

Östrogene für den Mann?

Kuhl H

Blickpunkt der Mann 2003; 1 (3)

6-12

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Östrogene für den Mann?

H. Kuhl

Frauen haben eine um 6–7 Jahre längere Lebenserwartung als der Mann und sind bis zur Menopause weitgehend vor ischämischen Herzerkrankungen geschützt. Da es Hinweise auf eine protektive Rolle der Östrogene gibt, wird zunehmend die Frage diskutiert, ob auch der ältere Mann von einer Therapie mit Östrogenen profitieren könnte. Der Mann produziert im Testis erhebliche Mengen an Östrogenen, deren Wirkung jedoch aufgrund des antagonistischen Einflusses der Androgene normalerweise nicht sichtbar wird. Trotzdem haben Östrogene auch beim Mann eine physiologische Bedeutung. Der Estradiolspiegel liegt beim Mann zwischen 20 und 55 pg/ml, zeigt eine zirkadiane Rhythmik mit einem Maximum am Nachmittag und fällt nicht mit dem Alter ab. Östrogene stimulieren auch beim männlichen Geschlecht das Längenwachstum in der Pubertät und sind essentiell für die Knochenreifung und -mineralisation. Sie beeinflussen den Fettstoffwechsel, spielen bei der Regulation der Gonadotropinsekretion eine wichtige Rolle und beeinflussen die Spermatogenese. Sie hemmen im Hoden direkt die Synthese des Testosterons und in der Prostata dessen Umwandlung in das stärker wirksame Dihydrotestosteron. Möglicherweise können die Östrogene auch den Mann durch eine direkte Wirkung auf die Arterienwand vor der Atherosklerose schützen. Bei der Frau wurde nachgewiesen, daß Östrogene die Oxidation der LDL und deren Akkumulation in der Intima reduzieren und die Proliferation der glatten Muskelzellen hemmen. Durch ihren vasodilatatorischen Effekt verhindern sie im Bereich eines dysfunktionalen Endothels Vasospasmen und damit ischämische Erkrankungen. Für die Prävention des Mannes kommen jedoch nur schwache Östrogene (z. B. Estriol, 17 α -Estradiol) in Frage, die zwar eine günstige Wirkung auf die Arterien, aber keine östrogenisierende Wirkung auf den Phänotyp haben. Vor einer allgemeinen Anwendung beim Mann muß jedoch mit kontrollierten Untersuchungen die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Östrogene nachgewiesen werden.

*Life expectancy of women is 6–7 years higher than that of men, and women are largely protected from ischaemic heart diseases until menopause. As a protective role of estrogens has been suggested, it is now discussed whether or not an estrogen therapy may exert a beneficial effect on the aging man. In his testis the man produces considerable amounts of estrogens, the effect of which, however, does not generally become visible because of the antagonistic action of androgens. Despite of this, estrogens have a physiological function in the man, too. The estradiol level of the man is in the range between 20 and 55 pg/ml, shows a circadian rhythm with a maximum in the afternoon, and does not decline with age. Estrogens stimulate pubertal length growth also in the male gender and are essential for bone maturation and mineralization. They may influence lipid metabolism, play an important role in the regulation of gonadotropin release and influence spermatogenesis. Estrogens inhibit directly testicular synthesis of testosterone and its transformation into the more active dihydrotestosterone in the prostate. It is possible that estrogens may also protect the man from atherosclerosis by a direct effect on arterial wall. In the female it was shown that estrogens may reduce LDL oxidation and accumulation in the intima and inhibit proliferation of smooth muscle cells. By means of their vasodilatory effect they may prevent vasospasms and ischaemic events at the site of dysfunctional endothelium. For preventive measures in the man, only weak estrogens (e.g. estriol, estradiol-17 α) may be suitable which may exert a favourable effect on arteries, but no estrogenic action on phenotype. Before estrogens may generally be used by men, their therapeutic effectiveness and tolerance must be proven by controlled trials. **Blickpunkt DER MANN 2003; 1 (3): 7–12.***

In den westlichen Industrieländern übersteigt die Lebenserwartung der Frau die des Mannes um 6 bis 7 Jahre. Den Grund für diesen auffallenden geschlechtsspezifischen Unterschied kennen wir nicht. Es gibt jedoch einige Argumente dafür, daß die Sexualsteroiden dabei eine Rolle spielen könnten. Beispielsweise sind Frauen in jüngeren Jahren weitgehend vor kardiovaskulären Erkrankungen geschützt und nähern sich erst nach der Menopause der hohen Erkrankungsrate der Männer. Als Erklärung kommen die vielfältigen günstigen Wirkungen der Östrogene auf den Fettstoffwechsel und die Arterienwand in Frage, wodurch die Entwicklung der Atherosklerose verzögert oder verhindert wird. Darüber hinaus könnte der antioxidative Effekt der Östrogene die deletäre Wirkung der freien Sauerstoffradikale innerhalb der Zellen vermindern. Freie Radikale verursachen durch die Reaktion mit zahlreichen Zellstrukturen, Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden und der DNS viele zum Teil irreversible Schäden, die zu einer zunehmenden Beeinträchtigung der Zellfunktionen führen. Beispielsweise steigt die intrazelluläre Konzentration oxidierter Proteine mit dem Alter an und korreliert invers mit der unterschiedlichen Lebenserwartung der verschiedenen Spezies [1]. Ob es entsprechende Unterschiede zwischen Mann und Frau gibt, ist jedoch nicht geklärt.

Trotz der ungünstigen Ergebnisse der WHI-Studie, die eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse unter der kontinuierlichen Behandlung postmenopausaler

Frauen mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat aufzeigte, gibt es wenig Zweifel an dem günstigen Effekt der Östrogene auf das kardiovaskuläre System, sofern das Endothel funktionell intakt ist. Einerseits war die Zusammensetzung des behandelten Kollektivs zur Untersuchung der primären Prävention ungeeignet, da wegen des hohen Alters und dem großen Anteil an Frauen mit Adipositas und anderen Risikofaktoren mit bereits bestehenden Gefäßschäden zu rechnen war [2]. Außerdem war bekannt, daß das verwendete Gestagen aufgrund seiner glukokortikoiden Partialwirkung den günstigen Östrogeneffekt antagonisieren kann [3, 4].

Neben zahlreichen in vitro-Untersuchungen, tierexperimentellen und klinisch experimentellen Studien zeigte eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung, daß eine zweijährige Therapie postmenopausaler Frauen mit Estradiol die Entwicklung der Atherosklerose ähnlich wirksam verhindert wie eine Therapie mit Statinen [5].

Seit einigen Jahren wird diskutiert, ob Östrogene auch beim alternden Mann zur Prävention der Atherosklerose geeignet sein könnten. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob nicht auch bei Männern mit reduziertem Estradiolspiegel eine Östrogensubstitution sinnvoll sein könnte, vorausgesetzt, daß ein „normaler“ Estradiolspiegel eine physiologische Bedeutung hat. Allerdings wäre die Behandlung des Mannes mit

Aktualisierter Nachdruck aus J Menopause 2/1999

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Herbert Kuhl, Universitäts-Frauenklinik der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Experimentelle Endokrinologie, D-60590 Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, E-mail: H. Kuhl@em.uni-frankfurt.de

Östrogenen nur dann zu vertreten, wenn unerwünschte Nebenwirkungen ausgeschlossen werden können.

Die physiologische Rolle der Östrogene beim Mann

Im allgemeinen wird angenommen, daß Estradiol beim Mann nur von geringer physiologischer Bedeutung ist, da die starke antagonistische Wirkung der hohen Testosteronspiegel die Entwicklung östrogenener Phänomene verhindert. Das nicht zu unterschätzende hormonale Potential des zirkulierenden Estradiols beim Mann wird dann deutlich, wenn der Effekt der endogenen Androgene nicht zum Tragen kommt. So bewirken die relativ niedrigen Estradiolspiegel des Mannes die vollständige Ausbildung eines weiblichen Phänotyps, wenn aufgrund einer genetisch bedingten Androgenresistenz (testikuläre Feminisierung) Testosteron trotz hoher Serumkonzentrationen nicht wirksam werden kann.

Der Mann produziert täglich zwischen 20 und 50 µg Estradiol, was etwa 50 % der Menge entspricht, die von der Frau in der Follikelphase gebildet wird (Tabelle 1). Der Normalbereich des Estradiols liegt beim Mann zwischen 20 und 55 pg/ml (im Durchschnitt etwa 35 pg/ml) [6–9]. Im Gegensatz zu den allmählich abnehmenden Serumkonzentrationen von Testosteron und DHEA beobachtet man jedoch beim alternden Mann keinen Abfall des Estradiols [8]. Dies läßt sich durch eine vermehrte Produktion des Estradiols im Fettgewebe erklären, die aufgrund der Zunahme des Körperfetts und der Aromataseaktivität mit dem Alter ansteigt. Da auch der SHBG-Spiegel zunimmt, der einen Teil des Estradiols bindet, ist nicht mit einer verstärkten Östrogenwirkung zu rechnen.

Bei der Bestimmung des Estradiolspiegels des Mannes ist darauf zu achten, daß es zirkadiane Schwankungen gibt, wobei das Maximum am Nachmittag zwischen 15.00 und 18.00 Uhr und das Minimum in der Nacht zwischen 24.00 und 02.00 Uhr auftreten [10]. Subfertile Männer haben häufiger sehr niedrige Estradiolkonzentrationen als fertile, obwohl die Werte in den meisten Fällen im Normalbereich liegen [9]. Bei Männern mit Gynäkomastie sind die Estradiolspiegel um etwa ein Drittel höher und die Testosteronspiegel um ein Drittel niedriger als bei normalen Männern, und die Serumkonzentrationen von LH und FSH sind erhöht (Tabelle 2) [11].

Das zirkulierende Testosteron des Mannes stammt zum größten Teil aus dem Hoden. Dagegen werden nur 20 % des zirkulierenden Estradiols in den Leydigzellen gebildet; es wurde festgestellt, daß der Estradiolspiegel in der Vena spermatica mit 1,16 ng/ml mehr als 30mal

so hoch ist wie in den peripheren Venen (35 pg/ml) und daß das testikuläre Gewebe mit 4,2 ng/g sehr hohe Estradiolkonzentrationen enthält [7]. Trotzdem entstehen 80 % des Estradiols in peripheren Geweben durch Aromatisierung von Androgenen, insbesondere von Testosteron [12]; Aromatase-Aktivität findet man beim Mann vor allem im Fettgewebe sowie im Muskel, in der Haut, in der Leber, im Knochen, im Gehirn, im Herzen, in der Gefäßwand und vielen anderen Bereichen. Im Hoden wird die Aromatase nicht nur in den Leydigzellen, sondern auch in den Sertolizellen sowie in Spermatozyten exprimiert [13]. Die in vielen Geweben stattfindende lokale Umwandlung von Testosteron und Androstendion in Estradiol bzw. Estron erlaubt die Aufrechterhaltung bestimmter lokaler Östrogen-/Androgen-Quotienten unabhängig von den jeweiligen Serumkonzentrationen. In manchen Geweben induziert Estradiol den Androgenrezeptor, während Androgene das Aromatasesystem aktivieren. Wie bei der Frau ist die wechselseitige Konversion zwischen Estron und Estradiol auch beim Mann möglich.

Im allgemeinen werden die hormonellen Wirkungen des Estradiols durch die starke antagonistische Wirkung des Testosterons bzw. Dihydrotestosterons maskiert. Trotzdem ist in einigen Organen eine wichtige physiologische Rolle des Estradiols anzunehmen bzw. nachgewiesen. Dies gilt zumindest für die Regulation der Gonadotropinsekretion, den Fettstoffwechsel und das Skelett.

Beispielsweise stimulieren Östrogene auch beim männlichen Geschlecht das rasche Längenwachstum in der Pubertät und sind essentiell für die Knochenreifung und -mineralisierung des Mannes. Die Verteilung der Östrogenrezeptoren ERα und ERβ im Knochen des Mannes ähnelt jener bei der fertilen Frau. Man findet sie in den Chondrozyten, Osteozyten, Osteoklasten, Osteoblasten und Mesenchymzellen [14]. Bestätigt wurde dies durch den Befund eines unvollständigen Epiphysenverschlusses und anhaltenden Längenwachstums, einer sehr niedrigen Knochenmineraldichte und einer erhöhten Knochenresorption bei einem Mann mit Östrogenresistenz aufgrund einer Mutation des Östrogenrezeptors ERα sowie bei Männern mit inaktivem Aromatasesystem aufgrund von Mutationen [15–17]. Bei letzteren konnte durch eine Östrogen-therapie ein Verschluß der Epiphysenfugen und eine Zunahme der Knochenmasse erreicht werden [17, 18].

Tabelle 1: Östrogenproduktion bei der Frau und beim Mann [6–9]

Parameter	E ₂ -Produktion (µg pro Tag)	E ₂ im Serum (pg/ml)	E ₁ im Serum (pg/ml)
Mann	20–50	20–55	20–90
Frau (frühe Follikelphase)	30–100	40–60	40–60
Frau (mittl. Follikelphase)	96–160	60–100	
Frau (Lutealphase)	300	190	100–150
Postmenopause	18	5–20	30–70

Tabelle 2: Serumkonzentrationen verschiedener Sexualhormone bei Gynäkomastie (nach Eversmann et al. 1984 [11])

	E ₂ (pg/ml)	T (ng/ml)	T/E ₂	LH (mIE/ml)	FSH (mIE/ml)	PRL (µIE/ml)
Normale Männer	27	6,4	25,1	6,7	1,5	185
Gynäkomastie	37	4,3	13,5	10,9	4,3	488
Ätiologie der Gynäkomastie:						
In der Pubertät	34	4,8	15,8	7,9	2,2	162
Bei primärem Hypogonadismus	35	3,6	10,1	22,9	14,9	153
Bei sekundärem Hypogonadismus	28	2,6	10,7	5,1	1,8	204
Hyperprolaktinämie	44	4,5	10,8	6,5	2,1	4829
Bei Leberzirrhose	40	3,2	10,0	15,4	6,3	308
Bei Tumoren	55	5,7	10,8	31,7	2,5	210
Idiopathisch	42	4,9	15,5	7,4	2,9	109

Offensichtlich hemmen Östrogene auch beim Mann die Aktivität der Osteoklasten, während Testosteron beim Knochenaufbau eine wichtige Rolle spielt [19, 20]. Es ist anzunehmen, daß Östrogene – wie bei der postmenopausalen Frau – auch beim alternden Mann für die Erhaltung der Knochenmasse wichtiger sind als die Androgene, denn die Östrogenspiegel korrelieren stärker als die Androgenspiegel mit der Knochenmineraldichte und bei Vorliegen von Wirbelkörperfrakturen findet man häufiger einen erniedrigten Östradiolspiegel [21, 22]. Bei Patienten mit behandeltem Prostatakarzinom erhöhte eine hochdosierte transdermale Östrogenbehandlung, die zu Estradiolspiegeln von 270 pg/ml führte, die Knochendichte und verbesserte die Lebensqualität, verursachte jedoch eine leichte bis mäßige Gynäkomastie [23].

Mit Hilfe klinischer Experimente konnte nachgewiesen werden, daß Estradiol beim Fettstoffwechsel des Mannes von Bedeutung ist. Die Suppression des Estradiolspiegels verursachte nämlich eine signifikante Reduktion des HDL-Cholesterins, des HDL₂-Cholesterins und des Apolipoproteins A1, während die Triglyzeride und das LDL-Cholesterin unverändert blieben [24]. Beim Mann besteht eine inverse Korrelation zwischen dem Estradiolspiegel und den Serumkonzentrationen des LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B [25].

Bei Männern mit Aromatasemangel ähnelt der Fettstoffwechsel dem Profil des metabolischen Syndroms: die Triglyzeride und der LDL/HDL-Quotient sind erhöht, das HDL-Cholesterin erniedrigt und es besteht eine Insulinresistenz. In diesen Fällen hat eine Östrogentherapie einen günstigen Einfluß [26]. Bei adipösen Männern sind jedoch trotz hoher Estradiolspiegel das HDL-Cholesterin erniedrigt und die Triglyzeride erhöht.

Es ist bekannt, daß eine Östrogentherapie bei postmenopausalen Frauen zu einer verstärkten Cholesterinausscheidung mit der Galle führt, wobei die damit verbundene Zunahme der Cholesterinkonzentration das Risiko von Gallensteinen erhöht. Ähnliche Wirkungen scheinen auch beim Mann zum Tragen zu kommen, denn die Behandlung von Prostatakarzinompatienten mit hochdosierten Östrogenen führte vermehrt zu Gallensteinen [27].

Neben dem Testosteron ist auch Estradiol an der Feedback-Kontrolle der Gonadotropinsekretion des Mannes beteiligt. Dabei dürfte einerseits das in den Testes gebildete zirkulierende Estradiol, andererseits das im Hypothalamus und in anderen Bereichen des ZNS durch die lokale Aromatisierung aus Testosteron

entstehende Estradiol die Freisetzung des GnRH und damit des LH und FSH beeinflussen. Bei Anwendung eines wirksamen Östrogens muß deshalb damit gerechnet werden, daß es zu einer Reduktion des LH- und FSH-Spiegels und infolgedessen zu einer Suppression der testikulären Testosteron- und Estradiolproduktion kommt (Tabelle 3) [6]. So wurde unter einer hochdosierten transdermalen Estradioltherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom eine massive Suppression von LH und FSH im Serum gefunden [23]. Darüber hinaus können Östrogene direkt die Steroidsynthese in den Leydigzellen inhibieren [28–30]. Estradiol und Estriol hemmen die 5 α -Reduktase in der Prostata und vermindern dadurch die Transformation von Testosteron in das stärker wirksame Dihydrotestosteron [31].

Mit einiger Sicherheit spielt Estradiol zumindest eine indirekte Rolle bei der Spermatogenese, wobei die Wirkung über den Östrogenrezeptor ER α zustande kommt [32, 33].

Bei der Frau haben Östrogene einen großen Einfluß auf die Funktionen des ZNS; sie wirken neuroprotektiv und verbessern die kognitiven Funktionen [34]. Es ist bekannt, daß in der Postmenopause der Östrogenmangel erhebliche Auswirkungen auf die Psyche, das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit haben kann. Diese Symptome können in den meisten Fällen durch eine Substitution mit Östrogenen gebessert werden. Es ist nicht auszuschließen, daß Estradiol auch beim Mann – in Ergänzung der Wirkung der Androgene auf das ZNS – eine ähnliche Bedeutung hat. Möglicherweise macht sich dies bei disponierten Männern dann bemerkbar, wenn der Testosteronspiegel relativ niedrig ist und infolgedessen auch die Menge des durch Aromatisierung des Androgens im ZNS entstehenden Estradiols abfällt. Allerdings sind solche Überlegungen rein spekulativ, da ein Wirksamkeitsnachweis nur durch Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien geführt werden könnte. In einer Querschnittsstudie, deren Aussagekraft allerdings sehr begrenzt ist, haben bei einem kognitiven Funktionstest die Männer mit höheren Estradiolspiegeln schlechter abgeschnitten [35]. Darüber hinaus zeigten Männer mit Östrogenmangel aufgrund genetischer Defekte weder beim Sexualverhalten noch bei den kognitiven Fähigkeiten Auffälligkeiten.

Immerhin haben Männer ein erheblich niedrigeres Risiko als Frauen, an M. Alzheimer zu erkranken. Möglicherweise beruht dies auf dem protektiven Effekt der Östrogene, die beim Mann bis ins hohe Alter – zum Teil direkt im ZNS – gebildet werden. Östrogene hemmen die Bildung der β -Amyloide, die sich in bestimmten Hirnregionen als Plaques abgelagern.

Inwieweit die Östrogene auch beim Mann einen Einfluß auf das kardiovaskuläre System haben, ist nicht ganz klar. Neben dem Fettstoffwechsel könnten vor allem die direkten Wirkungen des Estradiols auf die Gefäßwand von Bedeutung sein.

Kardiovaskuläre Protektion in der Postmenopause durch Östrogene

Die Ergebnisse zahlreicher Beobachtungsstudien mit postmenopausalen Frauen deuten auf einen günstigen

Tabelle 3: Wirkung einer 4tägigen Infusion von 90 μ g Estradiol täglich auf verschiedene hormonale Serumparameter beim Mann (nach Finkelstein et al. 1991 [6])

Parameter	vor Infusion	nach Infusion
Estradiol (pg/ml)	35 \pm 6	62 \pm 10
LH (mIE/ml)	10,3 \pm 1,7	5,0 \pm 1,0
FSH (mIE/ml)	6,0 \pm 1,5	3,4 \pm 0,4
LH-Amplitude (mIE/ml)	7,8 \pm 1,2	4,0 \pm 0,6
LH-Frequenz (Pulse/12 h)	5,5 \pm 0,8	3,8 \pm 0,7
Testosteron (ng/ml)	6,5 \pm 0,6	3,0 \pm 0,5

Effekt der Hormonsubstitution hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität hin. Dabei werden die Östrogene über verschiedene Mechanismen wirksam. Die Senkung des LDL-Cholesterins kommt über eine Verbesserung der rezeptorvermittelten Aufnahme der LDL- und VLDL-Remnants in die Hepatozyten und eine verstärkte Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren zustande, während der Anstieg des HDL-Cholesterins auf einer Steigerung der HDL₃-Synthese und einer Hemmung des HDL₂-Abbaus beruht. Bei diesen Wirkungen handelt es sich um östrogene Effekte auf die Leber, die mit der hormonellen Wirkungsstärke korrelieren.

Von größerer Bedeutung dürften jedoch die direkten Wirkungen der Östrogene auf die Arterienwand sein, die zum Teil als hormonelle, zum Teil aber auch als nichthormonelle Wirkungen zu betrachten sind. Letztere sind vor allem deswegen interessant, weil sie auch von hormonell schwach wirksamen Steroiden, wie Estriol oder 17 α -Estradiol, ausgehen und deshalb für die Anwendung beim Mann in Erwägung gezogen werden können.

Zu den nicht-hormonellen Wirkungen zählen die antioxidativen, d. h. „Radikalfänger“-Eigenschaften der Östrogene, die mit ihrer Phenolstruktur zusammenhängen. Phenole reagieren bereitwillig mit freien Sauerstoffradikalen, wobei der aromatische Ring oxidiert und das freie Elektron stabilisiert wird. Es entstehen am Ring A der Östrogene zweiwertige Phenol- bzw. Chinonstrukturen, die zwar auch reaktiv, aber weniger aggressiv sind als die freien Radikale. Zu den zweiwertigen Phenolen zählen z. B. die Katecholöstrogene, die durch Methylierung in unschädliche Metaboliten umgewandelt werden. Die antioxidativen Eigenschaften der Östrogene, die den Effekt des Vitamins E weit übertreffen, sind deswegen von Bedeutung, weil sie die Oxidation der LDL und Remnants in der Intima der Arterien verhindern. Diese Lipoproteine werden erst dann atherogen, wenn sie nach Eindringen in die Intima dort oxidiert werden. Dabei lösen freie Sauerstoffradikale an den mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Phospholipide, Triglyzeride und Cholesterinester Kettenreaktionen aus, bei denen reaktive Fragmente entstehen. Letztere können z. B. die Apolipoproteine chemisch so verändern, daß sie nicht mehr an die hepatischen Rezeptoren binden und über die Leber eliminiert werden können. Stattdessen werden sie in der Intima von Makrophagen aufgenommen (Scavenger-Mechanismus) und es bilden sich die sog. „Fettstreifen“ – das erste Stadium der Atherosklerose. Die Hemmung der Oxidation der LDL und Remnants durch die Östrogene macht es möglich, daß die Lipo-

proteine die Intima wieder verlassen und in der Leber „entsorgt“ werden. Darüber hinaus verhindern die Radikalfänger-Eigenschaften der Östrogene die Neutralisierung des Stickoxids durch oxidierte Lipide. Stickoxid wirkt nämlich nicht nur vasodilatatorisch, sondern hemmt auch die Proliferation der glatten Muskelzellen. Es konnte gezeigt werden, daß alle Östrogene mit einer freien Hydroxylgruppe an C₃, wozu auch schwache Östrogene und verschiedene hormonell inerte Östrogenkonjugate zählen, die Oxidation der LDL hemmen (Tabelle 4) [36].

Während der Oxidation und der Bildung der Schaumzellen in der Intima werden die glatten Muskelzellen zur Proliferation und Migration angeregt. Auf diese Weise entstehen aus den Fettstreifen die Plaques bzw. Atherome, die das Lumen der Arterien verengen. Auch dieses Stadium der Atheroskleroseentwicklung wird durch Östrogene aufgehalten, denn sie hemmen sehr effektiv die Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen [37, 38]. Dieser Effekt ist vermutlich abhängig von der Bindung an die Östrogenrezeptoren, wobei vermutlich nicht der ER α , sondern der ER β beteiligt ist [39].

Von besonderer Bedeutung sind sowohl die genomischen als auch die raschen nicht-genomischen Wirkungen der Östrogene auf das Endothel, bei denen einerseits die nukleären, andererseits die auf der Zellmembran lokalisierten Östrogenrezeptoren beteiligt sind. Diese Wirkungen sind nur in einem einigermaßen intakten Endothel möglich und schwächen sich mit steigendem Alter ab – möglicherweise aufgrund einer abnehmenden Expression der Östrogenrezeptoren in atherosklerotischen Gefäßen [40]. Da sich ein Herzinfarkt vor allem in Bereichen von Läsionen bzw. dysfunktionellem Endothel der Arterienwand entwickelt, wobei Vasospasmen eine wesentliche Rolle spielen, kann die Wirkung der Östrogene auf die Arterienwand – zumindest bei der Frau – protektiv wirken.

Die Vasodilatation kommt sowohl durch einen endothelabhängigen als auch durch einen endothelunabhängigen Einfluß der Östrogene zustande. Östrogene stimulieren die Freisetzung von relaxierenden Faktoren wie Stickoxid und Prostazyklin und hemmen die Ausschüttung des konstriktorischen Faktors Endothelin-1 aus dem Endothel. Außerdem steigern Östrogene die Sensitivität des Endothels gegenüber Acetylcholin und Serotonin, VIP und anderen (bei intaktem Endothel) vasodilatatorisch wirkenden Faktoren und verringern die Wirkung des vasokonstriktorisch wirksamen Noradrenalins. Dazu kommt die direkte relaxierende Wirkung der Östrogene auf die glatten Muskelzellen, die über eine Blockade des Kalziumeinstroms ausgelöst wird.

Sowohl Estradiol als auch das schwache Östrogen Estriol hemmen den Kalziumeinstrom in die glatten Muskelzellen und damit deren Konstriktion [41, 42]. Im Tierexperiment übertraf der vasodilatatorische Effekt von Estriol sogar den des Estradiols geringfügig [43]. Bei postmenopausalen Frauen wurde gezeigt, daß Östrogene vasodilatatorisch wirken, die Durchblutung verstärken und die von Acetylcholin ausgelöste Kontraktion atherosklerotischer Arterien verhindern [44–46]. Vasospasmen im Bereich von Endothelläsio-

Tabelle 4: Hemmung der LDL-Oxidation in vitro durch verschiedene Östrogene (nach Wiegratz et al. 1996 [36])

Östrogen (10 μ M)	Δ lag time (min)
Estradiol-17 β	98 \pm 13
Estriol	65 \pm 13
Ethinylestradiol	77 \pm 26
Diethylstilbestrol	119 \pm 35
Clomiphen	69 \pm 16
Estradiol-17 β -Glucuronid	59 \pm 15
Estriol-16 α -Glucuronid	38 \pm 11
Estriol-3-Sulfat	7 \pm 2

nen können an der Entwicklung einer arteriellen Thrombose und damit des Herzinfarkts beteiligt sein.

Östrogene und das kardiovaskuläre System des Mannes

Da auch in der Gefäßwand des Mannes Östrogenrezeptoren und Aromataseaktivität nachgewiesen werden konnte [33], ist anzunehmen, daß den Östrogenen auch beim Mann eine physiologische Funktion im kardiovaskulären System zukommt. Allerdings gibt es bisher nur wenige klinische Untersuchungen, die sich mit der Wirkung von Östrogenen auf das kardiovaskuläre System des Mannes befassen, wobei die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich sind. Während bei der Frau die intrakoronare Applikation von 2,5 µg 17β-Estradiol die acetylcholininduzierte Konstriktion atherosklerotischer Koronararterien verhindert, konnte ein ähnlicher kurzfristiger Effekt beim Mann nicht beobachtet werden [46]. Dagegen verhinderte die intravenöse Gabe von 0,625 mg konjugierten Östrogenen den vasokonstriktorisches Effekt des Acetylcholins bei Männern mit stabiler Angina [47]. Diese raschen Effekte kamen vermutlich über direkte nicht-genomische Interaktionen der Östrogene mit membranständigen Östrogenrezeptoren in der Gefäßwand zustande. Es könnte durchaus sein, daß durch eine langfristige Behandlung – selbst mit schwachen Östrogenen – auch beim Mann ein günstiger Einfluß erreicht werden kann. Eine kurzzeitige Behandlung hypogonadaler Männer mit niedrigen Östrogendosen führte zu einer geringen, aber signifikanten Abnahme des Blutdrucks und der vasokonstriktorisches Wirkung von Noradrenalin und Angiotensin II [48]. Im Gegensatz zu Frauen war mit der akuten Gabe von konjugierten Östrogenen bei Männern, die unter physischer Belastung eine Ischämie des Myokards entwickelten, keine Besserung zu erreichen [49].

Bei transsexuellen Männern wurde durch eine langfristige, hochdosierte Östrogenbehandlung die vaskuläre Funktion verbessert und eine endothelabhängige und -unabhängige Vasodilatation wie bei Frauen bewirkt [50, 51]. Zumindest würde eine langfristige Therapie mit hohen Dosen von potenten Östrogenen zu einer starken Suppression der Testosteronspiegel führen [50, 51]. Normale Testosteronspiegel des Mannes antagonisieren die östrogeninduzierte Freisetzung vasodilatatorischer Faktoren aus dem Endothel und fördern die Ausschüttung vasokonstriktorisches Substanzen. Beispielsweise sind die Serumspiegel des Endothelin-1 beim Mann signifikant höher als bei der Frau [52]. Deshalb könnte die Senkung des Testosteronspiegels zu einer Reduktion des Vasokonstriktors Endothelin-1 und die Induktion der NO-Synthase durch Östrogene zu einem Anstieg des Vasodilatators Stickoxid führen.

Bisher wurde in epidemiologischen Studien mit Männern kein Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln des Estradiols und dem Auftreten von Herzerkrankungen, Schlaganfall oder Herzinfarkt gefunden [33].

Seit den nachteiligen Befunden im „Coronary Drug Project“ sind keine klinischen Studien mit Östrogenen

bei Männern mehr durchgeführt worden. Allerdings darf nicht übersehen werden, daß Typ und die hohe Dosis des damals verwendeten Östrogens für Patienten mit koronaren Herzerkrankungen ungeeignet waren [53]. Die Behandlung mit 2,5 mg konjugierten Östrogenen kann zu einem prokoagulatorischen Zustand führen, der bei entsprechender Disposition die Entstehung einer arteriellen oder venösen Thrombose erleichtert. Dies ist auch der Grund für die Zunahme von kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie) bei Patienten mit Prostatakarzinom, die mit hohen Dosen eines Depot-Östrogens bzw. mit dem Depot-Östrogen in Kombination mit täglich 150 µg Ethinylestradiol behandelt worden waren [54, 55].

Schlußfolgerungen

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen und der unzureichenden Datenlage sollten – falls man die Anwendung von Östrogenen zur kardiovaskulären Protektion in Erwägung zieht – kurz wirksame oder schwache Östrogene bevorzugt werden, die antioxidative und vasodilatatorische Eigenschaften haben, aber die Hämostase nicht ungünstig verändern und in Gegenwart normaler Testosteronspiegel keine nennenswerten Hormonwirkungen hervorrufen. Diese sollten jedoch zunächst nur im Rahmen kontrollierter Untersuchungen angewandt werden.

Dementsprechend kämen zur Zeit für eine Behandlung des Mannes nur Estriol, 17α-Estradiol und 17α-Dihydroequisilenin in Betracht. Estriol und 17α-Estradiol sind schwache Östrogene und beeinflussen nicht die Hämostase. Der vasodilatatorische Effekt von Estriol ist mit dem des 17β-Estradiol vergleichbar [43], während hinsichtlich des antioxidativen Potentials Estriol weniger wirksam ist als 17β-Estradiol. Bemerkens-

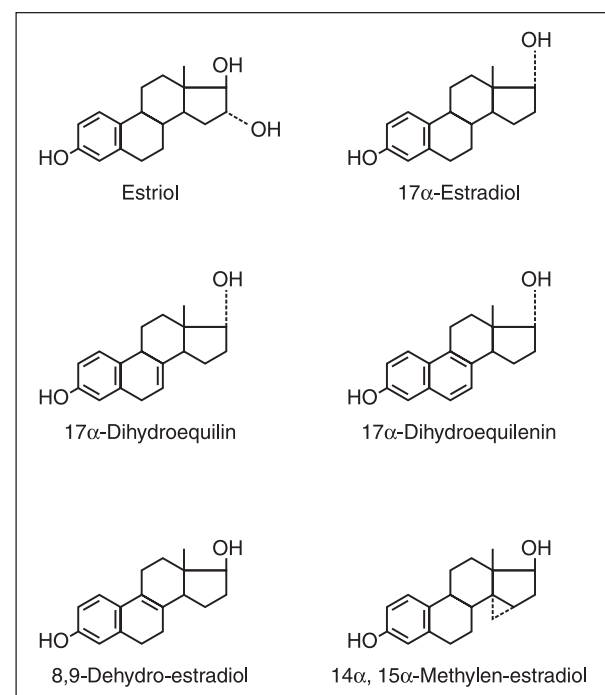


Abbildung 1: Strukturformeln von Östrogenen, die für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen beim Mann in Frage kommen könnten

wert ist, daß auch Estriolkonjugate mit einer freien Hydroxygruppe am C₃, die in hohen Konzentrationen zirkulieren, die LDL-Oxidation hemmen [36].

Die Behandlung von ovariectomierten Rhesusaffen mit 17 α -Dihydroequisämin, bei denen durch entsprechende Ernährung eine Atherosklerose induziert wurde, reduzierte die Acetylcholin-induzierte Vasokonstriktion der Koronararterien [56]. Bei in vitro-Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, daß equine Östrogene eine ausgeprägte antioxidative Wirkung haben [57]. Möglicherweise ergeben sich durch die Entwicklung neuer 8,9-Dehydro-Derivate von 17 β -Estradiol und 17 α -Estradiol mit starken antioxidativen Eigenschaften neue Möglichkeiten zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen beim Mann (Abbildung 1) [58]. Allerdings ist fraglich, ob 17 α -Estradiol und seine Derivate ähnliche Einflüsse auf die Arterienwand haben wie 17 β -Estradiol, da sie vermutlich keine genomischen Wirkungen ausüben.

Es gibt jedoch zahlreiche ungelöste Probleme, die zur Zeit einer allgemeinen Anwendung von Östrogenen beim Mann im Wege stehen:

1. Es gibt beim Mann noch keine kontrollierten Untersuchungen über die Wirksamkeit und das Ausmaß von Nebenwirkungen bei langfristiger Anwendung der in Frage kommenden Östrogene.
2. Östrogene werden als typisch weibliche Hormone betrachtet, die nach allgemeiner Ansicht für den Mann unnatürlich sind und zu einer Feminisierung führen können.
3. Östrogene können die Gonadotropinsekretion supprimieren und infolgedessen die testikuläre Testosteronproduktion reduzieren. Dies könnte die Libido, Potenz und Fertilität beeinträchtigen. Eine Verringerung des Testosteronspiegels könnte aufgrund des reduzierten antagonistischen Effekts eine Feminisierung durch eine Östrogen-therapie erleichtern.
4. Die Behandlung mit wirksamen Östrogenen könnte zahlreiche metabolische Parameter verändern, insbesondere einige hepatische Faktoren einschließlich des Gerinnungssystems.
5. Aufgrund der Erfahrungen mit hoch dosierten Östrogenen ist nicht auszuschließen, daß der therapeutische bzw. präventive Effekt der Östrogene gering ist und ungünstige Wirkungen überwiegen.
6. Die Wirkung einer langfristigen Östrogenbehandlung auf die Prostata ist nicht geklärt, obwohl zumindest Estriol und 17 β -Estradiol über die Hemmung der 5 α -Reduktase eher einen günstigen Effekt haben dürften.
7. Androgene wirken als Antagonisten der Östrogene. Deshalb ist damit zu rechnen, daß hohe Testosteronspiegel zumindest teilweise die günstigen Wirkungen der Östrogene auf das kardiovaskuläre System beeinträchtigen.
8. Der Nachweis günstiger Auswirkungen einer Östrogenbehandlung auf die Psyche, das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit beim Mann erfordert längerfristige, kontrollierte Untersuchungen, um einen Placeboeffekt auszuschließen.

Literatur:

1. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992; 257: 1220–4.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
3. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826–31.
4. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217–21.
5. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.
6. Finkelstein JS, O'Dea LSL, Whitcomb RW, Crowley WF. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. II. Effects of estradiol administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 621–8.
7. Leinonen P. Estrone and estradiol concentrations in the testis and spermatic and peripheral venous blood of elderly men: the influence of estrogen treatment. *J Steroid Biochem* 1980; 13: 737–42.
8. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 955–62.
9. Hargreave TB, Elton RA, Sweeting VM, Basralian K. Estradiol and male fertility. *Fertil Steril* 1988; 49: 871–5.
10. Juneja HS, Karanth S, Dutt A, Parte P, Meherjee P. Diurnal variations and temporal coupling of bioactive and immunoreactive luteinizing hormone, prolactin, testosterone and 17-beta-estradiol in adult men. *Horm Res* 1991; 35: 89–94.
11. Eversmann T, Moito J, von Werder K. Testosteron- und Östradiolspiegel bei der Gynäkostatik des Mannes. *Dtsch Med Wschr* 1984; 109: 1678–82.
12. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002; 5: 98–102.
13. Carreau S, Lambard S, Delalande C, Denis-Galeraud I, Bilinska B, Bourguiba S. Aromatase expression and role of estrogens in male gonad: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 1–6.
14. Batra GS, Hainey L, Freemont AJ, Andrew G, Saunders PTK, Hoyland JA, Braidman IP. Evidence for cell-specific changes with age in expression of oestrogen receptor (ER) a and b in bone fractures from men and women. *J Pathol* 2003; 200: 65–73.
15. Smith EP, Boyd J, Frank GR et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056–61.
16. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689–98.
17. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337: 91–5.
18. Morishima A, Grumbach MM, Bilezikian JP. Estrogen markedly increases bone mass in an estrogen deficient young man with aromatase deficiency. *J Bone Miner Res* 1997; 12: S1.
19. Orwoll ES. Men, bone and estrogen: unresolved issues. *Osteoporos Int* 2003; 14: 93–8.
20. Khosla S, Bilezikian JP. The role of estrogens in men and androgens in women. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 195–218.
21. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279–302.
22. Barrett-Connor E, Mueller JE, von Mühlen DG, Laughlin GA, Schneider DL, Sartorius D. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women. The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 219–23.
23. Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, Carter SSC, Abel PD. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer – forward to the past? *J Urol* 2003; 169: 1735–7.
24. Bagatell CJ, Knopp RH, Rivier JE, Bremner WJ. Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein₂

- cholesterol levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 855–61.
25. Stefanick ML, Williams PT, Krauss RM, Terry RB, Vranizan KM, Wood PD. Relationships of plasma estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin with lipoproteins, apolipoproteins, and high density lipoprotein subfractions in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 723–9.
 26. Herrmann BL, Saller B, Janssen OE, Gocke P, Bockisch A, Sperling H, Mann K, Broecker M. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5476–84.
 27. Henrikson P, Einarsson K, Eriksson A, Kleter U, Angelin B. Estrogen-induced gallstone formation in males. *J Clin Invest* 1989; 84: 811–6.
 28. Rodriguez-Rigau LJ, Tcholakian RK, Smith KD, Steinberger E. In vitro steroid metabolic studies in human testes I: effects of estrogen on progesterone metabolism. *Steroids* 1977; 29: 771–86.
 29. Jones TM, Fang VS, Landau RL, Rosenfield R. Direct inhibition of Leydig cell function by estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1368–73.
 30. Hsueh AJW, Dufau ML, Catt KJ. Direct inhibitory effect of estrogen on Leydig cell function of hypophysectomized rats. *Endocrinol* 1978; 103: 1096–102.
 31. Tan SY, Antonipillai I, Pearson Murphy BE. Inhibition of testosterone metabolism in the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 936–41.
 32. Hess RA, Bunnick D, Lee KH, Bahr J, Taylor JA, Korach KS, Lubhan DB. A role for oestrogens in the male reproductive system. *Nature* 1997; 390: 509–12.
 33. de Ronde W, Pols HAP, van Leeuwen JPTM, de Jong FH. The importance of oestrogens in males. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 529–42.
 34. McEwen BS. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2785–801.
 35. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3681–5.
 36. Wiegatz I, Hertwig B, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation in vitro and ex vivo by several estrogens and oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10 (Suppl 2): 149–52.
 37. Moraghan T, Antonucci DM, Grenert JP, Sieck GC, Johnson C, Miller VM, Fitzpatrick LA. Differential response in cell proliferation to beta estradiol in coronary arterial vascular smooth muscle cells obtained from mature female versus male animals. *Endocrinol* 1996; 137: 5174–7.
 38. Iafrazi MD, Karas RH, Aronovitz M, Kim S, Sullivan TR, Lubahn DB, O'Donnell TF, Korach KS, Mendelsohn ME. Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor α -deficient mice. *Nature Med* 1997; 3: 545–8.
 39. Kolodgie FD, Jacob A, Wilson PS, Carlson GC, Farb A, Verma A, Virmani R. Estradiol attenuates directed migration of vascular smooth muscle cells in vitro. *Am J Pathol* 1996; 148: 969–76.
 40. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR, Robertson J, Riley WA, McBurnie MA, Burke GL. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilation in older women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1955–61.
 41. Silva de Sa MF, Salles Meirelles R. Estriol reduces the reactivity of the human umbilical artery to mechanical stimuli. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27: 188–92.
 42. Jiang C, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Acute effect of 17 β -estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1. *Am J Physiol* 1992; 263: H271–H275.
 43. Clewell WH, Carson BA, Meschia G. Comparison of uterotropic and vascular effects of estradiol-17 β and estriol in the mature organism. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 384–8.
 44. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680–7.
 45. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H, Campbell S. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 839–42.
 46. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM et al. 17 β -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 24–30.
 47. Blumenthal RS, Heldman AW, Brinker JA, Resar JR, Coombs VJ, Gloth ST, Gerstenblith G, Reis SE. Acute effects of conjugated estrogens on coronary blood flow response to acetylcholine in men. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1021–4.
 48. Komesaroff PA, Fullerton M, Esler MD, Dart A, Jennings G, Sudhir K. Low-dose estrogen supplementation improves vascular function in hypogonadal men. *Hypertension* 2001; 38: 1011–6.
 49. Davis SR, Bradbury J, Bell R, Johns JA. Acute administration of conjugated equine oestrogen does not improve exercise-induced myocardial ischaemia in men with coronary artery disease. *Intern Med J* 2003; 33: 221–4.
 50. McCrohon JA, Walters WAW, Robinson JTC et al. Arterial reactivity is enhanced in genetic males taking high dose estrogens. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1432–6.
 51. New G, Timmins KL, Duffy SJ et al. Long-term estrogen therapy improves vascular function in male to female transsexuals. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1437–44.
 52. Polderman KH, Stehouwer CDA, van Kamp GJ, Dekker GA, Verheugt FWA, Gooren LJG. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Int Med* 1993; 118: 429–32.
 53. Coronary Drug Project Research Group. The coronary drug project. Findings leading to discontinuation of the 2.5 mg/day estrogen group. *J Am Med Ass* 1973; 226: 652–7.
 54. Mikkola AKK, Ruutu ML, Aro JLV, Rannikko SAS, Salo JO. Parenteral polyoestradiol phosphate vs orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Efficacy and cardiovascular complications: a 2-year follow-up report of a national, prospective prostatic cancer study. *Br J Urol* 1998; 82: 63–8.
 55. Henriksson P, Linde B, Edhag O. Deleterious effects of low-dose oestrogen therapy on coronary status in patients with prostatic cancer. *Eur Heart J* 1987; 8: 779–84.
 56. Washburn SA, Honoré EK, Cline JM et al. Effects of 17 α -dihydroequilenin sulfate on atherosclerotic male and female rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 341–51.
 57. Subbiah MTR, Kessel B, Agrawal M, Rajan R, Abplanalp W, Rymaszewski Z. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1095–7.
 58. Römer W, Oettel M, Droscher P, Schwarz S. Novel „scavenging“ and their radical scavenging effects, iron-chelating, and total antioxidative activities: Delta8,9-dehydro derivatives of 17 α -estradiol and 17 β -estradiol. *Steroids* 1997; 62: 304–10.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)