

Entzündungshemmung durch Östrogen

Der Einfluss des weiblichen Sexualhormons auf Rheuma, Osteoporose, Gelenks- und Weichteilschmerzen.

Von Prof. DDr. Johannes Huber, Wien

Das Ying-Yang-Prinzip der Eierstockhormone sieht man auch in der Osteologie, in der Rheumatologie und in der Immunologie des weiblichen Körpers. Seit Jahrzehnten weiß man, dass nicht nur die postmenopausale Osteoporose, sondern auch Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises sowie Autoimmunerkrankungen beim weiblichen Geschlecht – oft in dramatischer Weise – häufiger vorkommen als beim Mann. Umgekehrt ist auch bekannt, dass manche dieser Beschwerden sich in der Menopause verbessern, manche verschlechtern, bestimmte Autoimmunerkrankungen jedoch während der Schwangerschaft in sehr beeindruckender Weise besser werden oder sogar völlig verschwinden, um allerdings postpartal wiederzukehren. Die hinter diesen Phänomenen liegenden Erklärungsmodelle werden ebenfalls schon lange im Bereich der Hormone vermutet, ohne allerdings die dahinter liegenden Mechanismen in entsprechender Weise aufzuarbeiten. Verständlicherweise hat sich das Fach der Frauenheilkunde mit dieser Thematik intensiver beschäftigt und versucht physiologische und pathophysiologische Erklärungsmodelle anzubieten, die die Patientin und Behandelnde kennen sollten. Während Progesteron und Östrogen ihre reproduktiven Aufgaben mit Hilfe des Immunsystems modulieren und dieses dadurch auch beeinflussen, scheint das Prolaktin direkt mit der Entstehung des rheumatischen Formenkreises verbunden zu sein. Die Immunkompetenz des Prolaktins ist aus der Evolution verständlich und zeigt sich auch in der biologischen Wirkung des Prolaktins auf die Lymphozyten. Epidemiologisch bekannt ist, dass die Rezidivrate der rheumatischen Arthritis während der Laktation höher ist. Auch scheinen anovulatorische hyperprolaktinämische Patientinnen mehr zur rheu-

matoiden Arthritis zu inklinieren. Der Zusammenhang zwischen Prolaktin und immunologischen Reaktionen wird derzeit molekularbiologisch erforscht. Für einen Zusammenhang spricht die Tatsache, dass die Lymphozyten Rezeptoren für Prolaktin haben, und dass der zirkadiane Rhythmus bei rheumatoiden Beschwerden mit der Tagesschwankung des Prolaktins parallel geht. Ob die Nachbarschaft zwischen Chromosom 6 und HLA-Gen-Loci und dem Prolaktin-Gen eine Relevanz hat, wird zurzeit ebenfalls untersucht.

Antiinflammatorischer Effekt der Geschlechtshormone

Die Tatsache, dass Östrogene einerseits – ähnlich wie die anderen Eierstockhormone – eine entzündungshemmende



Foto: Archiv

Prof. DDr. Johannes Huber

Leiter der Klinischen Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinuniversität Wien
„Dass kurzfristige entzündungsassoziierte Veränderungen im weiblichen Körper der Fortpflanzung dienen, erklärt, warum diese Entzündungstendenz auch andere Organe wie etwa die Gelenkkapsel angreifen kann.“



L I T E R A T U R

Wirkung entfalten, andererseits aber zahlreiche, mit einer Entzündung einhergehende Erkrankungen bei der Frau häufiger auftreten, scheint im ersten Moment als Widerspruch zu imponieren. Dieser kann allerdings mit der Hormonfluktuation geklärt werden, die bei der Frau völlig anders ist als beim Mann. Während bei letzteren die Geschlechtssteroid linear in den Keimdrüsen produziert werden, weisen sowohl Östradiol wie auch Progesteron und Testosteron im weiblichen Körper der fertilen Lebensphase ein „up and down“, also eine starke Konzentrationsschwankung auf. Diese setzt sich in „Cytokinschwankungen“ weiter fort. Normalerweise blockiert 17-beta-Östradiol das ubiquitäre Informationsprotein NF kappa B und damit auch jene Entzündungsreaktionen, die über den Rank Liganden ablaufen. Fällt allerdings das 17-beta-Östradiol und auch das Progesteron ab, so löst sich die Blockade der Inflammationsproteine, diese steigen an und erhöhen damit die inflammatorische Tendenz im weiblichen Körper, wie man das periovulatorisch prämenstruell und auch unmittelbar vor Wehenbeginn selbst im peripheren Serum nachweisen kann. Warum zeigt der weibliche Körper eine derartig starke Konzentrationsänderung in den weiblichen Geschlechtshormonen? Die Antwort ist einfach: Sie liegt in den Aufgaben der Fortpflanzung, die der weibliche Organismus in anderer Weise zu vollziehen hat als der männliche. Denn

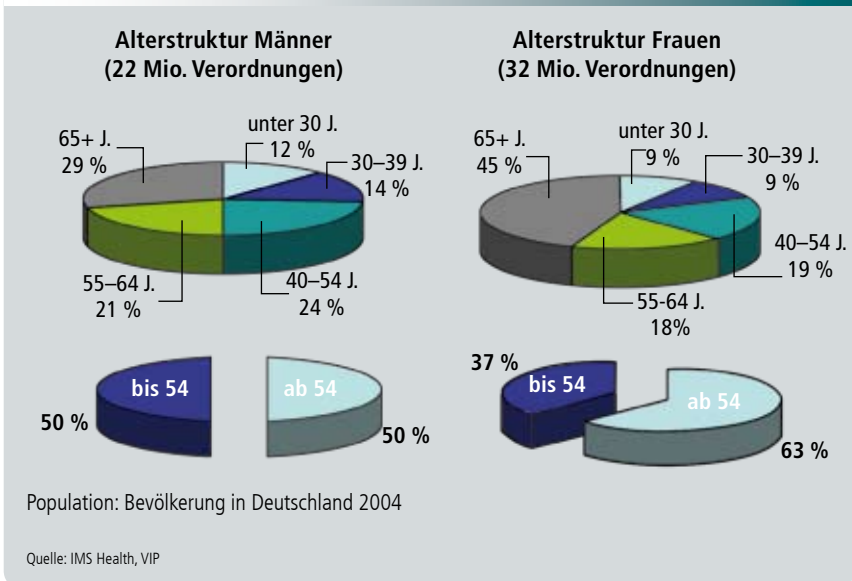
Ovulation, Menstruation und auch die Ruptur der Eihäute vor Wehenbeginn sind nicht mechanistisch erklärbar, sondern umschriebene, ohne Bakterien ablaufende, inflammationsähnliche Prozesse, mit deren Hilfe vermehrt Interleukine TNF-alpha, vor allem aber Matrix-Metalloproteinasen aktiviert werden, die periovulatorisch im Follikel jenes „Loch brennen“, durch das dann der Eisprung stattfindet beziehungsweise die, wenn keine Schwangerschaft eingetreten ist, auch die Gebärmutter Schleimhaut ablösen. Die Ruptur der Eihäute vor Wehenbeginn ist durch den gleichen entzündungsähnlichen Prozess verständlich, was mitunter auch – obwohl keine bakterielle Entzündung vorliegt – zu einer kurzzeitigen Temperaturerhöhung während der Wehentätigkeit führen kann.

Demnach dienen kurzfristige, entzündungsassoziierte Veränderungen im weiblichen Körper der Fortpflanzung, dem Eisprung, der Menstruation und der Wehentätigkeit, was aber andererseits erklärt, warum diese Entzündungstendenz auch andere Organe beziehungsweise Zellen des weiblichen Organismus angreifen kann: Die Gelenkkapsel, Schilddrüsenepithelzellen oder auch den Knochen. Während der Schwangerschaft fallen Hormonfluktuationen weg, die Sexualsteroiden bleiben stabil beziehungsweise steigen kontinuierlich an, wodurch das Up-and-down der Immunparameter wegfällt – dies erklärt die Symptomverbesserung von Rheuma, multipler Sklerose usw. während der Gravidität.

Selbst auf den Knochen hat der Steroidabfall einen besonderen Effekt – er mobilisiert Kalzium, ein Mechanismus, der bereits bei den Dinosauriern dazu diente, für die Eischalen ausreichend Kalk zur Verfügung zu stellen. Bei den Säugern differenzierte sich später dieser Mechanismus, der zwischen Kalzium und Hormone jedoch erhalten geblieben ist: Kalzium ist ein starker Stammzellinduktor, der auch auf die Mamma-Genese wirkt, Kalzium ist aber auch für das Neugeborene lebenswichtig, weshalb die Milch in besonderer Weise kalziumangereichert ist. Dieses Kalzium wird aus den Knochen der Mutter gewonnen, von wo es durch den postpartalen Östrogenabfall vermehrt mobilisiert wurde.

In der geschlechtsreifen Zeit sorgt die Evolution dafür, dass der Hormonabfall und die damit verbundenen extragenitalen Ereignisse ausgeglichen beziehungsweise

Antirheumatika



weise kompensiert werden. Anders jedoch in der Menopause: der oft sturzflutartige Abfall des Östradiols entleert mitunter innerhalb von wenigen Monaten den weiblichen Körper von Östrogen, was die vielfältigsten Beschwerden hervorrufen kann, die auch die Charakteristika der Inflammation tragen. So weiß man, dass der größte Knochenverlust bei der Frau unmittelbar im Klimakterium oder in der frühen Postmenopause stattfindet, da das nicht kompensierte Östrogenfazit, ebenfalls über entzündungsähnliche Reaktionen – zu einer vermehrten Osteoklastenaktivität und zu einer Veränderung des Knochenmineralgehalts und damit zu einer Verringerung der Stabilität führt. Dies erklärt auch, warum von den Gynäkologen die Information über die Knochendichte in der Menopause als besonders sinnvoll eingestuft wird, weil man bei gefährdeten Patientinnen (anamnestische Anorexie, Amenorrhö usw.) in dieser Lebensphase durch den Östrogenabfall mit einer rapiden Abnahme der Knochenmasse rechnen muss und es gerade diese Zeitspanne wäre, wo präventiv die Osteoporose verhindert werden könnte.

Zehn oder 15 Jahre später eine Knochendichtemessung vorzunehmen, um dann definitiv die Osteoporose festzustellen, die man ein Jahrzehnt vorher hätte verhindern können, wäre vom intellektuellen Standpunkt diskutierwürdig. Allerdings produzieren nicht nur die Eierstöcke Hormone, viele periphere Gewebe im weiblichen Organismus verfügen

ebenfalls über eine Aromatase-Aktivität und können dadurch selbstständig Östrogen herstellen. Demnach muss nicht jede Frau, die in die Menopause kommt, ein Östrogenfazit haben. Die Haut, die Fettzelle, der Muskel, aber auch das Gehirn können selbstständig Hormone weiter produzieren – allerdings ist dies von Frau zu Frau verschieden.

So kommt der Befindlichkeit für die Diagnose eines Östrogenmangels ein besonderer Stellenwert zu. Ist eine Frau beschwerdefrei, dann benötigt sie keine Östrogene; meldet ihr der eigene Körper Beschwerden, die durch einen Hormonmangel ausgelöst werden und durch eine HRT auch sofort beseitigbar sind, dann sollte eine HRT, die allerdings richtig durchgeführt werden muss, in Erwägung gezogen werden. Wenn Patientinnen mit menopausalen Beschwerden osteoporosegefährdet sind, dann werden vor allem in der Perimenopause oder in der frühen Postmenopause gleich zwei Effekte erzielt: subjektive Symptome werden beseitigt und die Knochen vor weiterer Degradierung in physiologischer Weise geschützt.

Gelenkbeschwerden

Die durch den Östrogenabbau im Klimakterium ausgelöste Informationstendenz bezieht sich unter anderen auch auf die Gelenke. Die perimenopausale Arthralgie ist ein häufiges klimakterisches Symptom, dessen Ätiologie aber interdisziplinär noch aufgearbeitet gehört.

Die Patientinnen berichten, dass sie seit Ausbleiben der Regel Gelenkschmerzen haben, die sie oft in ihrer täglichen Aktivität einschränken. Natürlich müssen Autoimmunerkrankungen, allen voran die rheumatoide Arthritis, ausgeschlossen werden. Die billigste und natürlichste Prävention gegen die Osteoporose sind eine entsprechende Bewegungstherapie, Nikotinkarenz und Ernährungsplanung. Wenn die Patientin gleichzeitig menopausale Beschwerden hat, dann werden diese durch eine HRT beseitigt und andererseits auch protektive Mechanismen am Knochen vorgenommen. Die Anamnese liefert einen hervorragenden Hinweis: Tritt das Beschwerdebild gleichzeitig mit der Menopause auf, so ist der Verdacht des Östrogenmangels als Grund für das Problem nahelegend. Ein unmittelbar angeschlossener Therapieversuch kann sehr leicht bestätigen, ob das Östrogendefizit tatsächlich die Beschwerdeursache ist. Lokal aufgetragenes Östrogel, direkt über die schmerzenden Gelenke appliziert, ändert innerhalb kürzester Zeit das Symptom der perimenopausalen Arthralgie. Dabei handelt es sich um eine umschriebene, lokale Östrogenmonotherapie, die seit der „Estrogen only-arm“-Publikation der WHI-Studie anders gesehen, als es medial ubiquitär verbreitet wird. Während die synchrone Verabreichung eines konjugierten Östrogens mit dem Medroxyprogesteronacetat tatsächlich die Inzidenz des Mammakarzinoms in der WHI-Studie steigerte, sank die Inzidenz des Mammakarzinomrisikos bei einer Östrogenmonotherapie nicht nur ab, sondern erreichte in Subgruppen mit dieser Risikoverminderung sogar ei-

ne Signifikanz. Daher muss die Östrogenmonotherapie auch von Seiten des Mammakarzinoms anders beurteilt werden als die Simultantherapie von Östrogen und synthetischem Gestagen. Kontrollierte randomisierte Untersuchungen hinsichtlich topischer Östrogene bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis gibt es nicht.

Weichteilschmerz (Fibromyalgie)

Manche Patientinnen klagen mit Beginn der Menopause über Muskel- und Extremitätsschmerzen. Diese müssen zunächst internistisch abgeklärt werden, aber ähnlich wie bei der perimenopausalen Arthralgie gilt auch hier das Gebot der Interdisziplinarität. Wenn keine Autoimmunerkrankung oder eine andere internistische Problematik vorliegt, sollte an den Östrogenmangel als Ursache für das Beschwerdebild gedacht werden. Ähnlich wie im Knochen und im Gelenk steigt durch den Steroidabfall auch im Muskel, der sehr reich an Zytokinen ist, der proinflammatorische Anteil an, was zu Schmerzen führen kann. Auch hier kann die „Probe aufs Exempel“ gemacht werden: Wird durch die lokale Östrogenverabreichung das Beschwerdebild gebessert, so kann das Hormondefizit als Ursache für das Problem angesehen werden. Wie beim Gelenk ist eine Östrogen-Monotherapie oft ausreichend, allerdings haben auch die Androgene, allen voran das Testosteron, eine Schutzwirkung auf den Muskel. Auch das kann in die Überlegung einer differenzierten Hormonersatztherapie einfließen. Wenn

die Schmerzen den gesamten Bewegungsapparat betreffen, sie bei Beginn der Menopause aufgetreten sind, und sich durch eine HRT mildern lassen, dann wäre das in Zukunft eine anzudenkende Therapieform.

Die Beispiele sollen zweierlei zeigen: Einerseits sind zahlreiche Systeme im Körper eng vernetzt, vor allem stehen jene Mechanismen, die Fortpflanzung und Reproduktion sicherstellen, mit der Kreislaufregulation, mit den Knochenstoffwechsel, mit dem Zucker- und Fett Haushalt und mit zahlreichen immunologischen Reaktionen in einem biologischen Dialog, der berücksichtigt und erkannt werden muss. Andererseits – und das ist der zweite Punkt, der gemacht werden soll – besteht die Hormonbehandlung nicht in der einfachen Verschreibung einer Kombinationspille, sondern muss auf die individuellen Bedürfnisse der Frau Rücksicht nehmen, die Frage beantwortend, ob oder wann Hormone sinnvoll sind, wenn ja, welche, in welcher Dosierung und wie lange. Die HRT muss differenziert, physiologisch dosiert und richtig durchgeführt werden. ◀

Literatur:

- de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemssen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15; 59(9):1241–8.
- Häupl T, Østensen M, Grützka A, Burmester GR, Villiger PM. Interaction between rheumatoid arthritis and pregnancy: correlation of molecular data with clinical disease activity measures. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun; 47 Suppl 3:iii19–22.
- Costenbader KH, Manson JE. Do female hormones affect the onset or severity of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008 Mar 15; 59(3):299–301.
- Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar 15; 59(3):302–10.
- Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev.* 2007 Dec;65(12 Pt 2):S147–51.
- Mary H. Schweitzer „Gender-Specific Reproductive Tissue in *Ratites* and *Tyrannosaurus rex*“ *Science* 3 June 2005, Vol. 308, no 5727, pp 1456–1460

Kontakt: Prof. DDR. Johannes Huber, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien E-Mail: johannes.huber@meduniwien.ac.at

Lecture Board:

Prim. Dr. Burkhard F. Leeb, Stockerau
Prim. Dr. Ernst Wagner, Baden
Dr. Hans Walek, Wien

Zyklusabhängiger Knochenauf und -abbau

