

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

IMTHURN B, DUBEY RK, KELLER PJ, ROSSELLI M

*Hormonsubstitution, Stickstoffmonoxid (NO) und kardiovaskuläre
Protektion*

Journal für Menopause 1998; 5 (4) (Ausgabe für Schweiz), 7-19

*Journal für Menopause 1998; 5 (4) (Ausgabe für Deutschland)
6-16*

Journal für Menopause 1998; 5 (4) (Ausgabe für Österreich), 7-19

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



HORMONSUBSTITUTION, STICKSTOFFMONOXID (NO) UND KARDIOVASKULÄRE PROTEKTION

HORMON-
SUBSTITUTION,
NO UND KARDIO-
VASKULÄRE
PROTEKTION

Summary

Postmenopausal oestrogen deficiency is associated with increased incidence of cardiovascular disease and oestrogen replacement therapy markedly reduces this risk. The mechanisms, how oestrogens induce their cardioprotective effects, remain still unclear. NO (nitric oxide) could play an important role.

Our investigations provide clinical evidence that 17β -oestradiol (E_2) increases circulating nitrite/nitrate (NO_2^-/NO_3^-) levels, stable metabolites of NO, irrespective whether oestradiol is of endogenous or of exogenous origin, and irrespective whether E_2 is administered orally or transder-

mally. Our data confirm the finding, that the cardioprotective effects of oestradiol are mediated at least in part through oestradiol-induced NO synthesis. Progesterone in luteal concentrations does not influence the E_2 induced increase in circulating NO_2^-/NO_3^- levels, however, the concomitant administration of an artificial progestin may attenuate the NO release. Finally, our observations also provide evidence for the existence of responders and nonresponders with respect to improvement of endogenous NO levels, suggesting that a significant number, but not all of the hormonally substituted postmenopausal women profit fully from the beneficial properties of a hormonal replacement therapy.

ZUSAMMENFASSUNG

Ein postmenopausales Oestradioldefizit führt zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Mit Oestradiol (E_2) substituierte postmenopausale Frauen hingegen sind vor kardiovaskulären Erkrankungen geschützt. Der Mechanismus, wie Oestradiol seine kardioprotektive Schutzwirkung entfaltet, ist unklar. NO (Stickstoffmonoxid) könnte dabei eine Rolle spielen.

Unsere Untersuchungen stellen einen klinisch nachweisbaren Zusammenhang zwischen E_2 -Anstieg und NO-Freisetzung her, und zwar unabhängig davon, ob Oestradiol endogen gebildet oder exogen zugeführt wird, und unabhängig davon, ob die E_2 -Applikation peroral oder transdermal erfolgt. Diese Beob-

achtung stützt die Annahme, dass der kardioprotektive Effekt von 17β -Oestradiol wenigstens zum Teil durch die E_2 -induzierte NO-Freisetzung vermittelt wird. Während endogen gebildetes natürliches Progesteron in lutealen Konzentrationen den E_2 -induzierten Anstieg der NO_2^-/NO_3^- -Spiegel (Nitrit/Nitrat, stabile Metaboliten von NO) nicht beeinflusst, scheint sich die exogene Applikation von artifizien Gestagenen diesbezüglich ungünstig auszuwirken. Abschliessend scheint nur ein Teil der Frauen auf eine Oestrogensubstitution in der Postmenopause mit einem signifikanten Anstieg der zirkulierenden NO_2^-/NO_3^- -Spiegel zu reagieren, was darauf hinweist, dass zwar eine grosse Zahl, keineswegs aber alle hormonell substituierten Frauen vollumfänglich von den kardioprotektiven Eigenschaften

einer Oestrogenapplikation profitieren.

EINLEITUNG

Verschiedene epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Frau, im Gegensatz zum Mann, im fortpflanzungsfähigen Alter vor kardiovaskulären Erkrankungen geschützt ist [1], und dass sich dieser Unterschied zu Ungunsten der Frau nach der Menopause sehr schnell verliert [2]. Dies liess vermuten, dass hormonell aktive Ovarien gegen kardiovaskuläre Erkrankungen präventiv wirken [3]. Wird zudem bei postmenopausalen Frauen eine Hormonsubstitution mit Oestradiol (E_2) durchgeführt, reduziert sich das kardiovaskuläre Risiko markant im Vergleich zur nicht-substituierten Frau [4, 5]. Die kardioprotektiven Wirkungen von Oestradiol scheinen durch den Zusatz von Gestagenen abzunehmen [6], allerdings wird dies kontrovers diskutiert [7].

Der Mechanismus, wie Oestrogene kardioprotektiv wirken, ist nicht vollständig geklärt [5]. Verschiedene Parameter, so zum Beispiel die Serum-Lipidspiegel [5], Gerinnungsfaktoren [5, 7], der arterielle Blutdruck [7], der Glukose- [7] und der Insulinmetabolismus [7] wurden bisher untersucht. Diese Faktoren allein können allerdings die positiven Effekte der Oestrogene auf das kardiovaskuläre System nicht erklären, und es wird ein bisher unbekannter direkter Effekt der Oestrogene auf das Gefässendothel postuliert. Es ist bekannt, dass eine reduzierte Stickstoff-

monoxidfreisetzung (NO) aus dem Gefässendothel mit hohem Blutdruck und Atherosklerose assoziiert ist [8, 9]. Man könnte nun spekulieren, Oestrogene induzieren ihren kardioprotektiven Effekt über eine Modulation der endothelialen NO-Freisetzung. Diese Hypothese wurde in den letzten Jahren auch in unserem Labor untersucht.

NO wird unter anderem vom Gefässendothel synthetisiert und freigesetzt [10]. Es ist ein potenter Vasodilatator [11] und inhibiert die Thrombozytenaggregation [12] sowie die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen [13, 14]. Die direkte Bestimmung von NO hat sich als äusserst schwierig erwiesen, da es sich um ein sehr labiles Molekül handelt [10]. In der Vergangenheit hat diese Eigenschaft von NO dazu geführt, dass Untersuchungen über die *in vivo*-Synthese von NO meist auf die Interpretation von Antworten auf NO-Synthetase-Inhibitoren und -Stimulatoren begrenzt blieben [10, 15, 16]. NO wird aber in biologischen Flüssigkeiten schnell in die beiden stabilen Metaboliten Nitrit (NO_2^-) und Nitrat (NO_3^-) umgewandelt [17], Substanzen, welche im Serum nachgewiesen werden können [18, 19]. NO_2^- und NO_3^- werden deshalb als Marker für die *in vivo*-NO-Aktivität benützt [18, 19].

Hayashy und Mitarbeiter haben berichtet, dass Aortenstücke von weiblichen Kaninchen korrelierend mit den zirkulierenden E_2 -Konzentrationen eine höhere basale NO-Freisetzung aufweisen als Aortenringe von Männchen [20]. Ausserdem konnte

gezeigt werden, dass 17β -Oestradiol die konstitutive NO-Synthetase bei Endothelzellkulturen sowie bei Herz- und Nierengewebe von Meerschweinchen aktiviert [21, 22]. Sollten nun Oestrogene in der Lage sein, eine NO-Freisetzung zu induzieren, müsste auch unter klinischen Bedingungen ein 17β -Oestradiolanstieg zu einem nachweisbaren Anstieg der Serum- $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel führen.

Zu diesem Zweck haben wir bei der Frau in drei endokrin verschiedenen Situationen die im Serum zirkulierenden $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ -Konzentrationen gemessen, und zwar im hormonell stimulierten Zyklus mit sehr hohen Oestradiol- und Progesteronspiegeln (Protokoll 1) [23], bei gesunden Frauen im Spontanzyklus mit physiologischen Steroidhormonspiegeln (Protokoll 2) [23] und bei postmenopausalen Frauen vor und während einer sequentiellen Hormonsubstitution mit E_2 und einem artifiziellen Gestagen (Protokoll 3) [24, 25]. Die Resultate wurden in den ersten zwei Studienphasen den gleichzeitig bestimmten Oestradiol- und Progesteron-Konzentrationen gegenübergestellt. In der dritten Phase wurden die $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ -Konzentrationen mit den Resultaten einer nicht-substituierten Kontrollgruppe verglichen (Protokoll 3a) [24] sowie mit der Zeitdauer der Substitution und den LDL-Serumspiegeln (low-density Lipoproteine) korreliert (Protokoll 3b) [25]. Ausserdem wurde auch der Effekt der Gestagen-Applikation auf die E_2 -modulierte NO-Synthese untersucht.

MATERIAL UND METHODEN

Protokoll 1: Nitrit/Nitrat-Serumspiegel bei ovarieller Stimulation [23]

Blutentnahmen zur $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, E_2 - und Progesteronbestimmung erfolgten bei 16 Patientinnen (33 ± 4 Jahre alt), welche für eine In-vitro-Fertilisationsbehandlung hormonell stimuliert wurden. Das Stimulationsprotokoll wird andernorts ausführlich beschrieben [26]. Kurz zusammengefasst wurde vorerst die Hypophyse mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (Decapeptyl® 0,1 mg/die s.c., Ferring, Schweiz) „down-reguliert“, was zu stark abgesenkten endogenen Serum-LH- und -FSH-Spiegeln führte. Die ovarielle Stimulation erfolgte mit humanem menopausalem Gonadotropin (hMG; Pergonal® 2–4 Ampullen à 75 IE/die i.m., Serono, Schweiz). Die Ovulation wurde induziert mit humanem Choriongonadotropin (hCG; Pregnyl® 10.000 IE i.m., Organon, Schweiz). Die Nüchtern-Blutentnahmen wurden vor Beginn der Stimulation (A), vor der letzten hMG-Applikation (B), unmittelbar vor der Ovulationsinduktion mit hCG (C) und 12 Stunden später (D) durchgeführt.

Protokoll 2: Nitrit/Nitrat-Serumspiegel im Spontanzyklus [23]

Bei 7 gesunden, regelmässig menstruierenden Nichtraucherinnen (32 ± 2 Jahre alt), welche sich an eine strikt $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ -arme Diät hielten (keine Wurstwaren oder Schinken, keine Konserven, keine Blattsalate aus Treibhausembau), wurden in

einem Spontanzyklus zwischen dem 8. und 22. Zyklustag in Serie fünf morgendliche Nüchtern-Blutentnahmen im Abstand von jeweils mindestens 3 Tagen durchgeführt. Die erste Entnahme erfolgte dabei zwischen dem 8. bis 10. Zyklustag. Bestimmt wurden die $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, E_2^- , Progesteron-, FSH- und LH-Konzentrationen.

Protokoll 3: Nitrit/Nitrat-Serumspiegel in der Postmenopause [24, 25]

a) Insgesamt 26 postmenopausale Frauen (Amenorrhoe > 6 Monate/< 4 Jahre; Serum-FSH > 30 IE/l, Serum-Estradiol < 40 pmol/l; 45–56 Jahre alt) mit vergleichbaren Essgewohnheiten wurden nach eingehender Information und nach freier Wahl in eine der zwei folgenden Gruppen eingeteilt: Gruppe A (n = 13) wurde hormonell substituiert, während Gruppe B (n = 13) nicht substituiert wurde und als Kontrollgruppe diente. Die substituierten Frauen wurden während 2 Jahren kontinuierlich mit transdermaletem E_2 (Estraderm® TTS 50, Ciba, Schweiz) und sequentiell mit einem peroralen Gestagenzusatz (NETA 1 mg/die, monatlich vom 1.–12. Kalendertag) behandelt. Nüchtern-Blutentnahmen zur Bestimmung der $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ und E_2 -Spiegel erfolgten vor Behandlungsbeginn und anschliessend nach 6, 12 und 24 Monaten, und zwar zufälligerweise in der ersten (E_2 + NETA) oder zweiten Monatshälfte (nur E_2).

b) Insgesamt 32 postmenopausale Frauen mit Aufnahmekriterien wie unter a) beschrieben nahmen an dieser Studie teil. Substituiert

wurde oral mit Oestradiolvalerat 2 mg/die während 21 Tagen. Die Probandinnen wurden randomisiert und je nach Gruppenzuteilung wurde die Oestradiolapplikation während den 10 letzten Einnahmetagen mit Cyproteronazetat 1 mg/die (CPA; Climen®, Schering, Schweiz) oder Medroxyprogesteronazetat 5 mg/die (MPA; Prodaferm®, Upjohn, Schweiz) supplementiert. Am Ende des 21-tägigen Therapiezyklus erfolgte eine Einnahmepause von 7 Tagen Dauer. Morgendliche Nüchtern-Blutentnahmen zur Bestimmung der $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ und LDL-Spiegel wurden vor Behandlungsbeginn sowie nach 6 und 12 Monaten unter Hormonsubstitution vorgenommen. Die Blutentnahmen wurden jeweils am Ende der reinen Oestradiolapplikation und an einem der letzten 3 Tage der kombinierten Oestradiolvalerat-Gestagen-Gabe durchgeführt.

Die Blutproben wurden nach der Blutentnahme zentrifugiert (800 g, 10 Min.) und die Seren bis zur Analyse bei -200°C eingefroren.

Nitrit/Nitrat-Bestimmung

Die Serum- $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel wurden mit Hilfe von Greiss-Reagens spektrophotometrisch bestimmt [27]: Das Serum wurde vorerst während 15 Min. mit 8000 g zentrifugiert. Anschliessend wurde NO_3^- durch Nitritreduktase zu NO_2^- reduziert, wozu je 250 μl Serum mit 500 μl ultrareinem Wasser verdünnt (Seromed Biochrom, Berlin, Deutschland) und bei Raumtemperatur während 45 Min. mit 250 μl Nitratreduktase (Boehringer, Mannheim, Deutschland) inkubiert wurden. Das Gesamt-

NO_2^- wurde bestimmt, indem die Proben mit Greiss-Reagens zur Reaktion gebracht (Spektroquant, Darmstadt, Deutschland) und anschliessend spektrophotometrisch bei 525 nm analysiert wurden. Die Standardkurve wurde mit NaNO_2 erstellt, welches durch enzymatische Konversion aus NaNO_3 gewonnen wurde (0,32 M; Spektroquant, Darmstadt, Deutschland).

Oestradiol-, Progesteron-, FSH- und LH-Bestimmungen

Serum- 17β -Oestradiol und -Progesteron wurde mit Hilfe von kommerziellen Radioimmunoassay-Kits bestimmt (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, USA), Serum-FSH und -LH mit Radioimmunoassays der Firma Immuno Diagnostic Systems (IDS, Boston, USA).

LDL-Bestimmung

Die Serum-LDL-Konzentrationen wurden mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Kits nach den von Burstein et al. [28] und Friedwald et al. [29] beschriebenen Bestimmungsmethoden gemessen.

RESULTATE

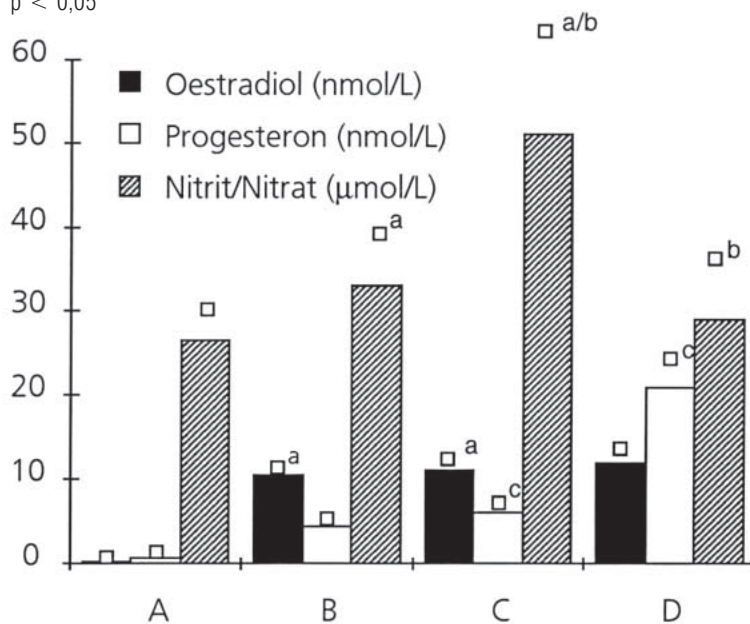
Protokoll 1: Nitrit/Nitrat-Serumspiegel bei hormoneller Stimulation [23]

Bei den hormonell stimulierten Patientinnen stiegen die Serum- $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Konzentrationen ($26,5 \pm 5,0$ vs. $51,0 \pm 14,0 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$) während der Follikelreifung zusammen mit den 17β -Oestradiol-Spiegeln ($0,2 \pm 0,1$ vs.

Abbildung 1: Veränderungen der Nitrit/Nitrat-Serumspiegel während einer hormonellen Stimulation (n=16) [23]

A: Blutentnahme vor Stimulationsbeginn
B: Blutentnahme vor der letzten hMG-Applikation (humanes Menopausen gonadotropin)
C: Blutentnahme vor Ovulationsinduktion mit hCG (humanes Choriongonadotropin)
D: Blutentnahme 12 Stunden nach hCG-Applikation

a: $p < 0,05$ im Vergleich zum Ausgangswert (A)
b/c: $p < 0,05$



$11,0 \pm 1,2 \text{ nmol/l}$; $p < 0,05$) in signifikanter Weise an (Abb. 1). Die während der Stimulationsphase gemessenen maximalen $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Konzentrationen fielen nach der Ovulationsinduktion signifikant ab ($51,0 \pm 14,0$ vs. $29,0 \pm 8,0 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$) bei vergleichbaren E_2 ($11,0 \pm 1,2$ vs. $12,0 \pm 1,6 \mu\text{mol/l}$; $p > 0,05$), aber markant angestiegenen Progesteronspiegeln ($6,0 \pm 1,0$ vs. $21,0 \pm 3,0 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$).

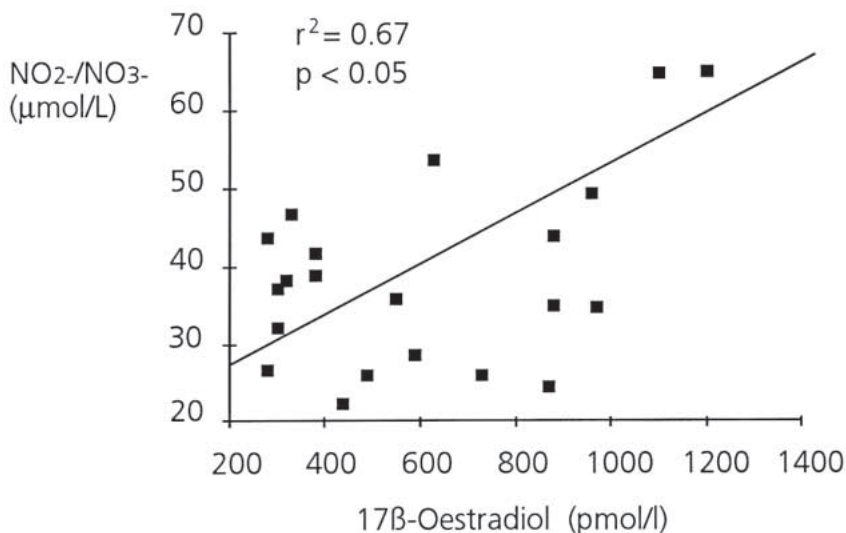
Protokoll 2: Nitrit/Nitrat-Serumspiegel im Spontanzyklus [23]

Die Serum- $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ($28,0 \pm 1,9$ vs. $48,0 \pm 4,0 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$) und die E_2 -Spiegel ($0,32 \pm 0,02$ vs. $0,93 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$) stiegen in der Follikelphase des Spontanzyklus signifikant an (8. Zyklustag vs. letzten präovulatorischen Wert), nicht aber die Progesteron- ($1,4 \pm 0,3$ vs. $1,9 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$; $p > 0,05$), FSH- ($7,8 \pm 2,0$ vs. $8,8 \pm 2,7 \text{ IE/l}$; $p > 0,05$) und LH-Werte ($7,7 \pm 1,9$ vs. $7,8 \pm 1,1 \text{ IE/l}$). Die lineare Regressionsanalyse zeigte, dass der $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Anstieg statistisch signifikant mit dem Anstieg der E_2 -Spiegel korrelierte ($r^2 = 0,67$, $p < 0,05$; Abb. 2).

Bei vergleichbaren 17β -Oestradiolspiegeln ($0,32 \pm 0,3$ vs. $0,32 \pm 0,3 \text{ nmol/l}$; $p > 0,05$), aber signifikant höheren Progesteronkonzentrationen ($1,2 \pm 0,5$ vs. $44,9 \pm 1,4 \text{ nmol/l}$; $p < 0,001$), blieben die $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel in der Lutealphase unverändert ($38,2 \pm 5,4$ vs. $35,9 \pm 4,7 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,1$).

Abbildung 2: Veränderungen der Nitrit/Nitrat-Serumspiegel während der Follikelreifung im Spontanzyklus (n=7) [23]

Lineare Regressionsanalyse: $p < 0,05$; statistisch signifikante Korrelation zwischen Anstieg der Nitrit/Nitrat- und der 17β -Oestradiolspiegel



Protokoll 3: Nitrit-Nitrat-Serumspiegel in der Postmenopause [24, 25]

a) Die 17 β -Oestradiolspiegel der substituierten Frauen betrugen durchschnittlich 133 ± 30 pmol/l und unterschieden sich signifikant von denjenigen der nicht-substituierten Kontrollgruppe (< 40 pmol/l; $p < 0,01$). Die E₂-Werte vor, während und nach der zusätzlichen NETA-Behandlung waren praktisch gleich (131 ± 31 vs. 130 ± 26 vs. 133 ± 30 pmol/l; $p > 0,05$).

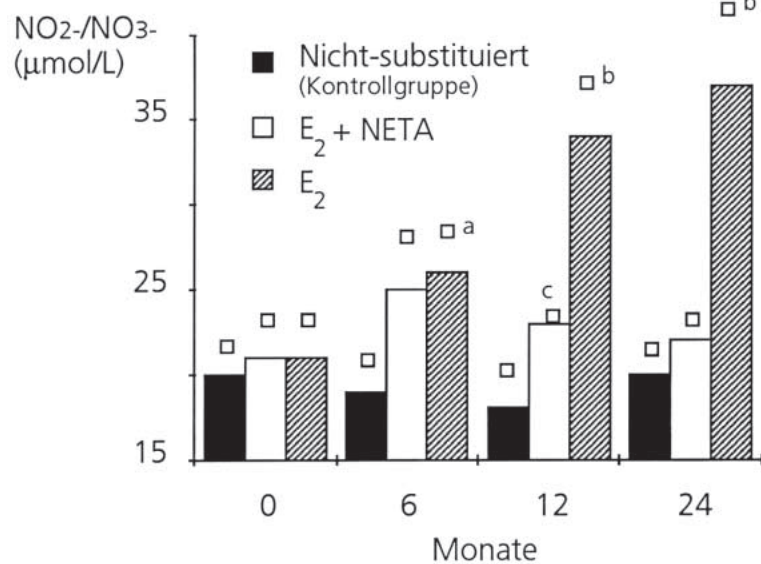
Erfolgt die Blutentnahme zu einem Zeitpunkt, an dem nur E₂ verabreicht wurde, erhöhten sich die NO₂/NO₃- Spiegel von $21,3 \pm 1,3$ μ mol/l zu Beginn der Therapie auf $37,0 \pm 5,7$ μ mol/l nach 24 Behandlungsmonaten ($p < 0,005$; Abb. 3). Im Gegensatz dazu blieben die NO₂/NO₃- Spiegel der nicht-substituierten Kontrollgruppe während den ganzen 24 Beobachtungsmonaten unverändert ($20,0 \pm 1,5$ vs. $20,1 \pm 2,0$ μ mol/l; $p > 0,9$). Dies bewirkte, dass die NO₂/NO₃- Spiegel der E₂-substituierten Frauen im Vergleich zur nicht-substituierten Kontrollgruppe nach 6 Behandlungsmonaten signifikant ($26,0 \pm 3,0$ vs. $19,2 \pm 1,8$ μ mol/l; $p < 0,05$), nach 12 ($34,2 \pm 3,8$ vs. $18,5 \pm 2,0$ μ mol/l; $p < 0,005$) und 24 Monaten ($37,0 \pm 5,7$ vs. $20,1 \pm 2,0$ μ mol/l; $p < 0,005$) hochsignifikant höher lagen.

Wurde die Blutentnahme an Tagen durchgeführt, an denen zusätzlich NETA verabreicht wurde (E₂ + NETA), waren die NO₂/NO₃- Spiegel nach 6 Monaten ($24,8 \pm 3,2$ vs. $21,3 \pm 1,3$ μ mol/l; $p > 0,05$) und 24 Monaten

Abbildung 3: Veränderungen der Nitrit/Nitrat-Serumspiegel bei der hormonell substituierten (n=13) und bei der nicht-substituierten (n=13) postmenopausalen Frau während 2 Jahren

E₂: Blutentnahme zu einem Zeitpunkt, an dem nur Estradiol (E₂) substituiert wurde.
E₂+NETA: Blutentnahme zu einem Zeitpunkt, an dem zusätzlich Norethisteronazetat (NETA) verabreicht wurde.

a: $p < 0,05$ im Vergleich zum Basalwert vor Substitutionsbeginn (0) und zur Kontrollgruppe
b: $p < 0,005$ im Vergleich zum Basalwert vor Substitutionsbeginn (0) und zur Kontrollgruppe
c: $p \leq 0,05$ im Vergleich zum Basalwert vor Substitutionsbeginn (0)



($21,6 \pm 2,3$ vs. $21,3 \pm 1,3$ μ mol/l; $p > 0,9$) im Vergleich zum Ausgangswert nur unwesentlich höher. Einzig nach 12 Monaten war ein grenzwertig signifikanter Unterschied festzustellen ($23,1 \pm 0,5$ vs. $21,3 \pm 1,3$ μ mol/l; $p \leq 0,05$). Allerdings fiel dieser Anstieg wesentlich geringer aus ($p \leq 0,05$) als der Anstieg ohne NETA-Zusatz (nur E₂; $p < 0,005$) zum gleichen Zeitpunkt.

Die maximalen NO₂/NO₃- Spiegel der hormonell stimulierten Patientinnen ($51,0 \pm 14,0$ μ mol/l) und der Frauen im Spontanzyklus ($48,0 \pm 4,0$ μ mol/l; $p > 0,05$) unterschieden sich trotz stark divergierender maximaler E₂-Werte ($12,0 \pm 1,6$ vs. $0,93 \pm 0,06$ μ mol/l; $p < 0,05$) kaum voneinan-

der. Die NO₂/NO₃- Spiegel bei den spontan menstruierenden Frauen bewegten sich immer in einem Bereich von $28,0 \pm 1,9$ μ mol/l bis $48,0 \pm 4,0$ μ mol/l. Eine sehr ähnliche Bandbreite war auch unter postmenopausaler Substitution ohne NETA-Zusatz (nur E₂) zu beobachten ($26,0 \pm 4,0$ bis $37,0 \pm 5,7$ μ mol/l). Bei den nicht-substituierten Frauen ($18,0 \pm 2,0$ bis $20,1 \pm 2,0$ μ mol/l) und unter Substitution mit NETA-Zusatz (E₂+NETA; $21,6 \pm 2,3$ bis $24,8 \pm 3,2$ μ mol/l) hingegen befanden sich die NO₂/NO₃- Spiegel praktisch immer unterhalb dieser Bandbreite.

b) Bei alleiniger oestradiolvaleratapplikation stiegen die NO₂/NO₃- Spiegel innerhalb von 12

Abbildung 4: Zirkulierende Nitrit/Nitrat-Spiegel bei postmenopausalen Frauen vor (Prä) und nach (Post) einer 12monatigen Oestradiolsubstitution (n = 26) [25].

Frauen mit einem Anstieg der zirkulierenden Nitrit/Nitrat-Spiegel von $> 30\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor Substitutionsbeginn wurden als «Responders» bezeichnet, Frauen mit einem geringeren Anstieg als «Non-Responders».

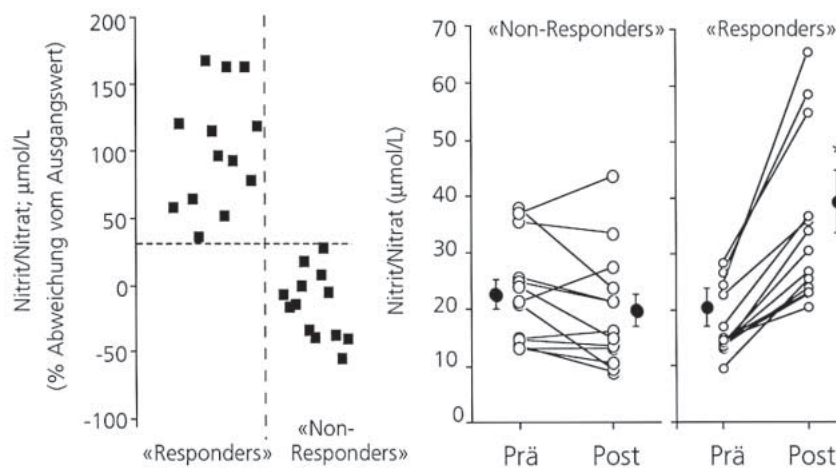
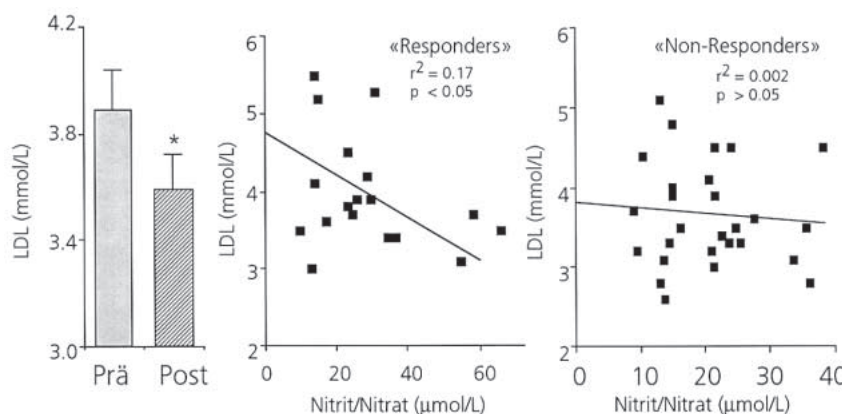


Abbildung 5: LDL-Spiegel (Low-Density Lipoproteine) bei postmenopausalen Frauen vor (Prä) und nach (Post) einer 12monatigen Oestradiolsubstitution (n=23) [25].

Die lineare Regressionsanalyse zeigt die Korrelation zwischen den zirkulierenden Nitrit/Nitrat und den LDL-Spiegeln bei den «Responders» und den «Non-Responders».



Monaten signifikant von $20,1 \pm 1,6 \mu\text{mol/L}$ auf $30,0 \pm 3,7 \mu\text{mol/L}$ an ($p < 0,01$), nicht jedoch bei zusätzlicher CPA oder MPA-Supplementierung. Allerdings nahmen die $\text{NO}_2\text{-}/\text{NO}_3\text{-}$ Spiegel bei den verschiedenen unter-

suchten Probandinnen in einer sehr unterschiedlichen Art und Weise zu (Abb. 4). So zeigte eine genaue Analyse der Resultate, dass von 26 auswertbaren Probandinnen nur 13 einen signifikanten Anstieg der zirkulieren-

den $\text{NO}_2\text{-}/\text{NO}_3\text{-}$ Spiegel aufwiesen. Diese Frauen wurden deshalb als sogenannte «Responder» bezeichnet. Bei den übrigen Probandinnen stiegen die $\text{NO}_2\text{-}/\text{NO}_3\text{-}$ Spiegel um weniger als 30% an oder blieben unverändert. Diese Frauen bezeichneten wir als «Non-Responder».

Die LDL-Serumspiegel vor Beginn der Hormonsubstitution betrugen $3,9 \pm 0,2 \text{ mmol/L}$ und sanken unter Hormonsubstitution in der «Responder»-Gruppe signifikant ab (von $4,1 \pm 0,2 \text{ mmol/L}$ auf $3,7 \pm 0,2 \text{ mmol/L}$; $p < 0,05$), nicht jedoch in der «Non-Responder»-Gruppe. Zudem zeigte eine nichtparametrische Regressionsanalyse in der «Responder»-Gruppe eine signifikante negative Korrelation zwischen den zirkulierenden $\text{NO}_2\text{-}/\text{NO}_3\text{-}$ und den LDL-Serumspiegeln ($r^2 = 0,17$; $p < 0,05$; Abb. 5), aber wiederum nicht in der «Non-Responder»-Gruppe.

DISKUSSION

Das Gefäßendothel steuert die glatte Muskulatur der Gefäßwand durch die Freisetzung von vasokonstringierenden und -dilatierenden Substanzen [30]. Eine dieser Substanzen ist der «Endothelium-derived relaxing factor» (EDRF), ein potenter Vasodilatator, welcher durch Azetylcholin stimuliert werden kann [11]. 1987 wurde EDRF als das ubiquitär vorkommende Molekül NO identifiziert, welches aus L-Arginin gebildet wird [31]. NO ist ein labiles Molekül, welches zu den stabilen Metaboliten Nitrit und Nitrat zerfällt. Dass NO die primäre Quelle für

die in biologischen Flüssigkeiten vorhandenen Nitrite und Nitrate ist, scheint heute unbestritten zu sein [32].

Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei einem Mangel ovarialer Hormone [33] und die Reduktion dieses Risikos durch eine E₂-Substitutionstherapie [34] sind Hinweise darauf, dass Oestrogene einen kardioprotektiven Effekt aufweisen. Obschon bisher verschiedene Möglichkeiten untersucht wurden, ist bis heute nur unvollständig geklärt, wie diese Schutzwirkung zustande kommt.

NO inhibiert, ähnlich wie Oestrogene [35, 36], das Wachstum glatter Muskelzellen, induziert eine Gefässrelaxation, erhöht den Blutfluss und inhibiert die Thrombozytenaggregation [9]. Bei arterieller Hypertonie und Atherosklerose ist die NO-Bildung vermindert [8, 9]. Oestradiol aktiviert die NO-Synthetase von Endothelzellkulturen [21] und von Herzgewebe bei Meerschweinchen [22]. Ausserdem wurde beobachtet, dass die basale NO-Freisetzung aus aortalen Ringen weiblicher Kaninchen grösser ist als bei Männchen. Interessanterweise sank nach der Ovariectomie nicht nur die E₂-Konzentration, sondern auch die NO-Bildung [20]. Oestrogene beeinflussen den Lipoproteinmetabolismus und senken dabei die LDL-Serumspiegel [7]. Erhöhte Gesamt-Cholesterin- und vor allem erhöhte LDL-Spiegel werden mit einer Inhibierung der endothelabhängigen Gefässrelaxation in Zusammenhang gebracht [37, 38]. Dies weist darauf hin, dass die kardioprotektiven Effekte der Oestrogene

zumindest teilweise durch NO vermittelt sein könnten.

Wir untersuchten die Frage, ob E₂ unter klinischen Verhältnissen die NO-Freisetzung nachweisbar stimuliert. Dass E₂ während der Follikelreifung ansteigt, ist seit langem bekannt. Wenn also E₂ die endotheliale NO-Synthetase stimuliert und in der Folge vermehrt NO gebildet wird, müssten die Serum-NO₂/NO₃- Spiegel während der Follikelreifung mit den ansteigenden Serum-E₂-Konzentrationen korrelieren. Sollten andere Hormone, welche in die Follikelreifung involviert sind, wie zum Beispiel Progesteron, FSH oder LH, ebenfalls einen Einfluss auf die E₂-induzierte NO-Freisetzung haben, müssten sich deren Serumspiegel auch in den Veränderungen der NO₂/NO₃-Konzentrationen reflektieren.

Unter den Parametern, welche wir im Spontanzyklus bestimmten, konnte eine statistisch signifikante Korrelation nur zwischen den Serum-E₂-Konzentrationen und den NO₂/NO₃- Spiegeln festgestellt werden, nicht jedoch zwischen den NO₂/NO₃- Spiegeln und den Progesteron-, FSH- und LH-Konzentrationen. Diese Beobachtung legt nahe, dass die NO-Bildung und -Freisetzung durch E₂ aktiviert wird. Bestätigt wird diese Schlussfolgerung durch die Tatsache, dass wir auch bei der hormonell stimulierten Patientin einen signifikanten Anstieg von E₂- und NO₂/NO₃-Spiegeln fanden. Unsere Resultate liefern somit klinische Anhaltspunkte, dass die zirkulierenden NO₂/NO₃- Spiegel während der follikulären Entwicklung zusammen mit 17 β -Oestradiol ansteigen.

Allerdings konnte mit diesen Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden, ob nicht andere bekannte oder unbekannte Faktoren, welche während der Follikelreifung ebenfalls ansteigen, die NO-Freisetzung beeinflussen, so dass kein sicherer Zusammenhang zwischen Ursache (E₂) und Wirkung (NO) hergestellt werden konnte. Um diesen Zusammenhang präziser herzustellen, untersuchten wir den Effekt von E₂ auf die NO-Freisetzung in einer stabilen endokrinen Situation ohne Follikelreifung, in der Postmenopause. Denn sollten unsere bisherigen Beobachtungen und Schlussfolgerungen richtig sein, müsste die alleinige exogene E₂-Zufuhr, als einzige veränderte Variable, ebenfalls zu einem Anstieg der Serum-NO₂/NO₃- Spiegel führen. Um zusätzlich alle möglichen endogenen und exogenen Einflüsse auszuschliessen, haben wir die gleichen Messungen während des ganzen Beobachtungszeitraumes auch bei einem nicht-substituierten Vergleichskollektiv im Sinne einer Kontrollgruppe durchgeführt.

Die Tatsache, dass die kontrollierte und alleinige Applikation von E₂ bei postmenopausalen Frauen einen nachhaltigen und sowohl im Vergleich zum Ausgangswert als auch zur nicht-substituierten Kontrollgruppe einen statistisch signifikanten Anstieg der Serum-NO₂/NO₃- Spiegel zur Folge hatte, beweist, dass E₂ unter klinischen Verhältnissen die NO-Freisetzung nachweisbar stimuliert. Dass eine erhöhte Nitrit/Nitrat-Zufuhr durch die Nahrung für die Veränderungen der NO₂/NO₃- Spiegel verantwortlich gewesen seien, kann

entgegengehalten werden, dass die $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel der nicht-substituierten Frauen, welche ähnliche Ernährungsgewohnheiten wie die substituierten Patientinnen aufwiesen, über die ganze Untersuchungszeit von 2 Jahren unverändert blieben. Unsere Resultate können somit einen klinisch nachweisbaren Zusammenhang zwischen E_2 und NO-Freisetzung herstellen. Über die Ursachen, warum der $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Anstieg nicht unmittelbar mit Beginn der E_2 -Applikation, sondern langsam über 2 Jahre zunehmend erfolgte, kann nur spekuliert werden. So ist es möglich, dass das Fehlen von Oestrogenrezeptoren in den Gefäßen der postmenopausalen Patientinnen zur verzögerten initialen Antwort beitrug, da bei postmenopausalen E_2 -Serumspiegel die Oestrogenrezeptoren verloren gehen [39] und bei Beginn einer Substitution erst wieder gebildet werden müssen.

Der genaue Mechanismus, wie 17β -Oestradiol die NO-Bildung und Freisetzung stimuliert, ist mit unseren Beobachtungen aber nicht geklärt. Die Möglichkeiten umfassen einen Rezeptor-vermittelten Mechanismus [40, 41], eine Stimulation der NO-Synthetase-Aktivität oder auch eine durch eine Erhöhung von verschiedenen Kofaktoren stimulierte enzymale Aktivität. Möglicherweise fördert E_2 auch die Generation von Faktoren wie der Superoxiddismutase oder inhibiert die Produktion von NO-abbauenden Substanzen, wie zum Beispiel von Superoxidanionen, was zu einer reduzierten intrazellulären Inaktivierung von NO führt. Zudem ist bekannt, dass E_2 den Lipidmetabolismus günstig

beeinflusst [42], ein abnormes Wachstum der Gefäßmuskulatur verhindert [43] und den Blutfluss verbessert [36]; alles Faktoren, welche die NO-Synthese stimulieren. Weiter kann nicht sicher gesagt werden, welches die primäre Quelle des im Serum gemessenen NO_2^- und NO_3^- ist. Denn neben dem Endothel synthetisieren auch verschiedene andere Zelltypen NO [10]. Wird allerdings die Tatsache berücksichtigt, dass E_2 *in vitro* die endotheliale Azetylcholin-induzierte basale NO-Synthese und -Freisetzung stimuliert [20, 43], ist es durchaus möglich, dass das von uns gemessene zirkulierende NO_2^- und NO_3^- ausschliesslich vom Endothel freigesetzt ist. Andere Varianten können aber nicht ausgeschlossen werden und müssen sicher untersucht werden. Zwar haben unsere Untersuchungen einen mit Oestradiol konkomitanten Anstieg der zirkulierenden NO-Spiegel aufgezeigt, und die überwiegende Anzahl der Publikationen anerkennt die Wichtigkeit von NO bei der Oestrogen-vermittelten kardiovaskulären Schutzwirkung. Allerdings gibt es neuerdings auch einzelne Stimmen, welche den Stellenwert von NO als einen der entscheidenden Faktor bei der Oestrogen-vermittelten Kardioprotektion in Frage stellen [44]. Zum jetzigen Zeitpunkt kann noch kein abschliessendes Urteil gefällt werden, zukünftige Untersuchungen werden diesbezüglich Klärung bringen müssen.

Gestagene scheinen die kardioprotektiven Effekte der Oestrogene zu beeinträchtigen [6, 45], allerdings wird dies kontrovers diskutiert [7]. So ist es möglich,

dass Art und Dosierung der Gestagene den vorteilhaften Effekt der Oestrogene auf das Herz-Kreislauf-System unterschiedlich beeinflussen. Wir beobachteten in der Lutealphase des stimulierten, nicht aber des natürlichen, nicht-stimulierten Zyklus einen Abfall der $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel im Vergleich zur Follikelphase. Da die E_2 -Werte in der Follikel- und Lutealphase ähnlich waren, die Progesteronspiegel sich aber hochsignifikant voneinander unterschieden, weisen unsere Resultate in die Richtung, dass hohe Progesteronspiegel den stimulierenden Effekt von E_2 auf die NO-Synthese möglicherweise antagonisieren könnten.

Wie beim E_2 haben wir deshalb die Beobachtungen der Gestagenuntersuchungen im Spontan- und im stimulierten Zyklus unter postmenopausalen Bedingungen überprüft. Da hierbei aber nicht das natürliche Progesteron, sondern artifizielle Gestagene (NETA, CPA und MPA) zur Prüfung eingesetzt wurden, sind die Resultate dieses Studienastes nur bedingt mit den Daten der hormonell stimulierten Frau und des Spontanzyklus vergleichbar. Bei den mit E_2 substituierten postmenopausalen Frauen unterschieden sich die $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel nicht signifikant vom Basalwert vor Substitutionsbeginn, wenn Gestagene zugegeben wurden, und stiegen jeweils wieder an, wenn NETA, CPA oder MPA abgesetzt wurden. Diese Beobachtung impliziert, dass bei einer hormonellen Substitution in der Postmenopause der Zusatz eines artifiziellen Gestagens, zumindest in den gängigen Dosierungen, einen

ungünstigen Effekt auf die NO-Freisetzung haben könnte.

Eine wichtige Beobachtung war, dass nur etwa die Hälfte der untersuchten postmenopausalen Frauen einen signifikanten Anstieg der zirkulierenden $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel während der Oestrogensubstitution aufwiesen, was auf die Existenz von „Respondern“ und „Non-Respondern“ hinweist. Die Gründe für diese unterschiedliche Reaktion bleiben zwar ungeklärt, aber eine ähnlich heterogene Antwort auf eine postmenopausale Hormonsubstitution wurde kürzlich auch bezüglich der Veränderung der LDL-Serumspiegel beschrieben [46]. Dass zwischen NO und LDL ein Zusammenhang existiert, zeigt die Tatsache, dass wir in unserer Untersuchung einen signifikanten Abfall der LDL-Spiegel unter Oestrogen-substitution nur bei den „Respondern“ gefunden haben, d. h. bei den Patientinnen mit einem signifikanten Anstieg der zirkulierenden $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel, nicht aber bei den „Non-Respondern“.

Zusammenfassend stellen unsere Untersuchungen einen klinisch nachweisbaren Zusammenhang zwischen E_2 -Anstieg und NO-Freisetzung her, und zwar unabhängig davon, ob Oestradiol endogen gebildet oder exogen zugeführt wird, und unabhängig davon, ob die E_2 -Applikation peroral oder transdermal erfolgt. Diese Beobachtung stützt die Annahme, dass der kardioprotektive Effekt von 17β -Oestradiol wenigstens zum Teil durch die E_2 -induzierte NO-Freisetzung vermittelt wird. Während das endogen gebildete natürliche

Progesteron in lutealen Konzentrationen den E_2 -induzierten Anstieg der $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel nicht beeinflusst, scheint sich die exogene Applikation von artifizierten Gestagenen diesbezüglich ungünstig auszuwirken. Abschliessend scheint nur ein Teil der Frauen auf eine Oestrogensubstitution in der Postmenopause mit einem Anstieg der zirkulierenden $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ Spiegel zu reagieren, was darauf hinweist, dass zwar eine grosse Zahl, keineswegs aber alle hormonell substituierten Frauen vollumfänglich von den kardioprotektiven Eigenschaften einer Oestrogenapplikation profitieren.

Literatur

1. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383–90.
2. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247–56.
3. Sarrel PM. Ovarian hormones and the circulation. *Maturitas* 1990; 12: 287–98.
4. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47–63.
5. Notelovitz M. Estrogen replacement therapy: indications, contraindications and agent selection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1832–41.
6. Lobo RA. The role of progestins in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1997–2004.
7. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szko M. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069–75.
8. Lüscher TF, Tanner FC. Endothelial regulation of vascular tone and growth. *Am J Hypertens* 1993; 6: 283S–93S.

9. Flier JS, Underhill LH. Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med* 1993; 328: 628–36.
10. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Reviews* 1991; 43: 109–42.
11. Furchgott RF. The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 175–97.
12. Durante W, Kroll MH, Vanhoutte PM, Schafer AL. Endothelium-derived relaxing factor inhibits thrombin-induced platelet aggregation by inhibiting platelet phospholipase C. *Blood* 1992; 79: 110–6.
13. Dubey RK, Overbeck HW. Culture of mesenteric arteriolar SMCs: effect of PDGF, All and NO on growth. *Cell Tissue Res* 1994; 275: 133–41.
14. Dubey RK, Ganten D, Lüscher TF. Enhanced migration of smooth muscle cells from Ren-2 transgenic rats in response to angiotensin II: inhibition by nitric oxide. *Hypertension* 1993; 22: 412.
15. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
16. Ignarro U, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 1987; 61: 866–79.
17. Marletta MA, Yoon PS, Iyengar R, Leaf CD, Wishnok JS. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry* 1988; 27: 8706–11.
18. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL, Peitzman AB. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg* 1991; 214: 621–26.
19. Shultz PJ, Tolins JP. Adaptation to increased dietary salt intake in the rat. Role of endogenous nitric oxide. *J Clin Invest* 1993; 91: 642–50.
20. Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro U, Chaudhuri G. Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: implications for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 11259–63.
21. Schray-Utz B, Zeiher AM, Busse R. Expression of constitutive NO synthase in cultured endothelial cells is enhanced

PD Dr. med. Bruno Imthurn

1974–1981 Medizinstudium an der Universität Zürich. 1981 Eidgenössisches Staatsexamen an der Universität Zürich. 1986 Promotion zum Doktor der Medizin an der Universität Zürich. 1988 Diplomierung zum Facharzt FMH für Gynäkologie und Geburtshilfe. Seit 1988 Klinik für Endokrinologie, Departement Frauenheilkunde, Universitätsspital Zürich. Leitender Arzt für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin.

1998 Habilitation für das Gebiet «Frauenheilkunde, besonders gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. B. Imthurn

Klinik für Endokrinologie, Departement Frauenheilkunde
Universitätsspital Zürich, Schweiz
CH-8091 Zürich, Frauenklinikstrasse 10



by 17 β -estradiol. Circulation 1993; 89: 52–60.

22. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. Proc Natl Acad Sci 1994; 91: 5212–6.

23. Rosselli M, Imthurn B, Macas E, Keller PJ, Dubey RK. Circulating nitrite/nitrate levels increase with follicular development: correlation with estradiol and progesterone. Biochem Biophys Res Commun 1994; 202: 1543–52.

24. Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, Dubey RK. Indirect evidence for improved nitric oxide synthesis in postmenopausal women substituted with estrogen: Two year study: Possible cause and effect relationship. Hypertension 1995; 25: 848–53.

25. Imthurn B, Rosselli M, Jaeger AW, Keller PJ, Dubey RK. Differential effects of hormone replacement therapy on endogenous nitric oxide (NO) synthesis in postmenopausal women substituted with 17 β -estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 388–94.

26. Imthurn B, Macas E, Hotz E, Keller PJ. Programmierte Stimulation für die In-vitro Fertilisation. Geburtsh Frauenheilk 1992; 52: 27–31.

27. Green CL, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrite, nitrate and [¹⁵N] nitrate in biological fluids. Ann Biochem 1982; 126: 131–8.

28. Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. J Lipid Res 1970; 11: 583–95.

29. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499–502.

30. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. FASEB J 1989; 3: 2007–18.

31. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524–6.

32. Hegesh E, Shiloah J. Blood nitrates and infantile methemoglobinemia. Clin Chem Acta 1982; 125: 107–15.

33. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. N Engl J Med 1985; 313: 1044–9.

34. Ernster VL, Bush TL, Huggins GR, Hulka BS, Kelsey JL, Schottenfeld D. Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use. Prev Med 1988; 17: 201–23.

35. Foegh ML. Schering Foundation Workshop 1992; 5: 129–37.

36. Von Buren GA, Yang DS, Clark KE. Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl-ester, an inhibitor of nitric oxide synthe-

sis. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 828–33.

37. Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low-density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. Nature 1987; 327: 27–9.

38. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. J Clin Invest 1990; 86: 228–34.

39. Losordo DW, Kearney M, Kirn EA, Jekanowski J, Isner J. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. Circulation 1994; 89: 1501–10.

40. Lin AL, Shain SA. Sexual dimorphism characterizes steroid hormone modulation of rat aortic steroid hormone receptors. Endocrinol 1986; 119: 296–302.

41. Lin AL, Gonzalez R Jr, Carey KD, Shain SA. Estradiol-17 beta affects estrogen receptor distribution and elevates progesterone receptor content in baboon aorta. Arteriosclerosis 1986; 6: 495–504.

42. Kushwaha RS, Lewis DS, Carey KD, McGill HC Jr. Effects of estrogen and progesterone on plasma lipoproteins and experimental atherosclerosis in the baboon (Papio sp.). Arterioscler Thromb 1991; 11: 23–31.

43. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS, Resar JR, Zacur HA, Gerstenblith G. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. Circulation 1994; 89: 52–60.

44. Elhage R, Bayard F, Richard V, Holvoet P, Duverger N, Fievet C, Arnal JF. Prevention of fatty streak formation of 17 β -estradiol is not mediated by the production of nitric oxide in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 1997; 96: 3048–52.

45. Wolinsky H. Effects of estrogen and progesterone treatment on the response of the aorta of male rats to hypertension. Morphological and chemical studies. Circ Res 1972; 30: 341–9.

46. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. Circulation 1987; 75: 1102–09.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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](#)