β-Endorphinbestimmungen im normalen Zyklus bei Zyklusstörungen und im Klimakterium

B.	Brigitte	Schurz
Ch.		Egarter
Ch.		Kurz
G.		Heytmanek
J.C.		Huber
W.		Knogler

I. Universitäts-Frauenklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Gitsch)

Dr. Brigitte Schurz, I. Universitäts-Frauenklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Einleitung

Die β-Endorphine wirken als Neurotransmitter und über das dopaminerge System auf das LHRH im Hypothalamus und beeinflussen die LH Pulsatilität. Sie greifen regulativ in den Menstruationszyklus der Frau ein. Die peripheren Steroide beeinflussen direkt und indirekt die endogenen Opioide, ein feed back Mechanismus wird diskutiert. Die Speicherung erfolgt in der Hypophyse und die Plasmakonzentration von β-Endorphin nimmt prä- und postovulatorisch signifikant zu.

Ziel unserer Arbeit war es, den β-Endorphinspiegel von Frauen mit normaler Lutealphase und mit Lutealinsuffizienz zu vergleichen. Weiters wollten wir sehen, ob β-Endorphin im Ovar lokal gebildet wird und die Reproduktion beeinflusst und wie sich der β-Endorphin-Plasmaspiegel bei amenorrhoeischen Frauen und im Klimakterium verhält.

Material, Methode, Ergebnisse

Die β-Endorphinbestimmung im Plasma erfolgte mittels Radioimmunoassay. Der Normbereich für β-Endorphine liegt zwischen 3,5 und 6 fmol/ml. Im ersten Kollektiv wurde bei 5 Frauen mit normaler Lutealphase und bei 4 mit Lutealinsuffizienz einerseits über 6 Stunden die LH-Pulsfrequenz aufgezeichnet und andererseits der Plasma-β-Endorphinspiegel bestimmt. In der normalen Lutealphase fanden wir jeweils einen LH-Peak in 6 Stunden, der Mittelwert der β-Endorphinkonzentration lag bei 4,84 fmol/ml. Die 4 luteal-insuffizienten Frauen wiesen ein höher frequentes LH-Fluktuationsmuster auf. β-Endorphine waren mit 3,89 fmol/ml erniedrigt. Im zweiten Kollektiv verglichen wir die Plasmapro-gesteron- und β-Endorphin-Konzentrationen in der Lutealphase von 14 unstimulierten und 10 HMG-stimulierten Frauen miteinander. Sowohl die Progesteron- als auch die β-Endorphinspiegel waren bei den stimulierten Frauen signifikant höher. In der dritten Patienten-gruppe untersuchten wir Granulosazellen immunzytochemisch auf Vorliegen von β-Endorphineinschlüssen.

Nur unreife Granulosazellen zeigen β-Endorphineinschlüsse, in reifen findet man diese nicht.

Nach weiterer Inkubation mit Nabelschnurblut kann erneut β-Endorphin in den Zellen nachgewiesen werden. In der vierten Patientengruppe wurde bei 12 amenorrhoeischen Frauen die Gruppe WHO I und II der β-Endorphinspiegel vor und nach einer GnRH-Infusion (über 3 Stunden – 200 µg) bestimmt. Bei 9 Frauen kam es zu einem

signifikanten Absinken von β -Endorphin. Sie alle zeigten eine Amenorrhoe der Gruppe WHO II. Bei 3 Frauen kam es unter der Behandlung zu einem leichten β -Endorphinan-stieg. Das hypophysäre Reaktionsmuster jener Frauen zeigte eine fehlende bis nur leicht vorhandene Syntheseleistung für LH. Fünftens haben wir bei 10 hypergonadotropen Frauen mit klimakterischen Beschwerden β -Endorphin vor und nach einer einmonatigen Substitutionsbehandlung mit konjugierten Östrogen (0,625 mg) im Plasma untersucht. Bei 7 Frauen kam es nach der Behandlung zum signifikanten β -Endorphinabfall mit Besserung der flush-Symptomatik.

Diskussion

Es besteht eine Interaktion zwischen β -Endorphin und peripheren Steroide. Vor allem Progesteron und auch Östradiol beeinflussen die Synthese und Speicherung von β -Endorphin, dieses wiederum moduliert die LHRH und LH Freisetzung aus dem Gehirn. Für die Aufrechterhaltung der normalen Lutealphase dürfte neben den Steroiden auch β -Endorphin eine Rolle spielen. Durch den Einfluß von β -Endorphin verändert sich die LH-Pulsfrequenz in der zweiten Zyklusphase und eine weitere Stimulation des Follikelwachstums ist nicht mehr möglich. Durch den präovulatorischen Progesteronanstieg im Serum kommt es zur Aktivierung der Progesteronrezeptoren im Hypothalamus, die wiederum die zentrale Synthese und Speicherung von β -Endorphin neben follikulären Regulatorproteinen und Katecholöstrogenen fördern. Das vermehrte Auffinden von β -Endorphin in der Follikelflüssigkeit nach Punktion von reifen Ova läßt auch auf eine ovarielle Synthese schließen.

Verabreicht man exogene Releasinghormone, so kommt es bei den Frauen mit der Amenorrhoe der Gruppe WHO II zu einem Absinken des β -Endorphinspiegels mit anschließender Gonadotropinerhöhung. Offensichtlich besteht ein feed-back-Mechanismus zwischen β -Endorphin, Gonadotropin und deren Releasingfaktoren. Durch die antigonadotrope Wirkung von β -Endorphin ist eine weitere hypophysäre Ausschüttung von LH unterbunden. Die Entleerung der Gonadotropine ist vor allem aus dem zweiten Pool der Hypophyse gestört. Die Störung der Thermoregularität beim klimakterischen Syndrom dürfte durch GnRH und andere Neurotransmitoren (β -Endorphin?) hervorgerufen werden. Es besteht die Hypothese, daß es im Klimakterium zur Aktivierung der Opiatrezeptoren kommt, die Hydroxilierung von Östrogen zu Katecholöstrogenen ist blockiert, sodaß die Thermoregulation gestört ist und Hitzewallungen auftreten können. Unsere Ergebnisse sprechen für die Vermutung, daß es unter der Östrogensubstitution zu einer Blockade an den Opiatrezeptoren kommt. Der β -Endorphinspiegel sinkt im Plasma, die klimakterischen Beschwerden nehmen ab. Das Absinken von β -Endorphin im Plasma könnte als gutes Ansprechen der Therapie gedeutet werden.

Literatur

Bicknell, R. J.: Endogenous opioid peptide and hypothalamic neuroendocrine neurons. J. Endocrinology 770: 437–446 (1985)

Quigley, M. E., SSC. Yen: The role of endogenous opiates on LH secretion during the menstrual cycle. J. Clin. End. Metab. 51: 179–181 (1980)