

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HOLZER G

Hormonsubstitutionstherapie und ihre Wirkung auf die Gelenke

Journal für Menopause 2000; 7 (3) (Ausgabe für Schweiz), 15-20

Journal für Menopause 2000; 7 (3) (Ausgabe für Deutschland)

14-19

Journal für Menopause 2000; 7 (3) (Ausgabe für Österreich)

15-20

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



HORMONSUBSTITUTIONSTHERAPIE UND IHRE WIRKUNG AUF DIE GELENKE

HRT UND IHRE
WIRKUNG AUF
DIE GELENKE

Effects of hormone replacement therapy on the joints

Summary

It is intended to give an overview on the current literature regarding the effects of sexual hormones on joints and cartilagenous tissue as well as evaluation of clinical studies in humans with respect to endogenous estrogen levels and incidence of arthrosis. In general, the conclusions on the role of estrogens in joint diseases are

contradictory. However, epidemiologic studies in women receiving hormone substitution therapy uniformly show that arthroses are less frequent in these women indicating a possible therapeutic role of estrogens in arthrosis.

Key words: hormone replacement therapy, joints

ZUSAMMENFASSUNG

Hier soll ein Überblick über den derzeitigen Stand der Literatur bezüglich der Effekte von Sexualhormonen auf Gelenke und Knorpelgewebe und über die Auswertung klinischer Studien am Menschen hinsichtlich endogener Östrogenspiegel und Arthroseinzidenzen gegeben werden. Die Arbeiten über die Rolle von Östrogenen bei der Gelenkerkrankungen sind insgesamt widersprüchlich. Epidemiologische Studien an Frauen mit Hormonersatztherapie zeigen jedoch, daß bei diesen Frauen Arthrosen seltener vorkommen. Dies läßt eine therapeutische Rolle der Östrogene bei der Arthrose möglich erscheinen.

EINLEITUNG

Die wesentlichen Vorteile der Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy – HRT), wie sie üblicherweise bei postmeno-

pausalen Frauen angewandt wird, sind die Osteoporoseprophylaxe und die Verminderung des Risikos von koronarer Herzerkrankung. Darüber hinaus liegen Hinweise vor, die eine Bedeutung der HRT als Arthroseprophylaxe vermuten lassen.

Bei der Arthrose ist der Gelenkknorpel geschädigt, wodurch Schmerzen, Schwellungen und Funktionsverlust hervorgerufen werden können. Millionen von Menschen sind davon betroffen: ältere Menschen häufiger als junge, Frauen häufiger als Männer. Vor allem in den Jahren nach der Menopause erfolgt eine dramatische Zunahme dieser Erkrankung. Solche Beobachtungen führen zur Frage, ob das Östrogendefizit nach der Menopause das Arthroserisiko steigert [1].

Bei Erreichen der Menopause klagen viele Frauen über verschiedenste Symptome, die im Begriff des „postmenopausalen Syndroms“ zusammengefaßt werden. Hitzewallungen, Brustspannen, Depressionen und andere physische und psychische

Störungen gehören dazu. Viele Frauen, die eine Ambulanz für postmenopausale Beschwerden aufsuchen, berichten aber auch über Gelenkschmerzen [2]. 24 % der prämenopausalen Frauen und 34 % der postmenopausalen Frauen klagen über häufige Beschwerden des Muskel- und Skelettsystems. In mehr als 60 % der Fälle ist eine Behandlung erforderlich. In den meisten Fällen führen diese Beschwerden zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Hitzewallungen, das häufigste postmenopausale Symptom, sind auch oft mit Muskel- oder Gelenkschmerzen vergesellschaftet [3].

HISTORISCHER ÜBERBLICK

Überlegungen zum Einfluß des Hormonstatus, speziell jenem der Sexualhormone, auf die Ätiologie und Pathogenese von Gelenkerkrankungen können bis zu den Anfängen der Medizin zurückverfolgt werden [4].

In seinem Buch „Über Frauenkrankheiten“ geht Hippokrates [5] ebenso darauf ein wie Celsus [6]. Charcot [7] weist auf Zusammenhänge zwischen Polyarthritiden einerseits und Menopause, Schwangerschaft, Geburt und Laktation andererseits hin. 1895 beschreibt Fox [8] das klinische Bild und verwendet den Ausdruck „klimakterische Arthritis“. Laut Pineles [9] verursacht die hormonelle Situation in der Menopause Heberden-Knoten. Umber [10] benennt den Befall der kleinen Fingergelenke, der praktisch nur bei Frauen vorkommt, als „hormonelle chronische Periarthritis (destruens)“. His [11] beschreibt menopausale Arthritiden.

Menge [12] wiederum beobachtet das klinische Bild der von ihm so genannten „Arthropathia ovaripriva“ vor allem bei Frauen, die durch Radiatio sterilisiert wurden und seltener bei postmenopausalen Frauen. Auch Stecher [13] berichtet über eine „menopausale Arthritis“, eine rasch voranschreitende Arthrose der Hand, bei Frauen zur Zeit der Menopause.

KLIMAKTERISCHE ARTHRALGIEN

Die Synonyme „klimakterische Arthritis“ (Fox [8]), „Arthropathia ovaripriva“ (Menge [12]), „menopausale Arthritis“ (Stecher [13]), „Arthritis of the menopause“ (Cecil/Archer [14]), „menopausal arthralgie“ (Hall [15]) und „Arthropathia climacterica“ (Metka [16]) beschreiben perimenopausal auftretende Gelenksbeschwerden. Klinisch manifestieren sich diese Beschwerden durch Schmerzen und Schwellungen in einem oder meistens mehreren symmetrisch befallenen Gelenken, besonders die proximalen (PIP) und distalen (DIP) Interphalangeal-Gelenke der Finger. Aber auch Fußgelenke und große Gelenke, wie Schulter, Knie oder Hüfte, können befallen sein. Der Befall der PIP-Gelenke gilt als Leitsymptom.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Die Diagnose der klimakterischen Arthralgie ist eine Ausschlussdiagnose. Neben der Arthritis urica müssen besonders entzündliche Veränderungen, wie rheumatoide Arthritis, Mon- und Polyarthritis anderer Genese – z. B.

Reitersyndrom oder psoriatische Arthritis –, ausgeschlossen werden. Bei Befall der Hand müssen auch neurologische Störungen, wie beispielsweise das Zervikalsyndrom oder das Karpaltunnelsyndrom, in Betracht gezogen werden.

EPIDEMIOLOGIE

Frauen haben ein größeres Risiko als Männer, an einer generalisierten Arthrose mit Befall multipler Hand- und auch anderer Gelenke zu erkranken. Versuche, einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Form der Arthrose und der Menopause bei Einzelpersonen herzustellen, schlugen bisher fehl. Ähnlich wie für die Arthrose steigt auch das Risiko der Frauen für Herzkrankungen, Gicht und Osteoporose nach der Menopause dramatisch an.

Während beide Geschlechter von der Arthrose insgesamt gleichmäßig befallen werden, zeigt ein Überblick Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich Alter, Schwere der Erkrankung und anderen Parametern. In der Altersgruppe über 50 Jahre sind Frauen häufiger und stärker (mehr Gelenke) betroffen als Männer [17, 18]. Auch die Schwere rheumatischer Veränderungen korreliert mit der Schwere der klimakterischen Symptome [19]. Bei Patienten mit Arthrose war ein besonders hoher Prozentsatz an vorangegangenen Hysterektomien und/oder Ovariectomien zu beobachten [20].

WIRKUNGEN DER STEROIDHORMONE AUF GELENKE

Sexualhormone üben ihre Wirkungen über eine Reihe komplexer Mechanismen aus. Diese Mechanismen werden über die Bindung freier Steroidmoleküle an spezifische Rezeptoren, besonders im Zellkern, ausgelöst, wo eine Interaktion mit dem genetischen Material der Zielzelle stattfindet. Auf diese Weise löst der Hormon-Rezeptor-Komplex biologische Reaktionen des Hormons in den Zielzellen aus (oder unterbindet sie) [21]. Steroidhormone stimulieren die Kollagen-, Protein- und Prostaglandinsynthese. Im Immunsystem regeln sie sowohl die Bildung von Antikörpern als auch die Proliferation und Differenzierung der Stammzellen.

Früher galten Uterus, Mamma, Gehirn und Hypophyse als typische Zielorgane der weiblichen Sexualhormone. Neuere Studien wiesen Rezeptoren für Steroidhormone in anderen Geweben, wie Larynx, Gingiva, Galle, kardiovaskuläres System, Nervensystem und Chondrozyten, nach [22, 23]. Steroidhormone können ihre Wirkung aber auch direkt, ohne Rezeptor, ausüben.

Östrogene verhindern die Aktivierung von Osteoklasten und damit den Verlust an Knochenmasse. Dieser Vorgang wird durch Zytokine, besonders durch Interleukin (IL)-1, IL-6 und den Tumornekrosefaktor (TNF) α in Gang gesetzt. Auf diese Weise könnten Östrogene auch im Knorpel wirken. IL-1 und TNF α , die sowohl von Knorpelzellen als auch in der Synovia synthetisiert werden, po-

tenzieren die Synthese und Aktivierung von Enzymen. Östrogenrezeptoren finden sich im Knorpelgewebe verschiedener Tierarten und des Menschen. Östradiol aktiviert die IL-6-Produktion in Chondrozyten, wenn diese durch IL-1 stimuliert werden [24]. IL-6 wirkt im Knorpel wahrscheinlich multifunktionell, indem es die Chondrozytenproliferation und Entzündungsantwort beeinflusst. Außerdem beeinflussen Östrogene die Wachstumshormon-Wachstumsfaktor-Achse. Wachstumsfaktoren wie der Insulin like Growth Factor (IGF) 1 und der Transforming Growth Factor-(TGF-) β potenzieren die Synthese und Reparatur der Knorpelmatrix.

Ein zweiter Weg, über den Östrogene die Pathogenese der Arthrose beeinflussen könnten, wäre ihr Effekt auf den Knochenstoffwechsel. Größere Knochenmasse als Folge einer höheren Östrogenexposition könnte verstärkten mechanischen Streß bei Beanspruchung des Gelenkes bewirken. Fortschreitende Knorpeldegeneration und rascher subchondraler Knochenumsatz sind eng mit der Genese der Arthrose verbunden. HRT vermindert den Knochenumsatz bei postmenopausalen Frauen und könnte zu einer Stabilisierung der Arthrose durch verlangsamtes subchondrales Knochenremodelling beitragen. Andere mögliche Mechanismen der Beeinflussung des Arthroserisikos sind die Prophylaxe gegen vaskuläre Schäden im subchondralen Knochen, verbesserter neuromuskulärer Schutz gegen exzessive Gelenksbelastungen und die Wirkung von Östrogenen als Antioxidantien.

TIEREXPERIMENTE

Studien über die Effekte von Östrogenen im Tiermodell haben widersprüchliche Ergebnisse erbracht. Silberberg und Silberberg [25–28] überprüften die Wirkung von Sexualhormonen auf die Pathogenese degenerativer Arthrose: Weibliche Mäuse erkrankten seltener. Orchidektomie beeinflusste den Verlauf der Erkrankung bei männlichen Tieren günstig. Die Gabe von Androgenen verschlechterte die Prognose, Östrogen-therapie hingegen verbesserte die Ergebnisse. Andere Studien [29] kamen allerdings zu konträren Resultaten.

Rosner et al. [30] verwendeten als Arthrosemodell die partielle Menishektomie. Eine einmalige 14tägige Östrogengabe bewirkte keine Besserung des klinischen Zustandes, und bei geringen Dosen wurden sogar häufig Fissuren des femoralen Knorpels beobachtet. Um die endogene Östrogenproduktion kontrollieren zu können, wurden in einer späteren Studie weibliche Kaninchen ovariectomiert. Die Östrogene wurden häufiger appliziert als zuvor, die Gesamtdosis war aber gleich. Zusätzlich gab es eine Placebogruppe und eine Tamoxifen-Gruppe. Die mit Östrogenen behandelten Tiere wiesen im Vergleich zu den Kontrolltieren vermehrte erosive Veränderungen des Knorpels auf. Die mit Tamoxifen behandelten wiesen statistisch signifikant weniger arthrotische Knorpelveränderungen auf [31]. Weiters wurden an ovariectomierten Schafen biomechanische Veränderungen nachgewiesen, die auf eine erhöhte

Knorpelverletzbarkeit bei Scher- und Druckstreß hindeuten. Mit Östrogenen behandelt, zeigten diese Schafe keine Knorpelveränderungen [32].

LABORUNTERSUCHUNGEN

Silberberg und Silberberg [25–27] zeigten eine durch Östrogene hervorgerufene erhöhte Kondensation und Fibrillation der Knorpelmatrix und eine verminderte Proliferationsrate der Chondrozyten. In biochemischer Hinsicht bewirken Östrogene eine vorübergehende Hemmung der Proteoglykansynthese und eine (aktive oder passive) Steigerung der Kollagensynthese [28]. Die hemmende Wirkung der Östrogene führt zu Dehydratation, erhöhter Ablagerung von zytoplasmatischen Glykogen und Anstieg des Kollagengehaltes.

Östrogene stimulieren durch direkte Wirkung auf den Chondrozyten die Prostaglandinsynthese [33]. Auch hohe exogene Prostaglandinkonzentrationen hemmen die Proteoglykansynthese. Vermutlich wird diese Östrogenwirkung durch Rezeptoren vermittelt [22, 23]. Die Pathogenese der Arthrose, so wird vermutet, kann auch durch entzündliche und immunologische Vorgänge beeinflusst werden und ätiologisch Bedeutung haben. Auch diese Vorgänge könnten durch Östrogene verursacht werden [34].

KLINISCHE STUDIEN

In der Literatur finden sich zahlreiche widersprüchliche Angaben über die Therapie von klimak-

terischen Arthralgien. Die Tendenz zur spontanen Besserung, welche bei einem Großteil der mit der Menopause in Zusammenhang stehenden Beschwerden zu beobachten ist, wird nicht immer ausreichend berücksichtigt. Nach Östrogengabe verschwanden die Symptome kurzzeitig, langfristig kehrten sie jedoch wieder zurück [17, 19]. Aus dem eigenen Patientengut wurden 152 Patientinnen nachuntersucht, die über schwere Arthralgien geklagt hatten. Bei 23 % waren die Beschwerden gänzlich verschwunden, und bei weiteren 48 % waren sie deutlich gebessert [16].

Drei Studien untersuchten die Beziehung zwischen Sexualhormonspiegeln und Arthrose bei postmenopausalen Frauen und kamen auch zu keinem eindeutigen Ergebnis. Spector et al. [35] untersuchten Frauen mit Handarthrosen kurz nach der Menopause und fanden niedrige Spiegel von Sexualhormon-binding Globulin, was möglicherweise auf höhere Spiegel von frei zirkulierenden Östrogenen und Androgenen hinweist. Kein Unterschied bestand bei den Östradiol- und Testosteronspiegeln. Cauley et al. [36] fanden keinen Zusammenhang zwischen radiologisch nachgewiesener Handarthrose und Sexualhormonspiegeln bei älteren Frauen. Sowers et al. [37] untersuchten Röntgenbilder von 573 Frauen im Alter zwischen 24 und 45 Jahren und fanden einen positiven Zusammenhang zwischen Serumöstradiolspiegeln und Gonarthrosen, jedoch nicht der Handgelenke).

Die interessantesten Hinweise auf den Zusammenhang zwischen

weiblichen Sexualhormonen und Arthrose liefern Studien, die das Arthroserisiko bei postmenopausalen Frauen unter HRT untersuchen. Mehrere epidemiologische Studien weisen nach, daß Frauen, die irgendwann einmal Östrogenpräparate eingenommen haben, ein geringeres zu erwartendes Risiko haben, an Kox- oder Gonarthrose zu erkranken [38–40]. Alle radiologischen Studien weisen einen negativen Zusammenhang zwischen HRT und Arthroserisiko auf, obwohl in einer Studie kein klares Ergebnis gefunden werden konnte. Zwei große Studien [41, 42] fanden eine deutlich negative Assoziation, wenn sich die Analysen auf gravierende Fälle oder beidseitig aufgetretene Arthrose beschränkten.

In einer von Nevitt [43] an der Universität von Kalifornien an mehr als 4700 älteren Frauen durchgeführten Studie wurden Hüft-röntgenbilder hinsichtlich arthrotischer Veränderungen nachkontrolliert und die Einnahme von Östrogenen ermittelt. Frauen mit HRT wiesen ein 30 % geringeres Risiko auf, an Arthrose zu erkranken, als Frauen ohne HRT. Frühere HRT-Einnahme führte zu keinem verminderten Koxarthroserisiko. Die neueste Studie wiederum [44] ergab ein höheres Arthroserisiko für Frauen, die HRT erhielten, und zwar je länger, desto höher.

SEXUALHORMONE UND RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Das Interesse an Östrogeneffekten bei rheumatoider Arthritis (RA) beruht auf der Beobachtung, daß RA bei Frauen dreimal häufiger

als bei Männern vorkommt [45, 46]. Bekannt ist ferner, daß die Schwere der Krankheit von Schwangerschaft, Menstruationszyklus und der Einnahme von Kontrazeptiva beeinflusst wird [45, 47–50].

Mehrere Studien haben die Auswirkungen von HRT bei Patientinnen mit RA untersucht. Diese Studien kommen zum Schluß, daß eine HRT den Knochendichteverlust bei Frauen mit RA verhindert [51–54]. HRT schützt auch die Knochenmasse von Frauen mit niedrigdosierter Kortikosteroidtherapie [54, 55]. Auch radiologische Veränderungen bei Frauen mit postmenopausaler HRT sind verringert [53, 55]. Allerdings fanden sich auch keine Hinweise einer die Krankheit abschwächenden Wirkung von HRT. Einige Studien berichten über verschiedengradige Besserungen der RA im Vergleich zu Frauen ohne HRT. Van den Brink et al. fanden jedoch keine solchen günstigen Effekt der HRT auf Symptome der RA bei postmenopausalen Patientinnen mit RA [53, 55, 56].

Darüber hinaus hat eine Reihe von Autoren den Zusammenhang zwischen nichtkontrazeptiven Hormonen und dem Auftreten von RA untersucht. Vandenbrouke et al. [57] berichten über eine negative Korrelation zwischen früherer HRT-Einnahme und dem Auftreten von RA. Andere Studien unterstützen den protektiven Effekt der HRT auf das spätere Auftreten von RA nicht [58, 59], obwohl eine Studie eine geringe Risikoverminderung feststellt [59].

AUSBLICK

Die Ergebnisse von Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Gelenkerkrankungen und Sexualhormonen befassen, sind widersprüchlich und oft schwer zu interpretieren. Die hormonellen Veränderungen in der Menopause und anderer sexualhormonabhängiger Ereignisse sind komplex und machen die Beurteilung der Wechselwirkungen der verschiedenen spezifischen Hormonveränderungen für das Arthroserisiko schwierig. Tierexperimente können, müssen aber nicht, die Arthrose beim Menschen widerspiegeln, und im besten Fall reflektieren sie nur die frühen Stadien der Erkrankung. Epidemiologische Studien basieren meist auf radiologischen Befunden und beurteilen daher ein späteres Krankheitsstadium. Die Pathogenese und der Verlauf der Arthrose ist gegenwärtig noch nicht genügend klar, um die Auswirkungen einer HRT vor 10 oder 20 Jahren bei älteren postmenopausalen Frauen abschätzen zu können. Es ist auch möglich, daß Östrogene unterschiedlich wirken, je nach dem menopausalen Status oder dem Stadium der Arthrose. Eine zunehmende Anzahl von Studien kommt jedoch zum Schluß, daß Frauen mit HRT ein geringeres Risiko haben, an einer manifesten Kox- oder Gonarthrose zu erkranken. Hohe Östrogenspiegel können die Pathogenese oder den Verlauf der Arthrose bei postmenopausalen älteren Frauen verlangsamen. Um die Auswirkungen der postmenopausalen HRT auf die Arthrose zu klären, werden allerdings prospektiv randomisierte Studien notwendig sein.

Literatur:

1. Felson IDT, Nevitt MC. The effects of estrogen on osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 269–72.
2. Holzer G, Metka M, Huber J. Klimakterische Arthralgien und Handarthrose. *Geburts-hilfe Frauenheilkd* 1995; 55: 653–6.
3. Wenderlein JM, Clauder C. Klimakterische Beschwerden: Stärke, Häufigkeit und Behandlungsbedürftigkeit. Studie an 716 Frauen im Alter zwischen 40 und 70 Jahren. *Zentralbl Gynäkol* 1996; 118: 598–604.
4. Holzer G, Metka M. Arthropathia climacterica. *Rheuma* 1991; 11: 24–9.
5. Hippokrates. Über Frauenkrankheiten. In: Grensemann H (ed). *Hippokratische Gynäkologie*. Steiner, Wiesbaden, 1982; 131.
6. Celsus. *De Medicina*. In: Spencer WG (ed). *Celsus De Medicina*. Heinemann-Harvard University Press, London-Cambridge, 1935; 1: 455.
7. Charcot JM. *Maladies des vieillards*. In: Bourneville DM (ed). *JM Charcot Oeuvres complètes*. Bureaux du Progres medical, Paris, 1890; Tome VII: 246–7.
8. Fox RF. The varieties of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1895; II: 79–84.
9. Pineles F. Zur Pathogenese der Heberdenschen Knoten. *Wien Klin Wochenschr* 1908; 21: 902–4.
10. Umber F. Zur Nosologie der Gelenkerkrankungen. *Münchener Med Wochenschr* 1924; 71: 4–9.
11. His W. Die Gelenkerkrankungen während der Klimax. *Monatschr Geburtshilfe Gynäkol* 1927; 75: 26–31.
12. Menge C. Über Arthropathia ovaripriva. *Z Gynäkol* 1924; 48: 617–22.
13. Stecher RM, Beard EE, Hersh HH. Development of Heberden's nodes and menopause. *J Lab Clin Med* 1949; 34: 1193–202.
14. Cecil RL, Archer BH. Arthritis of the menopause. *JAMA* 1925; 84: 75–9.
15. Hall FC. Menopause Arthralgia. *N Engl J Med*. 1938; 219: 1015–26.
16. Metka M, Heytmanek G, Enzelsberger H, Schurz B, Kurz C. Der Gelenkschmerz in der Prä- und Postmenopause. *Geburts-hilfe Frauenheilkd* 1988; 48: 232–4.
17. Dequeker J, de Profit G. The effect of long-term oestrogen treatment on the development of osteoarthritis at the small hand joints. *Maturitas* 1978; 1: 27–30.
18. Peyron JG. Osteoarthritis. *Clin Orthop* 1986; 213: 13–9.
19. Dequeker J, Ferrin J. Effect of long-term estrogen therapy on bone remodeling in women with natural menopause. In: Van Keep PA, Greenblatt RB, Albeaux-Fernet M (eds). *Consensus on menopause research*. Medical & Techn Publ, Lancaster, 1972; 124–9.
20. Spector TD, Brown GC, Silman AJ. Increased rates of previous hysterectomy and gynecological operations in women with osteoarthritis. *BMJ* 1988; 297: 899–900.
21. Baulieu EE, Atgar M, Best-Belpomme M, Corvol P, Courvalin JC, Mester J, Milgrom E, Robel P, Rochefort H, de Catalogne D. Steroid hormone receptors. *Vitam Horm* 1975; 33: 649–736.
22. Rosner IA, Manni A, Malesud CJ, Boja BA, Moskowitz RW. Estradiol receptors in articular chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 106: 1379–82.
23. Young CN, Stack NT. Estrogen and glucocorticoid receptors in adult canine articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 568–73.
24. Guerne PA, Carson D, Lotz M. IL-6 production by human chondrocytes: modulation of its synthesis by cytokines, growth factors and hormones in vitro. *J Immunol* 1990; 144: 494–505.
25. Silberberg M, Silberberg R. Age changes in bones and joints in various strains of mice. *Am J Anat* 1941; 68: 69–95.
26. Silberberg M, Silberberg R. Modifying action of estrogen on the evolution of osteoarthritis in mice of different ages. *J Endocrinol* 1963; 272: 449–51.
27. Silberberg M, Silberberg R. Age-linked modification of the affect of estrogen on joints and cortical bone of female mice. *Gerontol* 1970; 16: 201–11.
28. Silberberg R, Hasler M. Stimulation of articular cartilage of young adult mice by hormones. *Pathol Microbiol (Basel)* 1971; 37: 23–36.
29. Sokoloff L, Jay GE Jr. Failure of orchietomy to affect degenerative joint disease in STR/IN mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 108: 792–3.
30. Rosner IA, Goldberg VM, Getzky L, Moskowitz RW. Effects of estrogen on cartilage and experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 52–8.
31. Rosner I, Goldberg VM, Moskowitz RW. Estrogens and osteoarthritis. *Clin Orthop* 1986; 213: 77–83.
32. Turner AS, Athanasiou KA, Zhu CF, Alvis MR, Bryant HU. Biochemical effects of estrogen on articular cartilage in ovariectomized sheep. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5: 63–9.
33. Rosner IA, Malesud CJ, Hassid AI, Goldberg VM, Boja BA, Moskowitz RW. Estradiol and tamoxifen stimulation of lapine articular chondrocytes prostaglandin synthesis. *Prostaglandins* 1983; 26: 123–38.
34. Goldberg VM, Moskowitz RW, Rosner IA, Malesud CJ. The role of estrogen and oophorectomy in immune synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11 (Suppl): 134–8.
35. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women? The Chingford Study. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 432–4.
36. Cauley J, Kwok C, Egeland G, Nevitt MC, Cooperstein L, Rohay J, Towers A, Gutai JP. Serum sex hormones and severity in osteoarthritis of the hand. *J Rheumatol* 1993; 20: 1170–5.

Dr. med. Gerold Holzer

Geboren 1957. Studium der Medizin an der Universität Wien ab 1976, Promotion ebendort 1986. Anschließend Turnusausbildung und Präsenzdienst. Seit August 1992 an der Universitätsklinik für Orthopädie Wien (Univ.-Prof. Dr. R. Kotz). Seit Mai 1995 Klinischer Prüfartz, und seit Oktober 1995 Facharzt für Orthopädie und orthopädische Chirurgie. 1997/98 Aufenthalt durch ein Stipendium der Max Kade Foundation an der Mount Sinai School of Medicine, New York, N.Y., Dep. of Orthopaedic Surgery (Prof. Dr. T. A. Einhorn, Prof. Dr. R. J. Majeska).

1992 „Wissenschaftspreis der Medizinisch-Wissenschaftlichen Gesellschaft für Kärnten und Osttirol.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gerold Holzer
Universitätsklinik für Orthopädie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: gerold.holzer@akh-wien.ac.at



37. Sowers MF, Hochberg M, Crabbe JP, Muhich A, Crutchfield M, Updike S. Association of bone mineral density and sex hormone levels with osteoarthritis of the hand and knee in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 38–47.

38. Samantha A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheumatol* 1993; 68: 366–70.

39. Vingard E, Alfredsson L, Malchau H. Lifestyle factors and hip arthrosis. *Acta Orthop Scand* 1997; 68: 216–20.

40. Wolfe R, Altman R, Hochberg M, Lane N, Luggan M, Sharp J. Post menopausal estrogen therapy is associated with improved radiographic scores in OA & RA. *Arthritis Rheum* 1994; 37: S321.

41. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 525–32.

42. Zhang YQ, McAlindon T, Hannan MT, Felson DT. A longitudinal study of the relation of estrogen replacement therapy (ERT) to the

risk of radiographic knee osteoarthritis (OA). *Arthritis Rheum* 1995; 38 (Suppl): S269.

43. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Genant HK, Pressman AR. Current use of oral estrogen is associated with a decreased prevalence of radiographic hip OA in elderly white women. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2073–80.

44. Sahyoun NR, Brett KM, Hochberg MC, Pamuk ER. Estrogen replacement therapy and incidence of self-reported physician-diagnosed arthritis *Prev Med* 1999; 28: 458–64.

45. Bijlsma JWJ, van den Brink HR. Estrogens and rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 231–4.

46. Lahita RG. Sex steroids and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 121–6.

47. van den Brink HR, Bijlsma JWJ. Can oestrogens be used as adjuvant therapy in female patients with rheumatoid arthritis? *Br J Rheumat* 1989; 28 (Suppl 1): 24–7.

48. Latman NS. Relation of menstrual cycle phase to symptoms of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 73: 947–50.

49. Linos A, Worthington JW, O’Fallow WM, Kusland LT. Case-control study of rheumatoid arthritis and prior use of oral contraceptives. *Lancet* 1983; 1: 299–300.

50. Silman AJ. Is pregnancy a risk factor in the causation of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 1031–4.

51. van den Brink HR, van Everdingen AA, van Wijk MJ, Jacobs JW, Bijlsma JW. Adjuvant oestrogen treatment increases bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 302–5.

52. Sambrook P, Birmingham J, Champion D, Kelly P, Kempler S, Freund J, Eisman J. Postmenopausal bone loss in rheumatoid arthritis: Effects of estrogens and androgens. *J Rheumatol* 1992; 19: 357–61.

53. MacDonald AG, Murphy EA, Capell HA, Bankowska UZ, Ralston SH. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: A double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 54–7.

54. Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 902–6.

55. Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, Spector TD. A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 112–6.

56. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effects of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499–505.

57. Vandembroucke JP, Witteman JC, Valkenburg HA, Boersma JW, Cats A, Festen JJ, Hartman AP, Huber-Bruning O, Rasker JJ, Weber J. Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 1986; 255: 1299–303.

58. Spector TD, Brennan P, Harris P, Studd JW, Silman AJ. Does estrogen replacement therapy protect against rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991; 18: 1473–6.

59. Koepsell TD, Dugowson CE, Nelson JL, Voigt LF, Dalin JR. Non-contraceptive hormones and the risk of rheumatoid arthritis in menopausal women. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1248–55.

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](#)