

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

MERKLE E

*Neue 19-Norgestagene in der HRT: Das Ende der
Gestagendiskussion?*

*Journal für Menopause 2001; 8 (Supplementum 1) (Ausgabe für
Deutschland), 2-11*

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



E. Merkle

NEUE 19-NORGESTAGENE IN DER HRT: DAS ENDE DER GESTAGENDISKUSSION?

New 19-norprogesterins in HRT: is the progestin discussion over?

Summary:

New 19-norprogesterins such as the estrane derivative dienogest or the 19-norprogesterone derivatives nomegestrol acetate, trimegestone and promegestone have been developed with the aim of combining the potentially advantageous metabolic characteristics of 17 α -hydroxyprogesterone derivatives with the very effective endometrium effect of conventional 19-nortestosterone derivatives. Even if the clinical relevance of the differing effects of the various gestagens on individual surrogate parameters may be disputed, one must not draw the conclusion that these differences have no therapeutic significance whatsoever. This would not do justice to the claims

of a medicine developed by specialist medical competence that takes into account the gradual innovations which are occurring. Thus for instance, the current recommendations of the North American Menopause Society contradict the conception that the available progestins are ultimately interchangeable in any order whatever. In this consensus paper, based on comprehensive literature data, the use of androgens and progestins with an androgenic partial action profile is advised against in cases of type II pancreatic diabetes. This example makes clear that the anti-androgenic partial action profile of the latest 19-norprogesterins should not only be assessed as beneficial for stigmata of the skin and hair in the presence of hyperandrogenaemia, but also from metabolic aspects. The

menopausal preparation Climodien® would appear to have a special status, by extending the favourable effects of estradiol to cover neurophysiological parameters. Now, the long-lasting discussion about which type of progestin should be preferred and the accompanying uncertainty about prescribing it ought to be really over, because the new 19-norprogesterins represent active ingredients combining the advantages of 17 α -hydroxyprogesterone derivatives and conventional 19-norprogesterins and (as in the case of dienogest) which exhibit additional interesting partial effects.

Key words: 19-norprogesterins, dienogest, hyperandrogenaemia, neurophysiological parameters

ZUSAMMENFASSUNG

Neuere 19-Norgestagene wie das Estranderivat Dienogest oder die 19-Norprogesteronderivate Nomegestrolacetat, Trimegeston und Promegeston wurden mit dem Ziel entwickelt, die potentiell vorteilhaften metabolischen Eigenschaften der 17 α -Hydroxyprogesteronderivate mit der sehr effektiven Endometriumwirkung der herkömmlichen 19-Nortestosteronderivate in sich zu vereinigen. Auch wenn die klinische Relevanz unterschiedlicher Wirkungen der verschiedenen Gestagene auf einzelne Surrogatparameter umstritten sein mag, darf man daraus nicht die Schlußfolgerung ableiten, diese Unterschiede wären zur Gänze therapeutisch unbedeutend. Dies würde auch dem Anspruch einer von fachärztlicher Kompetenz getragenen Medizin, die auch schrittweise erfolgenden Innovationen Rechnung trägt, nicht gerecht werden. So widersprechen u. a.

auch die aktuellen Empfehlungen der North American Menopause Society der Vorstellung, die zur Verfügung stehenden Gestagene wären letztendlich untereinander beliebig austauschbar. In diesem Konsensuspapier, das sich auf umfangreiche Literaturdaten stützt, wird u. a. vom Einsatz von Androgenen bzw. Gestagenen mit androgenem Partialwirkungsprofil bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II abgeraten. An diesem Beispiel wird deutlich, daß die antiandrogene Partialwirkung der neueren 19-Norgestagene nicht nur beim Vorliegen hyperandrogenämiebedingter Stigmata von Haut und Haaren vorteilhaft zu bewerten ist, sondern auch im Hinblick auf Stoffwechselaspekte. Unter diesen neuen 19-Norgestagenen nimmt das im Klimakteriumspräparat Climodien® enthaltene Dienogest anscheinend eine Sonderstellung ein, indem es die günstigen Effekte von Estradiol auf neurophysiologische Parameter weiter verstärkt. Die lange währende Diskussion, welcher Gestagentyp zu

bevorzugen ist, und die damit einhergehende Verunsicherung in der Verordnungspraxis sollten damit in der Tat beendet sein, da mit den neueren 19-Norgestagenen Wirkstoffe Eingang in die Hormonsubstitution finden, welche die Vorteile der 17 α -Hydroxyprogesteronderivate sowie der herkömmlichen 19-Nortestosteronderivate auf sich vereinigen und dazu noch, wie am Beispiel von Dienogest erläutert, zusätzliche interessante Partialwirkungen aufweisen.

EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurden immer wieder kontroverse und zum Teil heftige Diskussionen über die Rolle der verschiedenen Gestagene in der Hormonsubstitution geführt. Im wesentlichen drehte sich die Diskussion um die Frage, inwieweit den unterschiedlichen Partialwirkungen der

Gestagene (Tab. 1), die sich zum Teil auf Ergebnisse aus Tierversuchen bzw. *In-vitro*-Daten stützen, auch eine klinische Relevanz beizumessen ist oder nicht. Im Mittelpunkt der Kontroverse standen die älteren Gestagene der 19-Nortestosteronreihe (z. B. Norethisteronacetat). Während die Verfechter einer differenzierten Gestagentherapie Vorbehalte bezüglich des Einsatzes von Norethisteronacetat wegen vermuteter negativer Einflüsse auf das Mammagewebe bzw. das kardiovaskuläre System anmeldeten [1–7], wurden von anderer Seite die postulierten Unterschiede zwischen Progesteronderivaten und herkömmlichen Nortestosteronderivaten als nicht klinisch relevant gewertet. Aus den als Beleg für die Vorteile der Progesteronderivate gegenüber Norethisteronacetat und anderen älteren 19-Nortestosteronderivaten angeführten Daten zu Surrogatparametern bzw. Studiendaten ließen sich demnach keine klinisch verlässlichen Schlußfolgerungen ziehen [8–10]. Als Ergebnis dieser wissenschaftlichen Diskussion blieb bei zahlreichen Frauenärzten Unsicherheit und Ratlosigkeit zurück, wie man sich denn nun, angesichts der beschriebenen widersprüchlichen Publikationen und Meinungen der Experten, im Rahmen der praktischen Verordnung von HRT-Präparaten verhalten soll. Die nachfolgenden Ausführungen

über die neuen 19-Norgestagene sollen denn auch nicht dazu gedacht sein, den Expertenstreit aufs neue zu entfachen bzw. um eine neue Facette zu bereichern. Vielmehr könnte die anstehende Einführung dieser neueren 19-Norgestagene in die HRT tatsächlich einen Beitrag zur Entkräftung der Diskussion leisten und damit auch für die an dem geschilderten wissenschaftlichen Disput nicht teilhabenden, praktisch tätigen Frauenärzte zur Verordnungssicherheit beitragen.

Neuere 19-Norgestagene wie Dienogest oder die 19-Norprogesteronderivate Nomegestrolacetat, Trimegeston bzw. Promegeston (Abb. 1) wurden mit dem Ziel entwickelt, die möglichen metabolischen Vorteile

der Progesteronderivate mit der ausgeprägten Endometriumwirkung herkömmlicher 19-Nortestosteronderivate synergistisch auf sich zu vereinen. So ist denn auch zum Beispiel die Transformationsdosis von Dienogest am Endometrium vergleichbar derjenigen des älteren 19-Nortestosteronderivats Levonorgestrel (Tab. 2), während die Partialwirkungen (Tab. 1), wie zum Beispiel die antiandrogene Wirkung, eher Parallelen zu den 17α -Hydroxyprogesteronderivaten aufweisen. Aufgrund dieser Eigenschaften wurden diese neueren 19-Norgestagene vereinzelt auch als sogenannte „Hybridgestagene“ charakterisiert [11]. Diese Bezeichnung ist jedoch eher unglücklich gewählt, da darin nur ein Teil des klinischen Profils zum Ausdruck kommt, und

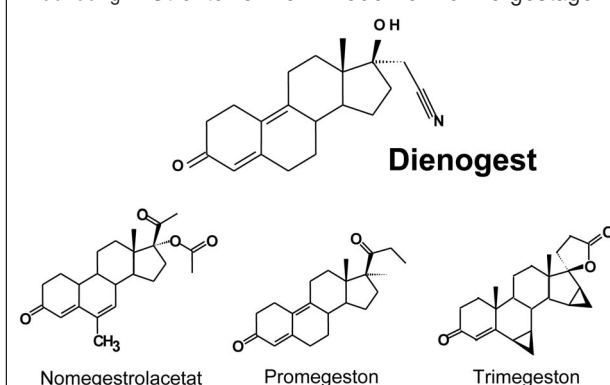
Tabelle 1: Partialwirkungen ausgewählter Gestagene

Gestagen	Estrogen	Androgen	Anti-androgen	Glukokortikoid	Anti-mineralokortikoid
Progesteron	–	–	±	±	+
Dienogest	–	–	+	–	–
Nomegestrolacetat	–	–	+	–	–
Cyproteronacetat	–	–	+	(+)	–
Norethisteronacetat	(+)	+	–	–	–
Levonorgestrel	–	+	–	–	–
Tibolon	(+)	+	–	–	–
Medroxyprogesteronacetat	–	(+)	–	+	–

Tabelle 2: Transformationsdosen ausgewählter Gestagene

Gestagen	Transformationsdosis pro Zyklus
Progesteron	200 mg
Dienogest	6 mg
Levonorgestrel	5 mg
Cyproteronacetat	25 mg
Medroxyprogesteronacetat	50 mg

Abbildung 1: Strukturformeln moderner 19-Norgestagene



NEUE 19-NORGESTAGENE IN DER HRT: DAS ENDE DER GESTAGEN-DISKUSSION?

soll daher im folgenden nicht mehr verwendet werden.

Als erstes Gestagen aus der Gruppe der neueren 19-Norgestagene (Tab. 3) hat aktuell Dienogest als Bestandteil des kontinuierlich-kombinierten HRT-Präparates Climodien® Eingang in die Behandlung der postmenopausalen Frau gefunden. Entsprechend wird im Rahmen der weiteren Ausführungen diesem Gestagen bzw. der neuen HRT-Kombination Climodien® besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

PHARMAKOLOGISCHES PROFIL VON DIENOGEST

Dienogest unterscheidet sich von herkömmlichen 19-Norgestagenen aus der 19-Nortestosteronreihe durch das Vorhandensein einer 17 α -Cyano-methylgruppe anstelle der sonst üblichen 17 α -Ethinylgruppe. Dienogest verfügt daher im Gegensatz zu anderen 19-Nortestosteronderivaten über keine androgene, sondern, ebenso wie das 19-Norprogesteronderivat Nomegestrolacetat, über eine klinisch relevante antiandrogene Partialwirkung. Obwohl die Bindungsaffinität von Dienogest an den Androgenrezeptor nur 9 % der von Testosteron erreicht, wird durch die

hohe Konzentration von Dienogest an den peripheren Androgenrezeptoren der Haut bzw. des Haarfollikels eine kompetitive Hemmung der Testosteronwirkung an diesen Rezeptoren erzielt. Darüber hinaus legen die deutlich reduzierten Androstendiolglukuronidspiegel nahe, daß die antiandrogene Wirkung von Dienogest zusätzlich über eine Suppression der lokalen 5 α -Dehydrotestosteronformation erreicht wird [12–14].

Dienogest besitzt eine hohe Rezeptorselektivität; das heißt, es bindet selektiv an den Progesteronrezeptor. Abgesehen von der starken Endometriumwirkung entfaltet Dienogest keine estrogene, antiestrogene oder androgene Aktivität, und es besteht praktisch keine Affinität zum Mineralokortikoid- und Glukokortikoidrezeptor. Dienogest übt im Gegensatz zu anderen 19-Nortestosteronderivaten auch keinen inhibitorischen Effekt auf die Cytochrom P450-Isoenzyme aus [15], wodurch sich unerwünschte Interaktionen mit Medikamenten, die über dieses Enzymsystem metabolisiert werden, vermeiden lassen. Bemerkenswert ist ferner die Ratio zwischen Ovulationshemmdosis und der Transformationsdosis des Endometriums. Für Dienogest ergibt sich für diesen Quotienten ein Wert von 17, während dieser bei Norethisteronacetat bzw. Levonorgestrel bei 1 liegt. Dienogest weist also im Vergleich zu

herkömmlichen 19-Nortestosteronderivaten eine ausgeprägte Dissoziation der Gestagenwirkung auf. Das heißt, zum Erreichen einer sicheren Endometriumwirkung sind Dosierungen ausreichend, die kaum nachteilige zentrale Nebenwirkungen erwarten lassen [11].

Im Gegensatz zu anderen Nortestosteronderivaten liegt Dienogest im Serum nicht an SHBG, sondern zu 90 % an Albumin gebunden vor. Das heißt, Androgene werden durch Dienogest nicht aus ihrer SHBG-Bindung verdrängt. Ein weiterer relevanter Unterschied zu anderen Gestagenen der Nortestosteronreihe ist, daß der estrogeninduzierte Anstieg der SHBG-Serumspiegel unter Koadministration von Dienogest voll erhalten bleibt. Als Konsequenz daraus resultiert eine vergleichsweise gute Bindung freier Androgene, was gemeinsam mit der antiandrogenen Partialwirkung von Dienogest, die etwa 40 % der Wirkstärke von Cyproteronacetat erreicht [16], eine gute Wirkung auf hyperandrogenämische Stigmata der Haut bzw. Hautanhangsorgane erwarten läßt.

KARDIOVASKULÄRE ASPEKTE DER HORMONSUBSTITUTION

Unumstritten ist der protektive Effekt, den Gestagene auf das Endometrium ausüben, indem die estrogene Proliferationswirkung antagonisiert wird. Während man für eine Vielzahl von Risiken einen Klasseneffekt postulieren kann, gibt es auch eine Reihe von unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften, und nicht alle Gestagene haben demnach ein völlig identisches Wirkprofil [2].

Epidemiologische Daten beschreiben eine ca. 50%ige Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei postmenopausalen Frauen unter einer Estrogensubstitution [17–19].

Tabelle 3: Zuordnung ausgewählter Gestagene zu Gestagengruppen

Moderne 19-Norgestagene	Ältere 19-Nortestosteron-derivate	Progesteronderivate
• Estranderivate – Dienogest • Norprogesteronderivate – Nomegestrolacetat – Trimegeston – Promegeston	• Estranderivate – Norethisteron – Norethisteronacetat – Levonorgestrel – Gestoden – Desogestrel – Norgestimat	• Progesteron • Retroprogesteronderivate – Dydrogesteron • 17α-Hydroxyprogesteronderivate – Cyproteronacetat – Chlormadinonacetat – Medroxyprogesteronacetat

Von Skeptikern einer Schutzwirkung der Estrogene werden diese Daten jedoch häufig mit Hinweis auf einen möglichen Selektionsbias in Zweifel gezogen. Demnach sollen gesündere Frauen häufiger eine Estrogensubstitution in Anspruch nehmen, als Frauen mit kardiovaskulären Risiken. In der Tat scheinen Frauen, die eine Estrogensubstitution anwenden, vermehrt Sport zu treiben und auch sonst einen gesünderen Lebensstil zu pflegen [5]. Dem häufig ebenfalls ins Feld geführten Selektionsbias aufgrund sozioökonomischer Einflußgrößen kann man jedoch entgegenhalten, daß auch Studiendaten verfügbar sind, für die keine derartigen Unterschiede als Erklärung der unter einer Estrogensubstitution gefundenen Primärprävention angeführt werden können [20, 21]. Weitere Zweifel am kardioprotektiven Effekt einer Hormonsubstitution wurden genährt durch die Ergebnisse der HERS-Studie [22], die keine Sekundärpräventionswirkung bei der Gruppe der kontinuierlich mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat substituierten Frauen belegen konnten. Die Daten der HERS-Studie sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Zum einen lassen sich daraus allenfalls Aussagen zu der verwendeten Kombination aus konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat ableiten, zum anderen handelte es sich um eine Studienpopulation mit einem relativ hohen Studienalter (67,5 Jahre), in dem üblicherweise keine Hormonersatztherapie mehr begonnen wird. Des weiteren war die Studiendauer zu kurz. Die gemäß dem Studiendesign geschätzte Dauer der Studie betrug 4,75 Jahre, während die Studie ohne nachvollziehbare Begründung bereits nach 4,1 Jahren abgebrochen wurde, zu einem Zeitpunkt also, zu dem sich ein signifikanter Trend zur Risikoreduktion in der Verumgruppe abzeichnete.

Ein weiterer Kritikpunkt bezüglich der Aussagekraft der HERS-Studie ist die vergleichsweise hohe Einnahmequote von Statinen in der Placebogruppe, die um 22 % über derjenigen in der Verumgruppe lag [5].

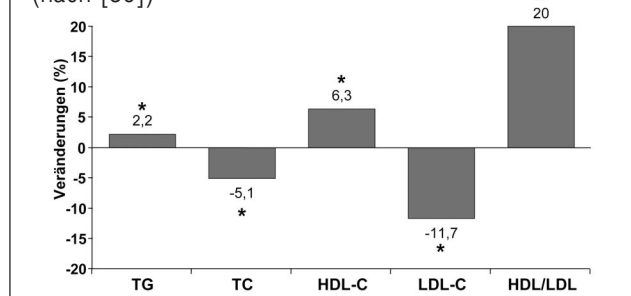
Während in früheren Jahren der kardiovaskulär protektive Effekt einer Estrogensubstitution im wesentlichen mit den daraus resultierenden Veränderungen im Lipidprofil erklärt wurde, geht man in der Zwischenzeit davon aus, daß sich damit lediglich ein Teil des Präventionseffekts erklären läßt [23, 24]. Ein erheblicher Teil der Wirkung läßt sich demgegenüber mit direkten Wirkungen auf die arterielle Gefäßwand erklären. Estrogene induzieren eine verminderte Synthese kontraktil wirksamer Stoffe, wie zum Beispiel Endothelin-1 [25, 26], einen Rückgang des intrazellulären Kalziumeinstroms sowie einen Anstieg der Synthese dilatierend wirkender Verbindungen (NO, PGI₂, cAMP) [27], eine verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen [28–31] und eine reduzierte Migration glatter Muskelzellen [32–34]. Summarisch resultierten aus diesen Effekten eine Vasorelaxation, eine verminderte Proliferation glatter Muskulatur sowie ein antiinflammatorischer Effekt [35].

Zusammenfassend lassen diese Daten nach wie vor einen, zumindest was die kardiovaskuläre Primär-

prävention anbelangt, günstigen Einfluß von Estradiol erwarten. Eine andere Frage ist jedoch, welcher Einfluß von den verschiedenen Gestagenen zu erwarten ist. Das 19-Norprogesteronderivat Nomegestrolacetat hat keine androgene Aktivität und keine glukokortikoide Partialwirkung [36]. Basierend auf diesem Partialwirkungsprofil weist Nomegestrolacetat keine estrogenantagonistische Wirkung auf die Serumlipide auf und besitzt keinen negativen Einfluß auf die Glukosetoleranz oder auf Koagulationsfaktoren [37, 38]. Ein vergleichbar günstiges Profil kann man auch Dienogest bescheinigen. Bereits nach 6 Monaten Therapie mit Climodien® konnten in einer umfangreichen Studie, in die 1501 Patientinnen eingeschlossen wurden, ein deutlicher mittlerer Abfall des LDL-Cholesterins um 11,7 %, ein mittlerer Anstieg des HDL-Cholesterins um 6,3 % sowie ein mittlerer Abfall des Gesamtcholesterins um 5,1 % registriert werden (Abb. 2). Inwieweit dem Anstieg des HDL-Cholesterins in Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko eine präventive Wirkung zukommt, wird immer wieder kontrovers diskutiert. Umfangreiche Studien mit Statinen, wie zum Beispiel die Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Intervention Trial, ergaben, daß selbst ein moderater Anstieg des HDL-Cholesterins das kardiovaskuläre Risiko signifikant reduzieren kann [40]. Allerdings sind

die Pathomechanismen zu komplex, als daß sich diese Daten auf die Therapie mit Steroiden einfach übertragen lassen. Immerhin werden jedoch in den aktuellen Empfehlungen der North American Menopause Society zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein anzustrebender maximaler Gesamtcholesterinspiegel von 200 mg/dl, ein LDL-Cholesterinspiegel unter 130 mg/dl sowie ein HDL-Chol-

Abbildung 2: Lipidveränderungen in 12 Monaten unter Climodien® (2 mg Estradiolvalerat + 2 mg Dienogest) (nach [39])



NEUE 19-NORGESTAGENE IN DER HRT: DAS ENDE DER GESTAGEN- DISKUSSION?

lesterinwert von mindestens 35 mg/dl gefordert [41].

Wie bereits erwähnt, wird direkten Einflüssen von Steroiden auf die Gefäßwand seit einiger Zeit vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt. In mehreren Untersuchungen wurde ein der vasodilatorischen Estrogenwirkung antagonistischer Effekt von Gestagenen wie Medroxyprogesteronacetat und Norethisteronacetat beschrieben [42–46]. Inwieweit diese Effekte tatsächlich klinisch relevant sind, dürfte unter anderem von der verwendeten Dosis bzw. dem verwendeten Applikationsmodus abhängig sein. So konnte unter anderem gezeigt werden, daß die tägliche Zugabe sehr niedriger MPA-Dosierungen (2,5 mg) zu 0,625 mg konjugierter Estrogene keine deletären Effekte ausübt, sondern eine antiischämische Wirkung bei postmenopausalen Frauen mit Koronarerkrankung zeigt [47]. Einige Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, daß man bezüglich der direkten Gefäßwirkung

der Gestagene zumindest eine gewisse Differenzierung vornehmen muß. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, daß 1 mg Norethisteronacetat in Kombination mit konjugierten Estrogenen negative Effekte auf die vaskuläre Reaktivität im Vergleich zu sehr niedrigen MPA-Dosierungen ausüben kann. Während unter der Kombination mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen plus 2,5 mg MPA eine leichte Reduktion des Blutdrucks sowie eine ca. 12%ige Vasodilatation registriert werden konnten,

traten unter Zugabe von 1 mg Nor-
ethisteronacetat ein leichter Blut-
druckanstieg und eine erhöhte
vaskuläre Resistenz auf [5, 48].
Demgegenüber üben die antiandro-
gen wirksamen Gestagene wie
Cyproteronacetat und Dienogest
sowie 19-Norprogesteronderivate
wie zum Beispiel Nomegestrolacetat
offensichtlich keinen estrogenant-
agonistischen vasokonstriktorischen
Effekt in therapeutisch üblichen Do-
sierungen aus [5, 49–51]. Aus den
Abb. 3–5 lassen sich die Mechanis-

men der Vasorelaxation sowie die Ausscheidung des zyklischen Guanosinmonophosphats und der 5-Hydroxyindolessigsäure, beides Urinmarker der Vasorelaxation, unter der Einnahme von Climodien® aufnehmen. Unter Einnahme von 2 mg Estradiolvalerat findet man einen deutlichen und signifikanten Anstieg beider Parameter, der auch unter Koadministration von 2 mg Dienogest voll erhalten bleibt. Ein wichtiger Mechanismus, über den die estrogeninduzierte Vaso-

Abbildung 3: Mechanismen der Vasorelaxation (nach [52])

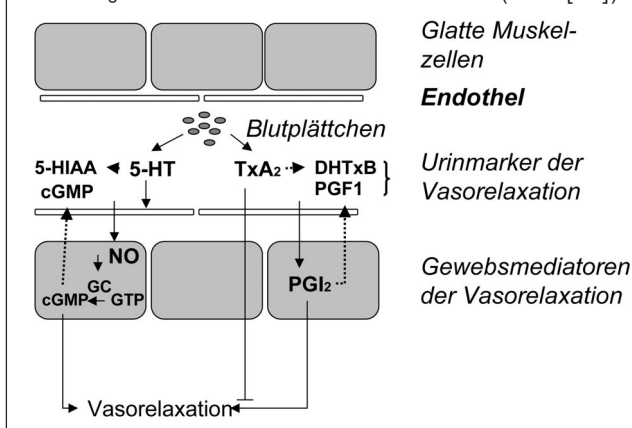
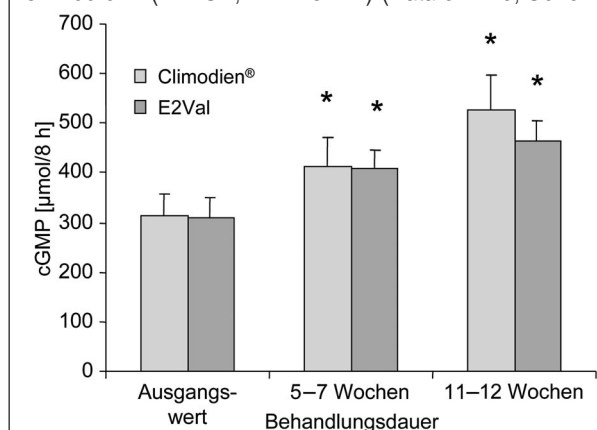
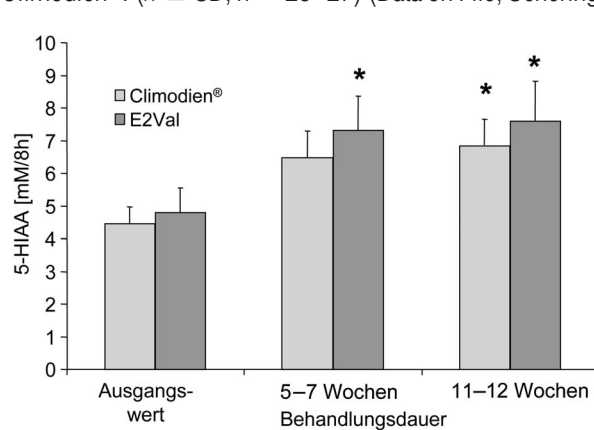


Abbildung 4: Veränderung der zyklischen Guanosinmonophosphatausscheidung unter 2 mg Estradiolvalerat bzw. Climodien® ($\bar{x} \pm \text{SD}$, n = 25–27) (Data on File, Schering)



* signifikante Veränderungen ($p < 0,05$)

Abbildung 5: Veränderung der 5-Hydroxyindolessigsäureausscheidung unter 2 mg Estradiolvalerat bzw. Climodien®. ($\bar{x} \pm \text{SD}$, n = 25–27) (Data on File, Schering)



* signifikante Veränderungen ($p < 0.02$)

relaxation auf die Gefäßwand exekutiert wird, ist die kalziumantagonistische Estrogenwirkung. An isolierten menschlichen Blutgefäßzellen konnte gezeigt werden, dass dieser potentiell vorteilhafte Estrogeneffekt durch Dienogest nicht antagonisiert wird [53].

Während des Klimakteriums kommt es des weiteren als Folge der relativen Hyperandrogenämie häufig zu einer Verschiebung der Fettverteilung mit einer relativen Zunahme des abdominalen Fettgewebes. Daraus resultiert eine erhöhte Empfindlichkeit für das Entstehen einer Insulinresistenz, die oft mit einer Dyslipidämie sowie Alterationen der Koagulation einhergeht [54]. Entsprechend kann eine Hyperandrogenämie bzw. die Administration von Steroiden mit androgenen Partialwirkungen bei prädisponierten Patientinnen die Glukosetoleranz verschlechtern [55–58]. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass die North American Menopause Society in ihren aktuellen Empfehlungen expli-

zit den Verzicht auf den Einsatz synthetischer Gestagene mit androgener Partialwirkung vom Typ des Medroxyprogesteronacetats bzw. Norethisterons sowie des Androgens Methyltestosteron bei Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ II empfiehlt [41]. Die antiandrogene Partialwirkung von neueren Gestagenen wie Dienogest oder Nomegestrolacetat ist daher auch abseits der bekanntermaßen günstigen Wirkung auf Haut und Haare von klinischer Relevanz.

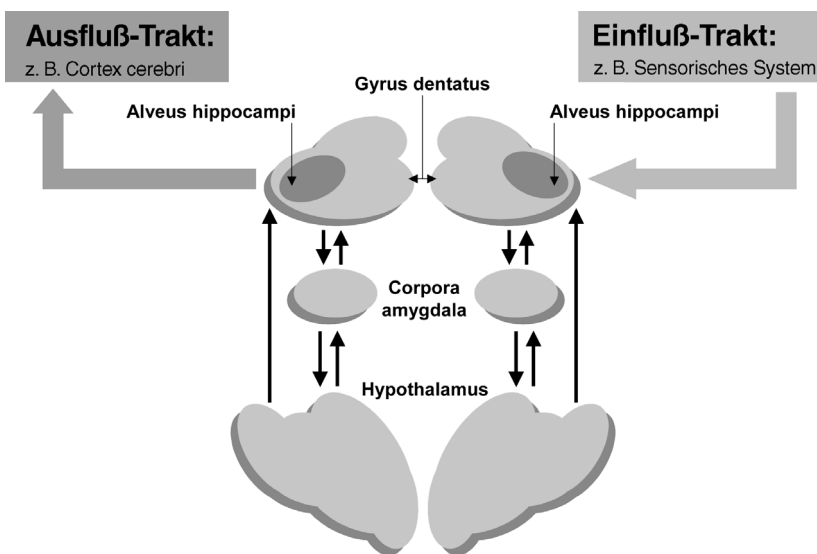
NEUROPSYCHOPHARMAKOLOGISCHE ASPEKTE

Eine Vielzahl von Untersuchungen hat gezeigt, dass niedrige Estrogenspiegel insbesondere mit verminderter Vigilanz sowie reduzierten globalen und partiellen Hirnleistungen einhergehen [59–62]. Untersuchungen zur Wirkung von Estrogenen auf Hirnpartialleistungen wie verbales

Ausdrucksvermögen, räumliche Wahrnehmung, visuelles räumliches Auflösungsvermögen, Feinmotorik und Lang- bzw. Kurzzeitgedächtnis haben gezeigt, dass Estrogene, in Abhängigkeit von der individuellen Disposition, bestimmte Hirnfunktionen (z. B. Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen, Kapazität des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, Fähigkeit zu neuen gedanklichen Assoziationen) verbessern können und es zu einer Zunahme der geistigen Aktivität und Vigilanz kommt [63–65]. Estrogene fördern hochsignifikant die morphologische Komplexität von Neuronen, die eng mit dem Lernen und dem Gedächtnis assoziiert sind. Estrogene sind ferner in der Lage, die durch exzitatorisch wirksame Aminosäuren induzierte Antwort durch direkte Wirkung am Glutamat-NMDA-Rezeptor zu verstärken [66]. Bemerkenswert ist ferner, dass Estrogenrezeptoren besonders häufig in Regionen des Gehirns zu finden sind, die für das Lernen und Speichern von Informationen relevant sind, wie Hippokampus und Corpus amygdaloideum [67] (Abb. 6).

Demgegenüber übt Progesteron einen inhibitorischen Effekt auf Aminosäurerezeptoren, wie zum Beispiel den Glutamatrezeptor, aus [70]. Majewska et al. beschrieben 1986 erstmals die über Interaktionen mit dem GABA_A/Benzodiazepinrezeptorkomplex vermittelten modulierenden Eigenschaften der Neurosteroiden 3 α -Hydroxy-Tetrahydroprogesteron und 3 α -Hydroxy-Tetrahydrodeoxykortikosteron. Diese Steroide waren in der Lage, den durch GABA induzierten Chloridionenstrom in derselben Weise wie Barbiturate zu verstärken. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass diese Neurosteroiden eine wesentlich höhere Bindungsaffinität zum GABA_A-Rezeptor besitzen, als zum Beispiel das Barbiturat Phenobarbital [71]. Vermutlich ist denn auch die zu Beginn einer Gravidität häufig zu beobachtende Fatigue-Symptomatik auf die sedierende Wirkung erhöhter Progesteronspiegel

Abbildung 6: Funktionelle Assoziationen zwischen verschiedenen Teilen des Gehirns, die an der Gedächtniskodierung beteiligt sind. Der Hippokampus nimmt die Rolle eines Prozessors ein, der Nachrichten erhält und sendet (modifiziert nach [68, 69])



bzw. von Progesteronmetaboliten zurückzuführen [72]. In mehreren Studien fand man unter oraler Progesteronapplikation eine vorübergehende Fatigue-Symptomatik sowie eine verminderte Informationsverarbeitung bzw. ein herabgesetztes verbales Erinnerungsvermögen [73–75].

Entsprechend galt lange das Dogma, daß Estrogene zwar eine stimulierende Wirkung auf die Hirnfunktion ausübten, Gestagene dagegen eher eine dämpfende, die Informationsverarbeitung nachteilig beeinflussende Wirkung hätten. Vor diesem Hintergrund sind die Untersuchungsergebnisse der Arbeitsgruppe Saletu et al. mit Dienogest besonders bemerkenswert. Nach zweimonatiger Behandlung mit Climodien® zeigte sich im Grünberger Verbal Memory Test eine Verbesserung des assoziativen verbalen Gedächtnisses, die sowohl im Vergleich zur Basismessung als auch im Vergleich zu Placebo signifikant war. Auch hinsichtlich der visuellen Merkfähigkeit führte die kombinierte Behandlung mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest zu einer im Vergleich zu alleiniger Estradiolvaleratanwendung signifikant verminderten Fehlerrate im Benton-Test. Des weiteren ließ sich anhand weiterer psychometrischer Tests unter der Kombination von Estradiolvalerat und Dienogest eine Reduktion der Zustandsangst sowie eine Verbesserung des Dominanzstrebens sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zu alleiniger Einnahme von Estradiolvalerat feststellen [76].

Gestützt wurden diese Ergebnisse durch Versuchsreihen, in denen anhand evozierter Potenziale (ERP) der Einfluß von Climodien® auf die kognitive Informationsverarbeitung untersucht wurde. Unter der kombinierten Einnahme von 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest konn-

te eine im Vergleich zu alleiniger Estrogen- bzw. Placebogabe signifikante Latenzverkürzung der P300-Welle gefunden werden, worin eine beschleunigte Informationsverarbeitung zum Ausdruck kommt (Abb. 7). Die außerdem dokumentierte N1-Latenz sowie die ausgeprägte Zunahme der N1-, P2- und P300-Amplitude sind ferner Ausdruck einer medikamentös induzierten Vermehrung der für die Informationsverarbeitung bereitgestellten neuronalen Ressourcen.

Dieselbe Arbeitsgruppe konnte im vigilanzkontrollierten EEG ferner zeigen, daß eine Kombination aus 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest einen signifikanten und ausgeprägten Anstieg der Gesamthirnleistung im Vergleich zu Placebo induziert. Beachtlich an diesen Ergebnissen ist insbesondere, daß diese Wirkung unter alleiniger Estrogengabe versus Placebo deutlich schwächer ausgeprägt war, was auf einen zum Estrogen synergistischen additiven Effekt von Dienogest schließen läßt. Zusammenfassend zeigen diese Veränderungen eine signifikante Verbesserung der Vigilanz sowie der Informationsverarbeitung unter Climodien® an. Bemerkenswert und bisher für kein anderes in der HRT Verwendung findendes Gestagen dokumentiert ist, daß dieser Effekt unter der kombinierten Gabe von Estradiolvalerat und Dienogest offen-

sichtlich stärker ausfällt, als unter alleiniger Estrogengabe [77].

Wie lassen sich nun diese Ergebnisse mit der eher narkoleptischen Wirkung des natürlichen Progesterons in Einklang bringen? In diesem Zusammenhang darf nicht außer acht gelassen werden, daß der Effekt von Progesteron bzw. seiner Metaboliten am GABA-Rezeptor vermutlich stereospezifisch ist [78], worüber sich sowohl die agonistischen als auch antagonistischen Effekte erklären ließen. Die Anwesenheit einer 3 α -Hydroxygruppe (Abb. 8) am A-Ring des Steroidgerüsts stellt offensichtlich die Voraussetzung für die positive allosterische Aktivität am GABA_A-Rezeptor dar [80, 81]. Steroide, die keine 3 α -Hydroxygruppe aufweisen, verfügen daher über kein GABAerges Potential. So üben z. B. DHEA- und Pregnenolonsulfat sogar einen antagonistischen Effekt am GABA_A-Rezeptor aus [82, 83].

In Versuchen mit Nagern konnten Flood et al. [84] eine das Erinnerungsvermögen unterstützende Wirkung von Pregnenolon demonstrieren. Grundlage dieser Wirkung sind vermutlich die N-Methyl-D-Aspartat-antagonistischen Eigenschaften von Pregnenolonsulfat [85], da an Nagern gezeigt werden konnte, daß NMDA-Agonisten kognitive Funktionen beeinträchtigen können [86, 87].

Ähnliche Mechanismen könnten auch für die von Saletu et al. gefundene positive Wirkung von Dienogest auf Vigilanz und kognitive Funktionen verantwortlich sein. Ein weiterer Grund, warum bei Dienogest nicht die sonst unter einer Gestagenmedikation zu beobachtenden dämpfenden Effekte zu beobachten sind, könnte in der im Vergleich zu herkömmlichen 19-Nortestosteronderivaten ausgeprägten Dissoziation der Gestagenwirkung liegen. Wie eingangs bereits

Abbildung 7: Veränderung der P300-Latenz – Climodien® vs. Placebo (beide n=14), doppelblinde Phase (nach [77])

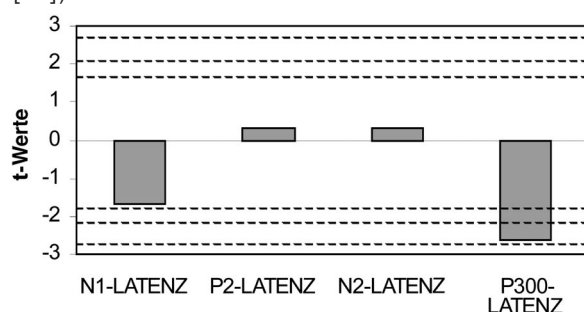
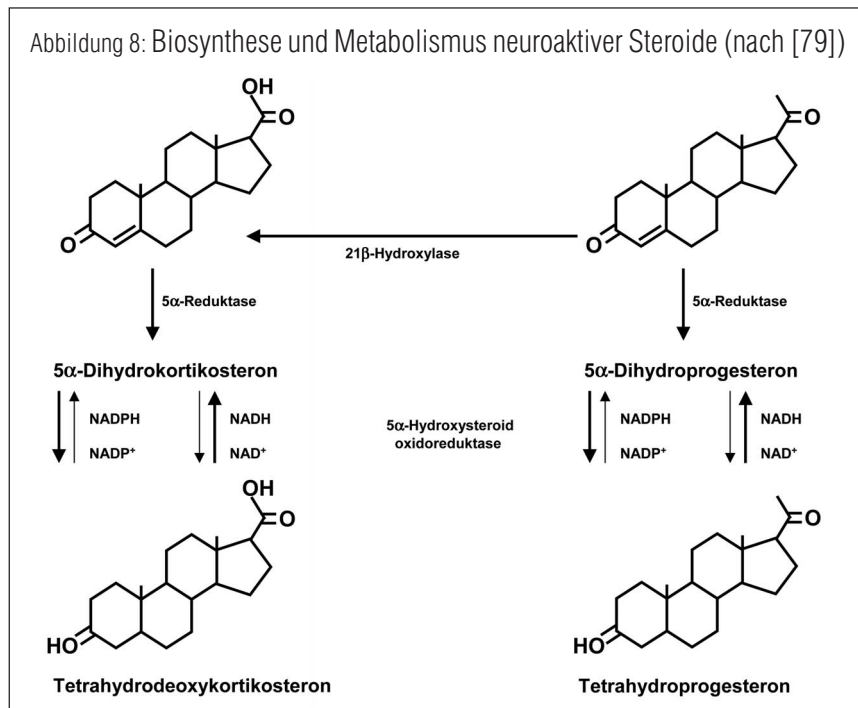


Abbildung 8: Biosynthese und Metabolismus neuroaktiver Steroide (nach [79])



erwähnt, sind zum Erreichen einer sicheren Endometriumwirkung Dienogest-Dosierungen ausreichend, die kaum nachteilige zentrale Nebenwirkungen erwarten lassen [11].

Literatur:

- Huber JC, Campagnoli C, Druckmann R, Ebert C, Pasqualini JR, Ruby J, Schweppe KW, Schindler AE, Thijssen JHH, European Progestin Club. Recommendations for estrogen and progestin replacement in the climacteric. *Maturitas* 1999; 33: 197–200.
- Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids* 2000; 65: 651–8.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JHH. Aspects of progestin activity on the breast. *Maturitas* 1998; 29: 61–5.
- Campagnoli C, Biglia N, Lanza MG, Lesca L, Peris C, Sismondi P. Androgenic progestogens oppose the decrease of insulin-like growth factor I serum level induced by conjugated estrogens in postmenopausal women. Preliminary report. *Maturitas* 1994; 19: 25–31.
- Rosano GMC, Graziottin A, Massimo F. Cardioprotective effects of ovarian hormones and the HERS in perspective. *Maturitas* 2000; 34: S3–S10.
- Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami HO, Persson I. Breasts-Cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339–44.
- Druckmann R. Mammary effects of progestins. *J Women's Cancer* 2000; 2: 85–92.
- Kuhl H. Wissenschaftliche Stellungnahme: Norethisteronacetat (NETA) – eine Risikosubstanz? *Geburthsh Frauenheilk* 2000; 60: 393–406.
- Braendle W, Breckwoldt M, Göretzlehner G, Huber J, Keller PJ, Kuhl H, Metka M, Runnebaum B, Schneider HPG. Aktuelle Fragen der Hormonsubstitution. *Frauenarzt* 2000; 41: 176–84.
- Breckwoldt M. Hormonsubstitution in der Postmenopause und die Wahl des Gestagens. *Geburthsh Frauenheilk* 2000; 60: 279.
- Oettel M, Gräser T, Hoffmann H, Moore C, Zimmermann H, Zimmermann T. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs of Today* 1999; 35 (Suppl C): 3–12.
- Juchem M, Schaffrath M, Pollow K, Hoffmann G, Kaufmann G. Dienogest: Bindungsstudien an verschiedenen Rezeptor- und Serumproben. In: Teichmann AT (ed). *Dienogest – Prälinik und Klinik eines Gestagens*. W. de Gruyter, Berlin/New York, 1995; 119–33.
- Morre C, Ludersmidt C, Moltz L, Oettel M, Klinger G, Schreiber G. Antiandrogenic properties of the dienogest containing oral contraceptive Valette. *Drugs of Today* 1999; 35 (Suppl C): 69–78.
- Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 1996; 51: 188–215.
- Balogh A, Liewald T, Liewald S. Zum Einfluß eines neuen Gestagens – Dienogest – und seiner Kombination mit Ethinylestradiol auf die Aktivität von Biotransformationsreaktionen. *Zentralbl Gynakol* 1990; 112: 736–46.
- Oettel M, Elger W, Ernst M. Experimentelle Endokrinpharmakologie von Dienogest. In: Teichmann AT (ed). *Dienogest – Prälinik und Klinik eines Gestagens*. W. de Gruyter, Berlin/New York, 1995; 11–21.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–37.
- Meade T, Berra A. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Br Med Bull* 1992; 48: 267–308.
- Barrett-Conor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998; 317: 457–61.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1996; 335: 453–61.
- Derby CA, Hume AL, McPhillips JB, Barbour MM, Carleton RA. Prior and current health characteristics of postmenopausal estrogen replacement therapy users compared to non users. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 544–50.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. 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; 220: 605–13.
- Bush TL, Barrett-Conor 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: 1102–9.
- Arnal JF, Elhage R, Maret A, Rami J, Faye JC, Bayard F. Oestrogènes et athérosclérose: données récentes et perspectives. *Médecine/Sciences* 1999; 15: 212–8.
- Wingrove CS, Stevenson JC. Effect of 17β-oestradiol on endothelin-1 release by human umbilical vein endothelial cells. 8th International Congress on Menopause, Sydney, Australia, 1996; F037.
- Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. In vitro and in vivo effects of estrogens on prostacyclin and thromboxane and on other vasoactive compounds. 8th International Congress on Menopause, Sydney, Australia, 1996; S05.
- Mueck AO, Seeger H, Kaßbohl Butz S, Teichmann AT, Lippert TH. Urinary cGMP-excretion during transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: A7.
- Yamamoto H, Uemura S, Hashimoto T, Okamoto Y, Nakano H, Dohi K. Plasma soluble adhesion molecule in patients with coronary artery disease. XVIIIth Congress of the European Society of Cardiology Abstracts. *Eur Heart J* 1996; 17: 2136.
- Caulin-Glaser T, Brennan J, Bunger K. Estrogen decreases the level of circulating cellular adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 373A.
- Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, Waclawiw M, Cannon RO. Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336: 683–90.
- Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, Campo GM, Arlotta M, Arcoraci V, Minutoli L, Serrano

- M, Saitta A, Caputi AP. 17 β -estradiol reduces cardiac leukocyte accumulation in myocardial ischaemia reperfusion injury in rat. *Eur Pharmacol* 1997; 335: 185–92.
32. Wiernicki T, Glasebrook A, Phillips DL, Singh JP. Estrogen and a novel tissue selective estrogen receptor modulator raloxifene directly modulate vascular smooth muscle cell functions: implications in the cardioprotective mechanism of estrogen. *Circulation* 1996; 94: 1–278.
33. Yang Z, Do DD, Espinosa E, Barton M, Arnet U, Lüscher TF. 17 β -oestradiol inhibits growth of human vascular smooth muscle: similar effects in cells from females and males. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: S34–S39.
34. Morey AK, Pedram A, Razandi M, Prins BA, Hu RM, Biesiada E, Levin ER. Estrogen and progesterone inhibit vascular smooth muscle proliferation. *Endocrinology* 1997; 138: 3330–9.
35. Paris JM, Koudy JW, Hermsmeyer KR, Delansorne R. Norgestrel acetate and vascular reactivity: nonhuman primate experiments. *Steroids* 2000; 65: 621–7.
36. Paris J, Thévenot R, Bonnet P, Granero M. The pharmacological profile of Txx66 (17-Alpha-6-methyl-19-nor-4,6,19-pregna-diene-3,20-dione), a new oral progestative. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1983; 33: 710–5.
37. Basdevant A, Pelissier C, Conard J, Degrelle H, Guyene TT, Thomas JL. Effects of norgestrel acetate (5 mg/d) on hormonal, metabolic and hemostatic parameters in premenopausal women. *Contraception* 1991; 44: 599–605.
38. Dorangeon P, Thomas JL, Lumbroso M, Paris J, Dorangeon PH. Etude comparative des effets de l'acétate de norgestrel (NOM) et de l'acétate de norethisterone (NOR) sur les lipides au cours du traitement substitutif de la ménopause. *Annales d'Endocrinologie* 1987; 48: 264 (Abstr No. 168).
39. Gräser T, Koytchev R, Müller A, Oettel M. Comparison of the efficacy and endometrial safety of two estradiol/valerate/dienogest combinations and Kliogest for continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Climacteric* 2000; 3: 109–18.
40. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Fass FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
41. Dunaif A, Utian WH, Brandenburg SL, Gerhard M, Lobo RA, Solomon CG, Sowers JR. Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus: Consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 87–95.
42. Pitzalis L, Podda A, Pilia I, Lao A, Melis GB, Mercurio G. Effect of progestin administration on peripheral vascular responsiveness in postmenopausal women. *Eur Heart J* 1997; 18 (Abstr Suppl): 557.
43. Giraud GD, Morton MJ, Wilson RA, Burry KA, Speroff L. Effects of estrogen and progestin on aortic size and compliance in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1708–18.
44. McGrath BP, Liang YL, Teede H, Shiel LM, Cameron JD, Dart A. Age-related deterioration in arterial structure and function in postmenopausal women: impact on hormone replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1149–56.
45. Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI, Crayford TB, Collins WP, Campbell S. Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil Steril* 1992; 58: 959–63.
46. Miyagawa K, Röscher J, Stanczyk F, Hermsmeyer K. Medroxyprogesterone acetate interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nature Medicine* 1997; 3: 324–7.
47. Rosano GMC, Panina G. Cardiovascular pharmacology of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* Sep 1999; 15: 219–34.
48. Rosano GMC, Leonado F, Panina G. Comparative effect of continuous combined hormone replacement therapy with either conjugated estrogens plus medroxyprogesterone acetate or 17-Beta-oestradiol plus norethisterone acetate on brachial artery blood flow. *Eur Heart J* 1998; 19 (Abstr Suppl P3760): 681.
49. Mueck AO, Graeser T, Seeger H. Is there a dose-dependent effect of the progestin dienogest (DNG), continuously combined with estradiol valerate, on blood pressure in postmenopausal women? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 (Suppl 1): S36.
50. Williams JK, Adams MR. Estrogens, progestins and coronary artery reactivity. *Nature Med* 1997; 3: 273–4.
51. Williams JK, Cline JM, Honoré EK, Delansorne R, Paris J. Coadministration of norgestrel acetate does not diminish the beneficial effects of estradiol on coronary artery dilator responses in non human primates. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1288–94.
52. Lippert TH, Seeger H, Mueck AO. Urinary surrogate markers for vascular effects of transdermal and oral estradiol in postmenopausal women. 8th International Congress on the Menopause, Sydney, Australia 1996, Abstract Book, P131, ICMS-Verlag, Sydney.
53. Mück AO, Seeger H, Korte K, Lippert TH. Effect of estradiol on calcium influx in human umbilical cord endothelial cells. *Med Sci Res* 1994; 22: 19.
54. Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44: 1821–5.
55. Poldermann KH, Gooren LJG, Asschemann H, Bakker A, Heine RJ. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 265–71.
56. Hickok LR, Toomey C, Speroff L. A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: effects on endometrial histology and serum lipoprotein levels in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 919–24.
57. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 638–43.
58. Andersson B, Mattsson LA. The effect of transdermal estrogen replacement therapy on hyperandrogenicity and glucose homeostasis in postmenopausal women with NIDDM. *Acta Obstet Gynecol Scand (Denmark)* 1999; 78: 260–1.
59. Saletu B. Östrogene und Vigilanz älterer Frauen, objektiviert mittels EEG-Mapping. In: Lauritzen C (ed). *Altersgynäkologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1997; 163–73.
60. Saletu B. Estrogene, Vigilanz und kognitive Informationsverarbeitung. *Gyno Panorama* 2000; 1: 8–11.
61. Saletu B, Brandstätter N, Metka M, Stamenkovic M, Anderer P, Semlitsch HV, Heytmanek G, Huber J, Grünberger J, Linzmayer L, Kurz Ch, Decker K, Binder G, Knogler W, Koll B. Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. *Maturitas* 1996; 23: 91–105.
62. Saletu B, Anderer P, Gruber DM, Gruber G, Semlitsch HV, Linzmayer L, Metka M, Huber J. Effect of estrogen on vigilance and cognition. 5. Drei-Länder-Symposium für Biologische Psychiatrie, Wien, 5.–8. Oktober 2000. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250 (Suppl 1): 46.
63. Sherwin BB. Estrogen and cognitive function in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 1: 17–22.
64. Kampen DL, Sherwin BB. Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 979–83.
65. Sherwin BB, Tulandi T. „Add back“ estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2545–9.
66. Smith SS. Estrogen administration increases neuronal responses to excitatory amino acids as a long-term effect. *Brain Res* 1989; 503: 354–57.
67. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor alpha and beta mRNA in the rat nervous system. *J Comp Neurol* 1997; 388: 507–25.
68. Cela V, Naftolin F. In: Lobo AR (ed). *Clinical effects of sex steroids on the brain*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 1999; 247–62.
69. Silva I, Mor G, Naftolin F. Estrogen and the aging brain. *Maturitas* 2001; 38: 95–101.
70. Bergeron R, de Montigny C, Debronnell G. Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: effects mediated via sigma receptors. *J Neurosci* 1996; 16: 1193–202.
71. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986; 232: 1004–7.
72. Biedermann K, Schoch P. Do neuroactive steroids cause fatigue in pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 58: 15–8.
73. Arafat ES, Hargrove JT, Maxson WS, Desiderio DM, Wentz AC, Andersen RN. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized progesterone may be mediated through its metabolites. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1203–9.
74. Freeman EW, Weinstock L, Rickels K, Sondheim SJ, Coutifaris C. A placebo-controlled study of effects of oral progesterone on performance and mood. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 293–8.

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