

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

ROHR UD

*Östradiol-Plasmaspiegel in postmenopausalen Frauen und ihre
Bedeutung für die Therapie*

Journal für Menopause 2000; 7 (1) (Ausgabe für Schweiz), 21-28

*Journal für Menopause 2000; 7 (1) (Ausgabe für Deutschland)
21-28*

*Journal für Menopause 2000; 7 (1) (Ausgabe für Österreich)
21-28*

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



ÖSTRADIOL-PLASMASPIEGEL IN POSTMENOPAUSALEN FRAUEN UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE THERAPIE

ÖSTRADIOL-
PLASMASPIEGEL
IN POSTMENO-
PAUSALEN
FRAUEN

Estradiol plasma levels and their importance for therapy in postmenopausal women

Summary

With the production of sex hormones in the ovaries or testis in puberty circadian plasma concentration can be detected in girls and boys. In both sexes, however differing in their maximal values, course of circadian 17 β -estradiol (E₂) plasma variation is similar: A maximum E₂ value can be detected between 2 pm and 4 pm and during the night E₂ plasma levels are constantly low. Circadian E₂ plasma levels exist during the time span when E₂ is produced and are extinguished in menopause. Advantage of transdermal E₂ delivery in postmenopausal women is circumvention of liver first pass metabolism, dose reduction, improvement of compliance. Additional advantage of transdermal E₂ delivery seems to be that matrix systems re-establish circadian E₂ plasma

concentrations similar to those seen in premenopausal women. It is possible to conduct systematic investigations with matrix systems in postmenopausal women to understand mechanistically how these circadian plasma levels are created and what is their physiological importance. Circadian E₂ plasma concentrations, higher during the day than in the night, allow a better adaptation to symptoms correlated to menopause. As a consequence they can be better suppressed like hot flushes, improve sleeping behaviour, and reduce blood pressure. Non-circadian E₂ rhythms exist in humans only in stress situations and it needs days until they can be re-established.

Key words: estradiol plasma levels, circadian, hot flushes, melatonin, blood pressure

matische Untersuchungen durchführen. Zirkadiane E₂-Plasmarrhythmen erlauben physiologisch generell eine bessere Anpassung an äußere Bedingungen des Menschen und korrelieren im speziellen mit Symptomen, die mit der Menopause unbehandelter postmenopausaler Frauen in Verbindung gebracht werden. Als Folge können diese Symptome, wie z. B. Hitzewallungen, gestörtes Schlafverhalten und Bluthochdruck, besser unterdrückt werden. Nicht-zirkadiane E₂-Rhythmen kommen beim Menschen nur bei extremen Stresssituationen vor, und es braucht Tage, bis sich diese Rhythmen nach Belastung wieder einstellen.

EINLEITUNG

Seit langem weiß man, daß die Natur durch Einhalten von zeitlichen Strukturen ökonomischer arbeiten kann und damit zur Stabilität ihrer Organismen beiträgt [1]. Zyklen richten sich aufeinander aus, um sich effizienter an äußere, verändernde Rahmenbedingungen anzupassen [1]. Zeitliche Strukturen, periodisch wiederkehrende Zyklen also, lassen sich im subzellularen, Gewebe-, Organ- und auch im gesellschaftlichen Bereich nachweisen [1]. In der Natur sind der Tag/Nacht-Rhythmus und der 28tägige Mondzyklus von Bedeutung [1–3].

Viele Krankheiten weisen einen ausgeprägten Tag/Nacht-Rhythmus auf. Asthmaanfälle von Asthmatikern treten vorwiegend nachts auf [2]. Der Herzinfarkt erreicht bei beiden Geschlechtern ein Maximum vorwiegend zwischen 11 Uhr und 12 Uhr und ist

ZUSAMMENFASSUNG

In der Pubertät sind bei Jungen und Mädchen mit dem Einsetzen der Hormonproduktion in den Geschlechtsorganen zirkadiane Hormonrhythmen im Blutplasma nachzuweisen. In beiden Geschlechtern, obwohl je nach Geschlecht in ihren Maximalwerten unterschiedlich, erreicht 17 β -Östradiol (E₂) einen Spitzenwert am Nachmittag, während in der Nacht E₂ erniedrigt und relativ konstant ist. Zirkadiane Hormonrhythmen bleiben bei der Frau bis

zur Prämenopause bestehen und sind in der Postmenopause nicht mehr nachzuweisen. Als Ergänzung zu den bekannten Vorteilen der transdermalen Applikation von 17 β -Östradiol (Umgehung der Leberpassage, Reduktion der Dosis, Verbesserung der Compliance) wird aufgezeigt, daß natürliche zirkadiane Hormonrhythmen mit neuen Matrixpflastern wieder so eingestellt werden, wie sie in der Prämenopause zu sehen sind. Mit den neuen Matrixpflastern lassen sich zum mechanistischen Verständnis von zirkadianen E₂-Plasmarrhythmen sowie ihrer physiologischen Bedeutung syste-

mit dem morgendlichen Blutdruckanstieg korrelierbar [3].

In der Gynäkologie ist der 28-Tage-Hormonrhythmus der Frau bekannt, der mit dem Mondrhythmus korreliert, so daß die Hormongabe dem 28-Tage-Hormonrhythmus der Frau angepaßt wird. Aber auch die Arzneimittelgabe zur Therapie bestimmter Tumore von Frauen sollte ihren 28-Tage-Hormonrhythmus berücksichtigen [1].

Bekannt, aber in der Bedeutung wenig verstanden, ist, daß viele Sexualhormone im Plasma einem ausgeprägten Tag/Nacht-Rhythmus folgen: Zirkadiane Östradiol- (E_2 -)Rhythmen im Blut beginnen beim Mann und der Frau mit der Pubertät und zeigen bei beiden Geschlechtern ein Minimum während der Nacht und ein Maximum während des Tages, etwa bei 14 Uhr [4–6]. In der Postmenopause, wenn die Hormonproduktion in den Ovarien der Frau erloschen ist, verschwinden diese zirkadianen E_2 -Rhythmen wieder und sind in den niedrigen Basispiegeln un behandelter Frauen nicht mehr nachzuweisen [7].

Mazer, der maßgeblich an der Entwicklung des Testosteronpflasters für den Mann beteiligt war [8, 9] und ein Maximum des Testosteronplasmaspiegels beim Mann am frühen Morgen favorisierte, forderte, daß die Arzneistoffabgabe mit klinischen Parametern korrelieren, sie also zeitliche Strukturen berücksichtigen sollte [8]. Dies verfolgt 3 Ziele:

1. den therapeutischen Effekt zu maximieren,
2. Nebeneffekte zu minimieren,
3. die Toleranzentwicklung zu verhindern.

Überraschend hat die zirkadiane E_2 -Abgabe bei der Frau bisher keine therapeutische Berücksichtigung erfahren, obwohl es Autoren gibt, die empfehlen, Östrogen-tabletten in der Menopause morgens einzunehmen und Gestagen-tabletten eher am Abend, um das Schlafverhalten zu fördern [10]. Bisher lassen sich mit dem Fehlen zirkadianer E_2 -Rhythmen keine direkten Erkrankungen korrelieren. Der umgekehrte Schluß, daß zirkadiane E_2 -Rhythmen keine Bedeutung haben, kann aber nicht gezogen werden. Allein die Existenz solcher Rhythmen läßt vermuten, daß sie einen nützlichen Zweck haben. Ein Haupthindernis bei der Aufklärung ist darin zu sehen, daß methodische Arbeiten äußerst schwer durchzuführen sind, weil man Hormonrhythmen nicht einfach unterdrücken kann.

Überraschend wurde vor kurzem gezeigt, daß, als Ergänzung zu den bekannten klassischen Vorteilen der transdermalen Applikation (im deutschsprachigen Raum von Schindler zusammengefaßt [11], Tabelle 1), natürliche zirkadiane E_2 -Plasmarhythmen mit neuentwickelten Matrixpflastern in postmenopausalen Frauen wieder zurückgewonnen werden können [12]. Weil sich mit der Technologie der Matrixpflaster zirkadiane E_2 -Rhythmen „ein- und abstellen“ lassen, ist es zum ersten Mal möglich, grundsätzliche systematische Untersuchungen zum Verständnis zirkadianer E_2 -Rhythmen durchzuführen. Obwohl diese Untersuchungen an postmenopausalen Frauen durchgeführt worden sind, lassen sich die Ergebnisse vielleicht mit bestimmten Einschränkungen auch auf prämenopausale Frauen übertragen.

Wie in dieser Übersichtsarbeit gezeigt werden soll, tragen zirkadiane E_2 -Plasmarhythmen entscheidend zum Wohlbefinden der Frau bei. Generell erlauben zirkadiane E_2 -Rhythmen physiologisch eine bessere Anpassung an den Tag/Nacht-Rhythmus und korrelieren im speziellen mit Symptomen [13], die mit der Menopause un behandelter postmenopausaler Frauen in Verbindung gebracht werden. Als Folge können diese Symptome, wie Hitzewallungen, gestörtes Schlafverhalten [14] und Bluthochdruck [15], besser unterdrückt werden. Nichtzirkadiane Hormonrhythmen kommen beim Menschen nur bei extremen Stresssituationen vor [16], und es braucht Tage, bis sich diese Rhythmen nach Belastung wieder einstellen [16].

1. ZIRKADIANE E_2 -PLASMASPIEGEL

Es ist vor kurzem erstmalig gezeigt worden, daß durch transdermale E_2 -Applikation mit Matrixpflastern zirkadiane E_2 -Rhythmen im Plasma postmenopausaler Frauen wieder zurückgewonnen werden können [12] (Abb. 1): Ein Maximum der E_2 -

Tabelle 1: Vorteile der transdermalen Applikation von E_2 nach Schindler [11]

- Verbesserung der Compliance
- Umgehung der Leberpassage
 - Dosisreduktion (1/20 bis 1/50)
- Keine hepatoinduzierte Proteinsynthese
 - Geringe Thrombosegefahr
 - Keine hepatobiliären Veränderungen
- Plasmaspitzen werden vermieden

Plasmakonzentration ist um 14 bis 15 Uhr zu erkennen, und in der Nacht sind die E_2 -Plasmaspiegel um ca. 30 % erniedrigt (Abb. 2). Dies entspricht in etwa E_2 -Rhythmen, wie sie in der Pubertät beginnen und in prämenopausalen Frauen vorhanden sind [5]. Das bisherige E_2 -Reservoir-

pflaster zeigte diese Eigenschaften nicht [17].

Wie *In-vitro*-Messungen von E_2 aus Matrixpflastern durch exziierte Humanhaut in ein Akzeptor-medium gezeigt haben, diffundiert E_2 konstant über mehrere Tage, so daß periodisch fluktuierende E_2 -Spiegel nicht mit Pflistereigenschaften zu erklären sind [18].

Über die Ursache zirkadianer Hormonrhythmen nach transdermaler Applikation kann gegenwärtig nur spekuliert werden. Zwei Mechanismen kommen in Betracht. Der Transport aus der Haut in den Körper könnte zirkadianen Prozessen unterworfen sein, wie zirkadianer Blutfluß und/oder zirkadianer Hauttemperatur. Als zweite Möglichkeit könnte die Elimination von E_2 aus dem Körper zirkadianen Mechanismen unterworfen sein, wie etwa zirkadianer Lebermetabolismus.

Die Ursachen natürlicher zirkadianer E_2 -Rhythmen im Plasma, beginnend mit der Pubertät in

beiden Geschlechtern, sind seit langem untersucht worden [19, 20]. Oft waren Einflüsse der Aktivitäten der Hypophysenvorderlappenhormone LH und FSH auf die E_2 -Ausschüttung diskutiert worden. Aber immer, wenn deren Aktivität hoch war, war die E_2 -Ausschüttung gering, so daß es bisher keine überzeugende mechanistische Erklärung für natürliche zirkadiane E_2 -Plasmaspiegel gibt.

Erst vor kurzem wurde der neue Ansatz diskutiert, daß zirkadiane Veränderungen der arteriellen Blutperfusion der Ovarien vorkommen, die den Abtransport von E_2 aus den Ovarien beeinflussen könnten [21]. Inwieweit die Blutperfusion sowohl von Ovarien als auch der Haut in beiden Organen die E_2 -Aufnahme beeinflusst, kann gegenwärtig nur spekuliert werden. Sollten physiologische zirkadiane Veränderungen der Haut eine Rolle spielen, könnte man die Haut als künstliches Organ auffassen, das dem Ovar in bezug auf seine E_2 -Abgabe ähnlich ist.

Abbildung 1: Plasmaprofile von 24 postmenopausalen Frauen unter Therapie eines Matrixpflasters (Mittelwerte und Standardabweichung). Periodische tageszeitliche Schwankungen sind zu erkennen; morgens um 8 Uhr sind die E_2 -Plasmaspiegel gesenkt, am Nachmittag, um 17 Uhr, sind die E_2 -Plasmaspiegel erhöht.

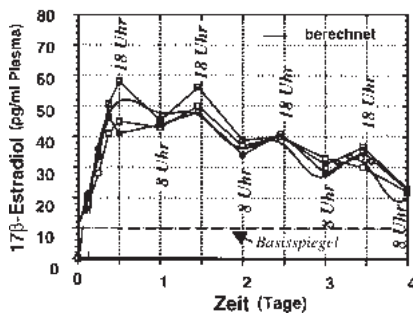
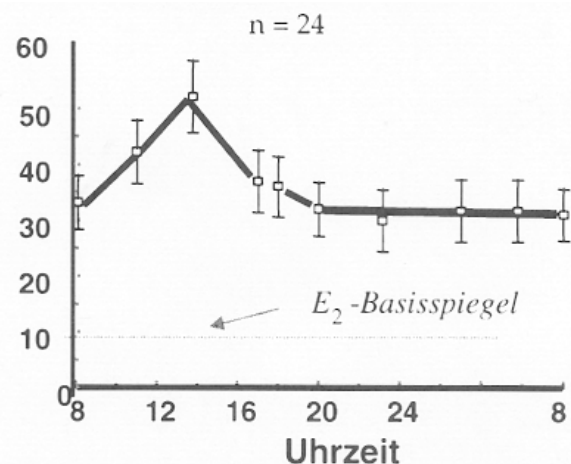
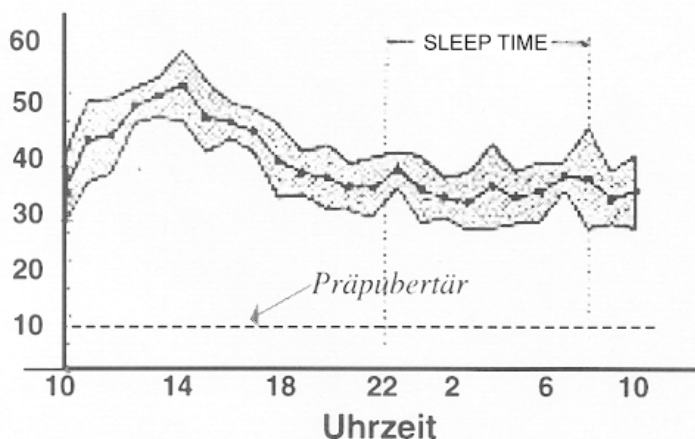


Abbildung 2: Zirkadiane E_2 -Plasmaspiegel; links: „natürlich“ in pubertären Mädchen (nach Boyar [32]); rechts: in postmenopausalen Frauen, behandelt mit einem Matrixpflaster



2. ZIRKADIANE RHYTHMEN VON HITZEWALLUNGEN IN DER MENOPAUSE

Symptome, die mit der Menopause in Verbindung gebracht werden, wie etwa Hitzewallungen, sind nicht statistisch über

den Tag verteilt, sondern zirkadianen Rhythmen unterworfen [13] (Abb. 3). Sie sind mit den zirkadianen E_2 -Plasmaspiegeln postmenopausaler Frauen unter E_2 -Pflastertherapie korrelierbar. Auch wenn die nächtlichen Hitzewallungen von Frauen als störender empfunden werden als die, die tagsüber auftreten, so ist doch ein Maximum am Nachmit-

tag, zwischen 14 und 16 Uhr, zu beobachten. Das gleiche gilt für die Körpertemperatur, die auch einem zirkadianen Rhythmus folgt (Abb. 3).

3. TRANSDERMALE E_2 -GABE UND SCHLAFVERHALTEN

Was jedem klinischen Prüfer auffällt, ist, daß Patienten berichten, daß sich das Schlafverhalten mit transdermalen E_2 -Matrixpflastern schneller verbessert, als bei oraler Therapie. Um das zu untersuchen, wurden die nächtlichen Melatoninprofile in prämenopausalen Frauen mit Matrixpflastern und einem Placebo untersucht [14]. Es wurden von uns die Serum-Melatoninkonzentrationen in 21 postmenopausalen Frauen unter transdermalen E_2 -Therapie (Matrixpflaster 50 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) und unter Placebopflaster am 3. Tag der Applikation (Abb. 4b) gemessen: Unter transdermalen E_2 -Gabe wurde eine Steigerung von C_{max} von Melatonin um ca. 19 % gefunden [14].

Wie in Abbildung 4a zu sehen ist, berichtete Okatani über eine indirekte Korrelation von Melatonin und nächtlichem E_2 [22, 23]: Je höher die E_2 -Plasmaspiegel in der Nacht waren, desto niedriger war die Melatoninausschüttung. Daher sollte der E_2 -Plasmaspiegel nachts im Vergleich zum Tag erniedrigt sein.

Ovarielle Hormone wie E_2 und Testosteron regeln zwei Enzyme, die für die nächtliche Melatoninausschüttung verantwortlich sind: N-Acetyltransferase (NAT) und Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT).

Abbildung 3: Hitzewallungen unbehandelter Frauen sind über den Tag nicht normal verteilt, sondern folgen einem zirkadianen Rhythmus, der mit dem E_2 -Rhythmus prämenopausaler Frauen korreliert ist [13]. Das gleiche gilt für die Körpertemperatur, die eindeutig einem zirkadianen Rhythmus folgt. Nach [13]; für weitere Informationen über experimentelle Bedingungen siehe dort.

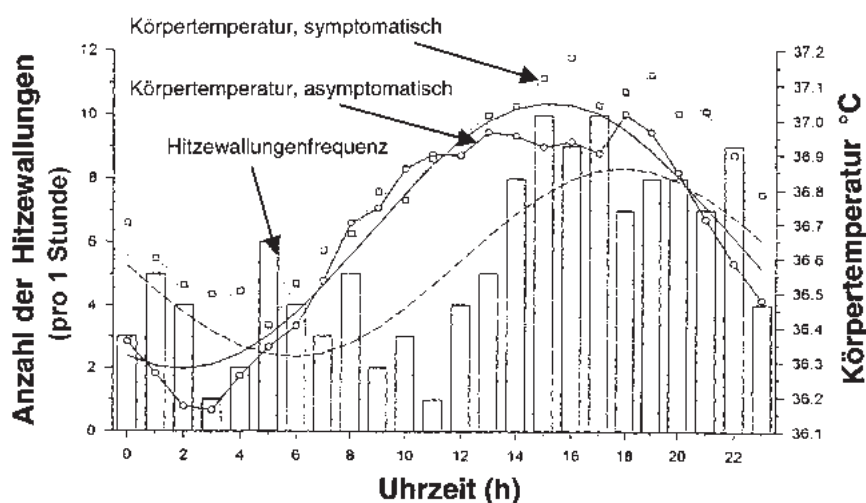
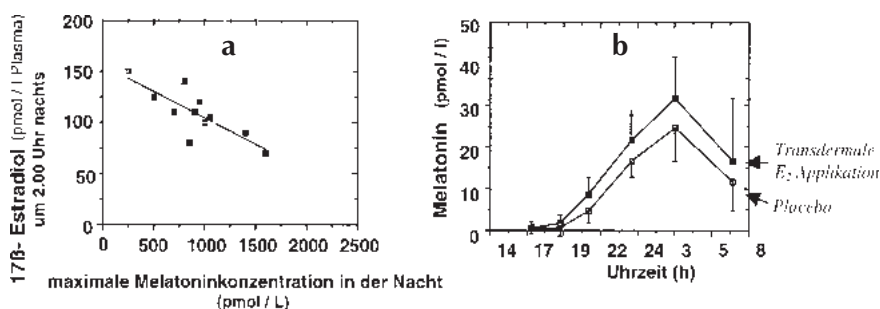


Abbildung 4: a) Nach Okatani gibt es eine lineare, indirekte Abhängigkeit zwischen nächtlichen Melatoninspitzenwerten und nächtlichem E_2 [23]. b) Serum-Melatoninkonzentrationen in 21 postmenopausalen Frauen unter transdermalen E_2 -Therapie (Matrixpflaster 50 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) und unter Placebopflaster, gemessen am 3. Tag der Applikation: Unter transdermalen Gabe wurde eine Erhöhung der Melatoninkonzentration am Maximum um ca. 19 % gefunden [14].



Nach Okatani [23] ergeben sich zwei entgegengesetzte Situationen:

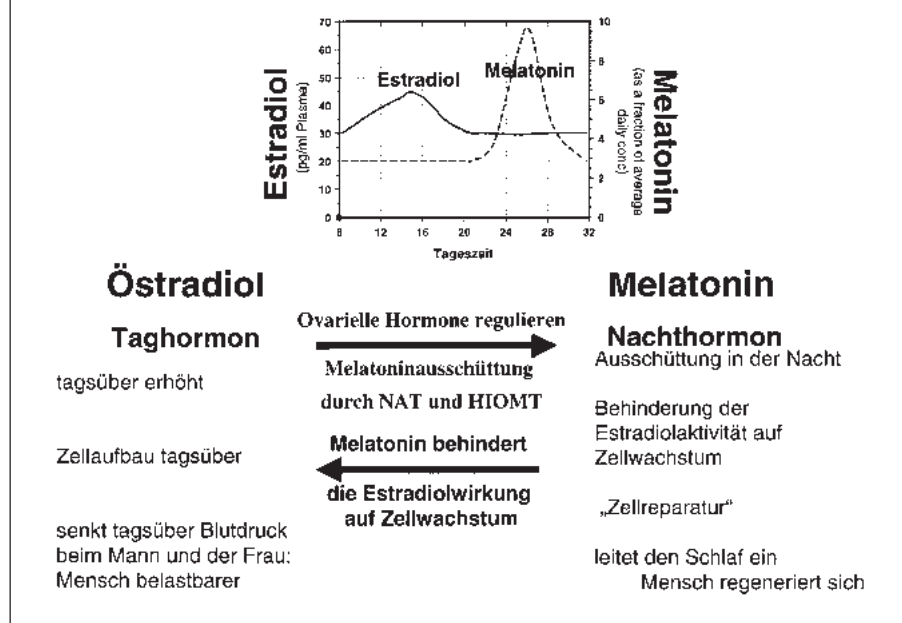
- Sind E_2 und Testosteron in der Nacht niedrig, so ist NAT erhöht: Es kommt zu einer hohen Melatoninausschüttung.
- Sind E_2 und Testosteron in der Nacht hoch, so ist HIOMT erhöht: die Melatoninausschüttung wird geringer!

Unsere eigenen experimentellen Ergebnisse lassen vermuten, daß die beiden Enzyme NAT und HIOMT eher die Melatoninausschüttung durch periodische Erhöhung und Absenkung steuern.

Melatonin und Östradiol sind in vielen Dingen komplementär (Abb. 5). Melatonin blockiert die Aktivierung des Östrogenrezeptors für die DNA-Bindung [24]. E_2 regt zur Zellteilung an, während man Melatonin als das Reparaturhormon der Zelle auffassen kann [25]. Daher ist es nicht verwunderlich, daß Melatonin und Östradiol ihre Maxima zu zwei entgegengesetzten Zeiten haben. Tagsüber, wenn Nährstoffe vorhanden sind, kann E_2 seine Wirkung zum Zellaufbau entfalten. In der Nacht, wenn der Mensch ruht und keine Nahrung vorhanden ist, blockiert Melatonin die E_2 -Wirkung und führt Reparaturarbeiten an der Zelle und der DNA durch [25].

So ergibt sich ein Bild, in dem Melatonin und Östradiol ein System bilden, in dem sie sich gegenseitig beeinflussen, bedingen, ergänzen und die Wirkung des jeweils anderen Hormons einschränken. Beide Hormone haben entgegengesetzte Aufgaben, sind aber über Enzymsysteme ver-

Abbildung 5: Komplementärsystem Östradiol und Melatonin



bunden und vervollkommen die Aufgabe des anderen Hormons.

Die Verbesserung des Schlafverhaltens und der erhöhten Ausschüttung von Melatonin kommt eine große Bedeutung zu, weil heute bekannt ist, daß niedrige Melatoninspiegel sehr wahrscheinlich bestimmte Krebsarten, wie Brustkrebs [26] und Endometriumkrebs [27], begünstigen.

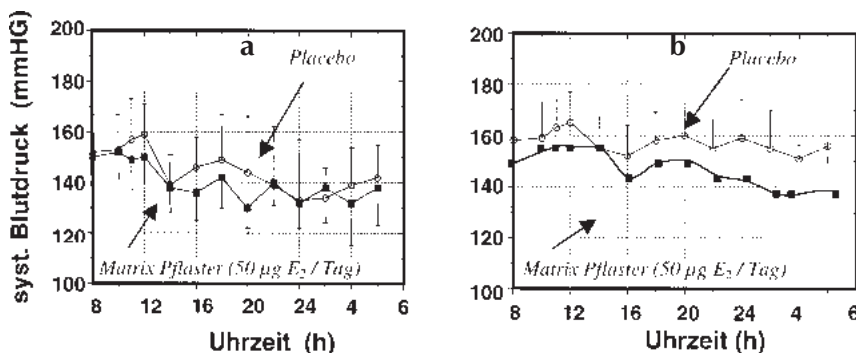
4. E_2 -MATRIXPFLASTER UND ZIRKADIANER BLUTDRUCK

Kürzlich wurde berichtet, daß der Blutdruck moderat gesenkt wird, wenn die E_2 -Gabe transdermal mit Reservoirpflastern erfolgt [28, 29]. In diesen Untersuchungen wurde der Blutdruck ambulant über 24 Stunden gemessen. Dabei kam es bei mildhypertensiven postmenopausalen Frauen zu einer zirkadianen Er-

niedrigung des systolischen Blutdruckes (Abb. 6a).

Diesen Ergebnissen kommt große Bedeutung zu, da insbesondere der morgendliche Blutdruckanstieg mit dem Herzinfarkt korrelierbar ist, da am Tag die meisten Herzinfarkte stattfinden [3]. Es konnte beim Clonidin, einem α_2 -Sympathomimetikum mit zentralem und peripherem Angriffspunkt zur Reduzierung der Empfindlichkeit der Gefäße auf dilatatorische und konstruktive Reize zu reagieren, eindeutig belegt werden, daß eine transdermale Applikation gegenüber einer oralen Applikation eine 50 %-Reduzierung der Herzinfarktrate bewirkt [30]. Diese Verringerung konnte durch ein Clonidin-Pflaster (Catapressan™ TTS, in den USA auf dem Markt) erreicht werden, durch das der gefährliche morgendliche Blutdruckanstieg vermieden wurde, weil am Morgen schützendes Clonidin im Blut war [30].

Abbildung 6: a) Transdermale Applikation von E_2 mit Matrixpflastern führt bei mild-hypertensiven postmenopausalen Frauen zu einer zirkadianen Erniedrigung des systolischen Blutdruckes [31]. b) Bei mild-hypertensiven Patientinnen, die auch während der Nacht milde hyperten sind (sogenannten „Non-Dippers“), ist beobachtet worden, daß sich wieder ein zirkadianer Blutdruck einstellt [31].



Durch die transdermale E_2 -Applikation ist ebenfalls morgens schützendes E_2 im Blut, welches besser den gefährlichen morgendlichen Blutdruckanstieg verhindern kann. Inwieweit eine transdermale E_2 -Applikation gegenüber einer oralen E_2 -Applikation mehr Herzinfarkte verhindern kann, müssen epidemiologische Studien in der Zukunft zeigen.

Es wurde beobachtet, daß bei mild-hypertensiven Patientinnen, die auch während der Nacht milde hyperten sind (sogenannten „Non-Dippers“), bei transdormaler Applikation ein Absinken zu normotonen Werten erfolgte, so daß sich auch bei ihnen wieder ein zirkadianer Blutdruckrhythmus einstellt (Abb. 6b).

Es konnte gezeigt werden, daß bei normotonen Patienten bei transdormaler E_2 -Applikation keine Blutdrucksenkung unter 130 mmHg stattfindet – ein sehr wichtiges Ergebnis, da sonst das Risiko eines Schlaganfalles gesteigert werden könnte.

Inzwischen wurden von unserer Arbeitsgruppe an mild-hypertonen Männern und Frauen Untersuchungen mit E_2 -abgebenden Matrixpflastern durchgeführt, die die Ergebnisse mit Reservoirpflastern bestätigen [31]. Interessanterweise konnte sogar beobachtet werden, daß sich die Ergebnisse auf Männer übertragen lassen: Auch hier wurde eine leichte Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei transdormaler E_2 -Gabe gefunden [31].

KONKLUSION

Unbehandelte postmenopausale Frauen zeigen im Gegensatz zu prämenopausalen Frauen keine zirkadianen Verläufe ihrer E_2 -Plasmaspiegel mehr. Es konnte nun überraschend gezeigt werden, daß, obwohl Matrixpflaster E_2 relativ kontinuierlich freisetzen, postmenopausale Frauen unter Therapie mit Matrixpflaster zirkadiane E_2 -Plasmaspiegel auf-

weisen. Der zugrundeliegende Mechanismus (z. B. ob eine zirkadiane Veränderung der Hautphysiologie vorliegt oder ein zirkadianer E_2 -Metabolismus) ist zur Zeit noch nicht geklärt.

Es wurde gezeigt, daß zirkadiane E_2 -Plasmaspiegel eine bessere Adaptation an äußere Bedingungen, wie den Tag/Nacht-Rhythmus, gewährleisten: Tagsüber entlastet E_2 das Herz und führt eine Blutdrucksenkung durch. Das Abfallen von E_2 in der Nacht begünstigt die Melatoninausschüttung, der Schlaf setzt besser ein, und Melatonin kann seine zu E_2 komplementären zellulären Aufgaben erfüllen.

Vorteile der transdormalen E_2 -Applikation in postmenopausalen Frauen mit Matrixpflastern (als Ergänzung zu Tabelle 1) sind:

- Zirkadiane E_2 -Rhythmen lassen sich in postmenopausalen Frauen wieder so einstellen, wie sie in etwa in prämenopausalen Frauen gesehen werden: Tagsüber sind E_2 -Plasmaspiegel höher als nachts, und ein Maximalwert wird um 14 Uhr erreicht.
- Zirkadiane E_2 -Rhythmen erlauben eine bessere Anpassung an Symptome, die mit der Menopause in Verbindung gebracht werden (Hitzewallungen).

Inwieweit sich diese Ergebnisse auf prämenopausale Frauen übertragen lassen, kann gegenwärtig nur spekuliert werden, da man ja bei prämenopausalen Frauen die E_2 -Rhythmen nicht ein- und ausstellen kann, wie es bei postmenopausalen Frauen mit Matrixpflastern möglich ist. Somit können transdormale E_2 -Matrixpflaster in postmenopausalen

Frauen einen wesentlichen Beitrag zum mechanistischen und physiologischen Verständnis zirkadianer E₂-Plasmarhythmen leisten.

Literatur:

1. Hrushesky WJM. Temporally optimizable delivery systems: Condition sine qua non for the next therapeutic revolution. *J Contr Rel* 1992; 19: 363–8.
2. Lemmer B. Chronopharmacology: Cellular and Biochemical interactions, Marcel Decker, New York/Basel, 1989.
3. Lemmer B. Circadian rhythms and drug delivery. *J Contr Rel* 1992; 19: 63–74.
4. Goji K. 24-hour plasma profile of estradiol and testosterone in pubertal girls *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 1629–35.
5. Kirchengast S, Hartmann B. Significance of the circadian fluctuation of estradiol, somatotropin, IGF I, prolactin, cortisol and DHEA-S for the body-shape of pre- and postmenopausal women. *Anthropol Anz* 1997; 55: 349–63.
6. Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Lannering B, Dunkel L, Selstam G, Norjavaara E. Twenty-four-hour profiles of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol levels: a semilongitudinal study throughout puberty in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 541–9.
7. Lønning PE, Dowsett MS, Jacobs S, Schem B, Hardy J, Powles TJ. There are no circadian estradiol plasma profiles in postmenopausal women. *J Steroid Biochem* 1989; 43: 551–3.
8. Mazer N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of polypeptide delivery. *J Contr Rel* 1992; 11: 342–56.
9. Meikle AW, Mazer N, Moellmer JF, Stringham JD, Tolman KG, Sanders SW, Odell WD. Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 74: 623–8.
10. Druckman R. Der Einfluß der Gestagene auf die Brust. *Gyn* 1998; 3: 409–15.
11. Schindler AE. Transdermale Applikation von Hormonen. *Zentralbl Gynäkol* 1995; 117: 421–4.
12. Rohr UD, Ehrly A, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17β-Estradiol delivered by two different matrix patches: A four-way cross over study in



Priv.-Doz. Dr. Uwe D. Rohr

Studierte Pharmazie an der Universität Bonn und promovierte nach Assistentenzeit bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. F. Müller am Pharmazeutischen Institut, Universität Bonn, 1982 über Wirkstofffreisetzung aus Salben. Von 1983 bis 1987 Aufenthalt als Assistant Professor an der

Universitätsklinik von Salt Lake City, Utah, USA. Dort Mitarbeiter im Arbeitskreis von Prof. W. I. Higuchi und Arbeiten über transdermale Applikation von Steroidhormonen. Von 1988 bis 1992 Mitarbeiter im Geschäftsbereich Forschung der Boehringer Ingelheim KG, Aufbau neuer Applikationssysteme zur Therapie von Asthmaerkrankungen und der Hypertonie. Von 1992 bis 1997 an der Univ.-Klinik Frankfurt/Main, Medizinische Klinik I, Abteilung für Innere Medizin, Leiter Prof. Dr. A. Ehrly. Dort Arbeiten auf dem Gebiet der Angiologie zur peripheren Durchblutung der Haut mit Wirkstoffen und erste Arbeiten auf dem Gebiet der Hormonersatztherapie der postmenopausalen Frau. Habilitation 1997 bei Prof. F. Müller in Bonn. Seit 1998 Gründung eines Institutes in Ingelheim, Deutschland, zur Therapie altersbedingter Erkrankungen. Entwicklung von neuen transdermalen und injizierbaren Applikationssystemen in der Hormonersatztherapie der Frau und des Mannes sowie zur lokalen Therapie von Mammakarzinomen.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Uwe D. Rohr
Büro Ingelheim
D-55218 Ingelheim, Schubertstraße 21
E-mail: uwerohr@t-online.de

postmenopausal women. *Drug Res* 1997; 47: 761–7.

13. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2354–8.

14. Rohr U, et al. 24 hour plasma profile of estradiol, estrone and melatonin in postmenopausal women under patch treatment. Submitted to *Maturitas* 1999.

15. Mercurio G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 909–13.

16. Opstad K. Circadian rhythms of Hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 56.

17. Rohr UD, Altenburger R, Kissel T. Pharmacokinetics of the transdermal reservoir system delivering β-estradiol: in vitro/in vivo correlation. *Pharm Res* 1998; 15: 877–82.

18. Rohr UD, Nauert C, Ehrly AM. Kinetik eines neuen Pflasters zur transdermalen Applikation von 17β-Estradiol. *Zentralbl Gynäkol* 1995; 117: 531–9.

19. Apter D, Butzow T, Laughlin G, Yen S. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 940–9.

20. Turek FW, Van Cauter E. Rhythms in reproduction. In: Knobil E, Neill JD (eds). *The physiology of reproduction*. 2nd ed. New York, Raven Press, 1992.

21. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crock D, Meire H, Campbell S. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal estradiol

and time in menopause. *Lancet* 1991; 338: 839–42.

22. Okatani Y, Sagara Y. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional secondary amenorrhoea: relation to endogenous oestrogen concentration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 763–70.

23. Okatani Y, Sagara Y. Enhanced nocturnal melatonin secretion in women with functional secondary amenorrhea: relationship to opioid system and endogenous estrogen levels. *Horm Res* 1995; 43: 194–9.

24. Rato AG, Pedrero JG, Martinez MA, del Rio B, Lazo PS, Ramos S. Melatonin blocks the activation of estrogen receptor for DNA binding. *FASEB J* 1999; 13: 857–68.

25. Papazisis KT, Kuretas D, Geromichalos GD, Sivridis E, Tsekrelis OK, Dimitriadis KA, Kortsaris AH. Effects of melatonin on proliferation of cancer cell lines. *J Pineal Res* 1998; 25: 211–8.

26. Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, Ojamo M, Rudanko SL. Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *Br J Cancer* 1999; 80: 1459–60.

27. Grin W, Grunberger W. A significant correlation between melatonin deficiency and endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 45: 62–5.

28. Mercurio G, Zoncu S, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Effects of acute administration of transdermal estrogen on postmenopausal women with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80: 652–5.

29. Cagnacci A, Rovati L, Zanni A, Malmusi S, Facchinetti F, Volpe A. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am J Physiol* 1999; 276: H1355–H1360.

30. Burris JF, Mrozek WJ. Transdermal administration of clonidine: a new approach to antihypertensive therapy. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 30–4.

31. Rohr U, Herold J P181 Blood pressure reduction by transdermal delivery of E2 in postmenopausal women and elderly men. *Climacteric* 1999; 2 (Suppl 1): 238.

32. Boyar RM, Wu RH, Roffwarg H, Kapen S, Weitzman ED, Hellman L, Finkelstein JW. Human puberty: 24-hour estradiol in pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1418–21.

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