

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

MUECK AO, LIPPERT TH, SEEGER H

*Der Effekt von Norethisteronacetat auf cGMP und Serotonin als  
biochemische Marker der endothelialen Gefäßfunktion bei  
postmenopausalen Frauen*

*Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Schweiz), 31-34*

*Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Deutschland)*

*21-24*

*Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Österreich)*

*23-27*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://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**



# DER EFFEKT VON NORETHISTERON-ACETAT AUF cGMP UND SEROTONIN ALS BIOCHEMISCHE MARKER DER ENDOTHELIALEN GEFÄSSFUNKTION BEI POSTMENOPAUSALEN FRAUEN

BIOCHEMISCHE MARKER DER ENDOTHELIALEN GEFÄSSFUNKTION BEI POSTMENOPAUSALEN FRAUEN

## Summary

The effect of the progestin norethisterone acetate on the vascular endothelial function in postmenopausal women was investigated by assessing two biochemical parameters in the urine: cGMP, reflecting the systemic NO production and 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA), reflecting serotonin production. The oral admini-

stration of 1 mg or 2 mg NETA for 10 days resulted in a significant increase of cGMP excretion after treatment with 2 mg NETA. 5-HIAA excretion showed only a tendential increase after 2 mg NETA. The enhancement of cGMP reflecting the increased production of the vasodilatory NO can be interpreted as a compensatory reaction of the vascular endothelium to a vasoconstrictory NETA effect.

reflektiert, kann als endotheliale Gegenreaktion auf die vasokonstriktorische NETA-Wirkung interpretiert werden.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung des Gestagens Norethisteronacetat (NETA) auf die vaskuläre Funktion bei postmenopausalen Frauen wurde mittels Erfassung biochemischer Parameter im Urin gemessen. Als Marker wurden cGMP, das die systemische NO-Produktion reflektiert, und 5-Hydroxyindol-essigsäure (5-HIAA), das die

Serotonin-Produktion wiedergibt, bestimmt. Nach 1 mg bzw. 2 mg NETA peroral für 10 Tage gegeben, wurde eine signifikante Zunahme der cGMP-Ausscheidung bei der höheren Gestagendosis registriert. Für die urinäre 5-HIAA-Exkretion nach Behandlung mit 2 mg NETA konnte eine tendenzielle Erhöhung verzeichnet werden. Der Anstieg von cGMP, der die Produktion des vasodilatatorisch wirkenden NO

## EINLEITUNG

Zahlreiche in vivo- und in vitro-Studien weisen auf einen vasodilatativen Effekt einer Östradiolsubstitution hin [1]. In einer Reihe von Untersuchungen konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, daß durch eine Östradiolsubstitution bei postmenopausalen Frauen die urinäre Ausscheidung von verschiedenen vasodilatatorisch wirkenden biochemischen Markern erhöht werden kann [2–6].

Bei einer Hormonbehandlung in der Postmenopause muß bekanntlich bei noch proliferierbarem Endometrium ein Gestagen zugeführt werden, um eine endometriale Hyperplasie zu vermeiden. Für die Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen durch eine Hormonsubstitution in der Postmenopause muß allerdings beachtet werden, daß Gestagene eine vasokonstriktorische Wirkung ausüben und somit die vasodilatatorische Wirkung von Östrogenen zu antagonisieren in der Lage sein dürften [7].

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war, die Wirkung von Norethisteronacetat (NETA), einem häufig verwendeten Gestagen, auf das Gefäßsystem zu untersuchen. Als Marker für vasoaktive Effekte wurden das cGMP, das die NO-Produktion reflektiert und 5-Hydroxyindol-essigsäure (5-HIAA), das die

Tabelle 1: Basisdaten der behandelten postmenopausalen Frauen (Mittelwerte  $\pm$  SD)

	Gruppe A n = 17	Gruppe B n = 20
Alter (Jahre)	53,5 $\pm$ 6,0	54,8 $\pm$ 4,4
Größe (cm)	164,1 $\pm$ 6,2	163,3 $\pm$ 6,7
Gewicht (kg)	67,3 $\pm$ 7,8	73,6 $\pm$ 11,8
Menopausenintervall (Jahre)	6,7 $\pm$ 7,5	4,8 $\pm$ 3,6

Tabelle 2: Absolutwerte der urinären cGMP- und 5-HIAA-Ausscheidung in postmenopausalen Frauen nach 10tägiger Behandlung mit Norethisteronacetat (Gruppe A = 1 mg, Gruppe B = 2 mg) (Mittelwerte  $\pm$  SEM)

	Gruppe A		Gruppe B	
	vor Beh.	nach Beh.	vor Beh.	nach Beh.
cGMP ( $\mu$ mol/8h)	332,9 (43,1)	364,2 (56,3)	131,4 (27,8)	226,1 (64,4)
5-HIAA ( $\mu$ mol/8h)	5,9 (0,5)	4,7 (0,6)	5,4 (1,0)	5,0 (0,4)

Abbildung 1: Relative Änderung der urinären cGMP-Ausscheidung in postmenopausalen Frauen nach 10tägiger Behandlung mit oralem Norethisteronacetat (NETA). Mittelwerte  $\pm$  SEM, Vorbehandlungswert = 100 %

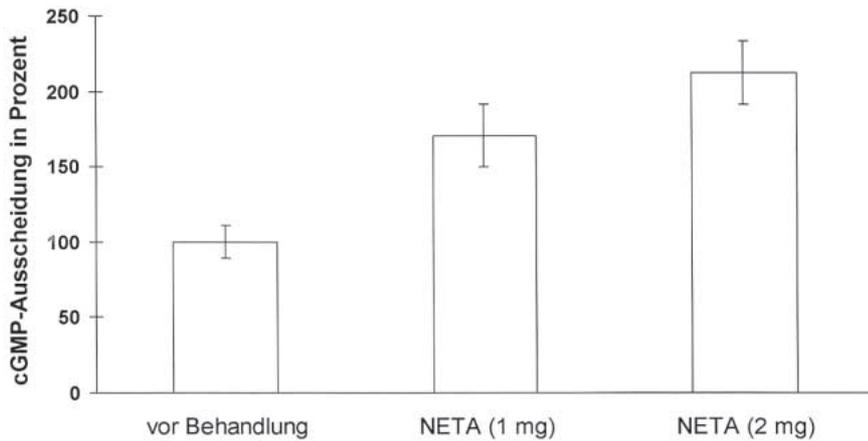
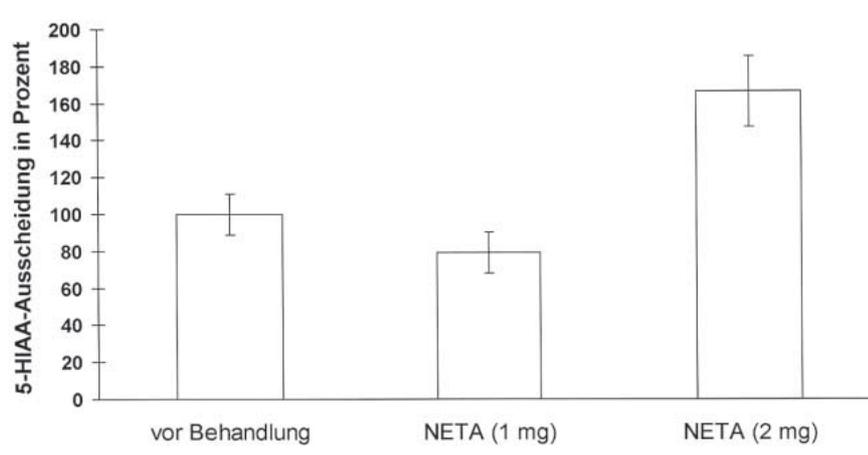


Abbildung 2: Relative Änderung der urinären 5-HIAA-Ausscheidung in postmenopausalen Frauen nach 10tägiger Behandlung mit oralem Norethisteronacetat (NETA). Mittelwerte  $\pm$  SEM, Vorbehandlungswert = 100 %



Serotonin-Produktion wiedergibt, im nächtlichen Urin bestimmt.

## PATIENTEN UND METHODEN

37 postmenopausale Frauen mit klimakterischen Beschwerden wurden in diese Studie aufgenommen. Die Östradiol- und FSH-Werte waren vor Behandlung  $< 70$  pmol/l bzw.  $> 40$  IU/l. In einem offenen Studien-Design

wurden die Frauen mit oralem NETA über 10 Tage behandelt: 17 Frauen mit 1 mg/die (Gruppe A) und 20 Frauen mit 2 mg/die (Gruppe B). Der zwischen 22 und 6 Uhr ausgeschiedene Urin wurde vor Behandlung und nach Behandlung gesammelt und bis zur Bearbeitung bei  $-20^\circ\text{C}$  tiefgefroren.

Die Konzentrationen von cGMP und 5-HIAA (Fa. IBL, Hamburg) wurden durch EIA bestimmt. Die

Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten betragen 5,8 und 8,9 % bzw. 7,9 und 10,9 %.

Die Absolutwerte der urinären Ausscheidung von 5-HIAA sowie die relativen Werte, ausgedrückt als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorbehandlungswert (= 100 %), wurden mittels nicht-parametrischer statistischer Tests wie Friedman-Test und Wilcoxon-Test verglichen.

## ERGEBNISSE

In Tabelle 1 sind die Basisdaten wie Alter, Größe, Gewicht und Menopausenintervall der beiden Gruppen dargestellt. Während die Mittelwerte von Alter und Größe gleiche Werte in beiden Gruppen aufwiesen, war das Gewicht in Gruppe A etwas höher und das Menopausenintervall etwas kleiner als in Gruppe B. Signifikante Unterschiede bestanden nicht, so daß beide Gruppen vergleichbar sind.

In Tabelle 2 sind die Absolutwerte für cGMP und 5-HIAA vor Behandlung und nach Behandlung mit NETA aufgelistet. Für die cGMP-Werte fand sich in Gruppe B nach Behandlung ein Anstieg, der allerdings aufgrund der hohen Variation nicht signifikant war. Bei den 5-HIAA-Werten waren vor und nach Behandlung keine Tendenzen erkennbar. Aufgrund der hohen interindividuellen Varianzen bei den Absolutwerten wurde eine Berechnung der Werte in Relation zum Vorbehandlungswert durchgeführt, um aussagekräftigere Daten zu erhalten.

In Abbildung 1 sind diese relativen prozentualen Veränderungen

**Dr. med. Dipl. Chem. Dr. rer. nat.  
Alfred O. Mueck**

*Studium Chemie/Biochemie in Stuttgart, Diplomarbeit und Dissertation im Themenbereich Pyridone/Kinetik. Studium Medizin in Heidelberg, Dissertation in Innerer Medizin im Arbeitsgebiet Gerinnung/Fibrinolyse. Weiterbildung Innere Medizin (Kreiskrankenhaus Bruchsal, Universität Heidelberg) und Klinische Pharmakologie (Universitäten Heidelberg und Tübingen). Klinische Forschung Pharmazeutische Industrie (zuletzt Leiter Klinische Entwicklung Deutschland Ciba-Geigy). Seit 1991 Sektion Universitäts-Frauenklinik in Tübingen.*

*Arbeitsschwerpunkte: Orale Kontrazeption, Menopausalsyndrom/Hormonsubstitution, Endometrium/Hormonsubstitution, Metabolischer Stoffwechsel/Sexualsteroid, Vasculäres System/Sexualsteroid (Habilitationssarbeit), Medikamente/Schwangerschaft, Medikamente/Interaktionen, gynäkologische Onkologie/endokrine Therapie.*

*Mitglied in nationalen und internationalen Fachgesellschaften für Menopause, Gynäkologie, Innere Medizin (Endokrinologie, Kardiologie) und Pharmakologie. 108 Originalarbeiten, Übersichten und Buchbeiträge, 153 publizierte Abstracts, ca. 100 Vorträge.*

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. Dr. Dipl. Chem. Alfred O. Mueck  
Universitäts-Frauenklinik, Sektion für Klinische Pharmakologie in  
Gynäkologie und Geburtshilfe  
D-72076 Tübingen, Schleichstraße 4*



einer Gegenregulation, d. h. mit einer erhöhten Produktion von NO, das eine starke vasodilatatorische Wirkung besitzt, reagiert [1]. Die hier beobachtete Erhöhung der cGMP- bzw. NO-Produktion dürfte demnach als eine Gegenreaktion des Endothels auf einen vasokonstriktorisches Reiz von NETA zu interpretieren sein.

Für den stabilen Serotonin-Metaboliten, 5-HIAA, zeigte NETA in der höheren Dosis allerdings nur eine statistisch nicht signifikante Erhöhung des Mittelwertes, vermutlich aufgrund der hohen biologischen Streuungen. Möglicherweise kann NETA in noch höheren Dosen ebenfalls eine Erhöhung der Serotoninproduktion bewirken. Zirkulierendes Serotonin ruft in Abhängigkeit vom Zustand des Endothels entweder eine Vasokonstriktion (bei defektem Endothel) oder eine Vasodilatation (bei intaktem Endothel) hervor [8]. Es ist anzunehmen, daß in dem vorliegenden Patientengut, zumal cGMP/NO erhöht war, die Serotoninproduktion bei intaktem Endothel zu einer weiteren Vasodilatation beigetragen hätte. Die Bedeutung von Serotonin als vasoaktive Substanz im Herz-Kreislaufsystem ist allerdings noch unklar.

Da bei hohen Gestagendosierungen mit vasokonstriktorisches Effekten zu rechnen ist, empfiehlt es sich, bei arteriosklerotischen Patientinnen, die nicht wie in unserem Patientenkollektiv erfolgreich gegenregulieren können, das Gestagen bei der Hormonsubstitution möglichst niedrig zu dosieren.

gegenüber den Vorbehandlungswerten für cGMP dargestellt. Es fand sich nach Gestagenbehandlung in Gruppe A ein Anstieg um 70,7 % (SEM 18,6) bzw. in Gruppe B um 112,8 % (SEM 16,6). Letzterer war statistisch signifikant gegenüber dem Vorbehandlungswert ( $p < 0,05$ ).

Die relativen Veränderungen von 5-HIAA sind aus Abbildung 2 ersichtlich. In Gruppe A war ein Abfall von 19,5 % (SEM 11,6) und in Gruppe B ein Anstieg von 66,7 % (SEM 23,1) zu verzeichnen. Es konnten hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zum Basalwert errechnet werden.

---

## DISKUSSION

---

In der vorliegenden Arbeit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, daß das Gestagen NETA die urinare Ausscheidung der biochemischen Marker, die die Produktion der vasoaktiven Substanzen NO und Serotonin reflektieren, beeinflußt. Die dosisabhängige Erhöhung der cGMP-Konzentration im Urin durch NETA ist als Hinweis für eine erhöhte systemische Produktion von endotheliale NO zu deuten. Es ist bekannt, daß das Endothel auf vasokonstriktorisches Reize mit

## Literatur

1. Collins P. Vascular aspects of oestrogen. *Maturitas* 1996; 23: 217–26.
2. Mueck AO, Seeger H, Korte K, Lippert TH. Cardiovascular protection by postmenopausal estrogen replacement therapy: possible mechanisms of the estrogen action. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994; 21: 143–9.
3. Mueck AO, Seeger H, Korte K, Haasis R, Lippert TH. Is there any effect of estradiol on the vasodilating NO/cGMP-system? Investigations of the mechanism of cardiovascular protection by estrogen substitution in postmenopausal women. *Zentralbl Gynäkologie* 1994; 116: 507–11.
4. Mueck AO, Seeger H, Wiesner J, Korte K, Lippert TH. Urinary prostanoids in postmenopausal women after transdermal and oral oestrogen. *J Obstet Gynaecology* 1994; 14: 341–5.
5. Lippert TH, Filshie GM, Mueck AO, Seeger H, Zwirner M. Serotonin metabolite excretion after postmenopausal estradiol therapy. *Maturitas* 1996; 24: 37–41.
6. Lippert TH, Armbruster FP, Seeger H, Mueck AO, Zwirner M, Voelter W. Urinary excretion of relaxin after estradiol treatment of postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996; 23: 65–9.
7. Kuhl H. Oral contraception and replacement therapy: The significance of the progestogen for cardiovascular diseases. *Geburtsh u Frauenheilk* 1992; 52: 653–62.
8. Golino P, Piscione F, Willerson JT, Cappelli-Bigazzi M, Focaccio A, Villari B, Indolfi E, Russolillo M, Condorelli M, Chiariello M. Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med* 1991; 324: 641–8.

# 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](#)