

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

MUECK AO, LIPPERT C, SEEGER H, WALLWIENER D
*Angiogenetische und anti-angiogenetische Wirkungen von Estradiol
und seinen Metaboliten*

Journal für Menopause 2001; 8 (4) (Ausgabe für Schweiz), 9-12

*Journal für Menopause 2001; 8 (4) (Ausgabe für Deutschland)
7-11*

Journal für Menopause 2001; 8 (4) (Ausgabe für Österreich), 7-11

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



ANGIOGENETISCHE UND ANTI-ANGIOGENETISCHE WIRKUNGEN VON ESTRADIOL UND SEINEN METABOLITEN

ANGIOGENETISCHE
UND ANTI-
ANGIOGENETISCHE
WIRKUNGEN
VON ESTRADIOL
UND SEINEN
METABOLITEN

Angiogenic and anti-angiogenic effects of estradiol and its metabolites

Summary

Atherosclerotic plaques exhibit marked presence of new microvessels. Thus angiogenesis may be important for the development of atherosclerotic plaques and long-term anti-angiogenic therapy may present an effective new anti-atherosclerotic approach. 2-methoxyestradiol, an endogenous estradiol metabolite, has already been shown to be an effective anti-angiogenic substance. In the present study 14 endogenous estradiol metabolites were tested on their angiogenic and anti-angiogenic properties and compared to the effect of their parent substance, 17 β -estradiol. Endothelial cells from human umbilical veins were used for the experiments. 17 β -estradiol showed a biphasic reaction on the proliferation of vascular endothelial cells. At low concentration it stimulated and at high concentrations it inhibited

cell growth. The same pattern was observed for the hydroxylated A-ring metabolites. Methylation of these metabolites, however, completely abrogated the anti-proliferative effect at high concentrations, except for the metabolite 2-hydroxyestradiol. For the D-ring metabolites no marked changes were observed. These results indicate that in addition to 2-methoxyestradiol other endogenous estradiol metabolites are potent anti-angiogenic substances. Since some of these metabolites are almost devoid of any estrogenic property, they may be useful for long-term anti-angiogenic therapy in both men and women. This should be of interest to clinical pharmacological research since it points to potential new aspects in the treatment of cardiovascular diseases.

Key words: estradiol, estradiol metabolites, angiogenesis

estradiol bildete diese Ausnahme. Bei den D-Ring-Metaboliten wurden, abgesehen von einer leicht stimulierenden Wirkung in niederen Dosen bei Estron, Estriol und Estetrol, keine ausgeprägten proliferationsbeeinflussenden Effekte beobachtet. 16 α -Hydroxyestron zeigte in hohen Dosierungen eine geringe Hemmwirkung.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß neben 2-Methoxyestradiol auch andere endogene Estradiolmetaboliten potente antiangiogene Substanzen sind. Da einige dieser Metaboliten nahezu keine estrogenen Eigenschaften aufweisen, könnten sie für eine Langzeitbehandlung bei Mann und Frau eingesetzt werden. Dies ist von besonderem Interesse für die klinisch-pharmakologische Forschung, da neue Aspekte zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen auftreten.

EINLEITUNG

Eine Hemmung der Neoangiogenese, d. h. Wachstum neuer Mikrogefäße, ist heute in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, da sich hier möglicherweise ein neuer Weg zur Beeinflussung des Krebswachstums eröffnen kann [1]. So sind momentan zahlreiche klinische Studien im Gange, die die Behandlung verschiedener Krebsarten durch antiangiogene Substanzen untersuchen. Es gibt allerdings auch Hinweise, daß die Verhinderung der Neoangiogenese klinische Bedeutung bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen haben dürfte, da eine Neubildung von Gefäßen auch in atherosklerotischen Plaques beobachtet wurde [2]. Darüber hinaus konnte in Tierexperimenten eine Entwicklung von atherosklerotischen Plaques durch die Gabe von antiangiogenen Substanzen verhindert werden [3].

Es ist heute eine bekannte Tatsache, daß Estradiol das Gefäßsystem in

ZUSAMMENFASSUNG

In atherosklerotischen Plaques finden sich nahezu immer auch neu gebildete Mikrogefäße. Somit scheint die Angiogenese auch für die Entwicklung atherosklerotischer Plaques wichtig zu sein, und eine antiangiogenetische Behandlung dürfte ein interessanter antiatherosklerotischer Therapieansatz sein. Für 2-Methoxyestradiol, einen endogenen Estradiolmetaboliten, wurden bereits starke antiangiogene Wirkungen gezeigt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von 14 Estradiolmetaboliten auf die Proliferation kultivierter Endothelzellen menschlicher Nabelschnurvenen untersucht und mit der ihrer Muttersubstanz, Estradiol, vergli-

chen. Die Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden über den Konzentrationsbereich 10⁻⁸ bis 10⁻⁵ M getestet.

Estradiol zeigte ein biphasisches Verhalten; in niedriger Dosis Stimulation, in hoher Hemmung. Bei allen 10 getesteten A-Ring-Metaboliten wurden in niedriger Dosis ebenfalls Stimulationen beobachtet. Bei hoher Dosierung wurden bei 5 Metaboliten, 2-Hydroxyestron, 2-Hydroxyestradiol, 2-Hydroxyestriol, 4-Hydroxyestron und 4-Hydroxyestradiol, signifikante Hemmungen erzielt, die in vier Fällen zu mehr als 90%iger Reduktion des Zellwachstums führten. Die Methylierung dieser Metaboliten führte mit einer Ausnahme zu einer Aufhebung der proliferationshemmenden Wirkung. 2-Methoxy-

verschiedener Weise beeinflussen kann [4]. Das vaskuläre Endothel ist ein wichtiges Zielorgan für Estradiol und besitzt ein stark ausgeprägtes Estradiolrezeptorsystem [5, 6]. Es konnte gezeigt werden, daß Estradiol in physiologischen Dosen die Adhäsion, Migration und Proliferation von Endothelzellen, Vorstufen der Neoangiogenese, stimulieren kann [7].

In vivo wird Estradiol weitestgehend durch Oxidation am A- und D-Ring des Sterangerüsts metabolisiert. Dabei wird Estradiol zunächst reversibel in Estron überführt und anschließend irreversibel am A-Ring zu 2- und 4-Hydroxyverbindungen und am D-Ring zu 16 α -Hydroxyestron und Estriol konvertiert. Vom endogenen Estradiolmetaboliten 2-Methoxyestradiol sind bereits ausgeprägte antiproliferative, antiangiogene und tumorhemmende Wirkungen bekannt [8].

In der vorliegenden Arbeit wurden Dosis-Wirkungsbeziehungen von 14 endogenen Estradiolmetaboliten auf die Proliferation von Endothelzellen menschlicher Umbilikalvenen untersucht und mit der Wirkung von Estradiol verglichen.

MATERIAL UND METHODEN

17 β -Estradiol und die A-Ring-Metaboliten 2-Hydroxyestron, 2-Methoxyestron, 2-Hydroxyestradiol, 2-Methoxyestradiol, 2-Hydroxyestriol, 2-Methoxyestriol, 4-Hydroxyestron, 4-Methoxyestron, 4-Hydroxyestradiol, 4-Methoxyestradiol und die D-Ring-Metaboliten Estron, Estriol, Estetrol und 16 α -Hydroxyestron wurden von der Firma Seraloids, USA, bezogen. Die Steroide wurden in Ethanol gelöst und in den Konzentrationen 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ und 10⁻⁵ M getestet. Die Experimente wurden mit Zellen in Passage 7 durchgeführt.

Endotheliale Zellen aus menschlichen Umbilikalvenen wurden von

der Firma Biowhittaker, Deutschland, bezogen. Die Zellen wurden in MCDB 131, 10 % fötalem Serum, 5 % endotheliale Wachstumsfaktor und Heparin, 0,3 mg/ml Glutamin, 1 % Amphotericin B und 1 % Penicillin/Streptomycin kultiviert.

Etwa 900 bis 1000 Zellen wurden in 96er-Platten überführt und in Standardmedium kultiviert. Die Zellen wurden für 3 Tage vorinkubiert und anschließend die Steroide in den entsprechenden Konzentrationen zugesetzt. Das Medium und die Testsubstanzen wurden alle 48 Stunden gewechselt. Nach 7 Tagen Inkubation wurden die Zellen mit 10 μ l 11 % Glutaraldehydlösung fixiert, welche zu 100 μ l Kulturmedium pro Loch dazugegeben wurde. Nach 15 Minuten wurden die Platten dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen und luftgetrocknet. Zum Anfärben der Nuklei wurden 100 μ l einer 0,1 % Kristallviolettlösung pro Loch für 20 Minuten dazupipettiert. Nach dreimaligem Waschen mit destilliertem Wasser und Lufttrocknen wurden pro Loch 100 μ l 10 % Essigsäure zum Solubilisieren der Färbelösung dazupipettiert. Die Platten wurden 30 Minuten geschüttelt und die Absorption bei 600 nm mit einem Spektrophotometer bestimmt.

Die Kristallviolett-Färbung beruht auf dem Anfärben der Zellnuklei mit Kristallviolett nach Fixierung [9]. Der absorbierte Farbstoff wird mit Essigsäure solubilisiert und durch Spektrophotometrie bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANOVA und Dunett's-Test aus Duplikaten von drei verschiedenen Experimenten.

ERGEBNISSE

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zusammengefaßt; sie geben, ausgedrückt in Prozentzahlen, das Verhältnis der Zellzahlen gegenüber den

Kontrollwerten nach Behandlung mit den Testsubstanzen wieder.

Die Muttersubstanz Estradiol zeigte in der niedrigsten Dosis von 10⁻⁸ M den höchsten Zuwachs von 37,6 %. Mit Dosisanstieg nimmt dieser Wert kontinuierlich ab, um bei der höchsten Dosis von 10⁻⁵ M einen Umschlag, nämlich eine Reduzierung der Proliferation um 13,2 %, zu bewirken.

Dieses Verhalten, nämlich signifikanter Anstieg der Proliferation der Endothelzellen bei 10⁻⁸ M Konzentration wird, wenn auch in etwas geringerem Ausmaße, bei den 10 getesteten A-Ring-Metaboliten, den Katecholestrogenen, ebenfalls beobachtet.

Hier zeigt 4-Hydroxyestradiol mit 30,4 % Zuwachs den stärksten Effekt, 2-Hydroxyestron mit 10,7 % den schwächsten.

Mit zunehmenden Konzentrationen geht bei allen 10 A-Ring-Metaboliten der stimulierende Effekt zurück, um bei 10⁻⁵ M in der Mehrzahl der Fälle in signifikante proliferationshemmende Effekte umzuschlagen. Ausnahmen bilden lediglich 2-Methoxyestron, 2-Methoxyestriol und 4-Methoxyestron, die auf den Ausgangswert zurückgehen, d. h. in hoher Dosis ohne Wirkung bleiben.

In 5 Fällen wurde eine Reduzierung der Zellen um mehr als 90 % des Ausgangswertes registriert. Die niedrigsten Werte wurden erstaunlicherweise mit 1,6 % und 0,2 % bei den 4-Katecholestrogenen, 4-Hydroxyestron und 4-Hydroxyestradiol gemessen.

Bei den getesteten D-Ring-Metaboliten zeigten sich keine einschneidenden Veränderungen. In der niedrigsten Dosis wurden bei 3, Estron, Estriol und Estetrol, geringe Proliferationsanstiege beobachtet. Bei Estron wurde in der nächsthöheren Dosierung eine geringfügige Zunahme der

Proliferation registriert. Höhere Konzentrationen blieben ohne nachweisbaren Effekt auf die Proliferation.

16 α -Hydroxyestron nimmt eine Sonderstellung insofern ein, als es nur in den höheren Dosierungen von 10⁻⁷ bis 10⁻⁵ M leichte Proliferationshemmung gegenüber dem Kontrollwert zeigte.

Tabelle 1: Änderungen der Zellzahl von endothelialen Zellen aus der menschlichen Umbilikalvene nach Zugabe von Estradiol und seinen Metaboliten. Die Werte sind als prozentuale Veränderungen gegenüber dem Kontrollwert = 100 % angegeben. (Mittelwerte $\pm$ SD, n = 6)
* p < 0,05, ** p < 0,01

Substanz	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M
Estradiol	137,6 $\pm$ 12,7 **	127,9 $\pm$ 11,5 **	108,8 $\pm$ 5,6 **	87,8 $\pm$ 6,7 **
A-Ring-Metaboliten				
2-Hydroxyestron	110,7 $\pm$ 4,2 **	100,3 $\pm$ 3,4	86,5 $\pm$ 9,3 **	8,5 $\pm$ 2,2 **
2-Methoxyestron	124,5 $\pm$ 9,5 **	116,9 $\pm$ 7,0 **	99,1 $\pm$ 8,0	94,6 $\pm$ 6,0
2-Hydroxyestradiol	124,2 $\pm$ 12,5 **	112,5 $\pm$ 11,3 *	72,6 $\pm$ 10,2 **	9,0 $\pm$ 2,7 **
2-Methoxyestradiol	116,5 $\pm$ 7,9 **	102,2 $\pm$ 10,3	46,9 $\pm$ 7,0 **	16,4 $\pm$ 4,0 **
2-Hydroxyestriol	113,0 $\pm$ 6,8 **	108,8 $\pm$ 6,2 **	100,0 $\pm$ 6,3	83,2 $\pm$ 6,1 **
2-Methoxyestriol	128,8 $\pm$ 7,6 **	124,4 $\pm$ 6,9 **	113,4 $\pm$ 10,6	95,4 $\pm$ 7,0
4-Hydroxyestron	129,2 $\pm$ 7,4 **	115,4 $\pm$ 9,7 **	86,2 $\pm$ 18,1	0,2 $\pm$ 0,6 **
4-Methoxyestron	124,4 $\pm$ 10,3 **	113,5 $\pm$ 5,2 **	108,3 $\pm$ 13,5	97,5 $\pm$ 7,7
4-Hydroxyestradiol	130,4 $\pm$ 7,5 **	127,3 $\pm$ 7,0 **	103,2 $\pm$ 18,2	1,6 $\pm$ 2,4 **
4-Methoxyestradiol	118,2 $\pm$ 5,5 **	114,6 $\pm$ 9,9 **	105,2 $\pm$ 12,9	84,8 $\pm$ 9,3 **
D-Ring-Metaboliten				
Estron	117,0 $\pm$ 14,8 *	120,1 $\pm$ 14,6 **	103,2 $\pm$ 13,4	102,7 $\pm$ 9,7
16 α -Hydroxyestron	92,8 $\pm$ 15,3	77,8 $\pm$ 5,2 **	76,7 $\pm$ 9,6 **	66,1 $\pm$ 6,9 **
Estriol	110,8 $\pm$ 10,0 *	114,2 $\pm$ 4,2	99,6 $\pm$ 6,8	100,3 $\pm$ 3,0
Estetrol	115,0 $\pm$ 17,1 *	104,9 $\pm$ 5,6	97,6 $\pm$ 9,3	93,8 $\pm$ 7,7

DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit zeigte die Muttersubstanz, 17 β -Estradiol, ein biphasisches Reaktionsverhalten bezüglich der Proliferation von menschlichen Endothelzellen aus der Umbilikalvene. Bei niederen Dosen war eine Stimulation und bei höheren Dosen eine Hemmung des Zellwachstums zu verzeichnen.

Die A-Ring-Metaboliten verhalten sich alle in der niederen Dosierung ähnlich wie die Muttersubstanz, bei der hohen Dosis von 10⁻⁵ M sind jedoch wesentliche Unterschiede zu verzeichnen. Der Methylierungsprozeß scheint bei den Metaboliten 2-Hydroxyestron, 4-Hydroxyestron und 4-Hydroxyestradiol ihre biologische Aktivität betreffend von großer Bedeutung zu sein, eine Ausnahme ist 2-Hydroxyestradiol. Der stark antiproliferative Effekt auf die Endothelzellen wird nämlich durch die Methylierung völlig aufgehoben, die Metaboliten haben selbst in hoher Dosierung keine Wirkung mehr auf das natürliche Zellwachstum. Nur 2-Methoxyestradiol weist noch starke antiproliferative Eigenschaften bei den hohen Dosierungen auf. Von 2-Methoxyestradiol existieren bereits zahlreiche Untersuchungsergebnisse über antiproliferative Wirkungen sowohl auf Gefäßendothelzellen als

auch auf Zellen verschiedenster Tumorarten [10]. So wurde in einer früheren Arbeit bereits über die Proliferationshemmung von Kapillaren-endothelzellen des bovinen Gehirns berichtet [8]. Auch hier wurde der Effekt verschiedener Estradiolmetaboliten mitgetestet. Es gibt jedoch keine Angaben über die getesteten Konzentrationen, die Effektivität ist angegeben in der Konzentration des Metaboliten, die in der Lage ist, die Hälfte der unbeeinflussten Kontrollzellzahlen nach 6tägiger Inkubation um 50 % zu reduzieren. Ein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen ist deshalb nicht möglich. Ein biphasischer Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung, wie in unserer Arbeit vorgefunden, wird nicht berichtet. Die Autoren kamen zum Ergebnis, daß 2-Methoxyestradiol von allen Metaboliten die stärkste proliferationshemmende Wirkung hatte. In unserer Arbeit fanden wir, daß andere Metaboliten ähnlich starke Effekte aufweisen. Die Unterschiede können bedingt sein durch unterschiedliche Methodik sowie durch unterschiedliche Endothelzellen. Möglicherweise haben die Autoren aber auch weniger hohe Testdosierungen angewandt; die Differenzierung der proliferationshemmenden Potenzen wurde nämlich in unserer Arbeit nur bei der Dosierung von 10⁻⁵ M vorgefunden.

Die Untersuchung der D-Ring-Metaboliten ergab, abgesehen von einer

leichten Stimulierung in niedriger Dosierung durch Estron, Estriol und Estetrol, keine ausgeprägten proliferationsbeeinflussenden Effekte. Erstaunlich war jedoch die Tatsache, daß durch 16 α -Hydroxyestron, das als starkes Estrogen eingestuft wird [11, 12], kein Proliferationsreiz ausgelöst wird. In den höheren Dosen wurden sogar Hemmungen beobachtet. Möglicherweise verhalten sich arterielle Endothelzellen diesbezüglich ganz anders als die sonst zu meist getesteten Tumorzellen.

Zur Anwendung des Dosisbereiches 10⁻⁸ bis 10⁻⁵ M in unseren Untersuchungen ist zu sagen, daß es sich um pharmakologische Dosen handelt. Wie die mehrwöchigen Tierversuche von Fotsis et al. mit hohen 2-Methoxyestradiol-Dosen (ca. 10⁻⁴ M/kg) gezeigt hatten, waren keine toxischen Wirkungen auf das Ganztier zu beobachten [8]. Demnach hat dieser Metabolit eine große therapeutische Breite, so daß für eine klinische Anwendung durchaus so hohe Dosen in Betracht kommen, die zu den getesteten Konzentrationsbereichen führen können.

Während die Anwendung von Estradiolmetaboliten für die Hemmung des Tumorstwachstums bereits einige Beachtung gefunden hat, existieren bisher nur wenige Untersuchungen zu der Wirkung der Estradiolmetaboliten auf das kardiovaskuläre System [13].

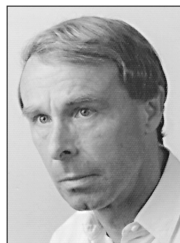
Von unserer Arbeitsgruppe wurde gefunden, daß Estradiolmetaboliten die endotheliale Prostacyclinsynthese stimulieren [14], die Proliferation von menschlichen glatten Koronararterien-muskelzellen hemmen [15] sowie eine potente Kapazität hinsichtlich der Hemmung der LDL-Oxidation besitzen [16]. Somit scheinen Estradiol-metaboliten kardioprotektiv wirken zu können, wobei die Effekte teilweise stärker als diejenigen der Mutter-substanz 17 β -Estradiol sind.

Die aktuellen Ergebnisse von Moulton et al. [3], die in Tierexperimenten einen antiatherosklerotischen Effekt von Substanzen mit antiangiogenen Eigenschaften nachweisen konnten, öffnen neue Wege für den möglichen Einsatz dieser Substanzen bei der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Da 2-Methoxy-estradiol und andere potente anti-angiogene Estradiolmetaboliten nur eine geringe estrogenische Aktivität entfalten, dürften diese Verbindungen von therapeutischem Interesse sowohl bei der Frau als auch beim Mann sein. Somit scheinen Estradiol-metaboliten in höheren Dosierungen eine interessante Möglichkeit für eine zukünftige klinische Anwendung zu sein.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Estrogenmetaboliten ebenso wie Estradiol auf das Endothel des Gefäßsystems sowohl angiogene als auch antiangiogene Wirkungen ausüben können. Es existieren jedoch wesentliche Unterschiede zur Muttersubstanz, wobei insbesondere die Katecholestrogene in hohen Dosen starke proliferationshemmende Effekte zeigten. Dies dürfte für die klinisch-pharmakologische Forschung von Interesse sein; möglicherweise ergeben sich hier neue Aspekte zur Behandlung nicht nur von Tumorerkrankungen, sondern auch von kardiovaskulären Erkrankungen.

Literatur:

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–6.



PD Dr. Dr. Alfred O. Mueck

Studium der Chemie/Biochemie in Stuttgart, Diplomarbeit und Dissertation im Themenbereich Pyridone/Kinetik. Studium der 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 in der pharmazeutischen Industrie (zuletzt Leiter Klinische Entwicklung Deutschland Ciba-Geigy). Seit 1991 Universitäts-Frauenklinik in Tübingen.

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

Mitglied in nationalen und internationalen Fachgesellschaften für Menopause, Gynäkologie, Innere Medizin (Endokrinologie, Kardiologie) und Pharmakologie. 195 Originalarbeiten, Übersichten und Buchbeiträge, 225 publizierte Abstracts, ca. 400 Vorträge.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Dr. A.O. Mueck

Leiter Schwerpunkt für Endokrinologie und Menopause

Universitäts-Frauenklinik

D-72076 Tübingen, Schleichstraße 4, E-Mail: endo.meno@med.uni-tuebingen.de

2. Barger AC, Beeuwker R, Lainey L, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. *N Engl J Med* 1984; 310: 175–7.

3. Moulton KS, Heller E, Konerding MA, Flynn E, Palinski W, Folkman J. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999; 99: 1726–32.

4. Lippert TH, Mueck AO, Ginsburg J. Sex steroids and the cardiovascular system. Parthenon Publishing Group, London, 1997.

5. Venkov CD, Rankin AB, Vaughan DE. Identification of authentic estrogen receptor in cultured endothelial cells. A potential mechanism for steroid hormone regulation of endothelial function. *Circulation* 1996; 94: 727–33.

6. Campisi D, Cutola M, Carruba G, Lo-Casto M, Comito L, Granata OM, Valentino B, King RJ, Castagnetta L. Evidence for soluble and nuclear site I binding of estrogens in human aorta. *Atherosclerosis* 1993; 103: 267–77.

7. Morales DE, McGowan KA, Grant DS, Maheshwari S, Bhartiya D, Cid MC, Kleinman HK, Schnaper HW. Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation* 1995; 91: 755–63.

8. Fotsis T, Zhang Y, Pepper MS, Adlercreutz H, Montesano R, Nawroth PP, Schweigerer L. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxy-oestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. *Nature* 1994; 368: 237.

9. Kueng W, Silber E, Eppenberger U. Quantification of cells cultured on 96-well plates. *Anal Biochem* 1989; 182: 16–9.

10. Lippert TH, Seeger H, Mueck AO. The significance of estrogen metabolites for hormone-dependent neoplasias from the clinical-pharmacological aspect. *Drug Res* 1999; 49: 649–62.

11. Fishman J, Martucci C. Biological properties of 16 α -hydroxyestrone: Implications in estrogen physiology and pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metabol* 1980; 51: 611–5.

12. Gupta M, McDougal A, Safe S. Estrogenic and antiestrogenic activities of 16 α - and 2-hydroxy metabolites of 17 β -estradiol in MCF-7 and T47D human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 67: 413–9.

13. Lippert TH, Seeger H, Mueck AO. Estrogens and the cardiovascular system: role of estradiol metabolites in hormone replacement therapy. *Climacteric* 1999; 1: 296–301.

14. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effect of estradiol metabolites on prostacyclin synthesis in human endothelial cell cultures. *Life Sciences* 1999; 65: 167–70.

15. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. The antiproliferative effect of 17 β -estradiol metabolites on human coronary artery smooth muscle cells. *Med Sci Res* 1998; 26: 481–2.

16. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. The inhibitory effect of endogenous estrogen metabolites on copper-mediated oxidation of LDL. *Int J Clin Pharm Therap* 1998; 36: 383–5.

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](#)