,31 | 2,05 | 6,53 | 15,6 | 1,01 | 2,62 | 8,85 |
| | | 7 | 0,512 | 1,36 | 2,65 | 14,3 | 38,3 | 96,1 | 0,773 | 3,32 | 13,78 | 5,82 | 10,84 | 19,6 | 2,39 | 5,82 | 11,51 | 2,03 | 6,57 | 15,7 | 1,04 | 2,75 | 9,29 |
| | | 8 | 0,530 | 1,39 | 2,68 | 14,1 | 38,0 | 95,0 | 0,800 | 3,40 | 14,14 | 5,84 | 10,94 | 19,8 | 2,41 | 5,87 | 11,66 | 2,02 | 6,61 | 15,8 | 1,07 | 2,92 | 9,76 |
| | | 9 | 0,546 | 1,40 | 2,71 | 14,1 | 37,8 | 94,2 | 0,821 | 3,46 | 14,37 | 5,87 | 11,03 | 20,0 | 2,43 | 5,91 | 11,77 | 2,01 | 6,67 | 15,9 | 1,11 | 3,14 | 10,25 |
| | | 10 | 0,558 | 1,42 | 2,72 | 14,1 | 37,8 | 93,5 | 0,836 | 3,49 | 14,50 | 5,88 | 11,10 | 20,1 | 2,45 | 5,94 | 11,85 | 2,00 | 6,72 | 16,0 | 1,17 | 3,42 | 10,77 |
| | | 11 | 0,567 | 1,42 | 2,71 | 14,2 | 37,8 | 93,1 | 0,846 | 3,50 | 14,53 | 5,89 | 11,15 | 20,2 | 2,47 | 5,98 | 11,90 | 2,00 | 6,78 | 16,1 | 1,24 | 3,74 | 11,31 |
| | | 12 | 0,574 | 1,42 | 2,71 | 14,3 | 37,8 | 92,8 | 0,851 | 3,50 | 14,48 | 5,90 | 11,19 | 20,3 | 2,48 | 6,00 | 11,92 | 2,01 | 6,84 | 16,1 | 1,32 | 4,12 | 11,87 |
| | | 13 | 0,578 | 1,42 | 2,69 | 14,5 | 38,0 | 92,6 | 0,853 | 3,47 | 14,36 | 5,90 | 11,20 | 20,4 | 2,50 | 6,03 | 11,92 | 2,01 | 6,91 | 16,1 | 1,40 | 4,54 | 12,44 |
| | | 14 | 0,581 | 1,41 | 2,67 | 14,8 | 38,1 | 92,5 | 0,851 | 3,44 | 14,19 | 5,90 | 11,21 | 20,4 | 2,51 | 6,05 | 11,91 | 2,03 | 6,97 | 16,2 | 1,50 | 5,02 | 13,01 |
| | | 15 | 0,581 | 1,39 | 2,64 | 15,0 | 38,3 | 92,5 | 0,847 | 3,39 | 13,98 | 5,90 | 11,21 | 20,5 | 2,53 | 6,07 | 11,89 | 2,04 | 7,04 | 16,2 | 1,60 | 5,54 | 13,59 |
| | | 16 | 0,580 | 1,38 | 2,61 | 15,3 | 38,5 | 92,5 | 0,841 | 3,34 | 13,76 | 5,90 | 11,19 | 20,5 | 2,54 | 6,09 | 11,86 | 2,05 | 7,10 | 16,1 | 1,71 | 6,09 | 14,15 |
| | | 17 | 0,578 | 1,36 | 2,58 | 15,5 | 38,8 | 92,6 | 0,834 | 3,28 | 13,54 | 5,91 | 11,17 | 20,5 | 2,56 | 6,10 | 11,83 | 2,07 | 7,16 | 16,1 | 1,82 | 6,66 | 14,70 |
| | | 18 | 0,576 | 1,34 | 2,55 | 15,8 | 39,0 | 92,6 | 0,826 | 3,22 | 13,33 | 5,92 | 11,14 | 20,5 | 2,57 | 6,12 | 11,81 | 2,09 | 7,22 | 16,0 | 1,94 | 7,23 | 15,22 |
| | | 19 | 0,573 | 1,32 | 2,52 | 16,0 | 39,2 | 92,7 | 0,819 | 3,16 | 13,14 | 5,93 | 11,11 | 20,5 | 2,59 | 6,13 | 11,80 | 2,11 | 7,27 | 16,0 | 2,05 | 7,77 | 15,70 |
| | | 20 | 0,570 | 1,30 | 2,50 | 16,1 | 39,4 | 92,7 | 0,814 | 3,11 | 13,00 | 5,95 | 11,07 | 20,5 | 2,60 | 6,15 | 11,81 | 2,12 | 7,32 | 15,8 | 2,15 | 8,24 | 16,13 |
| | | 21 | 0,567 | 1,28 | 2,48 | 16,2 | 39,6 | 92,6 | 0,809 | 3,06 | 12,91 | 5,97 | 11,04 | 20,5 | 2,61 | 6,16 | 11,84 | 2,14 | 7,36 | 15,7 | 2,23 | 8,61 | 16,49 |
| | | 22 | 0,565 | 1,27 | 2,46 | 16,2 | 39,7 | 92,4 | 0,808 | 3,02 | 12,89 | 6,01 | 11,00 | 20,5 | 2,63 | 6,17 | 11,90 | 2,15 | 7,40 | 15,5 | 2,30 | 8,85 | 16,79 |
| | | 23 | 0,565 | 1,25 | 2,45 | 16,1 | 39,7 | 92,1 | 0,809 | 2,99 | 12,94 | 6,05 | 10,97 | 20,5 | 2,64 | 6,19 | 11,99 | 2,16 | 7,42 | 15,4 | 2,35 | 8,93 | 16,99 |
| | | 24 | 0,565 | 1,24 | 2,45 | 15,9 | 39,7 | 91,7 | 0,814 | 2,98 | 13,09 | 6,10 | 10,94 | 20,6 | 2,65 | 6,20 | 12,12 | 2,17 | 7,43 | 15,1 | 2,37 | 8,82 | 17,10 |
| | | 25 | 0,568 | 1,23 | 2,45 | 15,5 | 39,6 | 91,1 | 0,824 | 2,97 | 13,35 | 6,17 | 10,92 | 20,7 | 2,66 | 6,22 | 12,30 | 2,18 | 7,44 | 14,9 | 2,35 | 8,51 | 17,11 |
| | | 26 | 0,573 | 1,23 | 2,47 | 15,0 | 39,4 | 90,3 | 0,839 | 2,98 | 13,74 | 6,25 | 10,90 | 20,8 | 2,68 | 6,24 | 12,53 | 2,17 | 7,43 | 14,6 | 2,30 | 8,00 | 17,00 |
| | | 27 | 0,580 | 1,23 | 2,49 | 14,4 | 39,0 | 89,3 | 0,860 | 3,02 | 14,29 | 6,35 | 10,89 | 20,9 | 2,69 | 6,26 | 12,83 | 2,17 | 7,40 | 14,4 | 2,21 | 7,32 | 16,78 |
| | | 28 | 0,590 | 1,24 | 2,54 | 13,7 | 38,6 | 88,0 | 0,890 | 3,07 | 15,04 | 6,47 | 10,90 | 21,1 | 2,70 | 6,29 | 13,19 | 2,16 | 7,36 | 14,0 | 2,08 | 6,50 | 16,44 |

20 bis 24 Jahre

| Alter | ZT | Testo | | | SHBG | | | FAI | | | And | | | DHEAS | | | AndGI | | | 17OHPg | | |
|-----------------|----|-------|-------|------|------|------|-------|-------|------|-------|------|------|------|-------|------|-------|-------|------|------|--------|------|-------|
| | | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% |
| 25 bis 29 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 0,297 | 0,869 | 1,92 | 19,1 | 44,3 | 98,5 | 0,490 | 1,95 | 6,47 | 5,02 | 8,68 | 16,9 | 2,03 | 4,92 | 8,99 | 2,04 | 5,52 | 13,5 | 1,26 | 2,73 | 5,53 |
| | 2 | 0,322 | 0,927 | 2,03 | 17,9 | 43,2 | 96,3 | 0,538 | 2,12 | 7,15 | 5,07 | 8,89 | 17,3 | 2,05 | 4,95 | 9,34 | 1,98 | 5,50 | 13,6 | 1,20 | 2,58 | 5,83 |
| | 3 | 0,346 | 0,980 | 2,12 | 16,9 | 42,4 | 94,5 | 0,582 | 2,27 | 7,79 | 5,12 | 9,08 | 17,6 | 2,06 | 4,99 | 9,65 | 1,94 | 5,50 | 13,8 | 1,16 | 2,49 | 6,17 |
| | 4 | 0,368 | 1,028 | 2,21 | 16,2 | 41,7 | 93,0 | 0,623 | 2,41 | 8,35 | 5,15 | 9,25 | 17,9 | 2,08 | 5,01 | 9,91 | 1,90 | 5,50 | 13,9 | 1,15 | 2,47 | 6,55 |
| | 5 | 0,388 | 1,070 | 2,28 | 15,6 | 41,3 | 92,0 | 0,659 | 2,53 | 8,85 | 5,17 | 9,39 | 18,1 | 2,09 | 5,03 | 10,12 | 1,87 | 5,50 | 14,1 | 1,15 | 2,49 | 6,96 |
| | 6 | 0,405 | 1,106 | 2,35 | 15,3 | 40,9 | 91,2 | 0,690 | 2,63 | 9,25 | 5,19 | 9,52 | 18,3 | 2,10 | 5,05 | 10,29 | 1,85 | 5,52 | 14,2 | 1,17 | 2,56 | 7,41 |
| | 7 | 0,419 | 1,136 | 2,40 | 15,0 | 40,8 | 90,7 | 0,715 | 2,70 | 9,57 | 5,19 | 9,63 | 18,4 | 2,12 | 5,06 | 10,42 | 1,83 | 5,54 | 14,3 | 1,20 | 2,68 | 7,89 |
| | 8 | 0,431 | 1,159 | 2,43 | 14,9 | 40,7 | 90,4 | 0,734 | 2,76 | 9,80 | 5,19 | 9,72 | 18,5 | 2,13 | 5,07 | 10,50 | 1,82 | 5,57 | 14,4 | 1,25 | 2,85 | 8,42 |
| | 9 | 0,441 | 1,176 | 2,46 | 14,9 | 40,7 | 90,4 | 0,748 | 2,79 | 9,95 | 5,18 | 9,78 | 18,6 | 2,14 | 5,07 | 10,55 | 1,82 | 5,60 | 14,5 | 1,31 | 3,06 | 8,99 |
| | 10 | 0,448 | 1,188 | 2,48 | 15,0 | 40,9 | 90,6 | 0,757 | 2,81 | 10,01 | 5,17 | 9,84 | 18,6 | 2,15 | 5,07 | 10,57 | 1,82 | 5,63 | 14,6 | 1,39 | 3,32 | 9,59 |
| | 11 | 0,452 | 1,194 | 2,48 | 15,2 | 41,1 | 90,9 | 0,761 | 2,81 | 10,01 | 5,15 | 9,87 | 18,6 | 2,16 | 5,06 | 10,56 | 1,83 | 5,67 | 14,7 | 1,48 | 3,63 | 10,23 |
| | 12 | 0,454 | 1,195 | 2,48 | 15,4 | 41,4 | 91,4 | 0,761 | 2,79 | 9,96 | 5,12 | 9,89 | 18,6 | 2,17 | 5,06 | 10,53 | 1,84 | 5,71 | 14,8 | 1,58 | 3,98 | 10,91 |
| | 13 | 0,454 | 1,192 | 2,48 | 15,7 | 41,8 | 92,0 | 0,757 | 2,76 | 9,85 | 5,10 | 9,90 | 18,5 | 2,18 | 5,05 | 10,47 | 1,85 | 5,75 | 14,8 | 1,70 | 4,39 | 11,61 |
| | 14 | 0,453 | 1,185 | 2,46 | 16,0 | 42,2 | 92,7 | 0,750 | 2,72 | 9,72 | 5,07 | 9,90 | 18,5 | 2,19 | 5,03 | 10,41 | 1,87 | 5,79 | 14,8 | 1,83 | 4,85 | 12,34 |
| | 15 | 0,450 | 1,176 | 2,45 | 16,4 | 42,7 | 93,4 | 0,741 | 2,67 | 9,56 | 5,05 | 9,89 | 18,4 | 2,20 | 5,02 | 10,34 | 1,89 | 5,83 | 14,9 | 1,96 | 5,34 | 13,09 |
| | 16 | 0,446 | 1,164 | 2,43 | 16,7 | 43,2 | 94,3 | 0,731 | 2,62 | 9,39 | 5,02 | 9,87 | 18,3 | 2,21 | 5,00 | 10,26 | 1,91 | 5,87 | 14,8 | 2,11 | 5,86 | 13,86 |
| | 17 | 0,442 | 1,150 | 2,41 | 17,1 | 43,7 | 95,2 | 0,720 | 2,56 | 9,22 | 5,00 | 9,84 | 18,2 | 2,21 | 4,98 | 10,19 | 1,93 | 5,91 | 14,8 | 2,27 | 6,40 | 14,62 |
| | 18 | 0,437 | 1,136 | 2,39 | 17,4 | 44,2 | 96,0 | 0,709 | 2,51 | 9,06 | 4,98 | 9,80 | 18,1 | 2,22 | 4,96 | 10,12 | 1,96 | 5,94 | 14,8 | 2,42 | 6,93 | 15,38 |
| | 19 | 0,431 | 1,121 | 2,37 | 17,7 | 44,7 | 96,9 | 0,698 | 2,45 | 8,91 | 4,96 | 9,77 | 17,9 | 2,23 | 4,94 | 10,06 | 1,98 | 5,98 | 14,7 | 2,58 | 7,43 | 16,11 |
| | 20 | 0,426 | 1,107 | 2,35 | 18,0 | 45,2 | 97,7 | 0,689 | 2,40 | 8,80 | 4,95 | 9,73 | 17,8 | 2,23 | 4,92 | 10,02 | 2,00 | 6,00 | 14,6 | 2,72 | 7,87 | 16,81 |
| | 21 | 0,421 | 1,093 | 2,34 | 18,1 | 45,7 | 98,5 | 0,680 | 2,36 | 8,72 | 4,94 | 9,69 | 17,7 | 2,24 | 4,90 | 9,99 | 2,02 | 6,02 | 14,5 | 2,85 | 8,21 | 17,47 |
| | 22 | 0,417 | 1,081 | 2,33 | 18,2 | 46,0 | 99,1 | 0,674 | 2,32 | 8,69 | 4,94 | 9,65 | 17,6 | 2,25 | 4,88 | 9,99 | 2,04 | 6,04 | 14,4 | 2,96 | 8,43 | 18,06 |
| | 23 | 0,414 | 1,070 | 2,33 | 18,2 | 46,4 | 99,7 | 0,671 | 2,28 | 8,71 | 4,95 | 9,61 | 17,6 | 2,25 | 4,86 | 10,02 | 2,06 | 6,04 | 14,2 | 3,04 | 8,49 | 18,57 |
| | 24 | 0,411 | 1,062 | 2,33 | 18,0 | 46,6 | 100,0 | 0,671 | 2,26 | 8,79 | 4,97 | 9,58 | 17,5 | 2,26 | 4,85 | 10,08 | 2,07 | 6,04 | 14,0 | 3,08 | 8,37 | 18,99 |
| | 25 | 0,410 | 1,057 | 2,34 | 17,7 | 46,7 | 100,2 | 0,674 | 2,25 | 8,94 | 5,00 | 9,55 | 17,5 | 2,26 | 4,83 | 10,17 | 2,09 | 6,03 | 13,8 | 3,08 | 8,06 | 19,29 |
| | 26 | 0,411 | 1,055 | 2,37 | 17,2 | 46,7 | 100,2 | 0,682 | 2,25 | 9,19 | 5,04 | 9,53 | 17,4 | 2,27 | 4,81 | 10,31 | 2,09 | 6,01 | 13,6 | 3,03 | 7,57 | 19,48 |
| | 27 | 0,413 | 1,057 | 2,40 | 16,6 | 46,6 | 99,9 | 0,694 | 2,26 | 9,54 | 5,09 | 9,51 | 17,5 | 2,27 | 4,80 | 10,50 | 2,09 | 5,98 | 13,3 | 2,93 | 6,91 | 19,53 |
| | 28 | 0,418 | 1,063 | 2,45 | 15,8 | 46,3 | 99,4 | 0,713 | 2,29 | 10,02 | 5,15 | 9,51 | 17,5 | 2,28 | 4,79 | 10,75 | 2,09 | 5,93 | 13,0 | 2,79 | 6,12 | 19,43 |

| Alter | ZT | Testo | | | SHBG | | | FAI | | | And | | | DHEAS | | | AndGI | | | 17OHPg | | |
|-----------------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|------|-------|------|------|------|------|-------|-------|------|-------|------|------|--------|-------|-----|
| | | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% |
| 30 bis 34 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 0,289 | 0,781 | 1,83 | 20,3 | 46,8 | 116,4 | 0,430 | 1,56 | 8,05 | 4,21 | 7,91 | 14,5 | 1,91 | 4,31 | 8,64 | 1,78 | 5,47 | 13,8 | 1,22 | 2,71 | 5,44 | |
| 2 | 0,312 | 0,833 | 1,93 | 18,9 | 45,6 | 112,9 | 0,467 | 1,71 | 8,76 | 4,26 | 8,11 | 14,9 | 1,92 | 4,37 | 8,97 | 1,73 | 5,44 | 14,0 | 1,15 | 2,56 | 5,74 | |
| 3 | 0,332 | 0,881 | 2,02 | 17,8 | 44,7 | 109,9 | 0,502 | 1,84 | 9,38 | 4,30 | 8,28 | 15,2 | 1,92 | 4,41 | 9,25 | 1,69 | 5,42 | 14,1 | 1,11 | 2,47 | 6,08 | |
| 4 | 0,350 | 0,924 | 2,10 | 17,1 | 44,0 | 107,4 | 0,532 | 1,97 | 9,91 | 4,34 | 8,44 | 15,5 | 1,93 | 4,46 | 9,49 | 1,66 | 5,41 | 14,2 | 1,08 | 2,44 | 6,45 | |
| 5 | 0,366 | 0,962 | 2,16 | 16,5 | 43,4 | 105,3 | 0,558 | 2,08 | 10,32 | 4,36 | 8,58 | 15,8 | 1,93 | 4,50 | 9,68 | 1,64 | 5,41 | 14,3 | 1,07 | 2,46 | 6,86 | |
| 6 | 0,380 | 0,995 | 2,22 | 16,1 | 43,0 | 103,7 | 0,579 | 2,17 | 10,62 | 4,38 | 8,69 | 16,0 | 1,94 | 4,53 | 9,83 | 1,63 | 5,41 | 14,4 | 1,07 | 2,53 | 7,31 | |
| 7 | 0,390 | 1,021 | 2,26 | 15,8 | 42,8 | 102,3 | 0,595 | 2,25 | 10,81 | 4,39 | 8,79 | 16,2 | 1,94 | 4,56 | 9,94 | 1,62 | 5,42 | 14,5 | 1,09 | 2,64 | 7,79 | |
| 8 | 0,399 | 1,042 | 2,29 | 15,7 | 42,7 | 101,2 | 0,606 | 2,31 | 10,89 | 4,39 | 8,88 | 16,3 | 1,94 | 4,59 | 10,01 | 1,61 | 5,43 | 14,5 | 1,12 | 2,80 | 8,32 | |
| 9 | 0,404 | 1,058 | 2,31 | 15,7 | 42,7 | 100,4 | 0,613 | 2,36 | 10,88 | 4,39 | 8,94 | 16,5 | 1,94 | 4,61 | 10,04 | 1,61 | 5,45 | 14,6 | 1,16 | 3,00 | 8,88 | |
| 10 | 0,407 | 1,068 | 2,32 | 15,8 | 42,8 | 99,8 | 0,614 | 2,39 | 10,78 | 4,39 | 8,99 | 16,6 | 1,95 | 4,63 | 10,05 | 1,62 | 5,47 | 14,7 | 1,21 | 3,25 | 9,48 | |
| 11 | 0,408 | 1,074 | 2,33 | 15,9 | 43,0 | 99,4 | 0,612 | 2,40 | 10,61 | 4,37 | 9,03 | 16,6 | 1,95 | 4,65 | 10,02 | 1,63 | 5,50 | 14,7 | 1,28 | 3,54 | 10,12 | |
| 12 | 0,407 | 1,075 | 2,32 | 16,2 | 43,2 | 99,1 | 0,607 | 2,40 | 10,38 | 4,36 | 9,05 | 16,7 | 1,95 | 4,66 | 9,98 | 1,64 | 5,52 | 14,7 | 1,35 | 3,89 | 10,80 | |
| 13 | 0,404 | 1,072 | 2,31 | 16,4 | 43,6 | 99,0 | 0,599 | 2,39 | 10,11 | 4,35 | 9,06 | 16,7 | 1,95 | 4,67 | 9,92 | 1,66 | 5,55 | 14,7 | 1,43 | 4,28 | 11,50 | |
| 14 | 0,399 | 1,066 | 2,29 | 16,8 | 44,0 | 99,0 | 0,588 | 2,37 | 9,81 | 4,33 | 9,06 | 16,7 | 1,95 | 4,68 | 9,85 | 1,67 | 5,58 | 14,7 | 1,52 | 4,71 | 12,23 | |
| 15 | 0,394 | 1,058 | 2,27 | 17,1 | 44,4 | 99,0 | 0,577 | 2,35 | 9,49 | 4,31 | 9,05 | 16,7 | 1,95 | 4,69 | 9,77 | 1,69 | 5,61 | 14,7 | 1,62 | 5,18 | 12,98 | |
| 16 | 0,387 | 1,047 | 2,25 | 17,5 | 44,9 | 99,2 | 0,564 | 2,32 | 9,17 | 4,30 | 9,04 | 16,7 | 1,95 | 4,69 | 9,68 | 1,72 | 5,64 | 14,6 | 1,72 | 5,68 | 13,75 | |
| 17 | 0,380 | 1,035 | 2,23 | 17,8 | 45,3 | 99,3 | 0,551 | 2,28 | 8,86 | 4,28 | 9,01 | 16,6 | 1,94 | 4,70 | 9,60 | 1,74 | 5,66 | 14,6 | 1,83 | 6,19 | 14,51 | |
| 18 | 0,373 | 1,022 | 2,20 | 18,2 | 45,8 | 99,5 | 0,537 | 2,25 | 8,57 | 4,27 | 8,98 | 16,6 | 1,94 | 4,70 | 9,52 | 1,76 | 5,68 | 14,5 | 1,93 | 6,70 | 15,27 | |
| 19 | 0,366 | 1,009 | 2,18 | 18,5 | 46,3 | 99,6 | 0,525 | 2,21 | 8,30 | 4,26 | 8,95 | 16,6 | 1,94 | 4,70 | 9,46 | 1,79 | 5,70 | 14,4 | 2,03 | 7,17 | 16,01 | |
| 20 | 0,359 | 0,996 | 2,16 | 18,7 | 46,7 | 99,6 | 0,513 | 2,18 | 8,06 | 4,26 | 8,92 | 16,5 | 1,94 | 4,71 | 9,41 | 1,81 | 5,71 | 14,3 | 2,11 | 7,58 | 16,71 | |
| 21 | 0,352 | 0,984 | 2,15 | 18,9 | 47,1 | 99,6 | 0,503 | 2,15 | 7,86 | 4,26 | 8,88 | 16,5 | 1,93 | 4,71 | 9,37 | 1,84 | 5,72 | 14,1 | 2,19 | 7,90 | 17,37 | |
| 22 | 0,345 | 0,973 | 2,13 | 19,0 | 47,5 | 99,5 | 0,494 | 2,13 | 7,71 | 4,27 | 8,85 | 16,5 | 1,93 | 4,71 | 9,36 | 1,86 | 5,72 | 13,9 | 2,25 | 8,09 | 17,97 | |
| 23 | 0,340 | 0,964 | 2,13 | 18,9 | 47,7 | 99,3 | 0,487 | 2,11 | 7,60 | 4,28 | 8,82 | 16,5 | 1,93 | 4,71 | 9,37 | 1,88 | 5,72 | 13,7 | 2,28 | 8,14 | 18,49 | |
| 24 | 0,335 | 0,957 | 2,13 | 18,7 | 47,9 | 98,9 | 0,483 | 2,11 | 7,55 | 4,30 | 8,79 | 16,5 | 1,92 | 4,72 | 9,42 | 1,89 | 5,70 | 13,5 | 2,28 | 8,01 | 18,91 | |
| 25 | 0,332 | 0,952 | 2,14 | 18,4 | 48,0 | 98,3 | 0,481 | 2,11 | 7,56 | 4,33 | 8,77 | 16,5 | 1,92 | 4,72 | 9,49 | 1,91 | 5,68 | 13,3 | 2,25 | 7,70 | 19,23 | |
| 26 | 0,330 | 0,950 | 2,15 | 17,9 | 47,9 | 97,5 | 0,483 | 2,12 | 7,64 | 4,37 | 8,75 | 16,6 | 1,92 | 4,73 | 9,61 | 1,92 | 5,65 | 13,0 | 2,19 | 7,22 | 19,43 | |
| 27 | 0,329 | 0,952 | 2,18 | 17,2 | 47,8 | 96,5 | 0,487 | 2,15 | 7,81 | 4,42 | 8,74 | 16,7 | 1,91 | 4,74 | 9,78 | 1,92 | 5,60 | 12,7 | 2,10 | 6,58 | 19,49 | |
| 28 | 0,330 | 0,958 | 2,22 | 16,4 | 47,4 | 95,3 | 0,496 | 2,19 | 8,07 | 4,48 | 8,74 | 16,8 | 1,91 | 4,75 | 9,99 | 1,92 | 5,55 | 12,4 | 1,97 | 5,82 | 19,40 | |

| Alter | ZT | Testo | | | SHBG | | | FAI | | | And | | | DHEAS | | | AndGI | | | 17OHPg | | |
|-----------------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|--------|-------|-----|
| | | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% |
| 35 bis 39 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 0,232 | 0,764 | 1,64 | 22,9 | 46,8 | 108,5 | 0,339 | 1,76 | 5,58 | 3,94 | 7,58 | 14,4 | 1,89 | 4,11 | 8,23 | 2,03 | 5,37 | 11,5 | 1,54 | 3,10 | 7,36 | |
| 2 | 0,253 | 0,813 | 1,74 | 21,1 | 45,6 | 105,6 | 0,375 | 1,90 | 6,20 | 4,00 | 7,75 | 14,7 | 1,89 | 4,15 | 8,54 | 1,96 | 5,33 | 11,6 | 1,42 | 2,89 | 7,58 | |
| 3 | 0,273 | 0,859 | 1,83 | 19,7 | 44,7 | 103,3 | 0,410 | 2,03 | 6,78 | 4,04 | 7,90 | 14,9 | 1,88 | 4,19 | 8,81 | 1,91 | 5,30 | 11,8 | 1,34 | 2,76 | 7,84 | |
| 4 | 0,292 | 0,900 | 1,92 | 18,6 | 44,0 | 101,4 | 0,443 | 2,15 | 7,32 | 4,08 | 8,03 | 15,1 | 1,88 | 4,22 | 9,03 | 1,87 | 5,28 | 11,9 | 1,28 | 2,70 | 8,12 | |
| 5 | 0,309 | 0,935 | 1,99 | 17,8 | 43,5 | 99,9 | 0,472 | 2,25 | 7,79 | 4,11 | 8,14 | 15,3 | 1,88 | 4,25 | 9,21 | 1,83 | 5,27 | 12,0 | 1,24 | 2,70 | 8,42 | |
| 6 | 0,324 | 0,965 | 2,05 | 17,2 | 43,1 | 98,7 | 0,499 | 2,32 | 8,20 | 4,13 | 8,23 | 15,4 | 1,87 | 4,27 | 9,35 | 1,80 | 5,27 | 12,2 | 1,22 | 2,74 | 8,76 | |
| 7 | 0,338 | 0,989 | 2,10 | 16,7 | 42,9 | 97,8 | 0,521 | 2,38 | 8,53 | 4,15 | 8,31 | 15,5 | 1,87 | 4,29 | 9,45 | 1,78 | 5,27 | 12,3 | 1,22 | 2,83 | 9,12 | |
| 8 | 0,349 | 1,008 | 2,14 | 16,4 | 42,8 | 97,2 | 0,540 | 2,42 | 8,78 | 4,16 | 8,36 | 15,6 | 1,86 | 4,30 | 9,51 | 1,77 | 5,27 | 12,4 | 1,23 | 2,97 | 9,50 | |
| 9 | 0,358 | 1,021 | 2,18 | 16,2 | 42,8 | 96,8 | 0,555 | 2,44 | 8,96 | 4,16 | 8,41 | 15,6 | 1,86 | 4,32 | 9,54 | 1,76 | 5,28 | 12,5 | 1,25 | 3,15 | 9,90 | |
| 10 | 0,366 | 1,030 | 2,20 | 16,1 | 42,9 | 96,7 | 0,567 | 2,45 | 9,07 | 4,16 | 8,43 | 15,6 | 1,85 | 4,33 | 9,54 | 1,76 | 5,30 | 12,6 | 1,28 | 3,38 | 10,31 | |
| 11 | 0,371 | 1,033 | 2,21 | 16,1 | 43,1 | 96,7 | 0,575 | 2,43 | 9,12 | 4,16 | 8,45 | 15,6 | 1,85 | 4,33 | 9,51 | 1,76 | 5,31 | 12,7 | 1,32 | 3,65 | 10,75 | |
| 12 | 0,375 | 1,033 | 2,22 | 16,1 | 43,4 | 96,9 | 0,580 | 2,41 | 9,12 | 4,15 | 8,45 | 15,5 | 1,84 | 4,33 | 9,47 | 1,76 | 5,33 | 12,8 | 1,37 | 3,96 | 11,19 | |
| 13 | 0,377 | 1,028 | 2,22 | 16,2 | 43,8 | 97,2 | 0,582 | 2,37 | 9,07 | 4,14 | 8,44 | 15,5 | 1,83 | 4,33 | 9,41 | 1,77 | 5,35 | 12,8 | 1,43 | 4,31 | 11,63 | |
| 14 | 0,377 | 1,021 | 2,22 | 16,4 | 44,2 | 97,6 | 0,582 | 2,33 | 9,00 | 4,13 | 8,42 | 15,4 | 1,82 | 4,33 | 9,34 | 1,78 | 5,37 | 12,9 | 1,49 | 4,70 | 12,07 | |
| 15 | 0,377 | 1,011 | 2,22 | 16,5 | 44,7 | 98,0 | 0,580 | 2,28 | 8,90 | 4,12 | 8,39 | 15,3 | 1,82 | 4,33 | 9,26 | 1,79 | 5,39 | 12,9 | 1,56 | 5,11 | 12,51 | |
| 16 | 0,375 | 1,000 | 2,21 | 16,7 | 45,1 | 98,6 | 0,577 | 2,23 | 8,79 | 4,11 | 8,36 | 15,2 | 1,81 | 4,32 | 9,17 | 1,80 | 5,40 | 12,9 | 1,62 | 5,55 | 12,92 | |
| 17 | 0,373 | 0,987 | 2,20 | 16,9 | 45,6 | 99,2 | 0,574 | 2,17 | 8,68 | 4,10 | 8,32 | 15,1 | 1,80 | 4,32 | 9,09 | 1,81 | 5,42 | 12,9 | 1,69 | 5,98 | 13,32 | |
| 18 | 0,371 | 0,973 | 2,19 | 17,0 | 46,2 | 99,7 | 0,570 | 2,11 | 8,57 | 4,10 | 8,27 | 15,0 | 1,79 | 4,31 | 9,02 | 1,83 | 5,43 | 12,9 | 1,75 | 6,40 | 13,68 | |
| 19 | 0,368 | 0,959 | 2,18 | 17,1 | 46,6 | 100,3 | 0,566 | 2,06 | 8,48 | 4,09 | 8,22 | 14,8 | 1,78 | 4,30 | 8,95 | 1,84 | 5,44 | 12,9 | 1,80 | 6,78 | 13,99 | |
| 20 | 0,366 | 0,945 | 2,17 | 17,1 | 47,1 | 100,8 | 0,563 | 2,01 | 8,42 | 4,10 | 8,17 | 14,7 | 1,77 | 4,30 | 8,90 | 1,86 | 5,44 | 12,8 | 1,84 | 7,09 | 14,26 | |
| 21 | 0,363 | 0,932 | 2,17 | 17,1 | 47,5 | 101,2 | 0,562 | 1,96 | 8,39 | 4,10 | 8,12 | 14,6 | 1,76 | 4,29 | 8,86 | 1,87 | 5,44 | 12,7 | 1,87 | 7,31 | 14,47 | |
| 22 | 0,361 | 0,920 | 2,17 | 16,9 | 47,9 | 101,5 | 0,562 | 1,92 | 8,41 | 4,11 | 8,07 | 14,5 | 1,75 | 4,28 | 8,85 | 1,88 | 5,43 | 12,6 | 1,88 | 7,41 | 14,61 | |
| 23 | 0,360 | 0,910 | 2,18 | 16,7 | 48,2 | 101,7 | 0,564 | 1,89 | 8,47 | 4,13 | 8,02 | 14,4 | 1,74 | 4,27 | 8,85 | 1,89 | 5,42 | 12,5 | 1,88 | 7,38 | 14,67 | |
| 24 | 0,360 | 0,901 | 2,19 | 16,3 | 48,4 | 101,8 | 0,569 | 1,86 | 8,60 | 4,16 | 7,98 | 14,4 | 1,73 | 4,27 | 8,89 | 1,90 | 5,40 | 12,4 | 1,84 | 7,18 | 14,65 | |
| 25 | 0,361 | 0,895 | 2,21 | 15,9 | 48,5 | 101,6 | 0,576 | 1,84 | 8,80 | 4,19 | 7,94 | 14,3 | 1,72 | 4,26 | 8,96 | 1,90 | 5,37 | 12,2 | 1,79 | 6,84 | 14,53 | |
| 26 | 0,363 | 0,892 | 2,24 | 15,3 | 48,5 | 101,2 | 0,588 | 1,84 | 9,09 | 4,24 | 7,91 | 14,3 | 1,71 | 4,26 | 9,07 | 1,90 | 5,33 | 12,0 | 1,70 | 6,34 | 14,33 | |
| 27 | 0,367 | 0,893 | 2,28 | 14,5 | 48,3 | 100,6 | 0,605 | 1,84 | 9,49 | 4,29 | 7,88 | 14,2 | 1,70 | 4,26 | 9,22 | 1,89 | 5,28 | 11,8 | 1,60 | 5,72 | 14,03 | |
| 28 | 0,373 | 0,897 | 2,34 | 13,7 | 48,0 | 99,7 | 0,626 | 1,86 | 10,02 | 4,36 | 7,86 | 14,2 | 1,69 | 4,25 | 9,42 | 1,88 | 5,22 | 11,6 | 1,47 | 5,01 | 13,63 | |

| Alter | ZT | Testo | | | SHBG | | | FAI | | | And | | | DHEAS | | | AndGI | | | 17OHPg | | |
|-----------------|----|-------|-------|------|------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|--------|------|-------|
| | | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% | 5% | Med | 95% |
| 40 bis 44 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 0,267 | 0,683 | 1,69 | 20,0 | 49,9 | 104,0 | 0,343 | 1,44 | 7,24 | 3,16 | 6,26 | 10,6 | 1,79 | 3,56 | 6,98 | 1,84 | 4,81 | 10,7 | 0,86 | 2,90 | 5,11 |
| | 2 | 0,287 | 0,729 | 1,77 | 18,7 | 48,5 | 102,1 | 0,375 | 1,57 | 7,85 | 3,23 | 6,43 | 11,0 | 1,78 | 3,60 | 7,27 | 1,79 | 4,79 | 10,9 | 0,81 | 2,70 | 5,35 |
| | 3 | 0,306 | 0,772 | 1,84 | 17,7 | 47,3 | 100,7 | 0,404 | 1,69 | 8,38 | 3,29 | 6,58 | 11,3 | 1,76 | 3,65 | 7,53 | 1,74 | 4,78 | 11,2 | 0,78 | 2,57 | 5,62 |
| | 4 | 0,322 | 0,811 | 1,90 | 17,0 | 46,4 | 99,6 | 0,431 | 1,79 | 8,82 | 3,34 | 6,71 | 11,6 | 1,75 | 3,69 | 7,76 | 1,71 | 4,78 | 11,4 | 0,77 | 2,51 | 5,92 |
| | 5 | 0,336 | 0,845 | 1,95 | 16,5 | 45,6 | 98,9 | 0,454 | 1,89 | 9,16 | 3,38 | 6,84 | 11,8 | 1,73 | 3,72 | 7,95 | 1,68 | 4,78 | 11,6 | 0,76 | 2,50 | 6,25 |
| | 6 | 0,348 | 0,875 | 1,99 | 16,1 | 45,1 | 98,5 | 0,474 | 1,97 | 9,40 | 3,42 | 6,94 | 12,0 | 1,72 | 3,76 | 8,10 | 1,66 | 4,79 | 11,8 | 0,77 | 2,54 | 6,60 |
| | 7 | 0,357 | 0,899 | 2,02 | 15,9 | 44,7 | 98,4 | 0,490 | 2,03 | 9,54 | 3,46 | 7,04 | 12,2 | 1,70 | 3,79 | 8,22 | 1,64 | 4,80 | 12,0 | 0,78 | 2,62 | 6,99 |
| | 8 | 0,364 | 0,919 | 2,04 | 15,8 | 44,4 | 98,6 | 0,501 | 2,08 | 9,58 | 3,49 | 7,12 | 12,4 | 1,68 | 3,81 | 8,31 | 1,63 | 4,82 | 12,2 | 0,80 | 2,74 | 7,40 |
| | 9 | 0,368 | 0,933 | 2,04 | 15,9 | 44,3 | 99,0 | 0,509 | 2,11 | 9,54 | 3,51 | 7,18 | 12,6 | 1,66 | 3,84 | 8,37 | 1,63 | 4,84 | 12,4 | 0,84 | 2,91 | 7,85 |
| | 10 | 0,371 | 0,943 | 2,04 | 16,0 | 44,2 | 99,6 | 0,513 | 2,13 | 9,42 | 3,54 | 7,24 | 12,7 | 1,65 | 3,86 | 8,41 | 1,63 | 4,86 | 12,6 | 0,88 | 3,11 | 8,31 |
| | 11 | 0,371 | 0,949 | 2,03 | 16,2 | 44,3 | 100,4 | 0,514 | 2,13 | 9,24 | 3,56 | 7,28 | 12,8 | 1,63 | 3,87 | 8,42 | 1,63 | 4,89 | 12,8 | 0,92 | 3,35 | 8,81 |
| | 12 | 0,369 | 0,951 | 2,02 | 16,5 | 44,4 | 101,3 | 0,512 | 2,12 | 9,01 | 3,57 | 7,31 | 12,9 | 1,61 | 3,89 | 8,42 | 1,64 | 4,92 | 13,0 | 0,98 | 3,63 | 9,32 |
| | 13 | 0,366 | 0,950 | 2,00 | 16,8 | 44,6 | 102,5 | 0,508 | 2,11 | 8,74 | 3,59 | 7,34 | 13,0 | 1,59 | 3,90 | 8,40 | 1,65 | 4,95 | 13,1 | 1,04 | 3,94 | 9,85 |
| | 14 | 0,361 | 0,946 | 1,98 | 17,2 | 44,9 | 103,7 | 0,501 | 2,08 | 8,46 | 3,60 | 7,35 | 13,0 | 1,58 | 3,92 | 8,37 | 1,66 | 4,98 | 13,3 | 1,11 | 4,29 | 10,40 |
| | 15 | 0,356 | 0,939 | 1,95 | 17,6 | 45,2 | 105,0 | 0,494 | 2,05 | 8,16 | 3,62 | 7,36 | 13,1 | 1,56 | 3,93 | 8,34 | 1,67 | 5,01 | 13,4 | 1,18 | 4,66 | 10,95 |
| | 16 | 0,349 | 0,931 | 1,92 | 18,1 | 45,5 | 106,5 | 0,485 | 2,02 | 7,86 | 3,63 | 7,36 | 13,1 | 1,54 | 3,93 | 8,30 | 1,69 | 5,04 | 13,5 | 1,26 | 5,05 | 11,51 |
| | 17 | 0,343 | 0,921 | 1,89 | 18,5 | 45,8 | 107,9 | 0,476 | 1,98 | 7,57 | 3,65 | 7,35 | 13,2 | 1,52 | 3,94 | 8,26 | 1,71 | 5,06 | 13,6 | 1,34 | 5,43 | 12,06 |
| | 18 | 0,335 | 0,910 | 1,86 | 18,9 | 46,2 | 109,4 | 0,467 | 1,94 | 7,29 | 3,67 | 7,34 | 13,2 | 1,50 | 3,95 | 8,23 | 1,73 | 5,09 | 13,7 | 1,42 | 5,80 | 12,59 |
| | 19 | 0,328 | 0,900 | 1,83 | 19,3 | 46,5 | 110,9 | 0,459 | 1,90 | 7,04 | 3,69 | 7,33 | 13,2 | 1,48 | 3,95 | 8,20 | 1,74 | 5,11 | 13,7 | 1,50 | 6,13 | 13,10 |
| | 20 | 0,321 | 0,889 | 1,81 | 19,6 | 46,8 | 112,3 | 0,451 | 1,87 | 6,82 | 3,72 | 7,32 | 13,3 | 1,46 | 3,96 | 8,19 | 1,76 | 5,13 | 13,8 | 1,57 | 6,40 | 13,57 |
| | 21 | 0,315 | 0,879 | 1,78 | 19,9 | 47,0 | 113,7 | 0,444 | 1,84 | 6,63 | 3,75 | 7,30 | 13,3 | 1,44 | 3,97 | 8,19 | 1,78 | 5,14 | 13,8 | 1,63 | 6,59 | 14,00 |
| | 22 | 0,309 | 0,870 | 1,76 | 20,0 | 47,2 | 115,0 | 0,438 | 1,81 | 6,48 | 3,78 | 7,29 | 13,4 | 1,43 | 3,97 | 8,22 | 1,79 | 5,14 | 13,8 | 1,67 | 6,67 | 14,37 |
| | 23 | 0,303 | 0,863 | 1,75 | 20,0 | 47,3 | 116,1 | 0,435 | 1,79 | 6,36 | 3,82 | 7,28 | 13,4 | 1,41 | 3,98 | 8,26 | 1,81 | 5,14 | 13,7 | 1,70 | 6,62 | 14,68 |
| | 24 | 0,299 | 0,857 | 1,74 | 19,8 | 47,4 | 117,1 | 0,433 | 1,78 | 6,30 | 3,87 | 7,27 | 13,5 | 1,39 | 3,99 | 8,33 | 1,82 | 5,14 | 13,7 | 1,71 | 6,44 | 14,90 |
| | 25 | 0,295 | 0,854 | 1,74 | 19,5 | 47,3 | 117,8 | 0,434 | 1,77 | 6,29 | 3,93 | 7,26 | 13,6 | 1,37 | 4,00 | 8,43 | 1,82 | 5,12 | 13,6 | 1,69 | 6,12 | 15,03 |
| | 26 | 0,293 | 0,853 | 1,74 | 19,1 | 47,1 | 118,3 | 0,437 | 1,78 | 6,34 | 4,00 | 7,26 | 13,7 | 1,35 | 4,00 | 8,57 | 1,82 | 5,10 | 13,5 | 1,65 | 5,66 | 15,07 |
| | 27 | 0,292 | 0,856 | 1,76 | 18,4 | 46,7 | 118,5 | 0,444 | 1,79 | 6,45 | 4,07 | 7,27 | 13,8 | 1,33 | 4,02 | 8,75 | 1,82 | 5,06 | 13,3 | 1,58 | 5,10 | 15,00 |
| | 28 | 0,292 | 0,862 | 1,78 | 17,6 | 46,3 | 118,4 | 0,454 | 1,82 | 6,65 | 4,16 | 7,28 | 14,0 | 1,32 | 4,03 | 8,98 | 1,82 | 5,02 | 13,2 | 1,49 | 4,45 | 14,82 |

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Kleinstein für die Beantwortung meiner Fragen zu gynäkologischen Sachverhalten und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf für die Unterstützung bei der Lösung meiner mathematischen Probleme.

Des Weiteren danke ich Herrn Matthias Neubauer für den Auszug der Messdaten aus der Labor-EDV und deren Formatierung und Frau Britta Enzenberg für das Zuhören, die Aufmunterung und das „Für-wirklich-alles-eine-Lösung-finden“.

Auch möchte ich allen einsendenden Ärzten für das Vertrauen in das Labor danken.

Ein großes Dankeschön auch an alle Lektoren die unerbittlich gegen meine Orthografie und Grammatik kämpften.

Zum Schluss möchte ich vor allem meinem Vater für seine Geduld mit mir, seinen Optimismus, seine Motivationskraft und für die vielen kleineren und gelegentlich auch größeren Auseinandersetzungen danken, die mich immer weiter voran trieben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Maria Luise Halecker, geb. Schenk
Geburtsdatum: 27.08.1988
Geburtsort: Magdeburg
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulische Ausbildung

2001 – 2003: Norbertusgymnasium Magdeburg
2003 – 2007: Internatsschule Hadmersleben
07/2007: Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/2007 – 10/2013: Humanmedizin an der OvGU Magdeburg
08/2009: 1. Staatsexamen
10/2013: 2. Staatsexamen
10/2013 – 07/2014: Doktorand der OvGU Magdeburg

Arbeit

07/2014 – 01/2015: Assistenzärztin der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Magdeburg
Seit 02/2015: Assistenzärztin für Unfall- und orthopädische Chirurgie des AMEOS Klinikums Haldensleben

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto – von – Guericke – Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Die Konzentrationen der Androgene fertiler Frauen zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr in Abhängigkeit vom Alter und Zyklustag“

im Institut für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. J. Kleinstein,

Prof. Dr. rer. nat. S. Kropf und

Prof. Dr. med. H. Schenk

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg,

Unterschrift