

Knochenstoffwechsel in der menopausalen Transition – Einfluss von FSH, Inhibinen, Progesteron und Ovulation

Frauke Kleinsorge, V. Seifert-Klauss

Summary

The development of osteoporosis is often attributed to a lack of estrogen in postmenopausal women. The fact however that there is mainly a significant reduction in bone density in the menopausal transition, suggests also the influence of other hormones to the bone. Follicle stimulating hormone (FSH) as the tumor necrosis factor- α seems to have a direct effect on the bone. Inhibins and activins affect the pituitary-gonadal axis and act on osteoblasts and osteoclasts. In addition, more frequent ovulation and the resulting higher progesterone levels affect bone density positive. The significance of these hormonal stimuli to the bone for clinical practice is not yet entirely clear, but it could lead to long-term therapeutic consequences.

Keywords

Bone metabolism, osteoporosis, hormone deficiency.

Zusammenfassung

Die Entstehung einer Osteoporose wird oft auf einen Östrogenmangel in der Postmenopause zurückgeführt. Die Tatsache, dass es aber vor allem in der menopausalen Transition zu einer deutlichen Minderung der Knochendichte kommt, lässt auch den Einfluss anderer Hormone auf den Knochen vermuten. Das follikelstimulierende Hormon (FSH) scheint genauso wie der Tumornekrosefaktor- α eine direkte Wirkung auf den Knochen zu haben. Inhibine und Activine beeinflussen die hypophysär-gonadale Achse und wirken auf Os-

teoblasten und Osteoklasten. Außerdem beeinflussen eine häufigere Ovulationsfrequenz und die dadurch entstehenden höheren Progesteronspiegel die Knochendichte positiv. Die Bedeutung dieser hormonellen Stimuli auf den Knochen für den klinischen Alltag ist bisher noch nicht eindeutig geklärt, könnte aber längerfristig zu therapeutischen Konsequenzen führen.

Schlüsselwörter

Knochenstoffwechsel, Osteoporose, Hormoninsuffizienz.

Einführung

Erniedrigte Knochendichte und Osteoporose sind wichtige Risikofaktoren für Knochenbrüche. Die Erkrankung entsteht, wenn das Zusammenspiel zwischen Knochenaufbau durch Osteoblasten und Knochenabbau durch Osteoklasten gestört wird. Die zentrale und periphere osteoprotektive Wirkung von Östrogen ist unumstritten. Sie ist durch zwei Schlüsselmechanismen begründet:

1. Durch die Erleichterung der intestinalen Vitamin-D-Resorption.
2. Durch Unterdrückung der Knochenresorption im Osteoprotegerin/RANK/RANKL-System (Liao, 2002).

Aufgrund der Tatsache, dass es nach der Menopause zu einem Abfall von Östrogen kommt, wird oft von einer »postmenopausalen Osteoporose« gesprochen. Mittlerweile ist bekannt, dass es aber bereits während der menopausalen Transition zu drastischen Veränderungen am Knochen kommt (Berger, 2008; Prior, 2013). In den letzten Jahren vor der Menopause sinkt die Rate ovu-

latorischer Zyklen von 60% (7 Jahre vor der Menopause) auf 5% (6 Monate vor der Menopause) (Prior, 2013). Die Östrogenversorgung schwankt in dieser Phase zwar stark zwischen hohen und niedrigen Spiegeln, ist aber im Mittel höher als bei jungen prämenopausalen Frauen (Prior, 1998; Hale, 2009). Es ist also zu vermuten, dass es durch den Alterungsprozess des Ovars und die Veränderung der Ovulationsfrequenz zu weiteren Hormonveränderungen kommt, die einen Einfluss auf die Knochendichte haben.

Knochendichteverlust und menopausale Transition

Verschiedene Studien konnten einen Knochendichteverlust bereits vor der Menopause nachweisen (Komukai, 2003; Sirola, Seifert-Klauss, 2002). Berger beschrieb 2008, dass es bei Frauen zu zwei Episoden von starkem Knochenverlust kommt. So publizierte sie im Rahmen der »Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group« (CAMOS) Daten von 4.400 Frauen und fand bei Frauen in der Perimenopause zwischen dem 50.–54. Lebensjahr einen Knochendichteverlust in der Wirbelsäule und im Femur von –6,8% (Berger, 2008). Abbildung 1 zeigt die jährliche Veränderung des »Bone Mineral Density« (BMD – Knochendichteverlust). Man sieht, dass in der Phase der menopausalen Transition mehr Knochen als davor und danach verloren wird.

Eine zweite Phase von verstärktem Knochendichteverlust bei Frauen, der sich auf den Schenkelhals bezog, konnte sie nach dem 70. Lebensjahr beobachten (Berger, 2008). Die menopausale Transition wurde durch den »Stages of Reproductive Aging Workshop«

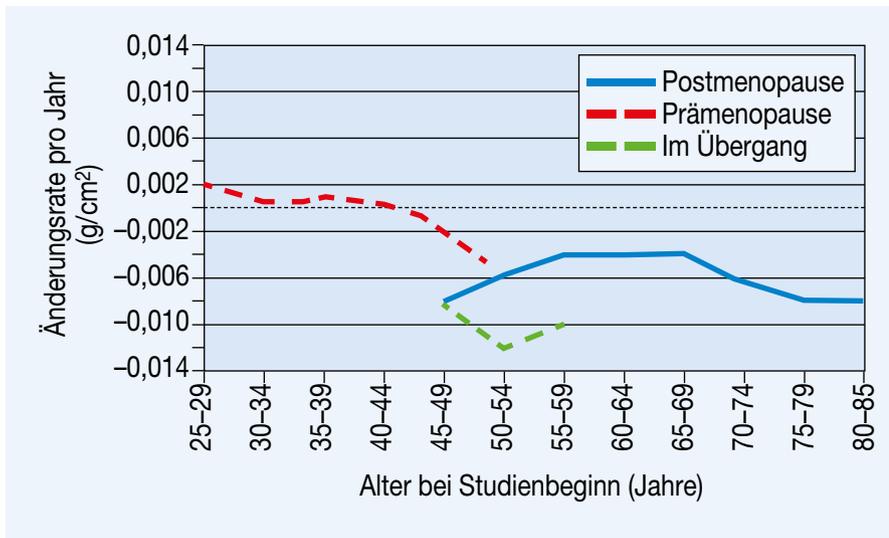


Abb. 1: Keine anti-resorptive Therapie im Menopausenstatus. Jährliche Veränderung des »Bone Mineral Density« (BMD – Knochendichteverlust) (mod. nach Berger C et al. [2008]; CAMOS Research Group, CMAJ)

(STRAW) 2001 wie folgt definiert: Diese Phase beginnt, wenn es zu Zyklusabweichungen von ± 7 Tagen kommt und endet mit der letzten Regelblutung (Abb. 2) (Soules, 2001). Sie kann bis zu 10 Jahre dauern.

Die Hormonveränderungen und Zyklusveränderungen in der menopausalen Transition sind vor allem durch das in der Hypophyse gebildete Steuerhormon, das follikelstimulierende Hormon (FSH) bedingt (Prior, 2013). Das FSH steigt bereits bei spät prämenopausalen Frauen. Dies ist wahrscheinlich Folge der abnehmenden Inhibin-B-Konzentration. Inhibin B wird in den Granulosazellen des Ovars produziert und hemmt die Ausschüttung von FSH. Man vermutet durch abnehmende Anzahl von Primordialfollikeln in den älter werdenden Ovarien ein Absinken der Inhibin-Produktion. Activin, welches über autokrine Mechanismen FSH stimuliert, wird ubiquitär produziert und seine Konzentration ist unabhängig vom weiblichen Menstruationszyklus (Santoro, 2003). Konsequenz der steigenden FSH-Konzentration sind verkürzte Menstruationszyklen durch frühere Follikelrekrutierung.

Mit längerfristig steigendem FSH und fallenden Inhibin-Spiegeln kommt es zu

Zyklusunregelmäßigkeiten. Am Anfang der Perimenopause werden durch die starke Stimulation oft mehrere Follikel im Ovar rekrutiert. Mit abnehmender Anzahl der Follikel sinkt allerdings die Fähigkeit des Ovars, auf die hohe Stimulation zu reagieren (Prior, 2013). Letztendlich führt dies zu verlängerten Menstruationszyklen und einer höheren Wahrscheinlichkeit von anovulatorischen Zyklen (Miro, 2004). Die gehäuften anovulatorischen Zyklen führen zu einer Abnahme des Progesterons, denn zu relevanten Konzentrationen (> 6 ng/ml) kommt es in der zweiten Zyklushälfte nur nach stattgefundenem Eisprung mit Entwicklung eines Corpus luteum.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass in den letzten Jahren vor der Menopause FSH steigt, die Inhibine, das Progesteron und die Anzahl der stattgefundenen Ovulationen sinken. Östrogen bleibt durch starke Schwankungen in der mittleren Konzentration relativ stabil und kann – vor allem in der 3. Zykluswoche – höher sein als bei jüngeren Frauen.

Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

In der »Study of Women’s Health Across the Nation« (SWAN) konnte

gezeigt werden, dass die Serumlevel von FSH bereits 6,1 Jahre vor der letzten Periode anstiegen (Randolph, 2011). Zudem wurden signifikant höhere FSH-Spiegel bei schlanken Frauen als bei adipösen Frauen gemessen. Außerdem waren hohe FSH-Werte, im Gegensatz zu anderen Hormonwerten in der Prä- und Perimenopause, stark mit Markern des Knochenbaus assoziiert (Sowers, 2003). Devleta konnte 2004 an einer kleinen Studiengruppe bestätigen, dass hohe FSH-Level stark mit niedriger Knochendichte assoziiert sind (Devleta, 2004).

Sun et al. stellte dann 2006 die Hypothese auf, dass hohe FSH-Spiegel direkt auf den Knochen wirken, in dem das Hormon die Knochenresorption durch Osteoklasten reguliert und somit für die hypogonadale und postmenopausale Osteoporose verantwortlich ist (Sun, 2006). Er zeigte mit seiner Arbeitsgruppe um Zaidi aus Mount Sinai, New York, dass Mäuse ohne FSH-Rezeptor keinen Knochendichteverlust nach Ovariectomie haben. Ebenso entwickelte dieselbe Arbeitsgruppe 2012 einen Antikörper gegen die Rezeptor-Bindungs-Sequenz der β -Einheit von FSH (Ling-Ling, 2012). Nach Injektion dieses Antikörpers in ovariectomierte Mäuse konnte gezeigt werden, dass der Knochenverlust deutlich verringert wurde und darüber hinaus sogar der Knochenaufbau stimuliert wurde.

All diese Ergebnisse sprechen für eine direkte Wirkung von FSH am Knochen und Steigerung der Osteoklastengene-se durch Gi-gekoppelte FSH-Rezeptoren an Osteoklasten und deren Vorstufen (Sun, 2006). Trotzdem sind der erhöhte Knochenumbau und auch die starke Präsenz von Entzündungsmediatoren bei der Osteoporose nicht allein durch direkte Wirkung von FSH erklärbar (Igbal, 2006).

2001 konnte ein starker Einfluss von aus T-Zellen sezerniertem Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) auf die Osteoklasten festgestellt werden (Roggia, 2001). Bei T-Zellen von ovariectomierten Mäusen kam es in vitro zu deutlich

Letzte Regelblutung

Stadium	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologie	Reproduktiv			Menopausaler Übergang		0	Postmenopause	
	Früh	Gipfel	Spät	Früh	Spät*		Früh*	Spät
				Perimenopause				
Dauer des Stadiums	Variabel			Variabel		a) 1 Jahr	b) 4 Jahre	Bis zum Ableben
Menstruationszyklen	Variabel bis regelmäßig	Regelmäßig		Variable Zykluslänge (> 7 Tage Differenz zu normal)	≥ 2 ausgefallene Zyklen und 1 Intervall Amenorrhö (≥ 60 Tage)	Amen x 12 mo	Keine	
Endokrin	Normales FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

Abb. 2: Hier bitte eine Bildunterschrift. * Stadien können am wahrscheinlichsten anhand von vasomotorischen Symptomen charakterisiert werden. FSH = Follikelstimulierendes Hormon; ↑ = erhöht (mod. nach Soules MR et al. [2001]: STRAW Executive Summary. J Women's Health)

stärkerer Produktion von TNF-α als bei nicht ovariectomierten Mäusen (Roggia, 2001). Die gleiche Arbeitsgruppe demonstrierte einen Schutz vor Knochenverlust bei ovariectomierten, athymischen, T-Zell-freien Mäusen (Cenci, 2001) und betonte damit den Schlüsseleffekt von TNF-α in den bisher ungeklärten Mechanismen des Knochenabbaus. Mittlerweile konnte auch gezeigt werden, dass FSH direkt die TNF-α-Produktion beeinflussen kann und diese Mechanismen nicht (nur), wie erst vermutet, durch den Östrogenmangel beeinflusst (Iqbal et al., 2006). Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine Anti-TNF-α-Therapie bekamen, konnte eine Abnahme der Knochenresorption demonstriert werden (Seriolo, 2006).

Inhibine und Activin

Inhibine sind Glykoproteine mit einer α- und β-Einheit. Da zwei Isoformen der β-Einheit existieren (βA und βB), ergeben sich daraus Inhibin A und Inhibin B (Ling, 1985). Sie werden bei nicht-schwangeren Frauen vor allem

aus den Granulosazellen des Ovars produziert (Hillier, 1991) und sind Teil der hypophysär-gonadalen Achse. Activine sind Homodimere aus zwei dieser β-Einheiten (Makanji, 2014). Beide Hormone haben einen großen Einfluss auf die Follikelreifung und Entwicklung und die Inhibine gelten als stark FSH-hemmend (Makanji, 2014). Außerdem haben Inhibine eine große Bedeutung in der Reproduktion und können möglicherweise den Implantationsprozess beeinflussen. Inhibin A wird unter anderem von der Plazenta synthetisiert und wird als Marker der fetalen Vitalität diskutiert (Lahiri, 2003).

Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass Inhibine und Activine auch auf Osteoklasten und Osteoblasten wirken. So wurden zum Beispiel der hemmende Effekt von Inhibin und der stimulierende Effekt von Activin an Osteoblasten in Knochenmarkszellen von Mäusen gezeigt (Gaddy-Kurten, 2002). Bei perimenopausalen Frauen wurde ein Zusammenhang zwischen Inhibin-B-Spiegeln und der Knochenmasse gezeigt (Vural, 2005). In einer Studie hat-

ten Inhibin-B-Spiegel in der Perimenopause eine bessere Aussagekraft bezüglich des Knochenumbaus als FSH oder Östrogen, da niedrige Inhibin-Spiegel am besten mit den Markern des Knochenabbaus korrelierten (Perrien, 2006).

Nicks aus derselben Arbeitsgruppe stellte dann 2010 die Hypothese eines bimodalen Mechanismus von Inhibinen auf. Sie berichtete, dass eine zyklische Exposition von Inhibinen den Knochenabbau supprimiert sowie eine kontinuierliche Exposition von Inhibin A anabol wirkt und gonadektomierte Mäuse vor Knochenabbau schützt (Nicks, 2010).

Progesteron und Ovulation

Prämenopausale Frauen mit (nicht durch polyzystische Ovarien bedingter) Oligo- oder Amenorrhö haben niedrigere Östrogen-Serumspiegel und eine geringere Knochendichte als Frauen mit regelmäßiger Ovulation (Meczekalski, 2014). Außerdem werden ohne Ovulation nur sehr niedrige Pro-

gesteronspiegel in der Lutealphase des Zyklus gemessen. In der Perimenopause sinkt die Rate ovulatorischer Zyklen von 60% (7 Jahre vor der Menopause) auf 5% (6 Monate vor der Menopause). Wie oben bereits erwähnt, kommt es dann bei noch erhaltener Östrogenversorgung bereits zu einem Defizit der Progesteronversorgung. *Prior* zeigte 1994, dass eine Therapie mit Medroxyprogesteron bei prämenopausalen Frauen mit Anovulation die Knochendichte verbessern konnte (*Prior*, 1994). *Schmidmayr* et al. konnten 2008 in vitro einen dosisabhängigen Effekt von Progesteron an Osteoblasten zeigen, indem der Osteoblasten-Differenzierungsmarker alkalische Phosphatase (ALP) durch eine Progesteronbehandlung stimuliert wurde (*Schmidmayr*, 2008).

Diese Studien suggerieren einen zusätzlichen eigenständigen osteoanabolen Effekt von Progesteron neben der antiresorptiven Wirkung von Östrogen. Eine Metaanalyse, in der Östrogen-Monotherapien mit Östrogen/Gestagen-Therapien bei postmenopausalen Frauen verglichen wurden, zeigte einen zusätzlichen Effekt auf die Knochendichte durch die Kombinations-therapie (*Seifert-Klauss*, 2010). In der gleichen Publikation wurde eine Metaanalyse aus fünf Studien zum Knochenabbau bei prämenopausalen Frauen mit normalen Ovulationszyklen (0–33% dysfunktioneller Zyklen) versus Frauen mit gestörter Ovulation (> 34% der Zyklen mit Ovulationsstörung) durchgeführt. Ergebnis war, dass bei Frauen ohne Ovulationsstörung die Knochendichte um 0,5% pro Jahr zunahm, dass sie aber bei Frauen mit Ovulationsstörungen um 0,7% abnahm (*Seifert-Klauss*, 2010).

Im Rahmen der »Perimenopausalen Knochendichte und Ovulation« (PEKNO)-Studie wurde der Zusammenhang zwischen trabekulärem Knochenabbau und ovulatorischen Zyklen über zwei Jahre bei 44 perimenopausalen Frauen untersucht. Ergebnis war, dass es bei Frauen mit über 80% ovulatorischer Zyklen zu keinem Kno-

chenabbau kam. Waren nur etwa 20% der Zyklen ovulatorisch, kam es zu einem Knochenabbau von 5% jährlich (*Seifert-Klauss*, 2010).

Diskussion

Östrogenmangel und der dadurch verstärkte Knochenabbau sind maßgeblich für die Entstehung einer Osteoporose oder eines geringeren Mineralgehalts des Knochens verantwortlich. Zunehmend werden jedoch auch weitere Hormonveränderungen und ihr Einfluss auf die Knochengesundheit in der Perimenopause beforscht und als relevant erkannt.

In der »Study of Women's Health Across the Nation« (SWAN) waren schon bei prämenopausalen Frauen erhöhte FSH-Spiegel in der ersten Zykluswoche auch mit ansteigenden Markern des Knochenumbaus assoziiert (*Sowers*, 2003). Auch bei postmenopausalen Frauen konnte bei Frauen mit höheren FSH-Spiegeln eine schnellere Knochenresorption bestätigt werden (*Garcia-Martin*, 2011). Im Tierversuch bewirkten Veränderungen des FSH-Rezeptors eine Minderung des Knochenverlusts (*Sun*, 2006; *Ling-Ling*, 2012). Dass FSH auch die TNF- α -Produktion beeinflusst, welches zusätzlich mit einem verstärktem Knochenabbau assoziiert ist, könnte in diesem Kontext ebenfalls Bedeutung haben.

Ebenso scheinen Inhibine und Activine eine Rolle im Knochenumbau zu spielen. Indirekt wirken sie auf die FSH-Produktion (*Makanji*, 2014) und direkt konnte im Tierexperiment eine Wirkung auf Osteoklasten und Osteoblasten gezeigt werden (*Gaddy-Kurten*, 2002). Hinzu kommt Progesteron, dem osteoanabole Effekte zugeschrieben werden (*Prior*, 1994; *Schmidmayr*, 2008). So konnte bei Frauen mit regelmäßigen ovulatorischen Zyklen und adäquater Progesteronproduktion eine bessere Knochendichte gemessen werden, als bei Frauen mit Ovulationsstörung (*Seifert-Klauss*, 2010).

Inwieweit diese Aussagen für eine zukünftige Osteoporose-Prävention von Nutzen sind, muss durch Folgestudien geklärt werden. Neben der Östrogentherapie könnten die oben genannten Beobachtungen aber als Ansatz für neue Strategien zur Verhinderung der Osteoporose beitragen.

Ob in Zukunft eine zusätzliche Progesteron-Therapie auch bei hysterektomierten Frauen zu erwägen wäre, wenn ein hohes Osteoporose-Risiko besteht, und ob die Unterdrückung erhöhter FSH-Spiegel oder Verminderung von FSH-Wirkungen am Rezeptor die Knochengesundheit verbessern könnte, bleiben offene Fragen. Der Zusammenhang zwischen Ovulationsfrequenz und Knochengesundheit könnte auch bei jungen Frauen eine Rolle spielen, jedoch darf nicht vergessen werden, dass genetische Disposition und Lebensstil (Ernährung, Vitamin D, Aktivität und Körpergewicht) ebenfalls wichtige Faktoren bei Knochenaufbau und -abbau sind.

Literatur

Bei den Verfassern

Anschrift für die Verfasser:
Dr. med. Frauke Kleinsorge
Frauenklinik
Klinikums rechts der Isar
TU München
Ismaninger Straße 22
81675 München
E-Mail frau_kleinsorge@
yahoo.de