

# WISSEN AKTUELL

10th Women's Health Congress

## Umwelt, Lebensstil, Toxine beeinflussen die reproduktive Lebensphase

### Kontrazeption: Migräne und hormonale Kontrazeption

„Kombinierte hormonale Kontrazeption (COC) verstärkt bei vielen Patientinnen die Migräne und das Insultrisiko, besonders wenn weitere Risikofaktoren wie Rauchen hinzukommen“ begann Frau **PD Dr. Gabriele Merki-Feld** aus Zürich ihren Vortrag. Die WHO empfiehlt daher COC abzusetzen, wenn bei Erstkonsumentinnen Migräne neu auftritt, sich unter der COC verschlimmert oder es zu Auraerscheinungen kommt.

Migräne tritt bei 22% aller Frauen und 8% aller Männer auf. Die Hälfte der Migränefälle ist an den Zyklus der Frau gekoppelt. Typischerweise beginnt Migräne bei Frauen mit der Pubertät. An der Migräne-Entstehung sind verschiedene Neurotransmittersysteme beteiligt. Es handelt sich um ein komplexes Zusammenspiel aus vaskulären, neuronalen und genetischen Faktoren, in deren Mittelpunkt das Östrogen steht.

Für Migränepatientinnen sind daher zum Östrogen alternative Kontrazeptionsoptionen wichtig. Es gilt, den Östrogenentzug und Hormone, die das Risiko eines zerebralen Insultes erhöhen, zu vermeiden. Die nur Gestagen enthaltende Pille (Minipille) (z.B. Cera-zette® mit dem Wirkstoff Desogestrel, einem künstlichen Gestagen) wird von Migränikerinnen durch die ununterbrochene Einnahme und ihre Ovulationshemmende Wirkung gut vertragen, ohne das Insultrisiko zu erhöhen. Die Minipillenanwendung bei Migränepatientinnen konnte, wie eine Studie zeigte, die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen allgemein und speziell mit Migränekopfschmerzen reduzieren, ebenso die Tage, an denen Schmerzmittel eingenommen werden mussten. Daneben konnte die Schmerzintensität gesenkt und die Anzahl der Tage mit sehr starken Schmerzen reduziert werden (1). Die Lebensqualität der Migränikerinnen ver-



Dr. med. Katharina Schiessl, PD Dr. med. Dorothea Wunder, PD Dr. med. Petra Stute



PD Dr. med. Gabriele Merki-Feld

besserte sich dahingehend, dass sie bei der Arbeit weniger Fehltag und eine höhere Produktivität aufwiesen ausserdem verpassten sie weniger Freizeittage mit der Familie und Freunden.

Jedoch ist bei der Erstverwendung Vorsicht geboten, denn jede Patientin reagiert unterschiedlich. Die Verträglichkeit der Wirkstoffe der Langzeitmethoden müssen zuerst oral getestet werden, da auch Gestagene, wenn auch selten, als Migräne-Trigger wirken können. Vorläufige Evidenz basierte Ergebnisse lassen eine positive Wirkung des Gestagens Desogestrel 75 µg auf den Migräneverlauf mit und ohne Aura vermuten. Die Östrogenspiegel des Mirena® Intrauterinsystems können stark schwanken, daher ist Vorsicht geboten. Kupfer-Intrauterinsysteme zeigen keinen negativen Effekt bei Migränapatientinnen (2).

### Brustkrebs: Lifestyle Faktoren und Brustkrebs-Risiko – Hypes und Wirklichkeit

BRCA1/BRCA2 Genmutation, familiäre Disposition, Alter, Nulliparität, Zeitpunkt des Eintretens der Menopause bzw. Menarche usw. sind bekannte Brustkrebs (BC)-Risikofaktoren. Weniger weiss man über den Einfluss von Lifestyle Faktoren. Der Frage des Einflusses dieser Faktoren, wie Alkoholkonsum, Rauchen, Adipositas, Nacharbeit und physische Aktivität auf das BC-Risiko ging Frau PD Dr. Petra Stute aus Bern in ihrem Vortrag nach.

**Alkoholkonsum.** Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 110 Studien zeigte für Frauen, die weniger als 12.5g Alkohol pro Tag trinken ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko. Allerdings ging die Studie nicht auf die Dauer des Alkoholkonsums ein (3). Gemäss der Nurses' Health Study (4) sind < 5g Alkohol pro Tag brustsicher. Dies entspricht etwa 2 Gläsern Wein pro Woche. Die gleiche Studie zeigte, dass Alkoholkonsum im jungen und späten Erwachsenenalter unabhängig voneinander das Brustkrebsrisiko erhöht. Daraus lässt sich ableiten, dass es nie zu spät ist, den Alkoholkonsum zu stoppen (5).

Eine menopausale Hormontherapie (MHT) ist mit einem erhöhten BC-Risiko verbunden, das gilt für Frauen, die weniger als 10g Alkohol pro Tag trinken genauso wie für Nichttrinkerinnen. Eine Alkoholfuhr von mehr als 10g pro Tag erhöht das BC-Risiko, unabhängig von einer parallelen MHT. Das BC-Risiko ist jedoch verdoppelt, wenn mehr als 1.5 alkoholische Getränke pro Tag eingenommen werden und parallel über mindestens 5 Jahre eine MHT erfolgt. Das BC-Risiko durch MHT und Alkoholkonsum ist kumulativ (4).

**Aktives Rauchen.** Rauchen erhöht das BC-Risiko. Raucherinnen haben ein höheres BC Risiko als ehemalige Raucherinnen. Ein besonders hohes Risiko haben Frauen, die jung d.h. <20 Jahren mit dem Rauchen begonnen haben, lange geraucht haben, bevor sie ihr erstes Kind zur Welt brachten (> 11 a) und gleichzeitig Alkohol konsumieren oder konsumierten (6).

Raucher, die eine langsam acetylierende NAT2 (beteiligt am Metabolismus aromatischer Amine, die in hoher Konzentration im Tabakrauch vorkommen) aufweisen, scheinen leichter BC zu entwickeln (7). Auch passives Rauchen erhöht besonders bei jungen prämenopausalen Frauen das BC-Risiko (8).

**Adipositas.** Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass ein erhöhter BMI (body mass index) bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko verbunden ist (9–15). Eine MHT führt bei diesen Frauen zu keiner weiteren Erhöhung des

ABB. 1 Metabolismuskaskade des Östradiols

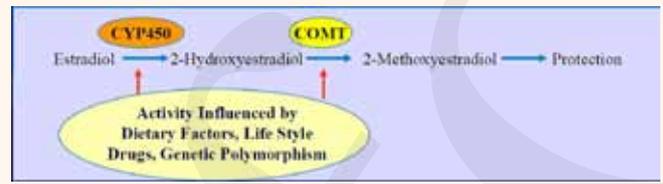
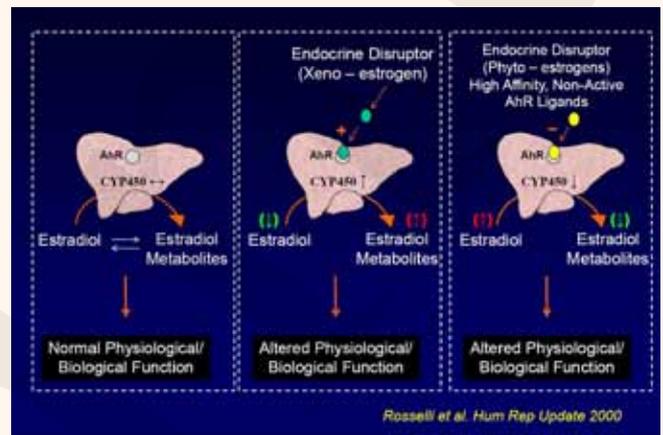


ABB. 2 Beeinflussung des Östradiol-Stoffwechsels\*



\* durch Interaktion endokriner Disruptoren mit dem Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR). Je nach Art des Liganden kann die veränderte biologische Funktion zu einer Erhöhung oder Senkung der Konzentrationen von Östradiol und Östradiol-Metaboliten führen

BC Risikos, wie eine prospektive Studie zeigte (13). Eventuell gleichen die Östrogene den negativen Effekt der Adipositas auf die Brust aus, indem sie die Insulinresistenz senken. Anders sieht es bei prämenopausalen Frauen aus. Hier ist ein erhöhter BMI mit einem niedrigeren BC Risiko verbunden (9, 16), was möglicherweise einem Artefakt entspricht. Eventuell wiegt der prämenopausale Östrogengehalt den Negativeffekt der Adipositas zum Teil auf. Oder aber der negative Einfluss der Adipositas macht sich erst Jahre später in Form eines BC bemerkbar, da für die Diagnose eines BC einige Jahre vergehen zwischen maligner Zellentartung und detektierbarer Tumorgrosse.

**Nacharbeit.** Eine 2005 durchgeführte Meta-Analyse (17) unter Flugbegleiterinnen und Nachtschichtarbeiterinnen konnte zeigen, dass Nacharbeit das BC-Risiko zu erhöhen scheint. Vermutliche Gründe sind verminderte Melatoninkonzentrationen, die antimittisch und antioxidativ wirken.

**Körperliche Aktivität.** Die Daten über das Ausmass des Einflusses körperlicher Aktivität auf das BC-Risiko sind widersprüchlich. Jedoch zeigte eine Studie mit 2300 postmenopausalen Frauen (18), dass 3 Stunden Laufen oder 7 Stunden schnelles Gehen pro Woche das BC-Risiko senkt. Selbst wenn die körperliche Aktivität erst nach der Menopause aufgenommen wird, kann sie das BC-Risiko senken (19).

ABB. 3

## Symptome und Erkrankungen bei Frauen durch endokrine Disruptoren



### Menopause: Die Umwelt, der Lebensstil und Toxine nehmen durch Modifizierung der Östrogen-Aktivität Einfluss auf die Gesundheit von Frauen

Östrogenrezeptoren sind in verschiedenen Organen präsent und entfalten abhängig vom Organ positive oder negative Wirkungen. Mit dem Beginn der Menopause und der sinkenden Östrogenproduktion durch die Ovarien, kommt es zu verschiedenen Symptomen und Erkrankungen wie Hitzewallungen, Atrophie des Urogenitaltraktes, Hautatrophie, Urininkontinenz, Osteoporose, koronare Herzerkrankungen und selbst Alzheimer wird diskutiert, so leitete **PD Raghvendra K. Dubey, Ph.D.** aus Zürich seinen Vortrag ein.

**Protektive Wirkung auf Gefäße und Herz.** Die protektive Wirkung des Östradiols ist vermutlich auf seine Metaboliten 2-Hydroxyöstradiol und 2-Methoxyöstradiol zurückzuführen (siehe Abb.1). 2-Methoxyöstradiol zeigt antimittogene und vasoprotektive Wirkungen und hemmt Tumorwachstum und Angiogenese (20–25). Es scheint evident, dass endogene Östradiol-Metaboliten indirekt gegen Krebs schützen. So bewirkte die Hemmung des Östradiol Stoffwechsels ein verstärktes Zellwachstum bei MCF-7 Brustkrebszellen (25–29).

Der Östradiol-Metabolismus und die daran beteiligten Enzyme CYP450 und COMT werden von individuellen genetischen und erworbenen Faktoren (diätetischen und Life Style Faktoren und Arzneimitteln) beeinflusst.

**Einfluss von Stress auf die Östrogen Wirkung.** Stress kann den antiproliferativen Effekt des Östradiols durch Hemmung des COMT Enzyms aufheben (30). 2-Methoxyöstradiol hat vermutlich ebenfalls einen protektiven Effekt gegen Präeklampsie (31, 32). Durch die positive Wirkung auf CYP450 tritt bei Raucherinnen seltener Brustkrebs und bei Frauen, die Barbiturate einnehmen, seltener Endometriumkarzinome auf (29, 33).

**Alkohol und der Östradiol-Metabolismus.** Das in Rotwein enthaltene Resveratrol hemmt konzentrationsabhängig die antimittogene und vasoprotektive Wirkung des Östradiols durch Hemmung von CYP450 (34).

**Osteoporose durch endokrine Disruptoren.** Östradiol wirkt protektiv auf die Knochen. Endokrin aktive Stoffe (Xeno- oder Um-

welthormone) können diese protektive Wirkung aufheben (z.B. durch Rauchen, Barbiturate und Dioxine). Dies erfolgt entweder durch antagonistische Effekte auf Östrogenrezeptoren oder Modulation des Östradiol Metabolismus.

**Endokrine Disruptoren.** Jedoch binden nicht alle endokrindisruptiven Stoffe an Östrogenrezeptoren (34, 35). Und nicht alle an Östrogenrezeptoren bindende endokrin aktiven Stoffe erhöhen die Konzentration der Östradiol-Metabolite bei gleichzeitiger Senkung der Konzentration des Östradiols; v.a. für Phytoöstrogene wurden entgegengesetzte Effekte beobachtet (35) (Abb. 2).

Phytoöstrogene, wie die Flavone Apigenin, Quercetin, Chrysin nutzen verschiedene Mechanismen, um die Östrogen-Wirkung zu hemmen. Dies geschieht durch Modulierung der Synthese oder des Metabolismus des Östrogens oder durch agonistische bzw. antagonistische Wirkung auf Östrogen Rezeptoren. Auch indirekte Östrogen unabhängige Mechanismen können zur Hemmung des Östrogens führen.

Die Wirkungen endokriner Disruptoren auf den weiblichen Organismus sind in Abbildung 3 übersichtlich zusammengefasst.

Daneben ist die Wirkung endokrin aktiver Stoffe abhängig von der Expositionszeit und -konzentration. Der Generationen-Effekt ist besonders beim Diethylstilböstrol (DES) zu beobachten.

Einschränkend muss angemerkt werden, dass dies Ergebnisse verschiedener Beobachtungsstudien sind und nicht das Ergebnis randomisierter klinischer Studien, die sich aus ethischer Sicht verbieten.

### Assistierte Reproduktion: Neue Methode der Spermienaufbereitung - Durchflusszytometrie

Für die Spermienaufbereitung haben sich verschiedene Methoden wie z.B. das „Swim up“-Verfahren oder die Dichtegradientenzentrifugation etabliert. Um die Spermien nach ihrem Fertilisationspotential für die assistierte Reproduktion zu selektieren, so führte **Sofia Ribeiro Forte, PhD**, aus Basel aus, verwenden diese Methoden makroskopisch-funktionelle Parameter, wie Morphologie und Motilität. Unberücksichtigt bleiben so beim normalen Spermogramm subzelluläre Eigenschaften der Spermien wie aktivierte Apoptosesignalkaskaden oder DNA-Fragmentierung, die häufig Grund für Unfruchtbarkeit sind. Da bei vielen Paaren die assistierte Reproduktion nicht zu einer Schwangerschaft führt, besteht Bedarf, neue Methoden der Spermienauswahl zu entwickeln oder anzuwenden.

Eine solche Methode stellt die Durchflusszytometrie (FACS) dar. Hierbei werden Zellen mit Laserlicht angeregt und dann nach der Wellenlänge des von den Zellen ausgesendeten fluoreszierenden Lichtes sortiert. Je nach Eigenschaften der Zellen (Morphologie, Oberflächenladung, Oberflächenproteine, Vitalität etc.) und verwendeten Fluoreszenzfarbstoffen, senden die Zellen Licht unterschiedlicher Wellenlänge und Farbe aus.

Mit Hilfe des FACS können die Spermien nach unterschiedlichen Kriterien sortiert werden (z.B. nach Vorhandensein von DNA-Brüchen, Trennung von weiblichen und männlichen Spermien, Spermien mit speziellen Genmutationen etc.).

**Das Sortieren der Spermatozoen «nach DNA Brüchen».** Dies erfolgt durch Anfärbung der Spermien mit zwei Farbstoffen. Der blau fluoreszierende Farbstoff Hoechst 33342 bindet an DNA im Allgemeinen und der grün fluoreszierende Farbstoff Yo-PRO dye bindet nur an DNA apoptotischer oder toter Zellen. Anhand der unterschiedlichen Wellenlänge des fluoreszierenden Lichtes können die toten/apoptotischen Spermien von den blauen getrennt werden.

Eine prospektive randomisierte Studie zeigte, dass mit der FACS-Methode aufbereitete Spermaproben einen wesentlich niedrigeren Prozentsatz an DNA Fragmentierung aufwiesen als Spermaproben, die mit dem Swim-up-Verfahren aufbereitet wurden. Der Erfolg der assistierten Reproduktion lag bei der FACS Methode dementsprechend höher (20).

**Trennung der X- und Y-Chromosomen tragenden Spermien.** Mit dem FACS Verfahren ist ebenfalls eine Trennung der X und Y-Chromosom tragenden Spermien möglich. Dieses Verfahren ist besonders für auf dem Y oder X-Chromosom lokalisierte erbliche Krankheiten interessant. Dabei werden die Spermien mit Hoechst 33342 angefärbt und nach Farbintensität sortiert, wissend, dass X-Chromosomen 2.8% mehr DNA besitzen als Y-Chromosomen (2). Die Erfolgsquote der X-Sortierung lag in der Basler Frauenklinik bei etwa 87%.

**Isolierung der Spermien mit dem Mukoviszidose-Gen.** Ursache für Mukoviszidose ist die Mutation des CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Gens. Die Sortierung der Spermien erfolgt auf indirekte Weise, indem die nicht die Mutation tragenden Spermien angefärbt werden, denn nur sie können den Farbstoff in die Zelle aufnehmen.

**Ausblick:** Zwar gibt es inzwischen zahlreiche Methoden, Spermien erfolgreich zu sortieren, aber der positive Effekt auf die Erfolgsrate der assistierten Reproduktion steht noch aus. Es wurden bis-

her nur wenige kleine und nur wenige randomisierte prospektive Studien zu dieser Thematik durchgeführt. Zudem verwenden alle Studien unterschiedliche Kriterien und Methoden, so dass ein Vergleich praktisch unmöglich ist. Für die Zukunft wäre wünschenswert, mehr randomisierte Studien mit einer ausreichenden Anzahl an Studienteilnehmern durchzuführen. Die Methoden müssten standardisiert und klar definierte Schwellenwerte festgesetzt werden. Nur so könnten Samenproben bezüglich ihres Fertilitätspotentials aussagekräftig beurteilt und Studien miteinander verglichen werden. Nur unter diesen Voraussetzungen könnte die beste Technik herausgearbeitet werden.

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle: 10<sup>th</sup> Women's Health, Genf, 9.–10. Januar 2014

#### ✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Literatur:

1. Merki-Feld G. et al., Cephalalgia 2013
2. Nappi R. et al., J Headache and Pain 2013
3. Bagnardi V. et al., Ann Oncol 2012
4. Chen WY et al., JAMA 2002
5. Chen WY et al., JAMA 2011
6. Gaudet MM et al., JNCI 2013
7. Ambrosone CB. Et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2008
8. Johnson K.C. et al., Tob Control 2011
9. Van den Brandt PA et al., Am J Epidemiol 2000
10. Lahmann PH et al., Int J Cancer 2004
11. Eliassen AH et al., JAMA 2006
12. Morimoto LM et al., Cancer Causes Control 2002
13. Feigelson HS et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004
14. Ahn J et al., Arch Intern Med 2007
15. Alsaker MD et al., Br J Cancer 2013
16. Suba Z, Recent patents on anticancer drug discovery 2013
17. Megdal SP et al., Eur J Cancer 2005
18. Kobayashi LC et al., Breast Cancer Res Treat 2013
19. McTiemman A et al., JAMA 2003
20. Dubey RK. et al., Cardiovasc Res 2004
21. Oparil S. et al., Circulation 1997
22. Dubey RK. Et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000
23. Iafrafi MD. et al., Nature Medicine 1997
24. Karas RH. Et al., Circ Res 2001
25. Dubey RK. Et al., Hypertension 2003
26. Barchiesi F. et al., Circ Res 2006
27. Dubey RK. et al., Circulation 2003
28. Mabweesh NJ. et al., Cancer Res 2003
29. Zhu BT. & Conney AH., Carcinogenesis 1998
30. Dubey RK. et al., J Clin Endocrinol Metab 2004
31. Kanasaki K. et al., Nature 2008
32. Yoneyama Y. et al., Obstet Gynecol 2002
33. Mesia-Vela S. et al., JPET 2006
34. Dubey RK. et al., JCEM 2011
35. Rosselli M. et al., Hum Rep Update 2000
36. Ribeiro S et al., Fertil Steril. 2013
37. Karabinus DS, Theriogenology 2009