

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KRAUSE B, OHLINGER R

Endogener Opioidtonus bei postmenopausalen Frauen unter differenzierter Hormonersatztherapie

Journal für Menopause 2006; 13 (3) (Ausgabe für Schweiz), 8-14

*Journal für Menopause 2007; 14 (1) (Ausgabe für Österreich)
8-13*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Endogener Opioidtonus bei postmenopausalen Frauen unter differenzierter Hormonersatztherapie

B. Krause¹, R. Ohlinger²

Der Verlust des endogenen Opioidtonus nach natürlicher Menopause und das Wiederauftreten dieser endogenen Opioiden durch eine Hormonersatzbehandlung ist ein bekanntes Phänomen. Es wird der Einfluss verschiedener Präparate sowohl auf das Ausmass der Wiederherstellung der endogenen Opioiden als auch auf den Umfang des negativen Feedbacks nach Beginn einer Hormonbehandlung untersucht.

Jeweils 9 Frauen mit natürlicher Menopause erhielten nach einem basalen Naloxontest Sisare[®] oder Trisequens[®] oder Klimonorm[®]. Im 3. Einnahmezyklus wurde am 8. Einnahmetag (Estrogenphase) und 19. Einnahmetag (Gestagenphase) der Naloxontest wiederholt und die Gonadotropinspiegel wurden verglichen. Alle Präparate bewirkten erwartungsgemäss einen signifikanten Rückgang der basalen Gonadotropinsekretion ($p \leq 0,001$) mit Unterschieden bei der LH-Sekretion (Trisequens) und FSH-Sekretion (Sisare).

Der Anstieg der Gonadotropinsekretion durch die Opioidrezeptorblockade war in der Trisequens-Gruppe deutlich stärker ausgeprägt als in den beiden anderen Gruppen, die lediglich uncharakteristische Veränderungen der Gonadotropinspiegel zeigten. Dieser Anstieg der Gonadotropine in der Trisequens-Gruppe wurde in der Gestagenphase nicht verstärkt. Das Ausmass der Wiederherstellung der endogenen Opioiden durch eine Substitutionstherapie wird sowohl von der Estrogen- als auch der Gestagenkomponente beeinflusst.

Schlüsselwörter: endogene Opioiden, Postmenopause, Hormonersatzbehandlung, Gonadotropinsekretion

Niveau opiacé endogène chez les femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif différencié

La perte du niveau opiacé endogène après la ménopause naturelle et la réapparition de ces opiacés endogènes lors d'un traitement substitutif hormonal est un phénomène connu. Cet effet a été examiné sous l'influence de différents médicaments, aussi bien en ce qui concerne le degré de rétablissement des opiacés endogènes qu'en ce qui concerne l'étendue de la réaction de feed-back négatif au début d'un traitement hormonal. Trois groupes de 9 femmes naturellement ménopausées ont reçu, après un test initial à la naloxone, un traitement par Sisare[®], Trisequens[®] ou Klimonorm[®] respectivement. Pendant le 3e cycle de prise, le test à la naloxone a été répété le 8e jour de prise (phase œstrogénique) et le 19e jour de prise (phase progestative) et les taux de gonadotrophines ont été comparés. Comme anticipé, tous les médicaments ont provoqué une régression significative de la sécrétion basale de gonadotrophines ($p \leq 0,001$), avec des différences pour la sécrétion de LH (Trisequens) et de FSH (Sisare).

L'augmentation de la sécrétion de gonadotrophines suite au blocage des récepteurs opiacés a été nettement plus marquée dans le groupe sous Trisequens que dans les deux autres groupes, où les taux de gonadotrophines n'ont montré que des variations non caractéristiques. Cette montée des gonadotrophines sous Trisequens n'a pas été renforcée pendant la phase progestative. Le degré de rétablissement des opiacés endogènes grâce à un traitement hormonal substitutif est influencé aussi bien par la composante œstrogénique que par la composante progestative.

Mots clés: opiacés endogènes, ménopause, post-ménopause, traitement hormonal substitutif, THS, libération de gonadotrophines

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen über die neuroendokrinen Veränderungen bei postmenopausalen Frauen durchgeführt. Neben den gut dokumentierten Veränderungen der Gonadotropinsekretion sind besonders die Prozesse auf hypothalamischer Ebene von grossem Interesse. Hierbei kommt neben der GnRH-Sekretionsdynamik den Veränderungen im Bereich der Neurotransmitter eine besondere Bedeutung zu.



B. Krause, Münster

Mit dem Wegfall der ovariellen Steroidproduktion kommt es zu einer massiven Steigerung der GnRH-Sekretion¹ auf dem

hier ein Abbild der GnRH-Sekretion darstellen. Während der Einfluss einer reinen Estrogensubstitution auf die endo-

Boden einer Erhöhung der GnRH-Pulsamplitude. Die Verminderung der GnRH-Pulsfrequenz¹ tritt erst später auf und ist eher als Alterungsprozess zu sehen.² Diese Veränderungen werden unter anderem dem Wegfall des tonisch-inhibierenden Einflusses der endogenen Opioiden zugeschrieben.¹ Durch den Beginn einer Hormonersatzbehandlung (HRT) kommt es zu einem Wiederauftreten der endogenen Opioiden³⁻⁶ und zu einem Absinken der GnRH-Sekretion.¹ Die konsekutiven Veränderungen der Gonadotropin-Sekretionsmuster sollen

Patientencharakteristik

	Trisequens	Sisare	Klimonorm
Alter	49,2 (± 4,7)	51,6 (± 5,1)	50,8 (± 6,4)
BMI	29,2 (± 3,8)	28,9 (± 4,9)	28,1 (± 4,2)
Menopausendauer (Jahre)	2,9 (3,1)	3,5 (2,7)	3,4 (3)

Tab. 1: Patientencharakteristik in der jeweiligen Präparatgruppe

Zusammensetzung der verwendeten Hormonpräparate

	Estrogenphase	Gestagenphase
Trisequens	2mg Estradiol 11 Tage	2mg Estradiol + 1mg Norethisteronacetat 10 Tage
Sisare	2mg Estradiolvalerat 11 Tage	2mg Estradiolvalerat + 10mg Medroxyprogesteronacetat 10 Tage
Klimonorm	2mg Estradiolvalerat 9 Tage	2mg Estradiolvalerat + 0,15mg Levonorgestrel 12 Tage

Tab. 2: Zusammensetzung der verwendeten Hormonpräparate

genen Opioide unstrittig ist,³ scheint das Bild bei den Gestagenen uneinheitlich zu sein.^{4,7} Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses verschiedener Gestagene auf das Ausmass der Absenkung der GnRH-Sekretion sowie der Erhöhung des endogenen Opioidtonus.

Material und Patienten

In die Untersuchung wurden 27 Patientinnen mit natürlicher Menopause ohne vorherige Hormonsubstitution aufgenommen. Die Charakteristik der Patientengruppen ist in Tab. 1 zusammengefasst.

Vor Beginn der HRT erfolgte eine Blutentnahme für die Bestimmung der Basalwerte von LH und FSH. Im Anschluss daran begannen alle Patientinnen mit der HRT.

Die Hormonbestimmung erfolgte mit dem System Advia Centaur der Firma Bayer (Sandwich-Immunoassay unter Anwendung direkter Chemilumineszenz-Technologie).

Es wurden 3 Behandlungsgruppen gebildet, je 9 Patientinnen erhielten Sisare*, Trisequens oder Klimonorm. Die Zusammensetzung der Präparate ist in Tab. 2 aufgelistet. Im 3. Einnahmezyklus wurde am 8. Einnahmetag – reine Estrogenphase – und am 19. Einnahmetag – Gestagenphase – der Naloxontest wiederholt. Für die statistische Aus-

wertung wurde das Computerprogramm SPSS für Windows benutzt, die basalen wurden gegen die stimulierten Werte mit dem Wilcoxon-Test verglichen.

Für die statistische Auswertung wurden zwei Schwerpunkte formuliert:

1. Gibt es zwischen den Präparaten Unterschiede im Ausmass der Absenkung der Gonadotropinspiegel?
2. Gibt es zwischen den Präparaten Unterschiede in der Höhe des Wiederauftretens der opioidergen Hemmung der Gonadotropinsekretion?

Die Auswertung erfolgte einmal longitudinal, d. h. es wurden die Hormonwerte vor Beginn der Substitutionstherapie mit den erhobenen Werten während der Estrogenphase und mit den Werten in der Gestagenphase verglichen sowie noch einmal die Estrogenphase mit der Gestagenphase. Die transversale Auswertung erfolgte zwischen den drei Behandlungsgruppen.

Ergebnisse

1. Absenkung der Gonadotropinsekretion durch die Hormonsubstitution

LH-Sekretion: Alle Präparate zeigten eine signifikante Reduktion der LH-Sekretion ohne Unter-

schiede zwischen den 3 Gruppen (Tab. 3 und Abb. 1). In der Trisequens-Gruppe fand sich eine schwächere Reduktion der LH-Sekretion in der Estrogenphase, welche dann in der Gestagenphase auf das Niveau von Sisare und Klimonorm absank (Tab. 3 und Abb. 1).

FSH-Sekretion: In der Sisare-Gruppe fand sich ein ähnliches Bild wie bei der LH-Sekretion unter Trisequens, hier allerdings mit einer signifikant geringeren Suppression der FSH-Sekretion im Vergleich zu Trisequens. Die FSH-Sekretion in der Sisare-Gruppe zeigte eine signifikante weitere Absenkung durch das Gestagen in den Bereich der beiden anderen Präparate. Bei Trisequens und Klimonorm wurde keine Veränderung der FSH-Sekretion durch den Gestagenzusatz gefunden (Tab. 3 und Abb. 2).

Hormonwerte

	Trisequens	Sisare	Klimonorm
LH vor HRT (mU/ml)	48,2 (22,3)	53,5 (24,1)	57,3 (26)
LH Estrogenphase (mU/ml)	30,1 (26,7)	33,1 (11,8)	28,1 (16,6)
LH Gestagenphase (mU/ml)	20,7 (12,1)	21,9 (10,5)	29,2 (19,8)
FSH vor HRT (mU/ml)	87,7 (40,1)	81,9 (41,4)	76,5 (44,6)
FSH Estrogenphase (mU/ml)	29 (9,9)	50,8 (6,5)	41 (37,6)
FSH Gestagenphase (mU/ml)	23,7 (7,6)	30,4 (12,9)	23 (5,5)

Tab. 3: Hormonwerte vor und während der Hormonersatztherapie (Standardabweichung in Klammern)

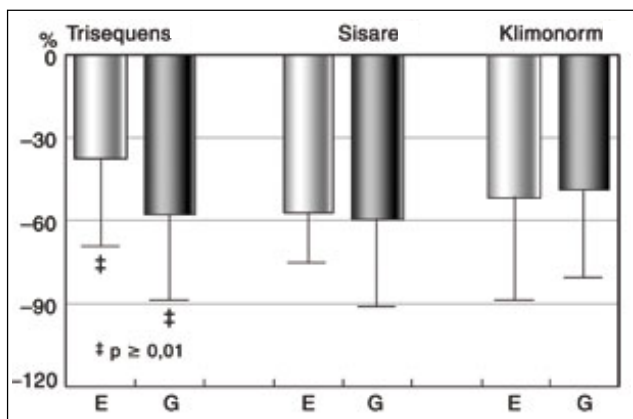


Abb. 1: Prozentuale Absenkung der LH-Spiegel vom Ausgangswert durch die Substitutionstherapie. Nur bei Trisequens[®] war die Absenkung der LH-Sekretion in der Estrogenphase (E) signifikant geringer als in der Gestagenphase (G). Zwischen den Gruppen gab es keine Unterschiede.

2. Auswirkungen der Opioidrezeptorblockade auf die Gonadotropinsekretion

Bei Trisequens fand sich eine deutliche Stimulation der LH- und der FSH-Sekretion durch die Opioidrezeptorblockade (Tab. 4, Abb. 3 und 4). Zwischen der Estrogen- und der Estrogen/Gestagenphase war kein Unterschied zu sehen.

In der Sisare-Gruppe wurde ebenfalls eine leichte Stimulation der LH-Sekretion durch die Opioidrezeptorblockade gesehen, die in der Gestagenphase nicht verstärkt wurde (Tab. 4 und Abb. 3). Die FSH-Sekretion zeigte nur uncharakteristische Veränderungen (Tab. 4 und Abb. 4).

Bei Klimonorm[®] fand sich keine signifikante Veränderung der FSH- und der LH-Sekretion durch die Opioidrezeptorblockade (Tab. 4 und Abb. 3 und 4).

Vergleich zwischen den Präparaten

Vergleicht man zwischen den Präparaten das Ausmass der Stimulation der Gonadotropinsekretion durch die Opioidrezeptorblockade, so findet sich bei Trisequens eine signifikant stärkere Stimulation sowohl der LH- als auch der FSH-S-

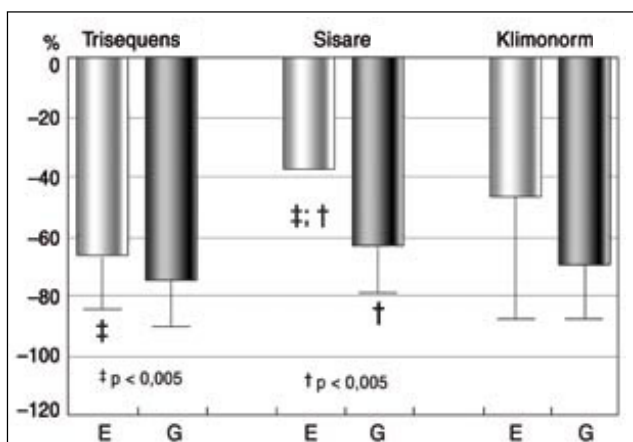


Abb. 2: Prozentuale Absenkung der FSH-Spiegel vom Ausgangswert durch die Substitutionstherapie. Bei Sisare war die Hemmung der FSH-Sekretion in der Estrogenphase signifikant geringer als in der Gestagenphase. Zwischen Trisequens und Sisare fand sich ein signifikanter Unterschied in der Estrogenphase.

ekretion im Vergleich zu Sisare und Klimonorm. Zwischen Klimonorm und Sisare finden sich keine Unterschiede (Abb. 3 und 4).

Diskussion

Durch den Wegfall der ovariellen Steroide finden sich im mediobasalen Hypothalamus charakteristische Veränderungen. Es kommt zu einer deutlichen Verstärkung der GnRH-Genexpression⁸ mit erhöhten Werten an GnRH-mRNA.⁹ Dies gilt auch für eine chirurgische Menopause.¹⁰ Als Folge findet sich eine Steigerung der GnRH-Sekretion, die sich auf dem Boden einer Erhöhung der GnRH-Pulsamplitude abspielt.¹ Die zuerst unveränderte GnRH-Pulsfrequenz nimmt mit zunehmendem Alter langsam ab, ebenso die GnRH-Pulsfrequenz.²

Da die GnRH-produzierenden Neurone im mediobasalen Hypothalamus selbst keine Estradiolrezeptoren haben,¹¹ war lange unklar, auf welchem Wege das Estradiol die GnRH-Sekretion beeinflusst. Dass zwei der wichtigsten neuronalen Modulatoren der GnRH-Sekretion, Galanin- und Neuropeptid-Y-produzierende Neurone, über Estradiolrezeptoren verfügen¹² bzw. Estradiol speichern können,¹³ legt den Schluss nahe, dass hier ein grundlegender Regulationsmechanismus gefunden wurde.

Ausserdem beeinflusst Estradiol erheblich die Wirkung zahlreicher Neurotransmitter wie der GABA¹⁴ oder des Neuropeptids Y.¹⁵

Die Ursache der gesteigerten GnRH-Sekretion ist auch eine deutliche Abnahme der zentralen Opioidaktivität. So wurde sowohl eine Abnahme der Pro-Opioid-Melano-Cortin-Genexpression¹⁰ als auch der Anzahl der GnRH-sezernierenden Neurone¹⁶ im mediobasalen Hypothalamus gefunden. Wird eine Substitutionsbehandlung begonnen, bilden sich die beschriebenen Veränderungen rasch zurück.

1. Absenkung der Gonadotropinsekretion durch die Hormonsubstitution

Postmenopausal kommt es durch eine Substitution mit Estradiol zu einem Absinken der GnRH-Konzentration.^{1,7} Sowohl eine Abnahme der GnRH-Pulsfrequenz¹⁷ als auch der -Pulsamplitude¹ werden diskutiert. Dieser Abfall der GnRH-Pulsfrequenz wird durch eine Aktivierung der endogenen Opioiden hervorgerufen^{17,18} und ist hemmbar durch b-adrenerge Antagonisten, Serotoninantagonisten, Dopaminantagonisten,¹⁹ Adrenalin-synthetaseblocker,²⁰ jedoch nicht durch a-adrenerge Blocker.¹⁹ Inwieweit die endogenen Opioiden die GnRH-Sekretion über die GABA hemmen, ist nicht ganz klar.²¹ Auch der LH-Spiegel fällt wieder ab.²² Der tonisch-inhibierende Einfluss der endogenen Opioiden auf die gonadotrope Achse ist wiederhergestellt.^{20,22}

Wird bei Patientinnen mit natürlicher Menopause eine Hormonsubstitution begonnen, sinken die Gonadotropinspiegel unter dieser Behandlung deutlich ab. Geht man davon aus, dass die LH-Sekretion einen Marker für die GnRH-Sekretion darstellt, bewirken alle Präparate eine deutliche Reduktion der GnRH-Sekretion. Tatsächlich konnte durch eine Estrogensubstitution im Tierexperiment eine Reduktion der hypothalamischen GnRH-Konzentration^{23,24} und der GnRH-Pulsfre-

LH- und FSH-Spiegel

	Trisequens	Sisare	Klimonorm
LH vor HRT (mU/ml)	30,1 (26,7)	33,1 (11,8)	28,1 (16,6)
LH Estrogenphase + Naloxon (mU/ml)	55,9 (49,6)	41,4 (14,8)	32,3 (19,1)
LH Gestagenphase (mU/ml)	20,7 (12,1)	21,9 (10,5)	29,2 (19,8)
LH Gestagenphase + Naloxon (mU/ml)	42 (24,5)	28,7 (13,8)	35,3 (24)
FSH Estrogenphase (mU/ml)	29 (9,9)	50,8 (6,5)	41 (37,6)
FSH Estrogenphase + Naloxon (mU/ml)	32,2 (11)	52,3 (6,7)	42 (38,7)
FSH Gestagenphase [mU/ml]	23,7 (7,6)	30,4 (12,9)	23 (5,5)
FSH Gestagenphase + Naloxon (mU/ml)	27 (8,7)	31,3 (13,3)	23,9 (5,7)

Tab. 4: LH- und FSH-Spiegel unter Hormonersatztherapie vor und während der Opioidrezeptorblockade (Standardabweichung in Klammern)

quenz¹⁷ nachgewiesen werden. Hervorgerufen wird die Abnahme der GnRH-Pulsfrequenz durch eine Reaktivierung der endogenen Opioidrezeptoren.^{17, 18} Allerdings wurde bei postmenopausalen Frauen unter einer Estrogensubstitution eine unveränderte GnRH-Pulsfrequenz beobachtet.^{1, 7} Da die GnRH-Sekretionsmenge abnimmt,^{1, 24} wurde eine Verminderung der Pulsamplitude angenommen.¹ Durch eine Gestagengabe nach vorheriger Estrogenapplikation kommt es zu einer weiteren Absenkung der GnRH-Sekretionsmenge¹ durch eine Verminderung der Pulsfrequenz.⁷ Folgerichtig findet sich auch bei den Gonadotropinspiegeln eine Absenkung

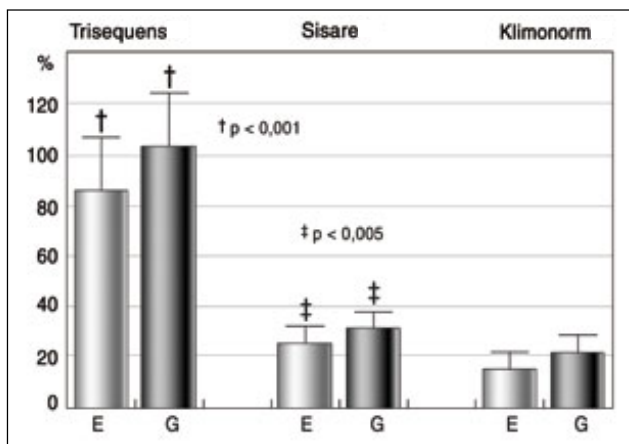


Abb. 3: Differenz der stimulierten LH-Sekretion im Naloxontest vor und während der Hormonsubstitution. Trisequens und Sisare zeigen eine signifikante Stimulation durch die Opioidrezeptorblockade. Im Vergleich zwischen den Gruppen findet sich ein signifikanter Unterschied der LH-Anstiege zwischen Trisequens und den beiden anderen Präparaten.

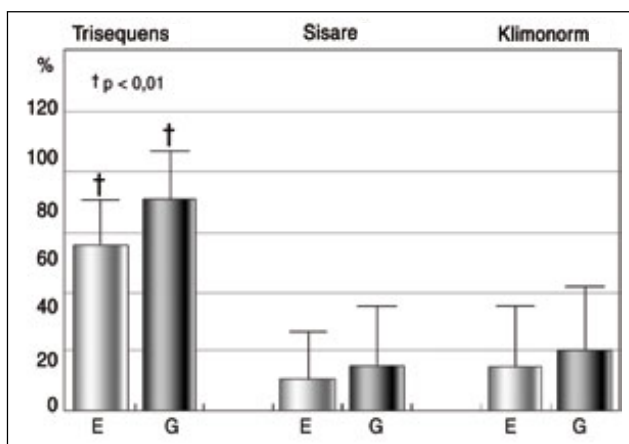


Abb. 4: Differenz der stimulierten FSH-Sekretion im Naloxontest vor und während der Hormonsubstitution. Nur Trisequens zeigt eine signifikante Stimulation durch die Opioidrezeptorblockade. Ein Unterschied zwischen der Estrogen- und Gestagenphase findet sich nicht.

durch eine Estrogengabe, welche durch ein Gestagen noch verstärkt wird.⁷

In allen 3 Gruppen fand sich eine signifikante Absenkung der LH-Spiegel bereits während der Estrogenphase, wobei der Abfall bei Trisequens geringer ausfiel. Durch den Gestagenzusatz wurde bei Trisequens die LH-Sekretion weiter vermindert, die beiden anderen Präparate zeigten bereits während der Estrogenphase eine maximale Suppression der LH-Sekretion. Hier stellt sich die Frage, ob das Estradiolvalerat in Sisare oder Klimonorm eine stärkere negative Feedback-Wirkung aufweist.

2. Vergleich der Auswirkungen einer Opioidrezeptorblockade auf die Gonadotropinsekretion

Eine reine Estradiolsubstitution führt im Hypothalamus zu einer Anhebung der Prä-Pro-Enkephalin-mRNA²⁵ wie auch der b-Endorphinpiegel und zu einem Anstieg der b-Endorphinkonzentration in der Hypophyse.²⁶ Ausserdem steigt die Anzahl der Opioidrezeptoren wieder an.²⁷ Dementsprechend steigen auch die peripheren b-Endorphinspiegel an.^{5, 6} Allerdings kann eine Estradiolsubstitution mit supraphysiologischen Dosierungen zu einer paradoxen Erhöhung der LH-Sekretion führen.²⁸ Dies wird durch eine zytotoxische Wirkung des Estradiols auf die b-Endorphin-produzierenden Neurone im mediobasalen Hypothalamus verursacht.²⁹ Immerhin senkt eine derartige Estradiolgabe den hypothalamischen Opioidtonus.³⁰

Es ist unklar, ob der tonisch-inhibierende Effekt der endogenen Opioidrezeptoren auf die GnRH-Sekretion direkt ausgeübt wird oder durch die Beeinflussung anderer Neurotransmitter, wie z. B. die Hemmung der stimulierenden Wirkung adrenerger Neurone³¹ oder des Neuropeptids Y.³²

Andere Neurotransmitter dagegen hemmen wiederum die GnRH-Sekretion über eine Stimulation der endogenen Opioidrezeptoren, so der ANF,³³ das CRH³⁴ oder Interleukin-1.³⁵

Eine Beeinflussung der pulsatischen GnRH-Sekretion durch die endogenen Opioidrezeptoren ergibt sich schon durch die hohe Dichte b-Endorphin-produzierender Neurone im Nucleus arcuatus und an der Eminentia mediana.³⁶ Die b-Endorphin-produzierenden

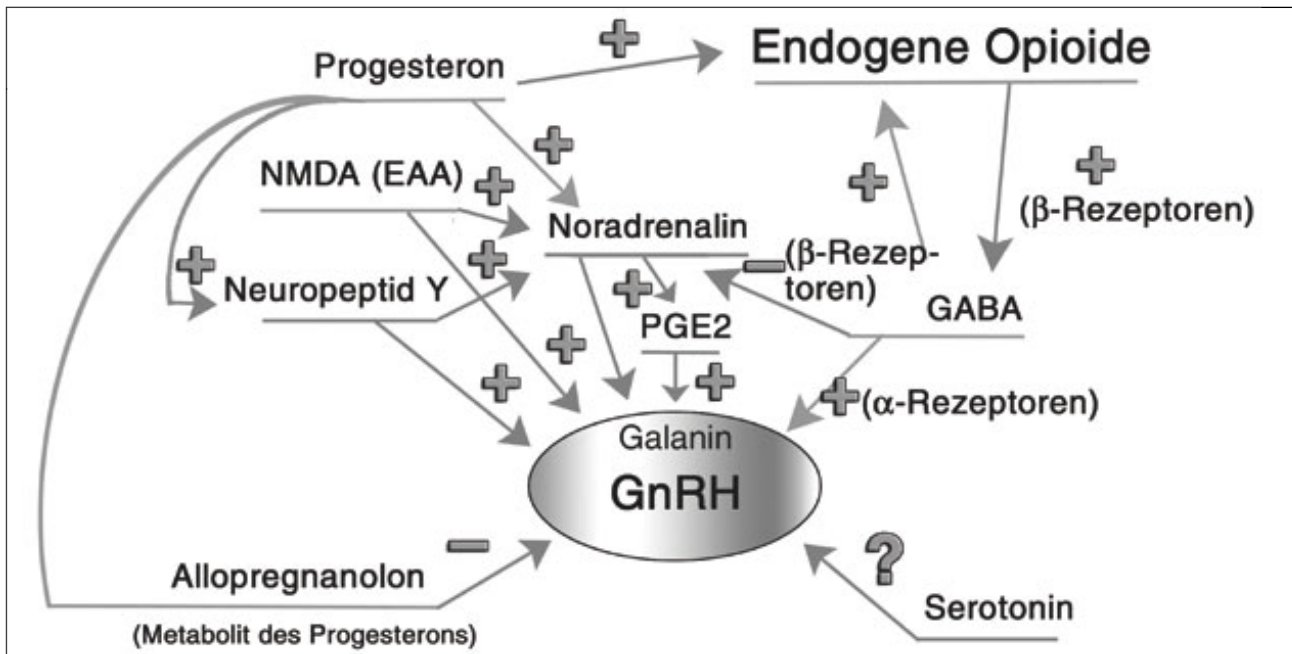


Abb. 5: Regulation der GnRH-Sekretion – Synopsis der Neurotransmitter-Interaktion: Hier ist ein vereinfachtes Schema (zweidimensionales statisches Modell) der Regulation der GnRH-Sekretion durch verschiedene Neurotransmitter dargestellt. Nicht berücksichtigt sind Faktoren wie aktueller Estrogenspiegel oder Tageszeit.

Neurone im Nucleus arcuatus weisen dendritische Verbindungen zur Eminentia mediana auf.³⁶ So fand man eine Hemmung der pulsatischen GnRH-Freisetzung durch b-Endorphin an der Eminentia mediana.³⁷ Im Nucleus arcuatus hemmen die endogenen Opioidrezeptoren die GnRH-Sekretion durch eine Hyperpolarisation der GnRH-produzierenden Neurone.³⁸

Die endogenen Opioidrezeptoren werden durch Estrogene und Gestagene unterschiedlich beeinflusst. Die nach einer reinen Estradiolsubstitution zu beobachtenden erhöhten b-Endorphinspiegel im Hypothalamus sinken durch eine zusätzliche Progesterongabe wieder ab,²⁶ ebenso sinkt die Opioidrezeptorzahl.²⁷ Allerdings ist Progesteron allein gegeben ebenfalls in der Lage, die b-Endorphinkonzentration im Hypothalamus anzuheben.²⁶

Durch den Naloxontest ist es möglich, das Ausmaß der Reaktivierung der endogenen Opioidrezeptoren durch die Hormonsubstitution zu erfassen.

Die gefundenen Ergebnisse zeichnen ein sehr uneinheitliches Bild. In der Trisequens-Gruppe fand sich die stärkste Stimulation der Gonadotropine durch die Opioidrezeptorblockade, wobei kein Unterschied zwischen der Estrogenphase und der Gestagenphase festzustellen war. Somit muss bereits in der Estrogenphase der maximale Opioidtonus erreicht worden sein. Da in dieser Gruppe in der Estrogenphase aber eine signifikant geringere Suppression der LH-(GnRH)-Spiegel gesehen wurde, müssen in den beiden anderen Gruppen zusätzliche Inhibitoren der Gonadotropinsekretion weitaus stärker zum Tragen gekommen sein als in der Trisequens-Gruppe. In beiden Präparaten kommt Estradiolvalerat zum Einsatz, die Gestagenkomponente unterscheidet sich mit Levonorgestrel (Klimonorm) und Medroxyprogesteronacetat (Sisare) deutlich. Letztendlich muss aufgrund der Untersuchungsergebnisse vermutet werden, dass zwischen Estradiolvalerat und Estradiol erhebliche Unterschiede in ihren Auswirkungen auf den Neurotransmitter-Stoffwechsel bestehen. Dies bedeutet jedoch auch, dass die Suppression der LH-(GnRH)-Sekretion durch eine HRT ein komplexes Geschehen darstellt und die endogenen Opioidrezeptoren nur ein Faktor im Konzert der beteiligten Neurotransmitter sind.

Die Komplexität der zentralen Regulationsmechanismen mit ihren zahlreichen Neurotransmittern und deren noch zahlreicheren Interaktionen verdeutlicht Abb. 5.

Literatur:

- ¹Gill S, Sharpless JL, Rado K, Hall JE. Evidence that GnRH decreases with gonadal steroid feedback but increases with age in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2290–6
- ²Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA. Decrease in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1794–1800
- ³Melis GB, Paoletti AM, Gambacciani M, Mais V, Fioretti P. Evidence that estrogens inhibit LH secretion through opioids in postmenopausal women using naloxone. *Neuroendocrinology* 1984; 39: 60–3
- ⁴Shoupe D, Montz FJ, Lobo RA. The effects of estrogen and progestin on endogenous opioid activity in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 178–83
- ⁵Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, Paoletti AM, Gambacciani M, Spinetti A, Fioretti P. Neuroendocrine and clinical effects of transdermal 17β-estradiol in postmenopausal women. *Maturitas* 1991; 13: 283–96
- ⁶Akhan SE, Gürel T, Has R, Iyibozkurt AC, Turfanda A. Effects of long-term oral hormone replacement therapy on plasma nitric oxide and beta-endorphin levels in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 196–200.
- ⁷Gill S, Lavoie HB, Bo-Abbas Y, Hall JE. Negative feedback effects of gonadal steroids are preserved with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2297–02
- ⁸Rance NE, Uswandi SV. Gonadotropin-releasing hormone gene expression is increased in the medial basal hypothalamus of postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3540–6
- ⁹Sandoval-Guzman T, Stalcup ST, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE. Effects of ovariectomy on the neuroendocrine axes regulating reproduction and energy balance in young cynomolgus macaques. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 146–53
- ¹⁰Abel TW, Voytko ML, Rance NE. The effects of hormone replacement therapy

- on hypothalamic neuropeptide gene expression in a primate model of menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2111–8
- ¹¹Shivers BD, Harlan RE, Morrell JJ, Pfaff DW. Absence of oestradiol concentration in cell nuclei of LHRH-immunoreactive neurones. *Nature* 1983; 304: 345–7.
- ¹²Horvath TL, Leranth C, Kalra SP, Naftolin F. Galanin neurons exhibit estrogen receptor immunoreactivity in the female rat mediobasal hypothalamus. *Brain Res* 1995; 675: 321–4.
- ¹³Sahu A, Crowley WR, Kalra SP. Hypothalamic neuropeptide-Y gene expression increases before the onset of the ovarian steroid-induced luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 1994; 134: 1018–22
- ¹⁴McRee RC, Meyer DC. GABA control of LHRH release is dependent on the steroid milieu. *Neurosci Lett* 1993; 157: 227–30
- ¹⁵Terasawa E. Steroid modulation of pulsatile LHRH release in the rhesus monkey. *Horm Behav* 1994; 28: 406–16
- ¹⁶Abel TW, Rance NE. Proopiomelanocortin gene expression is decreased in the infundibular nucleus of postmenopausal women. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 69: 202–8
- ¹⁷Kato A, Hiruma H, Kimura F. Acute estradiol modulation of electrical activity of the LHRH pulse generator in the ovariectomized rat: restoration by naloxone. *Neuroendocrinology* 1994; 59: 426–31
- ¹⁸Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Ebert MH. Altered serotonin activity in anorexia nervosa after long-term weight restoration. Does elevated cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid level correlate with rigid and obsessive behavior? *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 556–62
- ¹⁹Higuchi T, Kawakami M. Naltrexone-induced LH release in ovariectomized estrogen-primed rats. *Endocrinol Jpn* 1981; 28: 45–50
- ²⁰Kalra SP, Crowley WR. Epinephrine synthesis inhibitors block naloxone-induced LH release. *Endocrinology* 1982; 111: 1403–5
- ²¹Brann DW, Zamorano PL, Putnam-Roberts CD, Mahesh VB. g-Aminobutyric acid-opioid interactions in the regulation of gonadotropin secretion in the immature female rat. *Neuroendocrinology* 1992; 56: 445–52
- ²²Swartz SR, Moberg GP. Effects of epinephrine, norepinephrine, and dopamine on gonadotropin-releasing hormone-induced secretion of luteinizing hormone in vitro. *Endocrinology* 1986; 118: 2425–31
- ²³Genazzani AR, Petraglia F, Silferi M, Lattes A, Coukos G, Genazzani AD, Artini P, Nappi C, Volpe A. Progestins modulate the action of estrogen on gonadotropin-releasing hormone, luteinizing hormone and prolactin in the rat. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29: 197–202
- ²⁴El Majdoubi M, Sahu A, Plant TM. Effect of estrogen on hypothalamic transforming growth factor alpha and gonadotropin-releasing hormone gene expression in the female rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1998; 67: 228–35
- ²⁵Priest CA, Eckersell CB, Micevych PE. Estrogen regulates preproenkephalin-A mRNA levels in the rat ventromedial nucleus: temporal and cellular aspects. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 28: 251–62
- ²⁶Genazzani AR, Petraglia F, Bergamaschi M, Genazzani AD, Facchinetti F, Volpe A. Progesterone and progestins modulate beta-endorphin concentrations in the hypothalamus and in the pituitary of castrated female rats. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 61–9
- ²⁷Martini L, Dondi D, Limonta P, Maggi R, Piva F. Modulation by sex steroids of brain opioid receptors: implications for the control of gonadotropins and prolactin secretion. *J Steroid Biochem* 1989; 33: 673–81
- ²⁸Crowley WR. Effects of ovarian hormones on norepinephrine and dopamine turnover in individual hypothalamic and extrahypothalamic nuclei. *Neuroendocrinology* 1982; 34: 381–6
- ²⁹Desjardins GC, Beaudet A, Schipper HM, Brawer JR. Vitamin E protects hypothalamic beta-endorphin neurons from estradiol neurotoxicity. *Endocrinology* 1992; 131: 2482–4
- ³⁰Fuentes M, Sahu A, Kalra SP. Evidence that long-term estrogen treatment disrupts opioid involvement in the induction of pituitary LH surge. *Brain Res* 1992; 583: 183–8
- ³¹He JR, Molnar J, Barraclough CA. Morphine amplifies norepinephrine (NE)-induced LH release but blocks NE-stimulated increases in LHRH mRNA levels: comparison of responses obtained in ovariectomized, estrogen-treated normal and androgen-sterilized rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1993; 20: 71–8
- ³²Xu B, Sahu A, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Disinhibition from opioid influence augments hypothalamic neuropeptide Y (NPY) gene expression and pituitary luteinizing hormone release: effects of NPY messenger ribonucleic acid antisense oligodeoxynucleotides. *Endocrinology* 1996; 137: 78–84
- ³³Zhang J, Yuen BH, Currie WD, Leung PC. Suppression of luteinizing hormone secretion by atrial and brain natriuretic peptides in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1991; 129: 801–6
- ³⁴Petraglia F, Sutton S, Vale W, Plotsky P. Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone release into hypophysial-portal circulation. *Endocrinology* 1987; 120: 1083–8
- ³⁵Kalra PS, Sahu A, Kalra SP. Interleukin-1 inhibits the ovarian steroid-induced luteinizing hormone surge and release of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 1990; 126: 2145–52
- ³⁶Leshin LS, Rund LA, Kraeling RR, Crim JW, Kiser TE. Distribution of beta-endorphin immunoreactivity in the arcuate nucleus and median eminence of postpartum anestrus and luteal phase cows. *Neuroendocrinology* 1992; 56: 436
- ³⁷Conover CD, Kuljis RO, Rabii J, Advis JP. Beta-endorphin regulation of luteinizing hormone-releasing hormone release at the median eminence in ewes: immunocytochemical and physiological evidence. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 1182–95
- ³⁸Kelly MJ, Loose MD, Ronnekleiv OK. Estrogen suppresses mu-opioid- and GABA-mediated hyperpolarization of hypothalamic arcuate neurons. *J Neurosci* 1992; 12: 2745–50

Aus der ¹Gemeinschaftspraxis Belkien/Krause, IVF-Zentrum Münster, und der ²Universitäts-Frauenklinik Greifswald

* Sisare ist in der Schweiz unter dem Handelsnamen Triaval und in Österreich unter dem Handelsnamen Filena bekannt.

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Bernd Krause, IVF-Zentrum Münster, D-48143 Münster, Hötterweg 5–7;

E-Mail: b.krause@ivf-muenster.de

frch030608

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

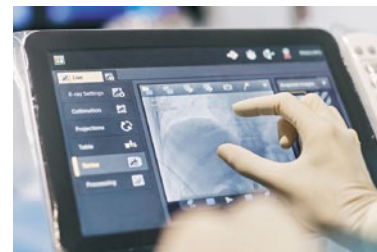
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)