

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BARTON M

*Oestrogensubstitutionstherapie und Arteriosklerose -
Pathophysiologie und therapeutische Implikationen*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 1) (Ausgabe für
Schweiz), 12-15*

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.

Bestellung kostenloses e-Journal Abo



OESTROGENSUBSTITUTIONSTHERAPIE UND ARTERIOSKLEROSE – PATHO- PHYSIOLOGIE UND THERAPEUTISCHE IMPLIKATIONEN

Oestrogénothérapie et artériosclérose – pathophysiologie et implications thérapeutiques

Résumé

La ménopause et la carence en oestrogènes sont des facteurs de risque cardio-vasculaire indépendants. Les oestrogènes se fixent aux récepteurs spécifiques dans la paroi vasculaire, parmi lesquels on compte également le nouveau b-récepteur d'oestrogène et des récepteurs de membrane, et ils modulent l'expression et l'activité de différentes enzymes, de facteurs prothrombotiques et de médiateurs vaso-actifs, tels que le PAI-1 (Plasminogen Activator-Inhibitor = activateur-inhibiteur du plasminogène), le NO (monoxyde d'azote), l'endothéline-1 et l'angiotensine II. Ils font également fonction d'antioxydants.

Compte tenu de leurs caractéristiques, les oestrogènes renforcent la vaso-dilatation et freinent l'expansion des muscles vasculaires, et empêchent ainsi l'apparition de l'artériosclérose. Chez les animaux et chez les patients, les oestrogènes améliorent la vaso-dilatation qui dépend de l'endothélium, et ont un effet inhibiteur sur le taux de resténose après dilatation du ballon. Cet exposé traite des mécanismes d'action, du rôle de différents récepteurs, ainsi que des effets anti-artériosclérotiques des oestrogènes pouvant contribuer à réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires chez les femmes après la ménopause.

ZUSAMMENFASSUNG

Menopause und Oestrogenmangel sind unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren. Oestrogene binden an spezifische Rezeptoren in der Gefäßwand, zu denen auch der neue Oestrogen-Rezeptor-β und membranständige Rezeptoren zählen, und modulieren die Expression und Aktivität verschiedener Enzyme, prothrombotischer Faktoren und vasoaktiver Mediatoren, wie PAI-1, NO, Endothelin-1, und Angiotensin II. Sie fungieren ausserdem als Antioxidantien. In der Summe ihrer Eigenschaften verstärken Oestrogene die Vasodilatation und hemmen das Gefässmuskulwachstum, und wirken so der Entstehung von

Arteriosklerose entgegen. Oestrogene verbessern die endothelabhängige Gefässdilatation im Tiermodell und bei Patienten und hemmen die Restenose-Rate nach Ballon-Dilatation. Diese Übersicht behandelt die Wirkungsmechanismen, die Rolle verschiedener Rezeptoren, sowie die antiarteriosklerotischen Effekte von Oestrogenen, die zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei postmenopausalen Frauen beitragen können.

OESTROGENE – PHYSIOLOGISCHE VASODILATOREN

Obwohl bereits vor über hundert Jahren zyklusabhängige vaso-

aktive Eigenschaften von Oestrogenen beschrieben wurden [1], wurden ursächliche Mechanismen erst in den letzten 20 Jahren eingehender untersucht, ermöglicht durch die rasante Entwicklung in den Bereichen der Zellbiologie, Molekularbiologie und Gefässphysiologie. Das Herz-Kreislauf-System stellt ein wichtiges Zielorgan für Sexualhormone dar und besitzt unterschiedliche Rezeptoren für Oestrogene und Progesteron. Ausserdem besitzt die Gefässwand membranständige Rezeptoren, die eine rasche Wirkung durch Membranpotentialänderung herbeiführen können. So kann 17β-Oestradiol menschliche Koronararterien binnen weniger Minuten vollständig relaxieren, eine Wirkung, die unabhängig vom Gefässendothel auftritt (zur Übersicht siehe [2]). Vor kurzem wurde ein neuer Oestrogenrezeptor (ER) kloniert, der ERβ [3], der im Gefässsystem des weiblichen und auch männlichen Organismus eine Rolle zu spielen scheint [4]. Die Entdeckung von mindestens 5 Subtypen des neuen ERβ [5] und die Beobachtung, dass die Funktion beider nukleärer Oestrogenrezeptoren durch gegenseitigen Cross-Talk moduliert werden kann [6], hat wichtige therapeutische Implikationen und erfordert klinische Beachtung.

Physiologische Wirkungen von 17β-Oestradiol, dem wichtigsten vasoaktiven Oestrogen, können während des Menstruationszyklus und während der Schwangerschaft im Gefässsystem beobachtet werden (zur Übersicht siehe [7]).

OESTROGENE VERBESSERN DAS LIPIDPROFIL

Entsprechend führt der Wegfall dieser den Gefäßtonus modulierenden Wirkung nach der Menopause zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos [8], nach früher operativer Menopause ist das kardiovaskuläre Risiko sogar um das Fünffache erhöht [9]. Nach der Menopause steigt die Inzidenz der arteriellen Hypertonie, der Oestrogenmangel führt zu einem Anstieg von LDL-Cholesterin und zu einem Abfall von HDL-Cholesterin, es kommt zu einer Zunahme von plasmatischen Bestandteilen, wie Lipoprotein (a), Gerinnungsfaktoren, und vasoaktiven Substanzen (zur Übersicht siehe [7]). Ein weiterer, wichtiger Faktor ist das zunehmende Alter, das einen zusätzlichen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. Die kardioprotektiven Wirkungen einer Oestrogensubstitution – von denen Frauen mit einem höheren kardiovaskulären Risikoprofil stärker profitieren – lassen sich nur zu etwa 30–40 % mit positiven Wirkungen auf das Lipidprofil erklären [8].

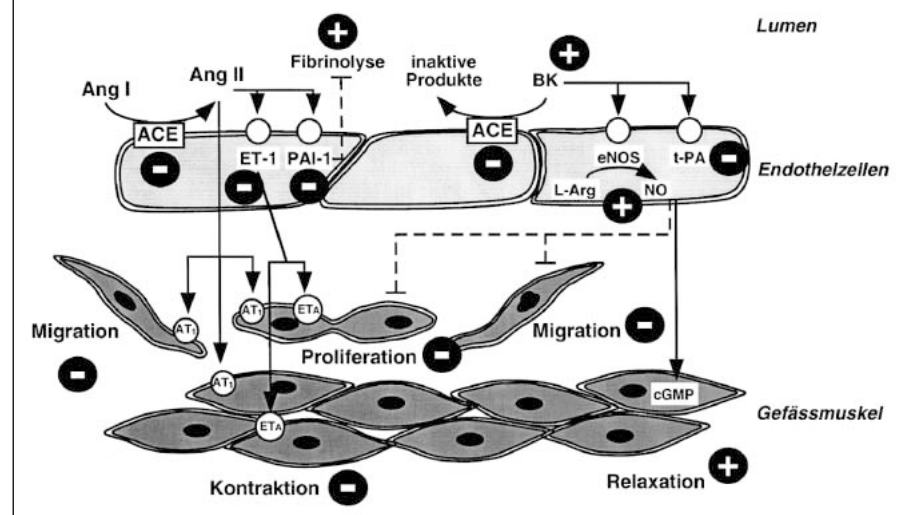
SENKUNG KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOREN

Mittlerweile steht fest, dass Oestrogene die Bildung von proatherogenen Substanzen hemmen können. Eine wichtige Stellung nimmt hier das Gefäßendothel ein, das die Freisetzung dieser Substanzen moduliert. Hinzu kommt, dass das Endothel selbst eine tonus- und gerinnungsmodulierende Wirkung besitzt, die für akute koronare

Ereignisse eine wichtige Rolle spielt. Im Endothel wird eine Reihe von vasoaktiven und thrombogenen Substanzen freigesetzt, deren Synthese und Wirkung durch 17 β -Oestradiol moduliert werden kann. Hierzu zählen die stimulierende Wirkung von 17 β -Oestradiol auf die Synthese von Vasodilatoren, wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin, was sich bereits auf die physiologische Tonusregulation während des Menstruationszyklus auswirkt [10]. Andererseits werden Enzyme und Mediatoren, die für das Gefäßmuskelzellwachstum eine Rolle spielen, in ihrer Wirkung und Synthese durch 17 β -Oestradiol gehemmt. Hierzu zählen vor allem Angiotensin II und Endothelin-1 (zur Übersicht siehe [7]). Ausserdem hemmen Oestrogene die Produktion und Synthese von prothrombotischen Mediatoren

und fördern die Fibrinolyse. So werden die Synthese und/oder Aktivität u. a. von Thrombin, Plasminogen Activator Inhibitor-Typ 1 (PAI-1), und tissue-Type Plasminogen Activator (t-PA) durch 17 β -Oestradiol potent gehemmt (Abbildung 1). Die genannten *In-vitro*-Wirkungen lassen sich ebenfalls *in vivo* beobachten. So hemmt 17 β -Oestradiol die Restenose nach Ballon-Dilatation sowohl in Tiermodellen wie auch bei postmenopausalen Frauen [11], es kommt zu einer Verbesserung der endothel-abhängigen Gefässerweiterung durch NO sowohl unter akuten Bedingungen wie auch nach chronischer Behandlung [12, 13], die einer Tonusveränderung (z. B. in Form von Vasospasmen) und einer Blutdruckerhöhung [14] entgegenwirken. Eine weitere schützende Wirkung ergibt sich durch Senkung des Lipo-

Abbildung 1: Wirkungen von 17 β -Oestradiol auf vasoaktive Mediatoren, Gerinnungssystem und Struktur der Gefäßwand. Eine stimulierende Wirkung von 17 β -Oestradiol auf Synthese und/oder Aktivität ist mit (+) gekennzeichnet, eine Hemmung wird mit (-) angezeigt. Ang = Angiotensin; ACE = Angiotensin Converting Enzyme; Bk = Bradykinin; cGMP = zyklisches Guanosin-Monophosphat; ET-1 Endothelin-1; L-Arg = L-Arginin; NO = Nitric Oxide; Kreise stellen Rezeptoren dar: AT₁ = Angiotensin Typ 1-Rezeptor, ET_A = Endothelin Subtyp A-Rezeptor (modifiziert nach [5]).



Dr. med. Matthias Barton

Medizinstudium in Hannover, Deutschland und Boston, U.S.A. 1994 Staatsexamen und Promotion, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland. Arzt im Praktikum, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Hochschule Hannover (Leiter: Prof. Paul R. Lichtlen). 1995 Assistenzarzt, Abteilung Kardiologie, Kardiovaskuläre Forschung, Unispital Bern/Inselspital, Schweiz (Leiter: Prof. B. Meier und T. F. Lüscher), Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1995–1997). Seit 1997 Assistenzarzt, Abteilung Kardiologie (Leiter: Prof. T. F. Lüscher), Departement Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Schweiz und Gruppenleiter, Kardiovaskuläre Forschung (Leiter: Prof. T. F. Lüscher), Institut für Physiologie, Universität Zürich. Preisträger des Forschungspreises der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie 1999.

Forschungsschwerpunkte: Pathogenese der Atherosklerose und koronarer Herzkrankheit, mit den Teilbereichen Modulation der Gefässfunktion durch endotheliale Mediatoren, vasoprotektive Mechanismen von Östrogenen sowie Physiologie und Pathophysiologie des Endothelinsystems.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Matthias Barton
Abteilung Kardiologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich, Raemistrasse 100
E-mail: barton@swissonline.ch



flusserhöhung am Unterarm. In Primaten, die mit einer arteriosklerosefördernden Diät und Oestrogenen behandelt wurden, steigerte eine zusätzliche MPA-Behandlung das Auftreten koronarer Vasospasmen [18]. Wichtiger noch erscheint die Beobachtung, dass die zusätzliche MPA-Behandlung die hemmende Wirkung des Oestrogens auf die Ausbildung der Arteriosklerose aufhebt [16]. Derartige Eigenschaften von MPA mögen erklären, warum in der prospektiven HERS-Studie, in der die Auswirkung einer kombinierten Hormonersatztherapie mittels Premarin (equine Oestrogene) und MPA an Frauen mit koronarer Herzkrankheit über einen Zeitraum von vier Jahren untersucht wurde [15], kein Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität gezeigt werden konnte.

Untersuchungen von neuen, mit weniger Nebenwirkungen behafteten Gestagenen und selektiver Oestrogenrezeptormodulatoren wie Raloxifen (das zumindest bei Primaten keinerlei antianteriosklerotische Wirkungen besitzt [19]), werden zeigen, ob sich eine Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen mit koronarer Herzkrankheit positiv auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität auswirkt.

Literatur:

1. MacKenzie JN. Irritation of the sexual apparatus. *Am J Med Sci* 1884; 87: 360.
2. Barton M. Vascular effects of estrogens. Rapid actions, novel mechanisms, and potential therapeutic implications. *Acta Pharmacol Sinica* 1999; 20: 682–90.
3. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JÅ. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925–30.

protein (a) und des LDL-Cholesterins, verbunden mit einer Erhöhung des kardioprotektiven HDL-Cholesterins [11].

BEDEUTUNG DER GESTAGEN-THERAPIE

Da die protektive Wirkung durch eine alleinige Oestrogenbehandlung erreicht werden kann, die aber bei Frauen mit intaktem Uterus nicht möglich ist, kommt der Wahl des Gestagens eine grosse

Bedeutung zu. In den USA hat sich die Kombinationstherapie von Oestrogenen mit dem synthetischen Gestagen Medroxyprogesteronacetat (MPA) durchgesetzt [15]. Allerdings hat sich gerade für MPA gezeigt, dass es sowohl im Tiermodell [16] wie auch am Menschen die positive Wirkung von 17β-Oestradiol oder equinen Oestrogen aufheben kann. So verhindert eine gleichzeitige chronische Behandlung mit MPA [17] – im Gegensatz zu einem natürlichen Gestagen [12] – die endothelabhängige Blut-

4. Lindner V, Kim SK, Kara RH, Kuiper GGJM, Gustafsson JA, Mendelsohn ME. Increased expression of estrogen receptor- β mRNA in male blood vessels after vascular injury. *Circ Res* 1998; 83: 224–9.
5. Moore JT, McKee DD, Slentz-Kesler K, Moore LB, Jones SA, Horne EL, Su JL, Kliewer SA, Lehmann JM, Willson TM. Cloning and characterization of human estrogen receptor β isoforms. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 75–8.
6. Ogawa S, Inoue S, Watanabe T, Hiroi H, Orimo A, Hosoi T, Ouchi Y, Muramatsu M. The complete primary structure of human estrogen receptor β (hER β) and its heterodimerization with ER α in vivo and in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243: 122–6.
7. Barton M, Lüscher TF. Estrogen and vascular resistance. *Curr Opin Endocrin Diabet* 1999; 6: 218–24.
8. Barret-Connor E, Bush T. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861–7.
9. Witteman JCM, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *Br Med J* 1989; 298: 642–4.
10. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431–5.
11. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801–11.
12. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98: 1158–63.
13. Bush DE, Jones CE, Bass KM, Walters GK, Bruza JM, Ouyang P. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998; 104: 552–8.
14. Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999; 33: 1190–4.
15. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
16. Register TC, Adams MR, Golden DL, Clarkson TB. Conjugated equine estrogens alone, but not in combination with medroxyprogesterone acetate, inhibit aortic connective tissue remodeling after plasma lipid lowering in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1164–71.
17. Sørensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation* 1998; 95: 76–82.
18. Miyagawa K, Rösch J, Stanczyk F, Hermsmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nat Med* 1997; 3: 324–8.
19. Clarkson TB, Anthony MS, Jerome CP. Lack of effect of raloxifene on coronary artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrin Metab* 1998; 83: 721–6.



**Bitte recherchieren Sie in
unseren lieferbaren Titeln**

