

REINES PROGESTERON und GESTAGENE

Univ. Prof. Dr. Doris M. Gruber und Univ. Prof. DDr. Johannes C. Huber

Univ.Prof. Dr. Doris Maria Gruber

Ehemaliges Mitglied der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Währinger Gürtel 18 –20

A-1090 Wien

email: ordination@frauenaerztin-gruber.at

www.frauenaerztin-gruber.at

Ordination

Lainzerstraße 147 / Stiege 1 / Top 4

1130 Wien

Am Beginn ihrer Ära war die Hormonersatztherapie in erster Linie eine Östrogensersatztherapie. Die dabei zunehmende Inzidenz von Endometriumkarzinomen führte zu der auch heute noch in den deutschsprachigen Ländern geltenden Empfehlung, dass bei nicht hysterektomierten Frauen die Östrogenzufuhr mit einem Gelbkörperhormon kombiniert werden sollte. Die Gestagenapplikation hat allerdings bis heute einen mehr oder weniger permissiven Stellenwert und wird in ihrer Wertigkeit vornehmlich am Endometrium gemessen.

Reines Progesteron oder Gestagene?

Zur Transformierung des Endometriums war das Progesteron in Reinsubstanz nicht unbedingt notwendig. Reines Progesteron wies über lange Zeit den Nachteil auf, für die orale Applikationsform in unstabiler Form vorzuliegen, wodurch die Halbwertszeit so herabgesetzt war, dass eine praktikable Form der oralen Progesteronzufuhr nicht möglich war. Androgenderivate waren leichter in eine auch für das Intestinum stabile Form zu bringen, was letzten Endes dazu führte, dass zunächst Androgenderivate als Progestogene in der Hormonersatztherapie verwendet wurden. Diese wiesen - auf Grund auch der unter natürlichen Verhältnissen vorkommenden Kreuzreaktion zwischen Testosteron und Progesteron - die Fähigkeit auf, das Endometrium zu transformieren, zeigten allerdings in vielen anderen biologischen Facetten nicht die Qualitäten des Progesterons.

Die Wirkung eines Steroides hängt nicht nur von seiner chemischen Formel, sondern auch vom Zelltyp, auf den es wirkt, von seinem Milieu, vom PH-Wert der Umgebung, von Adhäsionsproteinen und von vielen anderen, noch unbekanntem Faktoren ab.

Dies erklärt, warum manche Verbindungen in einem Körperteil eine östrogene, und in einem anderen Organ eine antiöstrogene Wirkung entfalten. Ähnlich ist es auch mit den Gestagenen und Progestagenen: während sie als gemeinsames Vielfaches eine transformierende Wirkung auf die Gebärmutter Schleimhaut ausüben, entfalten sie an anderen Körpersystemen nicht immer die gleiche Wirkung wie reines Progesteron.

Zu den extragenitalen Angriffspunkten der Sexualsteroid- und damit auch des Gelbkörperhormons - zählen neben der Brust das zentrale und periphere Nervensystem und die Regulation von Matrixmetalloproteinasen.

Für die Gestagentherapie der Perimenopause bedeutet dies folgendes: orientiert sich die Hormonzufuhr ausschließlich an der Blutungskontrolle, so kann dafür jedes derzeit verfügbare Gestagen bzw. Progestagen herangezogen werden, denn allen ist eine transformatorische Wirkung auf das Endometrium gemein. Klagt allerdings eine Patientin auch über extragenitale Symptome, ist ein differenzierteres Vorgehen notwendig.

Das Klimakterium beginnt mit einem Progesterondefizit

In der Prämenopause nimmt die Zahl der ovulatorischen Zyklen schnell ab. Zu den ersten ovariellen Steuerungshormonen, die bereits in der Perimenopause defizitär werden, gehört nicht ein Steroid, sondern ein Protein, nämlich das in den Granulosazellen synthetisierte Inhibin. Sein Absinken verändert die hypophysäre Gonadotropinsekretion, was schließlich zur Anovulation und auch zur Follikelpersistenz führt. Die Zunahme der anovulatorischen Zyklen in der Prämenopause führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Östradiol und Progesteron, welches bei gleichbleibender Synthese von C18 und C19 Steroiden für eine Reihe spezifischer Beschwerden bzw. Organveränderungen verantwortlich wird. Die Beschwerden des beginnenden Klimakteriums sind nicht immer von einem Östrogenmangel, sondern weitaus öfter von einem Östrogenüberschuss bzw. von einem Gelbkörperdefizit geprägt. Klinische Hinweise dafür sind vor allem Wasserstau und Ödembildung, die damit einhergehende Gewichtszunahme sowie psychovegetative Labilität und Mastalgie.

Zyklusunregelmäßigkeit als Symptom der Lutealinsuffizienz

Zyklusunregelmäßigkeiten treten bei zahlreichen Frauen in der Perimenopause auf und sind häufiger Symptom eines Gelbkörpermangels als eines Östrogendefizites. In der Praxis wird dies durch die Beobachtung bestätigt, dass die Verordnung eines Gelbkörperhormons die präklimakterischen Zyklusunregelmäßigkeiten in zahlreichen Fällen korrigiert, und dass auch bei bereits amenorrhoeischen Patientinnen durch die zyklische Gestagengabe wieder eine normale Blutung etabliert werden kann. Progesteron hat auch einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die intraendometriale Enzymsituation. Das biologisch aktive 17- β -Östradiol liegt im

peripheren Blut, aber auch in zahlreichen Organen als Östronsulfat vor, aus dem über die Östronsulfatase zunächst Östron und dann 17- β -Östradiol gebildet wird. Die in der ersten Zyklusphase hauptsächlich exprimierte Sulfatase wird u.a. durch sportliche Aktivität und durch Alkoholkonsum in unterschiedlicher Weise beeinflusst. Die Rückverwandlung des 17- β -Östradiols in Östronsulfat wird durch das Enzym Sulfotransferase gesteuert, welches Progesteron-abhängig ist. In der zweiten Zyklusphase wird unter Stimulation des Gelbkörperhormons vermehrt Sulfotransferase exprimiert, wodurch es zu einer Abnahme des endometrialen 17- β -Östradiols kommt. Der antiöstrogene Effekt des Progesterons erklärt sich auch über diesen Mechanismus. Fehlt das Gelbkörperhormon, bzw. ist es defizitär, so wird dadurch die intraendometriale Östrogenbalance gestört, eine Endometriumshyperplasie und unregelmäßige Blutungen können die Folge sein. Eine verstärkte Östronsulfatase-Aktivität und eine verminderte Sulfotransferase werden auch mit der Entstehung von Myomen, aber auch mit dem Auftreten von Brustkrankungen in einen Zusammenhang gebracht. Die molekularbiologische Balance zwischen Östrogen und Progesteron im Endometrium hat eine große Bedeutung um dem Endometriumkarzinom vorzubeugen.

Progesteron und Wasserstau

Zu den antagonistischen Eigenschaften, die Progesteron dem Östradiol gegenüber entfaltet, gehört auch der diuretische Effekt des Gelbkörperhormons. Ödembildung, Wasserstau und damit einhergehende Gewichtszunahme sind häufige Symptome einer Hyperöstrogenämie, die sowohl im spontanen Zyklus, aber auch unter der „Pille“ und im Rahmen der Menopause Behandlung auftreten können. Dass trotz dieses einfachen Prinzips die entsprechend Therapie in der Menopause komplexer ist, weiß man aus der Erfahrung: nicht jedes Progesteron oder Gestagen führt zur Diurese, manchmal werden die Symptome des Wasserstaus bzw. Ödembildung unter der Gestagenapplikation noch stärker. Tatsächlich sind synthetische Gestagene, v.a. aber deren Metaboliten nicht immer in der Lage, den Aldosteronrezeptor zu besetzen und damit den diuretischen Effekt hervorzurufen. Die Verordnung von reinem Progesteron, das in mikronisierter Weise oral, aber auch intravaginal verabreicht werden kann, wäre in einer derartigen Konstellation die Therapie der Wahl. Dem Progesteron kommt ein starker diuretischer Effekt zu, mit dem es die wasserstauende Wirkung des Östradiols antagonisiert. Die Pharmakologie hat sich dieser Eigenschaft des Progesterons seit längerer Zeit bemächtigt: das in der Internen Medizin zur Diurese erfolgreich eingesetzte Spironolacton ist dem Gelbkörperhormon strukturell und funktionell stark verwandt. Umgekehrt kann man mit Spironolacton bzw. mit ihm verwandten Verbindungen eine Transformation des Endometriums bewirken.

Progesteron und Beckenboden

Auf Grund experimenteller, aber auch histologischer Untersuchungen kann der Schluss gezogen werden, dass die perimenopausale Inkontinenz und Beckenbodenschwäche nicht nur die Folge von Geburten bzw. von mechanischen Belastungen sind, sondern auch Ausdruck eines Progesteronmangels.

Kollagen ist ein strangförmiges Protein, das in der Haut, in Sehnen, aber auch im Knochen die Zugfestigkeit ermöglicht. Derzeit sind über 19 Kollagentypen bekannt, wobei Kollagen I und III die Hauptbestandteile epithelialen Gewebes sind. Dies gilt auch für das Kollagen der Vagina und des Diaphragma urogenitalis. Kollagen ist auch einer permanenten Degradierung und Neusynthese unterworfen, dem turnover des Knochen- und Hautkollagens vergleichbar. Die Degradierung hängt von Proteinasen ab, zu denen die Matrixmetalloproteinasen (MMP) und das Cathepsin zählen. Neun Mitglieder der MMP-Familie sind derzeit bekannt, wobei zwei, nämlich die intestitielle und neutrophile Kollagenase in der Lage sind, die Kollagenfibrillen zu degradieren, während die Gelatinasen für die weitere Verdauung der so entstandenen kleinen Bruchstücke verantwortlich sind. Die saueren Cathepsine polymerisieren die Kollagenfibrillen, indem sie Kollagen nahe der cross-link Stellen spalten.

Bei Patientinnen mit Beckenbodeninsuffizienz kommt es unter anderem auch zu einem pathologischen Kollagenmetabolismus. Obwohl die Kollagenneusynthese bei Patientinnen mit Inkontinenz bzw. mit Beckenbodenschwäche verstärkt ist, findet man trotzdem einen signifikanten Kollagenverlust von ungefähr 25 %. Der Elastingehalt des Beckenbodens hingegen unterscheidet sich nicht von einem Normalkollektiv und Patientinnen mit Beckenbodenschwäche. Die Reduktion des Kollagens führt naturgemäß zu einer Abnahme der mechanischen Stützfunktion und schlussendlich zur Inkontinenz und zum Prolaps. Die Erhöhung der MMP im Bindegewebe von Prolapspatientinnen erklärt, warum es trotz einer gesteigerten Kollagensynthese letzten Endes zu einer Abnahme des Gesamtkollagengehaltes kommt. Die abbauenden Enzyme werden so stark exprimiert, dass der Remodellingprozeß des Kollagens in Richtung Katabolismus gedrängt wird.

Die MMP unterliegen einer vielfältigen Kontrolle, wodurch die Integrität des Stützgewebes garantiert ist. Progesteron wirkt stark suppressiv auf die MMP ein: ein Abfall des Gelbkörperhormons führt zu einem unterschiedlich lang andauernden Aktivitätsschub verschiedener MMP, darunter auch jener, die bei Prolapspatientinnen vermehrt exprimiert gefunden wurden. Die inverse Beziehung zwischen Gelbkörperhormon und Aktivität der MMP beruht auf einer damit verbundenen physiologischen Aufgabe: sowohl die Menstruation als auch die Involution der postpartalen Gebärmutter ist mit einem Kollagenabbau verbunden, welche auch über den Progesteronabfall ausgelöst wird. Dieser ereignet sich sowohl prämenstruell wie auch postpartal, wobei der Progesteronabfall unmittelbar nach der Geburt ein wesentlich größerer ist als am Ende der Lutealphase. Über dieses Absinken des Progesterons wird in beiden Fällen die Aktivität verschiedener MMP stimuliert, wodurch die Menstruation und die Uterusinvolution ermöglicht werden. Allerdings

scheint diese Aktivierung nicht nur auf das myometrale Gewebe beschränkt zu bleiben, sondern kann mitunter auch das Beckenbodenbindegewebe erfassen. Inkontinenzprobleme treten nicht unmittelbar postpartal auf, sondern präferentiell in der Perimenopause. Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen der Endokrinologie des Beckenbodens und dem Progesteron, der allerdings durch prospektive Untersuchungen noch abgeklärt werden muss.

Progesteron und Hautalterung

Weiters stellt sich eine nicht uninteressante Frage, ob Progesteron auch auf das Kollagen der Haut einen ähnlichen Einfluss ausübt, wie auf das Kollagen des Beckenbodens. Dass östrogene Verbindungen auf die Haut einen mitosesteigernden und Kollagenvermehrenden Einfluss entfalten, ist seit längerer Zeit bekannt und werden deshalb bereits in der Dermatologie zur Behandlung der klimakterisch-bedingten Hautatrophie erfolgreich verwendet. Ob allerdings auch dem Gelbkörperhormon durch seine Kollagenabbau hemmende Wirkung eine Bedeutung in der Dermatologie zukommen wird, muss nach wie vor prospektiven Untersuchungen überlassen werden. Einen besonderen Stellenwert im Zusammenhang mit Hautalterung nehmen auch hier die MMP ein. Bekannt ist derzeit der negative Einfluss des ultravioletten Lichtes auf die Hautqualität. UV-Licht Einfluss induziert die Expression von drei ganz bestimmten MMP: *Kollagenase*, *Gelatinase* und *Stromelysin*. Das synergistische Einwirken dieser Enzyme bewirkt die Degradierung von Kollagen und letztendlich die dermale Zerstörung, die für die Hautalterung ausschlaggebend ist. Normalerweise hält sich die MMP-Aktivität und die inhibierenden Gegenspieler (TIMP) die Waage, sodass nicht die Überexpression der einen Enzymfamilie die vermehrte Zerstörung einerseits begünstigt, oder einen verminderten Anbau andererseits verhindert. Die Integrität des Kollagenhaushaltes ist von der Balance zwischen diesen beiden Systemen abhängig. Im Zusammenhang mit der Kollagendegradierung konnte der positive Einfluss des Progesterons beobachtet werden. Progesteron induzierte in effektiver Weise die Expression von TIMP. Diese Wirkung konnte bei Östradiol nicht beschrieben werden.

Nachdem extrinsisches Hautaltern ein wiederholtes Zusammenwirken von verschiedenen Faktoren ist und die MMP eine entscheidende Rolle bei den einzelnen Schritten spielen, ist es wichtig zu versuchen die MMP zu beeinflussen. Substanzen die die MMP- Aktivität blockieren sind: *Tretinoin*, sein Prekursor *Retinol* und *Progesteron*. Meist ist es während der Peri- und Postmenopause, wenn Frauen vermehrt über Hautalterung berichten. Dieser Zeitpunkt fällt auch mit dem Vorliegen von anovulatorischen Zyklen und dem damit verbundenem Progesterondefizit zusammen. Von den betroffenen Frauen wird übereinstimmend berichtet, dass ab diesem Zeitpunkt die Elastizität und Frische der Haut merklich nachgelassen hat. Diese Beobachtung kann teilweise mit dem Progesterondefizit in einen kausalen Zusammenhang gebracht werden.

Progesteron und zyklusabhängige Depression

Frauen sind in höherem Maße als Männer depressiven Verstimmungen ausgesetzt, was in der Vergangenheit von der Medizin bisweilen nicht nur nicht ernst genommen, sondern mitunter auch ironisiert wurde. Es weist nicht nur die Beobachtung, dass depressive Alterationen zyklusabhängig, sondern man weiß auch, dass sie in Phasen hormoneller Umstellung vermehrt auftreten. Die Erklärung dafür liefert die molekularanatomische Erforschung des Gamma-Amino-Buttersäure-(GABA)-Rezeptors im zentralen Nervensystem; GABA zählt zu den wirksamsten zentralsedierenden Neurotransmittern und induziert ihre biologischen Effekte durch eine Ligandenbindung mit dem GABA-A-Rezeptor, der als Ionenkanal vorliegt. An diesem Chlorionen-Rezeptor kann allerdings nicht nur GABA, sondern auch andere Substanzen wie Barbiturate und Benzodiazepine andocken und den gleichen Effekt hervorrufen. Benzodiazepine öffnen den Ionenkanal für Chlor und imitieren die Wirkung des originären Transmitters, nämlich von GABA. In ähnlicher Weise sind C-21 Steroide in der Lage, den GABA-Rezeptor zu besetzen, und - dem körpereigenen Barbiturat ähnlich - GABA-spezifische Reaktionen zu induzieren. Die neurologische Wirkung des Progesterons und seiner Metabolite beruht teilweise, die psychotrope Wirkung des Gelbkörperhormons fast ausschließlich, auf diesem Mechanismus. Während des Menstruationszyklus scheint sich die Anatomie des Rezeptors zu variieren. Nicht nur während des Menstruationszyklus, auch in Stresssituationen kann der weibliche Organismus in einer hohen Plastizität unterschiedliche GABA-Rezeptoren ausbilden.

Nach den bisherigen Erkenntnissen scheint es nicht das Progesteron zu sein, welches vorwiegend den GABA-Rezeptor besetzt und eine sedierende Wirkung ausübt, sondern Metaboliten des Gelbkörperhormons, die entweder aus der Peripherie zur Verfügung gestellt oder von der Gliazelle selbst synthetisiert und freigesetzt werden. Die Gliazelle ist sogar in der Lage, ähnlich wie die thekalen Strukturen des Ovars aus Cholesterin Pregnenolon und Progesteron herzustellen und weist sich damit als hormonproduzierendes Organ aus. Während GABAerge Neuronen nur über Enzyme verfügen, die das Progesteron weiter verarbeiten und demnach auf das peripher aufgenommene Gelbkörperhormon angewiesen sind, können Gliazellen, den Eierstöcken vergleichbar, aus Cholesterin Progesteron und weitere neuroaktiv-wirksamen C-21 Metabolite herstellen.

Neben der Wirkung über den GABA-Rezeptor hat im zentralen Nervensystem auch die Stimulierung des Glycin-Rezeptors eine allgemein sedierende Wirkung. Dieser Rezeptor wird allerdings vom Progesteron - im Unterschied zum GABA-Rezeptor blockiert. Demnach übt das Gelbkörperhormon auf diese beiden Rezeptoren im Gehirn einen antagonistischen Effekt aus. Der GABA-Rezeptor wird stimuliert, der Glycin-Rezeptor jedoch inhibiert. Da beide Rezeptorteile im Gehirn in unterschiedlicher Relation vorkommen, ist es verständlich, dass mitunter das Gelbkörperhormon nicht den erwarteten sedierenden, sondern einen agitierenden Effekt bewirken kann. Dies erscheint allerdings nicht die Regel zu sein: meist hat

Progesteron einen antikonvulsiven, einen antidepressiven und einen sedierenden Effekt. Zur Behandlung der prämenstruellen Verstimmtheit, der perimenopausalen Depression und des PMS kann deswegen reines Progesteron - in einer interdisziplinären Kooperation - mit großem Nutzen verwendet werden. Die orale Zufuhr des Gelbkörperhormons führt zu einer raschen Metabolisierung und zur Entstehung von Zwischenprodukten, die von den GABA-ergen Neurone nicht immer als Ausgangsprodukt für die weitere Synthese verwendet werden können. Aus diesem Grund empfiehlt sich, wenn die orale Zufuhr erfolglos ist, die Anwendung des intravaginalen Progesterons, welches primär resorbiert wird und dem zentralen Nervensystem als reines Progesteron, ohne der hepatische Degradierung, bzw. Metabolisierung unterworfen zu sein.

Progesteron und Migräne

Migräne ist eine Erkrankung, die präferentiell in der fertilen Lebensphase vorkommt und weist damit bereits auf eine Geschlechtshormonabhängigkeit hin. In der Mehrheit der Fälle bildet sich nach der Menopause die Migräne zurück. Dies wurde bislang damit erklärt, dass die zerebralen und meningealen Gefäße mit zunehmendem Alter rigider werden und somit der, die Beschwerden vermeintlich auslösende Vasospasmus nicht mehr auftritt. Die Kenntnis der vasomotorischen und antikonvulsiven Wirkung des Gelbkörperhormons relativiert diese mechanistische Theorie. Bei einem Teil der betroffenen Frauen scheint die Migräne eine endokrinologisch bedingte Erkrankung zu sein. Die stärksten Symptome der Menstruations-assoziierten Migräne treten menstruell und prämenstruell auf. Luteale Östrogen- und Progesteronspiegel korrelieren mit der Migräne-Symptomatik. Fluktuierende weibliche Geschlechtshormone stellen einen möglichen Mechanismus der Entstehung der menstruellen Migräne dar. Der Abfall der ovariellen Steroide in der späten Lutealphase wird dafür verantwortlich gemacht. Die Häufigkeit und der Schweregrad von Migräneanfällen nehmen nicht selten in der Schwangerschaft ab, vor allem bei Patientinnen, deren Kopfschmerzen an den Menstruationszyklus gekoppelt sind. Dabei ist wahrscheinlich das Fehlen der rhythmischen hormonellen Schwankungen der entscheidende Faktor und nicht die Veränderung von Absolutwerten. Dafür spricht auch, dass postpartal die Migräne zurückkehrt, wenn die Sexualsteroid abfallen. Durch intramuskuläre Applikation eines Progesteronderivates, nämlich des Medroxyprogesteronacetates (MPA) kann die steroidale Fluktuation ausgeglichen und damit wahrscheinlich auch die Oszillation vasoaktiver Substanzen im Gehirn ausgeschaltet werden. Die intramuskuläre Verabreichung von MPA zur Behandlung von Migränezuständen hat sich vor allem bei jenen Frauen bewährt, die berichten, dass sie während ihrer Schwangerschaft frei von Migräne Anfällen waren. Therapeutika, die den GABA-A-Rezeptor aktivieren wie Progesteron und sein Metabolit Allopregnanolon sind daher mögliche Alternativen in der Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerz. Die durchgehende Einnahme hormoneller Antikonzeptiva oder die Verkürzung der „Pillen“-freien Woche kann auch als Therapie empfohlen werden.

Progesteron und Meningeome

Sexualsteroiden spielen offensichtlich eine nicht zu unterschätzende Rolle in der Entstehung von Meningeomen. Diese Tumoren kommen bei Frauen häufiger vor als bei Männern, entstehen vor allem während der fertilen Lebenszeit und sind assoziiert mit Schwangerschaft und dem hormonsensitiven Mammakarzinom. Im Rahmen einer Schwangerschaft kommt es zu einer rapiden Vergrößerung von bestehender Meningeome, die sich mitunter post partum wieder verkleinern. Das Management von Meningeomen in der Schwangerschaft sollte individuell auf die Patientin bezogen sein, wobei ein chirurgisches Vorgehen bisweilen nicht vermieden werden kann. In Meningeomen wurden Progesteronrezeptoren in hoher Konzentration nachgewiesen. Obwohl der Zusammenhang zwischen Progesteronrezeptorstatus und postoperativem outcome noch nicht völlig geklärt ist, nimmt man an, dass das Vorhandensein von Progesteronrezeptoren ein günstiger Prognosefaktor ist. Klinische Studien mit Antiöstrogenen zeigten keinen therapeutischen Effekt auf bestehende Meningeome, während Untersuchungen mit Antiprogesteron (Mifepriston) eine inhibitorische Wirkung auf das Wachstum von Meningeomen gezeigt haben. Der suppressive Effekt, den das Anti-Progesteron auf das Wachstum von Meningeomen hat, unterstreicht die Abhängigkeit zwischen Meningeom und Gelbkörperhormon. In Studien wird und wurde bereits die Wirksamkeit von Antiprogesteron bei inoperablen Meningeomen getestet und könnte möglicherweise eine effiziente Additivtherapie zur operativen Sanierung sein. Antiprogesterone könnten daher in der Zukunft eine wichtige Rolle in Behandlung von inoperablen Meningiomen spielen, die intrakranielle Knochenstrukturen infiltrieren und auf Grund ihres aggressiven Wachstums eine hohe Morbidität und Mortalität zeigen. Bei Frauen, die in ihrer Anamnese ein Meningeom angeben, soll im Rahmen der postmenopausalen Substitutionstherapie auf die Gabe des reinen Progesterons verzichtet werden.

Progesteron und Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern; der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Schon seit längerem wird den Hormonen eine Rolle in der Ätiologie und Pathogenese der MS zugeschrieben. Die Schwangerschaft hat einen günstigen kurzzeitigen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung. In der Postpartalperiode zeigt sich jedoch ein häufiges Wiederauftreten der Krankheit. Obwohl die Ursache der MS letztlich noch ungeklärt ist, scheint Progesteron in zweifacher Hinsicht für eine Therapie interessant zu werden: ähnlich wie Cortison, das als klassische Therapie der MS angesehen werden kann, hat Progesteron einen immunsuppressiven und antiinflammatorischen Effekt. Progesteron blockiert auf ähnliche Weise den ubiquitären Entzündungstransmitter, den nukleären-Faktor-kappa-B (NFkB) und reduziert damit jene katabolen zellbiologischen Vorgänge, die auch bei der MS zu beobachten sind.

Andererseits scheint Progesteron einen direkten Einfluss auf die Myelinbildung der Schwann'schen Zellen zu haben. Das Gelbkörperhormon wird von den Schwann'schen Zellen produziert und aktiviert die Expression neuronaler Signale, die für die Myelinsynthese von Wichtigkeit sind. Auch der Transfer von Phospholipiden vom Axon in das Myelin wird durch Progesteron angeregt. Additiv dazu agiert Progesteron als eine autokrine neurotrope Substanz, die in direkter Weise die Bildung neuen Myelinscheiden anregt. Schwann'sche Zellen enthalten einen intrazellulären Progesteronrezeptor, wodurch die Synthese von Myelin-Proteinen gesteuert, bzw. stimuliert wird. Die hohe Konzentration von Progesteron in intakten Nerven Erwachsener unterstreicht die Bedeutung, die dem Gelbkörperhormon für das Nervensystem zukommt. Möglicherweise kann Progesteron direkt von der Schwann'schen Scheide hergestellt werden. Dies beweist nicht nur die Wichtigkeit des Gelbkörperhormons für zentrales und peripheres Nervensystem, sondern eröffnet offensichtlich auch neue Perspektiven für Erkrankungen, die durch eine Demyelinisierung hervorgerufen werden.

Conclusio

Das Ziel der Frauenheilkunde ist es bei der Verwendung von reinem Progesteron und von Gestagenen nicht nur deren Wirkungsspektrum am Organ Gebärmutter zu beachten, sondern auch die breite extragenitale Symptomatik, im Sinne einer organnahen Hormonersatztherapie zu berücksichtigen.