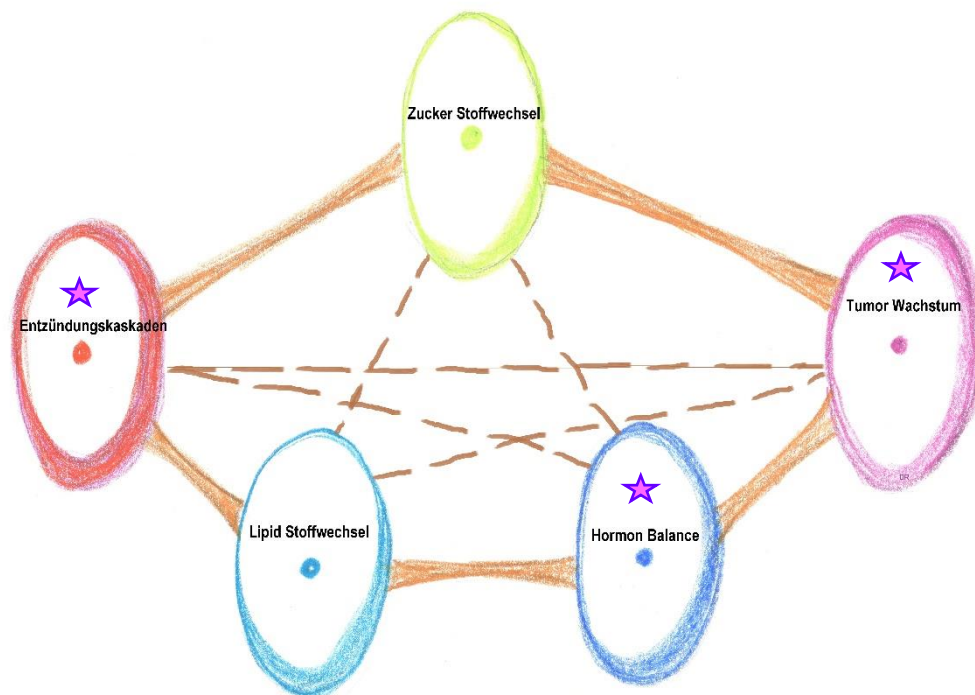


Endometriose: Eine entzündliche Erkrankung bei ER- β -Mangel

In Übereinstimmung mit aktuellen Forschungsergebnissen wird die Endometriose in der traditionellen Medizin als entzündlich-proliferative Ganzkörpererkrankung betrachtet. Hieraus ergeben sich einige grundlegende Behandlungsstrategien:

- Eine Reduktion von Entzündungsförderern wird generell empfohlen, insbesondere ein Verzicht auf Nikotin und Zucker in jeder Form
- Eine Sättigung mit entzündungshemmenden Substanzen wird angestrebt durch vermehrte Aufnahme von Lignan (Leinöl), Vitamin D3 und aktiven Polyphenolen in frischen Blättern (Green Medical Smoothie / Grünsaft)
- Eine Re-Integration der schmerzenden Körperregion "Becken" kann durch manuelle Techniken bei Beckenringdysfunktionen, durch Tanz, Yoga (Luna-Yoga), Hypno-Analgesie und Körpertherapien erreicht werden.

Endometriose kann als eine Störung des Basis-Schutzsystems verstanden werden, speziell in den Gebieten Hormonregulation, Entzündungshemmung und Tumorstimmung. Das Basis-Schutzsystem ist ein zusammenhängendes System, das als Ganzes zu betrachten ist.



Endometriose: Eine entzündliche Erkrankung bei ER-β-Mangel

Dysbalancen im hormonregulierenden System:

Das Basis-Schutzsystem ist in sich sehr stabil. Es ist aber auch anpassungsfähig durch epigenetische Einflüsse in speziell durchlässigen Zeitfenstern (Windows of Exposure). Gibt es in diesen durchlässigen Zeiten Kontakte mit hormonellen Dysregulatoren (Endocrine Disrupting Chemicals, EDC), kann es zu einer lang anhaltenden Störung der hormonellen, entzündungshemmenden und tumorhemmenden Regulation kommen, verbunden mit einer langfristigen Änderung des Immunsystems.¹

Zu diesen speziell empfindlichen Zeitfenster gehören die fetale Entwicklung, vor allem die ersten 14 Wochen und die letzten 8 Wochen vor Geburt, die Geburt selber und die frühe Perinatalzeit, die zwei Jahre vor der Pubertät, die frühe Pubertät und die Perimenopause.^{2,3}

Die Familie der hormonellen Dysregulatoren ist gross. Schon 2013 wurde sie auf über 800 Substanzen geschätzt.³ Folgeprobleme sind unter anderem eine zeitliche Verschiebung des Pubertätsbeginn und der Menopause, eine Verminderung der männlichen Fruchtbarkeit und eine Zunahme an entzündlichen, immunologischen und hormonabhängigen Tumor-Erkrankungen. Dies deutet auf eine tiefgreifende Störung des Basis-Schutzsystems hin. Ist effektiv das Basis-Schutzsystem betroffen, werden auch Veränderungen im Fettstoffwechsel und der Zuckerregulation vorhanden sein. Ein erster Hinweis liefert die Erhöhung der Triglyceride, wie sie typisch nach Belastung mit hormonellen Dysregulatoren auftritt.^{2,3}

Die Entstehung der Endometriose wird mit einer biochemischen Prägung während der Schwangerschaft und perinatal in Zusammenhang gebracht.⁴⁻⁶ Endometriose ist mit einer Belastung durch hormonelle Dysregulatoren korreliert, wie auch das Auftreten von Myomata.^{1-3,7-9}

Typisch für eine Störung der hormonellen Regulation im Basis-Schutzsystem ist eine veränderte Reaktion zu Pubertätsbeginn. Liegt eine Schwäche des ER-β-Systems vor, kann es auch durch die Zusatzaktivierung mit Hilfe des ER-α-Systems zu Beginn der Pubertät nicht ausgeglichen werden, so dass eine Reihe von entzündlichen und immunologischen Störungen die Folge ist. Exakt diese Situation liegt bei der Endometriose vor: mit Beginn der Pubertät wird eine Entzündungskaskade angekurbelt, die über die Estradiol-Produktion gesteuert ist.¹⁰⁻¹⁴

Studien der zellulären, intra- und interzellulären Mediatoren, zeigen bei Endometriose-Zellen höhere Spiegel von 17-β-Estradiol zusammen mit höheren Aromatase-Spiegeln und einer verstärkten Dehydrogenase-1-Genaktivierung.¹⁵ 17-β-Estradiol führt durch Förderung von oxidativem Stress zu entzündlich-immunologischen Prozessen wie Mesothel-Mesenchym-Transformation im Peritoneum.¹⁶ Die Balance von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren wird derart verändert, dass eine weitere Förderung der Dysbalance resultiert.^{10,17}

Auch epigenetische Einflüsse auf die Entwicklung des Endometriums sind heute bekannt. Die als HOX-Gene (Homeobox) bezeichneten Regulatoren sind bei Endometriose-Zellen weniger aktiv, speziell HOX-A10 und HOX-A11, so dass Aufbau und Differenzierung des Endometrium verändert wird und die Implantationsmöglichkeit sinkt. Die HOX-Gene sind deutlich von der Progesteron-Rezeptor-A-Aktivierung abhängig, wie auch die Pinopoden, kleine Endometrium-Zytoplasma-Füsschen, die die Implantation ermöglichen. Progesteron-Rezeptoren sind intrazelluläre Protein-Rezeptoren. Im Endometrium von Endometriose-Betroffenen ist die Gesamtzahl von Progesteron-Rezeptoren erhöht, jedoch dysbalanciert, so dass eine Reduktion an HOX-A-Genaktivität resultiert.¹⁸

Dysbalancen im entzündungshemmenden System:

Von vielen wissenschaftlich Tätigen wird die Endometriose als eine proliferativ-entzündliche Erkrankung angesehen.^{11,19}

Hinweise hierzu liefern folgende Forschungsergebnisse: Endometriose-Betroffene zeigen im Blutplasma, der Peritonealflüssigkeit und im uterinen als auch extra-uterinen Endometrium typische entzündliche Dysregulationen mit intrauterin erhöhten unreifen Killer-Zellen (uNK), erhöhten Zytokinen (IL-1β, IL-6, IL-8) und erhöhten Chemokinen (TNF-α, MCP-1 und MIF). Dieser oxidative Stress geht mit vermehrtem Zellabbau, Fibrosierung und Cross-Talk-Störungen einher.

Typisch für Endometriose-Zellen ist eine Erhöhung der Mastzell-Dichte, die auch bei allergischen und autoimmunen Erkrankungen wie auch typischerweise nach Belastung mit hormonellen Dysregulatoren

Endometriose: Eine entzündliche Erkrankung bei ER- β -Mangel

auftreten.^{2,3} Mastzellen können via Allergene, aber auch durch Neuropeptide, Stress-Hormone und virale / bakterielle Pathogene aktiviert werden. Sie verändern die Oberfläche und lassen T-Zellen und dendritische Zellen ihre Funktion ändern. Mastzellen sind dicht gepackt mit Granula, die pro-inflammatorische Mediatoren enthalten, wie Histamine, Leukotriene, Prostaglandine (PGE₂, PGD₂), Proteasen (Trypsin) und Zytokine (TNF- α , IL-4).²⁰⁻²²

Ob Endometriose auch mit weiteren entzündlichen Erkrankungen korreliert ist, wird diskutiert. Insgesamt ist die Datenlage unsicher.²³ Eventuell ist Endometriose etwas häufiger mit entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) assoziiert, eventuell mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheiten.^{24,25}

Endometriose als funktionelle Störung:

Die biochemische Dysbalance führt oft zu Funktionsstörungen wie chronischen Schmerzen, Tubentransport- und Einnistungsproblemen. Anatomische Strukturveränderungen können eine Folge sein, müssen jedoch nicht.^{16,26} Mit meinen Erfahrungen übereinstimmend, können schon minimale Änderungen in der Exposition zu deutlichen Veränderungen in der Endometriose-Aktivität führen.⁴ Dies gilt für entzündungshemmende wie auch entzündungsfördernde Substanzen.

Endometriose: Eine entzündliche Erkrankung bei ER-β-Mangel

Referenzen:

1. Rier SE. The Potential Role of Exposure to Environmental Toxicants in the Pathophysiology of Endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955(1):201-212. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb02781.x
2. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril.* 2008;90(4):911-940. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.067
3. Bergman Å, United Nations Environment Programme, World Health Organization. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 an Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors.* WHO : UNEP; 2013. Accessed August 10, 2019. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>
4. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2009;15(10):587-607. doi:10.1093/molehr/gap064
5. Dolinoy D, Weidman J, Jirtle R. Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol.* 2007;23(3):297-307. doi:10.1016/j.reprotox.2006.08.012
6. Scsukova S, Rollerova E, Bujnakova Mlynarcikova A. Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer. *Reprod Biol.* 2016;16(4):243-254. doi:10.1016/j.repbio.2016.09.001
7. Hunt PA, Sathyanarayana S, Fowler PA, Trasande L. Female Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1562-1570. doi:10.1210/jc.2015-2873
8. Sofo V, Götte M, Laganà AS, et al. Correlation between dioxin and endometriosis: an epigenetic route to unravel the pathogenesis of the disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(5):973-986. doi:10.1007/s00404-015-3739-5
9. Rier S. Environmental Dioxins and Endometriosis. *Toxicol Sci.* 2002;70(2):161-170. doi:10.1093/toxsci/70.2.161
10. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, et al. Estrogen and progesterone receptor expression in macrophages and regulation of hepatocyte growth factor by ovarian steroids in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(7):2004-2013. doi:10.1093/humrep/deh897
11. Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, Khalaj K, Koti M, Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget.* 2017;8(4). doi:10.18632/oncotarget.12577
12. Attina TM, Hauser R, Sathyanarayana S, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):996-1003. doi:10.1016/S2213-8587(16)30275-3
13. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Increased Activation of Nuclear Factor κB Triggers Inflammation and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1508-1512. doi:10.1210/jc.2005-2327
14. Hart DA. Curbing Inflammation in Multiple Sclerosis and Endometriosis: Should Mast Cells Be Targeted? *Int J Inflamm.* 2015;2015:1-10. doi:10.1155/2015/452095

Endometriose: Eine entzündliche Erkrankung bei ER- β -Mangel

15. Tang ZR, Zhang R, Lian ZX, Deng SL, Yu K. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells*. 2019;8(10):1123. doi:10.3390/cells8101123
16. Ono YJ, Hayashi M, Tanabe A, et al. Estradiol-mediated hepatocyte growth factor is involved in the implantation of endometriotic cells via the mesothelial-to-mesenchymal transition in the peritoneum. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2015;308(11):E950-E959. doi:10.1152/ajpendo.00573.2014
17. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3822. doi:10.3390/ijms20153822
18. Cakmak H, Taylor H. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Endometriosis: The Role of Progesterone–Hox Gene Interactions. *Semin Reprod Med*. 2010;28(01):069-074. doi:10.1055/s-0029-1242996
19. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1279-1284. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207704
20. Christy AL, Brown MA. The Multitasking Mast Cell: Positive and Negative Roles in the Progression of Autoimmunity. *J Immunol*. 2007;179(5):2673-2679. doi:10.4049/jimmunol.179.5.2673
21. Metz M, Grimbaldston MA, Nakae S, Piliponsky AM, Tsai M, Galli SJ. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev*. 2007;217(1):304-328. doi:10.1111/j.1600-065X.2007.00520.x
22. Zhang Z, Kurashima Y. Two Sides of the Coin: Mast Cells as a Key Regulator of Allergy and Acute/Chronic Inflammation. *Cells*. 2021;10(7):1615. doi:10.3390/cells10071615
23. Shigeshi N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):486-503. doi:10.1093/humupd/dmz014
24. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, et al. Endometriosis and inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:246-251. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.06.051
25. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3):257-264. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002224
26. Monument MJ, Hart DA, Salo PT, Befus AD, Hildebrand KA. Neuroinflammatory Mechanisms of Connective Tissue Fibrosis: Targeting Neurogenic and Mast Cell Contributions. *Adv Wound Care*. 2015;4(3):137-151. doi:10.1089/wound.2013.0509