

## Therapeutisches

### Potential von Estrogenen

Oettel M, Hübler D

Winkelmann BR

*Blickpunkt der Mann 2003; 1 (3)*

13-19

**Homepage:**

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

# Therapeutisches Potential von Estrogenen<sup>\*)</sup>

M. Oettel, D. Hübler, B. R. Winkelmann

Dieser Überblick soll den aktuellen Stand des Wissens zur Physiologie, Endokrinpharmakologie und zur Klinik der Estrogene beim Mann in gebotener Kürze vermitteln. Abgesehen von den spezifischen Estrogeneffekten in den Reproduktionsorganen bei Frau und Mann gibt es im Prinzip keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Hormonwirkung in den einzelnen Geweben und Organen. Von diesem Standpunkt aus ist die Bezeichnung „weibliche Geschlechtshormone“ falsch (wie auch vice versa „männliche Geschlechtshormone“). Es wird über den Altersgang der Estrogensekretion einschließlich der Präsentation eigener epidemiologischer Befunde sowie über ausgewählte Aspekte der klinischen Symptomatik eines Estrogendefizits berichtet und dabei auf die entscheidende Rolle der lokalen, gewebeabhängigen Estrogenbiosynthese hingewiesen. Die Estrogenwirkungen am Skelett, im Herz-Kreislauf-System, im ZNS, im männlichen Brustdrüsengewebe und in der Prostata werden kurz umrissen. Abschließend wird auf das therapeutische Potential neuer, gewebespezifischer Estrogenpharmaka hingewiesen.

The survey is intended to give a brief description of the current level of knowledge of physiology, endocrine pharmacology, and clinical experience of estrogens in men. Apart from the specific estrogen effects on the reproductive organs in women and men, there are basically no sex-related differences in the hormone effects on the individual tissues and organs. Seen from this angle, the term “female sex hormones” is incorrect (as is, vice versa, “male sex hormones”). The survey reports on the age-relatedness of estrogen secretion, supported by original epidemiological findings. Furthermore, it reports on selected aspects of the clinical signs and symptoms of estrogen deficit. Attention is drawn in this context to the decisive role of the local, tissue-dependent estrogen biosynthesis. Also outlined are the effects of estrogens on the skeleton, cardiovascular system, CNS, male breast tissue, and prostate. Finally, the survey refers to the therapeutic potential of new, tissue-specific estrogen pharmaceuticals.  
**Blickpunkt DER MANN 2003; 1 (3): 13–9.**

Über kein Gebiet der Hormonsubstitution wird so viel spekuliert und dabei so wenig Sicheres gewußt wie über die Sinnfälligkeit verschiedener pharmakologischer Ansätze für eine Estrogensubstitution bei Männern. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Überblick über den aktuellen Stand des Wissens zu geben, wobei auf einer sehr ausführlichen Diskussion des Gegenstandes aus dem Jahre 1999 aufgebaut wird (einschließlich der Estrogen-therapie des Prostata-Ca und des Mann-zu-Frau-Transsexualismus) und an dieser Stelle nur neuere Arbeiten kurz abgehandelt werden können [1].

Unser heutiges Wissen kann so zusammengefaßt werden, daß es völlig unangebracht ist, Estrogene als „weibliche Geschlechtshormone“ zu subsumieren. Beim männlichen Säugetier bzw. beim Mann sind Estrogene an der Auslösung, zumindest aber an der Feinabstimmung, vielfältiger metabolischer Prozesse in fast allen Geweben und Organen maßgeblich beteiligt. Estrogenrezeptoren wurden u. a. in Leydig-Zellen, in Sertoli-Zellen, im Ductus deferens, in der Prostata, in den Spermatogonien und Spermatozyten, in der Lunge, in der Leber und im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen. Die beiden Estrogenrezeptorsubtypen können dabei unterschiedlich exprimiert werden. ER $\alpha$  wird hauptsächlich im Hypophysenvorderlappen, im Uterus, in der Vagina, im Hoden, in der Leber und in der Niere nachgewiesen, während ER $\beta$  vornehmlich in der Schilddrüse, im Ovar, in der Prostata, in der Haut, in der Harnblase, in den Lungen, im Gastrointestinaltrakt, im Knorpelgewebe und im Knochen anzutreffen ist [2].

In den letzten Jahren haben die intensive Bearbeitung der nichtgenomischen Signaltransduktion, der Physiologie der beiden Estrogenrezeptorsubtypen mit Splice-Varianten, der Funktionsweise der beiden Komponenten des Aromatasekomplexes mit P450arom als Produkt des CYP19-Gens und mit der NADPH-Cytochrom P450-Reduktase einschließlich verschiedener

gewebespezifischer Promotoren einer *per se* einheitlichen Aromatase, die Konstruktion von Knockout-Mäusen, bei denen entweder der ER $\alpha$  oder der ER $\beta$  bzw. beide Estrogenrezeptorsubtypen geblockt sind, die klinische Identifizierung von Patienten mit ER-Mutationen oder Aromatasedefekt und schließlich die Entdeckung neuer, gewebespezifischer Estrogene (z. B. selektive Estrogenrezeptormodulatoren, SERMs, inklusive sogenannter Scavestrogene oder nichtfeminisierender Estrogene) unsere Kenntnisse über die Estrogeneffekte beim männlichen Geschlecht enorm erweitert [3–8]. Um es vorwegzunehmen: Trotz dieses enormen Wissenszuwachses in den letzten Jahren kann immer noch nichts Verlässliches über das komplette therapeutische Potential von exogen zugeführten Estrogenen bei Männern gesagt werden.

## Altersgang der Estrogensekretion

Die Serum-17 $\beta$ -Estradiol (E $_2$ )-Konzentrationen bewegen sich bei jungen Männern um 22  $\pm$  5 pmol/l und sind damit mit den entsprechenden Konzentrationen bei zyklischen Frauen in der frühen Follikelphase vergleichbar [7]. Bei gesunden Männern stammen nur 5 % des zirkulierenden E $_2$  und 25 % des Estrons (E $_1$ ) aus dem Hoden. Der weitaus größere Teil wird durch Aromatisierung von Testosteron (T), von Androstendion und von Dehydroepiandrosteron (über Androstendion) zu E $_1$  und E $_2$  in der Peripherie gebildet, vor allem im Fettgewebe, im Gehirn, im Endothel und in den arteriellen glatten Muskelzellen, in der Haut, im Mammagewebe, im Skelett, in den Leydig- und den Sertoli-Zellen und in der Leber [7, 9].

Lange Zeit wurde sehr kontrovers diskutiert, ob, ähnlich wie bei T, auch E $_1$  und E $_2$  beim Mann einen Altersgang zeigen, d. h. die Estrogenbiosynthese mit zunehmendem Alter abnimmt. In den letzten Jahren erschienen mehrere Arbeiten, die zeigen konnten, daß dies – zumindest für das freie, ungebundene E $_1$  und E $_2$  – tatsächlich der Fall ist. Dabei besitzt E $_1$  offensichtlich einen deutlicheren Altersgang als E $_2$  [5, 6, 10–13]. Als Beispiele eigener Untersuchungen sollen hier die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie dargestellt

<sup>\*)</sup> Nachdruck aus J Menopause 2002; 9 (2): 37–45.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. vet. habil. Michael Oettel, Jenapharm GmbH, Bereich Forschung und Entwicklung, D-07745 Jena, Otto-Schott-Straße 15

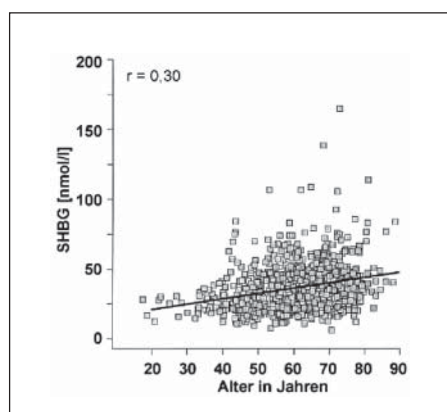
werden, die wir an über 1000 Männern verschiedener Altersgruppen erhielten. Die Probanden der LURIC-Studie (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study), einem Kooperationsprojekt des Herzzentrums Ludwigshafen mit den Universitätskliniken Freiburg und Ulm, wurden mit dem Verdacht einer koronaren Herzkrankheit vorgestellt, und für verschiedene Fragestellungen wurden Serumproben genommen [14]. Abbildung 1 zeigt den bekannten altersabhängigen Anstieg von SHBG. Aus Abbildung 2 ist der Altersgang des Gesamttestosterons und des freien, ungebundenen Testosterons zu entnehmen. Infolge des SHBG-Anstiegs ist natürlich der Abfall des freien Testosterons im Vergleich zum Gesamttestosteron viel deutlicher. Aus Abbildung 3 ist zu ersehen, daß in dieser vorliegenden Studie und bei dem gewählten Probandenkollektiv für das Gesamt-E<sub>2</sub> überraschend kein Altersgang nachzuweisen war. Auch für das Gesamt-E<sub>1</sub> trifft das zu, während nach Berechnung des freien Estron-Index vor dem Hintergrund des SHBG-Anstiegs natürlich ein schwacher, aber signifikanter altersabhängiger Abfall bestand (Abbildung 4).

## Überlegungen zur Diagnostik und klinischen Symptomatik des Estrogenmangels

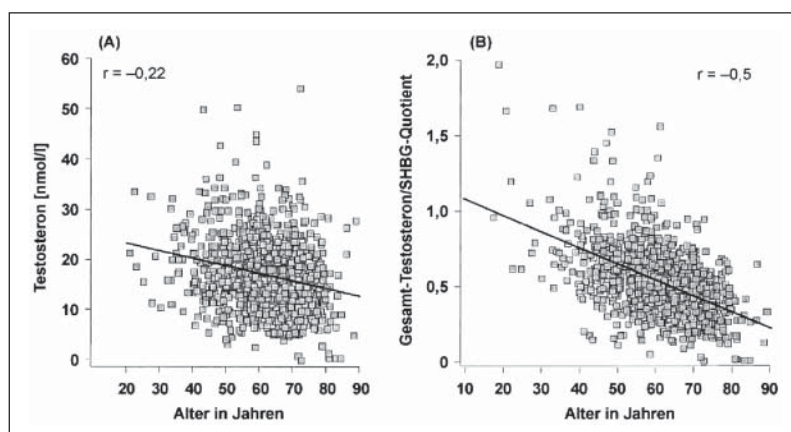
Aus dem bisher Dargestellten wird deutlich, daß es im Durchschnitt bei Männern keinesfalls zu einem alters-

abhängigen, drastischen Rückgang der Estrogenbiosynthese kommt, der zum allgemeinen therapeutischen Handeln (Hormonsubstitution) zwingt. Allerdings fanden Van den Beld und Lamberts [5] in einer Querschnittsstudie mit 403 älteren Männern, daß sich Probanden mit den höchsten E<sub>2</sub>-Konzentrationen signifikant besser fühlten (Verwendung des Fragebogens nach Herschbach und Huber).

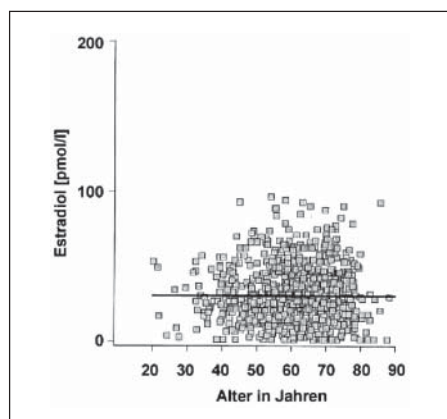
Eine etwas differenzierende Betrachtung der Sexualsteroidserumkonzentrationen ist aus der Abbildung 5 zu entnehmen. Setzt man eine E<sub>2</sub>-Serumkonzentration von 20 pmol/l und eine T-Konzentration von 14 nmol/l als Grenzwerte an, dann waren in der bereits erwähnten LURIC-Studie 49% der Männer unauffällig, 21% zeigten normale bzw. erhöhte E<sub>2</sub>-Konzentrationen bei niedrigen T-Spiegeln, 14% waren hypogonadal im „klassischen“ Sinne (d. h. sowohl erniedrigte T- als auch E<sub>2</sub>-Konzentrationen), und 17% der Probanden wiesen interessanterweise normale T-Spiegel mit erniedrigten E<sub>2</sub>-Serumkonzentrationen auf. Legt man hinsichtlich der E<sub>2</sub>-Grenzwerte noch „härtere“ Maßstäbe an (< 10 pmol/l), dann sind es immerhin noch 3,3% der Patienten, die bei ausreichenden T-Spiegeln ungenügende E<sub>2</sub>-Serumkonzentrationen aufweisen. Derouet et al. [6] legten 10 pg/ml ( $\cong$  37 pmol/l) als E<sub>2</sub>-Grenzwert fest und fanden, daß 20 von 1261 Männern (1,6%) isoliert niedrige E<sub>2</sub>-Werte aufwiesen. Dies wirft die Frage nach der Existenz eines partiellen Aromatase-



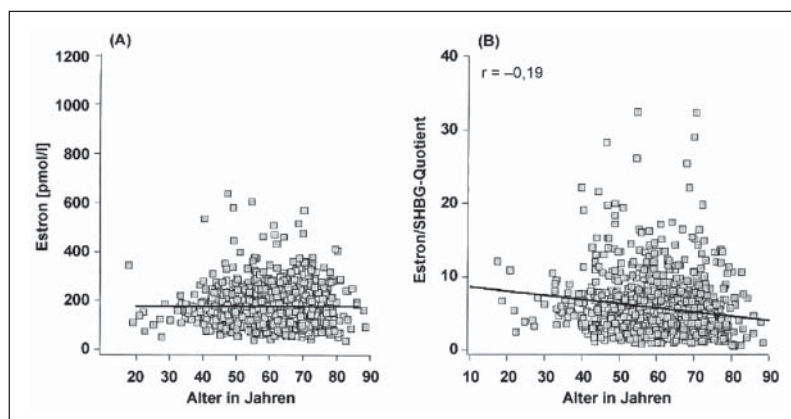
**Abbildung 1:** SHBG-Serumkonzentration bei 1015 Männern unterschiedlichen Alters. Beachte den signifikanten, altersabhängigen SHBG-Anstieg (Jenapharm/LURIC-Studie)



**Abbildung 2:** Serum-Gesamttestosteronkonzentration (A) und Freier Androgen-Index (B) bei 1014 Männern unterschiedlichen Alters. Beachte den stärkeren altersabhängigen Abfall des freien, ungebundenen Testosteronanteils (Jenapharm/LURIC-Studie)



**Abbildung 3:** Serum-17 $\beta$ -Estradiolkonzentrationen bei 1015 Männern unterschiedlichen Alters. Es besteht kein Altersgang (Jenapharm/LURIC-Studie)



**Abbildung 4:** Serum-Estronkonzentrationen (A) und Freier Estron-Index (B) bei 1014 Männern unterschiedlichen Alters. Beachte den altersabhängigen, signifikanten Abfall des freien, ungebundenen Estronanteils (Jenapharm/LURIC-Studie)

defekts und seiner klinischen Relevanz auf, zumal ein Altersgang bei dieser speziellen Patientengruppe in unserer LURIC-Studie nicht feststellbar war.

Damit sind wir aber auch bei einem Hauptproblem der Hormonsubstitution, sowohl bei Frauen als auch bei Männern: Punktuell bestimmte Steroidserumkonzentrationen zeigen häufig unbefriedigende Zusammenhänge mit der Ausprägung oder mit dem Schweregrad klinischer Symptome eines Hormonmangels. Im Prinzip ist nicht die Pharmakokinetik im Blut, sondern die jeweilige lokale Estrogenkonzentration im Gewebe von klinischer Bedeutung. Zunehmend verstehen wir besser, daß Estrogene nicht nur als Hormone, sondern auch als parakrine und intrakrine Faktoren wirken. Betrachtet man die Situation nun bei Männern, so imponiert die Feststellung, daß die Konzentration von Testosteron in der gleichen Größenordnung liegt wie der  $K_m$ -Wert der Aromatase (20–30 nmol/l), d. h., eine Metabolisierung von T zu  $E_2$  kann lokal im Gewebe sehr effizient erfolgen; sie hängt nur in geringem Maß von der Konzentration des Präkursors Testosteron, hauptsächlich jedoch von der Konzentration der Aromatase ab. Selbst bei dem altersabhängigen Abfall der T-Produktion bei Männern sollte eigentlich noch genügend  $E_2$  lokal verfügbar sein, um eine Transaktivierung der beiden Estrogenrezeptorsubtypen  $\alpha$  und  $\beta$  ( $K_D \sim 1$  nmol/l) zu ermöglichen [15].

In dieser Hinsicht scheinen daher Männer gegenüber postmenopausalen Frauen im Vorteil zu sein. Bei ihnen liegen die T-Serumkonzentrationen mit 10–30 nmol/l gegenüber 0,5 nmol/l um eine Größenordnung höher, während Androstendion bei beiden Geschlechtern mit etwa 2,5 nmol/l in gleicher Konzentration im Serum meßbar ist. Von diesem Blickpunkt aus gesehen fällt es also schwer, einen lokalen Estrogenmangel bei Männern mit breiter gesundheitspolitischer Relevanz zu vermuten. Sind diese Gegebenheiten auch der Grund für die geringere Inzidenz von Osteoporose und Alzheimer-Krankheit bei Männern im Vergleich zu Frauen?

Allerdings muß bedacht werden, daß bei der Induktion der Aromatase geschlechtstypische Unterschiede [16] und noch viel mehr gewebespezifische Besonderheiten zu berücksichtigen sind. Großes Interesse beanspruchen gegenwärtig daher gewebeabhängige Promotoren des CYP 19-Gens, die – in unterschiedlichen Geweben vorkommend und in Abhängigkeit vom jeweiligen Liganden – die Aromataseexpression

und damit die lokale Estrogenproduktion in den verschiedenen Geweben und Organen höchst unterschiedlich beeinflussen bzw. steuern können [3].

Berücksichtigt man diese molekularbiologischen Besonderheiten der Aromataseexpression, dann verbleibt als sinnvoller diagnostischer Ansatz für den Nachweis eines Estrogenmangels (und damit die sichere Zuordnung eines klinischen Bildes) nur die Bestimmung der lokalen Hormonkonzentrationen im jeweiligen Gewebe. Lohnendes Ziel komplementärer Forschungsarbeiten ist es, dafür patientenfreundliche diagnostische Möglichkeiten zu erarbeiten.

## Erwünschte Wirkungen einer Estrogensubstitution

### Skelett

Estrogeneffekte am männlichen Skelett sind experimentell und klinisch vergleichsweise gut untersucht [17, 18]. Wir wissen, daß T *per se* osteoanabol wirksam ist. Wesentlich sind aber auch die systemische und die lokale (im Knochen) Aromatisierung von T zu  $E_2$ . Bei älteren Männern ergibt sich eine viel bessere Korrelation von Knochenmasse und Estrogenserumkonzentrationen als zwischen Knochenmasse und Androgenserumkonzentrationen.  $E_2$  allein ist bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen in der Lage, die Knochenmineraldichte (BMD) aufrechtzuerhalten. Osteoblasten können Estrogene per Aromatisierung aus  $C_{19}$ -Präkursoren (Androgene) synthetisieren, wobei es sich höchstwahrscheinlich um die biologisch aktive, ungebundene Form handelt, also relativ geringe Konzentrationen durchaus ausreichend sind [19]. ER $\alpha$  wie auch ER $\beta$  werden sowohl in Osteoblasten als auch in Chondrozyten *in vivo* exprimiert [18, 20]. Die lokale Estrogenproduktion scheint dabei vital für die Aufrechterhaltung der Knochenmineralisierung und zum Schutze vor osteoporotischen Zuständen auch bei Männern zu sein, zumal beim männlichen Geschlecht die physiologischen (systemischen) Serumestrogenkonzentrationen oftmals unterhalb der Konzentrationen liegen, die bei Frauen die Knochenmineraldichte aufrechterhalten.

Diese These wird gut gestützt durch die Klinik bei Männern mit Defekten im CYP19- (Aromatase-) Gen [21, 22] bzw. mit funktionslosem, mutiertem ER [23]. Diese Patienten zeigten einen fehlenden Epiphysenschluß, Osteopenie und verzögerte Knochenalterung. Bis auf eine Ausnahme [24] belegen alle jüngeren epidemiologischen Studien eine signifikante positive Korrelation zwischen Serumestrogenkonzentrationen und BMD [25–29].

Bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen kann nach Kastration im Erwachsenenalter mit Estrogenen die Knochenmineraldichte aufrechterhalten werden [30–32]. Bei osteopenischen Männern ist bisher nur eine Therapiestudie mit 1 mg mikronisiertem Estradiol über eine kurze Periode von 9 Wochen publiziert worden. Hier blieb der therapeutische Effekt allerdings unklar [33], während die gleiche Autorengruppe nach Gabe eines Aromatasehemmers an ältere Männer einen signifikanten Anstieg der Marker für die Knochenresorption und einen signifikanten Abfall von Markern der Knochenformation sah [34].

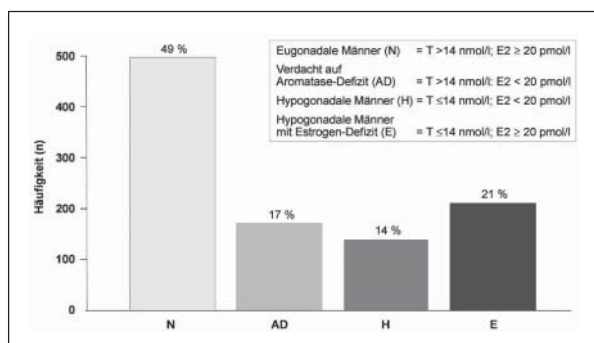


Abbildung 5: Gruppierung von 1015 Männern unterschiedlichen Alters nach den Serum-Testosteron- sowie Serum-Estradiol-Konzentrationen (Jenapharm/LURIC-Studie)

### Herz-Kreislauf-System

Die Diskussion über Estrogeneffekte von exogen zugeführten Estrogenen beim Mann begann mit der Publikation von Jeremiah Stamler et al. im Jahre 1963 [35]. 275 Männer im Alter unter 50 Jahren wurden zwischen 1952 und 1959 nach einem Herzinfarkt täglich mit 1,25 mg bzw. 2,5 mg oder mit der extrem hohen Dosierung von 10 mg konjugierten Estrogenen behandelt und die Überlebensrate bestimmt. Das Studiendesign war doppelblind, d. h. randomisiert und placebo-kontrolliert angelegt. In den beiden Gruppen mit den beiden (für damalige Verhältnisse) niedrigen Estrogendosierungen war die Überlebensrate signifikant erhöht und die Fünfjahresmortalität um deutliche 50 % reduziert. Bei der extrem hohen Dosierung von 10 mg/Tag traten aber vor allem in den ersten drei Behandlungsmonaten unerwartete Todesfälle auf, die meistens auf Re-Infarkte zurückzuführen waren. Merkwürdigerweise wurden aus dieser Arbeit nur die verschlechterten Überlebenschancen unter der aus heutiger Sicht völlig unakzeptablen hohen Dosierung von 10 mg konjugierten Estrogenen/Tag perzeptiert und daher das Kapitel der Estrogeneffekte auf das Herz-Kreislauf-System bei Männern für Jahrzehnte sehr kritisch gesehen.

Wir können annehmen, daß die Mechanismen für die Estrogenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System bei Frauen und Männern gleich sind und daher die endogene systemische und die lokale Estrogenbiosynthese auch bei Männern sehr wichtig für die Gefäßgesundheit ist [36]. Estrogene zeigen an der Gefäßwand sowohl schnelle, d. h. nichtgenomische, als auch langsame genomische, d. h. rezeptorvermittelte Effekte. Zu den Kurzzeiteffekten gehören antioxidative Mechanismen, die Beeinflussung des endothelabhängigen Stickoxids (eNO) und damit verknüpft einen cGMP-Anstieg mit anschließender Gefäßrelaxation sowie eine Ca-Kanalblockade.

Die Langzeiteffekte beziehen sich auf die Expression von bekannten Gefäßproteinen entweder über ER $\alpha$  oder über ER $\beta$  bzw. über beide Rezeptorsubtypen [37]. Gegenwärtig wird an der Identifizierung von weiteren, bisher unbekanntem, estrogenabhängigen Genen in der Gefäßwand sehr intensiv gearbeitet. Wie bei Frauen scheinen auch bei Männern die Estrogene einen arteriosklerosevorbeugenden Effekt über eine günstige Beeinflussung des Lipidprofils zu besitzen [38–40]. Bei männlichen Jugendlichen war E<sub>2</sub> negativ mit dem Gesamtcholesterin, mit den Triglyzeriden, LDL-C, Apo-B und dem LDL-C/HDL-C-Quotienten korreliert [41]. Andererseits bewirkte hochdosiertes orales Estrogen (100  $\mu$ g Ethinylestradiol/Tag) und simul-

tan 100 mg des Antiandrogens Cyproteronacetat/Tag einen Anstieg des Plasma-C-reaktiven Proteins und einen Abfall des gewebetypischen Plasminogenaktivators (tPA) und von PAI-1 bei 30 Mann-zu-Frau-Transsexuellen (Erhöhung der hepatischen Clearance). Dieser typische, ungünstige hepatische Estrogeneffekt blieb folgerichtig bei transdermaler E<sub>2</sub>-Applikation, d. h. bei Vermeidung hepatischer Estrogeneffekte, aus [42, 43].

Die endothelabhängige Gefäßkontraktilität wird auch beim Mann durch Estrogene günstig beeinflusst. So kommt es unter Testosteronbehandlung (600 mg T als subkutanes Implantat) und zusätzlicher Implantation von 20 mg E<sub>2</sub> zur Erhöhung der endothelabhängigen, reaktiven Hyperämie nach 4,5minütigem Verschluss der Brachialarterie. Die endothelunabhängige Gefäßerweiterung nach sublingualem Nitroglycerin blieb dagegen unbeeinflusst [44–46]. Weiters wird die durch Acetylcholin induzierte Gefäßdilatation durch Estrogengabe bei Männern signifikant verbessert [47, 48].

Tamoxifen kann der Gruppe der selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) zugerechnet werden und bewirkte bei 31 Männern mit einer koronaren Herzkrankheit (40 mg/d über 56 Tage) eine signifikante Verbesserung der endothelabhängigen Dilatation der A. brachialis. Außerdem kam es zu signifikanten Abfällen von Gesamtcholesterin, der Triglyzeride, von Lipoprotein(a) und des Fibrinogens. Die T- und E<sub>2</sub>-Spiegel blieben unter der Behandlung unverändert [49]. Raloxifen ist ebenfalls ein SERM und hemmte bei männlichen Ratten die Neointima-Verdickung nach arterieller Ballonreizung [50]. Bei hypercholesterinämischen Männern führte dagegen die tägliche Applikation von 60 mg Raloxifen über einen Monat in einer placebokontrollierten Crossover-Studie zu einem signifikanten Anstieg von Serum-T (467 vs. 575 ng/dl) und zu einem Abfall von E<sub>2</sub>. Deshalb ist es nicht verwunderlich, daß Raloxifen in dieser Studie keinerlei Effekte auf die Gefäßmotilität zeigte. Gesamtcholesterin und Apolipoprotein fielen allerdings signifikant ab [51].

### Zentrales Nervensystem

Eine kaum zu überschauende, ständig wachsende Zahl an Publikationen beschäftigt sich mit den Estrogeneffekten im ZNS. Sexualhormone beeinflussen eine Vielzahl von Funktionen im Säugergehirn. Dies bezieht sich auf die Regulierung neuroendokriner und neuroimmuner Systeme, auf die Modulation des Verhaltens und reicht bis zur Differenzierung und Plastizität neuronaler Populationen und Regelkreise [52, 53]. 17 $\beta$ -Estradiol wurde zunächst als weibliches Ge-

**Tabelle 1:** Vermutete und bestätigte Benefits einer Estrogensubstitution im ZNS (Status Juni 2001)

Indikation	Pharmakologische Befunde/Hypothesen	Klinischer Beweis
Alzheimer	$\beta$ -Amyloid-Sekretion $\downarrow$ und reduzierte $\beta$ -Amyloid-Toxizität <i>in vitro</i>	● Kein sicherer Beweis für therapeutische Effekte ● Prävention in Diskussion
Multiple Sklerose	Positive Estrogeneffekte <i>in vivo</i> (EAE-Modelle)	?
Apoplexia cerebri	Schutzeffekte von Estrogenen in verschiedenen <i>In-vivo</i> -Modellen (Okklusionsmodelle)	● Kein Beweis für Schutzeffekte in klinischen Studien
Kognition	Positive <i>In-vivo</i> -Effekte in Water Maze-Modellen (Ratte)	?
Stimmungslage/Depression	Positive Estrogeneffekte auf das serotoninerge System	+++ (Gute Datenlage)

schlechtshormon beschrieben und kann heute als ein wirkungsvolles neuroaktives und neuromodulatorisches Molekül definiert werden [54]. Bekanntlich können Aggressivität, Lern- und Sexualverhalten und die Gonadotropinsekretion maßgeblich durch diese Sexualhormone beeinflusst werden. Das Feedback aus den Hoden auf die Gonadotropinsekretion hängt z. B. maßgeblich von der Aromatisierung von Testosteron zu  $E_2$  ab. *In vitro* wie auch *in vivo* gibt es exzellente Hinweise, daß Estrogene neuroprotektiv (z. B. nach arteriellem Gefäßverschluß oder nach oxidativem Streß) wirksam sind.

Deutliche therapeutische Effekte werden auch *in vitro* und im Tierexperiment bei reduzierten kognitiven Leistungen, in bestimmten Alzheimer-Modellen, bei Angst- und Schmerzzuständen, sogar in Modellen für eine Multiple Sklerose gesehen. Man trifft die „klassischen“  $ER\alpha$ - und  $ER\beta$ -vermittelten Wirkungsmechanismen, die durch Antiestrogene aufgehoben werden können [55], neben antioxidativen Effekten an Membranen, Beeinflussung von Ionenkanälen und den bekannten Second Messenger-Kaskaden. Zielgewebe sind die Neuronen, die Gliazellen und das zentralnervöse Gefäßsystem [19, 53, 56–66].

Andererseits muß festgestellt werden, daß es gegenwärtig wohl kein anderes medizinisches Interessengebiet gibt, bei dem sich eine so große Diskrepanz zwischen reichhaltiger experimenteller Vorlauforschung und wenig gesicherten klinischen Ergebnissen auftut, wie es der Problemkreis der Sexualhormonwirkungen auf das ZNS darstellt. Aus Tabelle 1 wird das Dilemma sichtbar. Klinisch gesichert sind nur die positiven Estrogeneffekte auf Stimmungslage bzw. bestimmte depressive Zustände [67, 68]. Nach Miles et al. [69] verbessert die Estrogen-therapie bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen das verbale Lernen. Demgegenüber fanden Barrett-Connor et al. [70], daß ältere Männer mit niedrigen  $E_2$ - und hohen T-Serumspiegeln besser in verschiedenen Tests zur Bestimmung kognitiver Leistungen abschnitten.

Als klinisch gut gesichert kann allerdings gelten, daß mit Estrogenbehandlung (z. B. transdermale Estrogen-Pflaster) Hitzewallungen unter einer GnRH-Therapie (Prostatakarzinom) gut kontrolliert werden können [71]. Gegenwärtig konzentrieren sich Forschungs- und Entwicklungsarbeiten auf neue, dissoziierte Estrogene mit deutlicher ZNS-Wirkung und reduzierten Effekten in der Peripherie, z. B. SERMs der sogenannten dritten Generation, Scavestrogene bzw. nichtfeminisierende Estrogene [68, 72–74].

## Unerwünschte Estrogenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen einer unsachgemäßen Estrogengabe können bei Männern Hemmung der LH- und FSH-Sekretion, Prolaktinämie, Gynäkomastie, weiblicher Typ der Fettgewebeverteilung, bestimmte hepatische Effekte einschließlich Gallensteinbildung sein.

### Brustgewebe

Ein gutes Beispiel für die physiologische und klinische Bedeutung der ausgeglichenen Androgen-Estrogen-Balance ist in bestimmtem Umfang die männliche Gynäkomastie [1]. Das Wachstum des Brustdrüsengewebes wird in einigen Fällen (aber nicht in der Mehrzahl der klinisch auffälligen Fälle) entweder durch eine zu hohe Estrogenexposition bei normalen Androgenwerten oder durch zu niedrige Androgenspiegel (bei normalen Estrogenkonzentrationen) beobachtet und mit Sicherheit durch simultane Gabe eines Antiandrogens verstärkt [75]. In diesen Fällen ist das normale Androgen-Estrogen-Verhältnis innerhalb des Brustdrüsengewebes gestört [8].

20 mg  $E_2$  als subkutanes Implantat scheinen nach Sader et al. [46] die Grenzdosierung zu sein, ab der bei Männern Brustwarzenvergrößerung bzw. Gynäkomastie auftritt. Die richtige Estrogendosierung kann beim Mann auch mit der Bestimmung der Grenzdosierung für eine Reduzierung der (im Alter erhöhten) LH-Serumkonzentrationen ermittelt werden.

### Prostata

Royuela et al. [76] fanden, daß in der unveränderten humanen Prostata im Stroma in 16 % der Fälle  $ER\alpha$  und niemals  $ER\beta$  nachzuweisen war. Im Epithel gab es umgekehrte Verhältnisse. Hier dominierte  $ER\beta$  (13 %). Bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) waren in etwa gleiche Proportionen anzutreffen, d. h., im Stroma dominierte ebenfalls  $ER\alpha$  (15 %) und im Epithel  $ER\beta$  (30 %). Beim Prostatakarzinom (PCa) verschwand bei insgesamt signifikant höherem Expressionsniveau der beiden Rezeptorproteine im Epithel die Asymmetrie in der Verteilung der Estrogenrezeptorsubtypen völlig. Nach Latil et al. [77] ist die Expression von  $ER\beta$  im karzinomatösen Prostatagewebe signifikant reduziert.

Nach Estrogenlangzeitbehandlung verkleinert sich das Prostatavolumen, wobei die zentralen Prostatabezirke deutlicher ansprechen [78, 79]. Eine westliche Ernährung mit einem hohen Fettkonsum kann das Risiko für die Ausbildung einer BPH erhöhen, da Männer mit östlicher Ernährungsweise (hoher Anteil an Flavonoiden und Lignanen bzw. Phytoestrogenen) ein signifikant niedrigeres Risiko für BPH (auch für PCa) aufweisen. Dabei ist beachtenswert, daß bestimmte Phytoestrogene eine höhere Bindungsaffinität für  $ER\beta$  als für  $ER\alpha$  besitzen [80–83].

Bisher galt auf der Grundlage früherer epidemiologischer Studien, daß hohe T- und niedrige  $E_2$ -Serumkonzentrationen

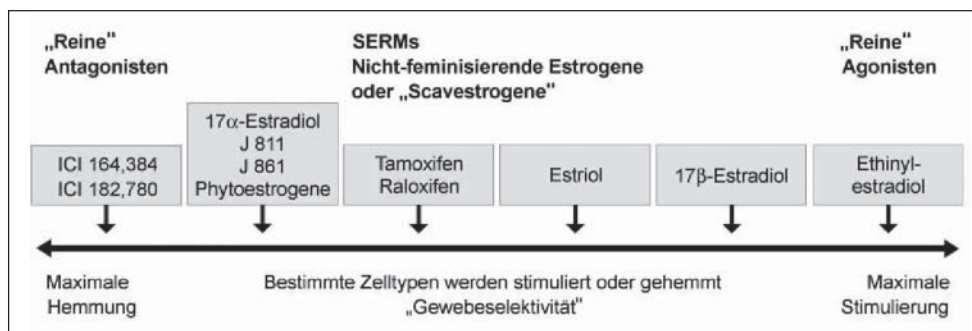


Abbildung 6: Spektrum der verschiedenen pharmakologischen Estrogenklassen

trationen Risikofaktoren für das Auftreten eines PCa sein können [84]. Neuerdings wird festgestellt, daß das PCa sowohl mit niedrigen T als auch reduzierten E<sub>2</sub>-Werten assoziiert ist [85]. Stehen wir vor einem Paradigmenwechsel?

## Schlußfolgerungen

Die Arbeiten zur Physiologie und zur Klinik der Estrogene beim Mann wurden in der letzten Zeit deutlich intensiviert. Bisher erbrachten sie allerdings wesentlich mehr neue Fragen als verlässliche Antworten. So ist auch der vorliegende Überblick für den praktisch tätigen Arzt leider noch unbefriedigend, und es muß auf das Ergebnis zukünftiger, gut geplanter experimenteller und klinischer Studien verwiesen werden.

Von der Endokrinpharmakologie werden wichtige Impulse für die Entwicklung und klinische Erprobung völlig neuer, dissoziierter Estrogentypen, wie nicht-feminisierende Estrogene (Scavestrogene), selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs), spezifische Agonisten und Antagonisten der beiden Estrogenrezeptorsubtypen und wirkungsverstärkte Phytoestrogenanaloga erwartet. Das pharmakologische Idealprofil könnte die bekannten Estrogenbenefits am Knochen, im Herz-Kreislauf-System und im ZNS aufweisen, während unerwünschte Estrogeneffekte auf das Mammagewebe, auf die Fettverteilung und auf die Prostata ausbleiben.

Gegenwärtig wird das Armamentarium an verschiedenen therapeutisch nutzbaren Estrogenklassen durch die pharmazeutische Industrie deutlich erweitert (Abbildung 6). Unter Berücksichtigung der entscheidenden Rolle der lokalen Estrogenbiosynthese und unter Nutzung der Gewebespezifität bestimmter Promotoren der Aromatase könnte darüber hinaus ein sehr innovativer Ansatz die Entwicklung selektiver, gewebespezifischer Aromatase-Modulatoren (SAMs) sein [19].

Schließlich ist auch unter Berücksichtigung des zusätzlichen Estrogenbenefits einleuchtend, daß bei einer Androgensubstitution hypogonadaler Männer immer aromatisierbare Androgene, d.h. in Estrogene metabolisierbare Verbindungen, eingesetzt werden sollten.

## Literatur:

- Oettel M. Estrogens and antiestrogens in the male. In: Oettel M, Schillinger E (eds). Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 135/II, Estrogens and Antiestrogens. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999; 505–71.
- Pelletier G. Localization of androgen and estrogen receptors in rat and primate tissues. *Histol Histopathol* 2000; 15: 1261–70.
- Faustini-Fustini M, Rochira V, Carani C. Oestrogen deficiency in men: where are we today? *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 111–29.
- Banks WA, Morley JE. Endocrine and metabolic changes in human aging. *Age* 2000; 23: 103–15.
- Van den Beld AW, Lamberts SWJ. The male climacterium: Clinical signs and symptoms of a changing endocrine environment. *The Prostate* 2000; 10 (Suppl): 2–8.
- Derouet H, Eckert R, Stamm B, Georg T, Ullrich V, Isenberg E, Wehberg C, Riepen T, Ziegler M. Pathogenetische und klinische Gesichtspunkte niedriger Östradiolspiegel beim Mann. *Der Urologe [A]* 2000; 3: 228–34.
- Gooren L. Significance of oestrogens in male (patho)physiology. In: Gooren L, Lim PHC (eds). *The Aging Male*. Meditech Publishers, Singapore, 2001.
- Sharpe RM. A hormonal identity crisis. *Organon's Magazine on Women and Health* 2001; No 2: 10–4.
- MacDonald PC, Madden JC, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK.

- Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 905–16.
- Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 750–4.
- Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroids levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2266–74.
- Jankowska EWA, Medras M, Rogucka EA. Body mass index, waist/hip ratio and androgen-estrogen activity in younger versus older Polish men. *The Aging Male* 2000; 3: 177–84.
- Leifke E, Gorenai V, Wichers C, von zur Mühlen A, von Büren E, Brabant G. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men; cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 689–95.
- Winkelmann BR, März W, Boehm BO, Zetz R, Hager J, Hellstern P, Senges J, on behalf of the LURIC study group. Rationale and design of the LURIC study – a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001; 2 (Suppl 1): S1–S73.
- Simpson E, Rubin G, Clyne C, Robertson K, O'Donnell L, Jones M, Davis S. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *TEM* 2000; 11: 184–8.
- McTernan PG, Anwar A, Eggo MC, Barnett AH, Stewart PM, Kumar S. Gender differences in the regulation of P450 aromatase expression and activity in human adipose tissue. *Int J Obesity* 2000; 24: 875–81.
- Grumbach MM. Estrogen, bone, growth, and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Ped Endocrinol Metab* 2000; 13: 1439–55.
- Byers RJ, Hoyland JA, Braidman IP. Osteoporosis in men: a cellular endocrine perspective of an increasingly common clinical problem. *J Endocrinol* 2001; 168: 353–62.
- Simpson ER, Davis SR. Another role highlighted for estrogens in the male: Sexual behavior. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 14038–40.
- Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Ohkubo I, Hukuda S. Expression of genes for estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 560–6.
- Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fischer 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.
- 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.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *New Engl J Med* 1994; 331: 1056–61.
- Scopacasa F, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Chatterton BE, Need AG. The relation between bone density, free androgen index, and estradiol in men 60 to 70 years old. *Bone* 2000; 27: 145–9.
- Kaps P, Girg F. Die beherrschende Rolle des Östradiols (!) in der hypogonadalen Genese der Osteoporose – auch des Mannes! *Osteologie* 1998; 7 (Suppl 1): 91–2.
- Gillberg P, Johansson AG, Ljunghall S. Decreased estradiol levels and free androgen index and elevated sex hormone-binding globulin levels in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 209–13.
- Barrett-Connor E, Mueller JE, von Mühlen DG, Laughlin GA, Schneider DL, Sartoris DJ. 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.
- Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF, Felson DT. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 951–63.
- Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnerio P, Marchand F, Duboef F, Delmas PD. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: The MINOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 192–9.
- Van Kesteren P, Lips P, Gooren LJG, Asscheman H, Megens J. Long term follow-up of bone mineral density in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 347–54.
- Reutrakul S, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Krittiyawong S, Chanprasertyothin S, Bunnag P, Rajatanavin R. The effects of oestrogen exposure on bone mass in male to female transsexuals. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 811–4.
- Hierl T, Börcsök I, Ziegler R, Kasperk C. Osteoanabole Östrogen-therapie bei einem transsexuellen Mann. *Dtsch med Wschr* 1999; 124: 519–22.

33. Taxel P, Kennedy D, Fall P, Willard A, Shoukri K, Clive J, Raisz LG. The effect of short-term treatment with micronized estradiol on bone turnover in older men with low bone mass. *Endocr Res* 2000; 26: 381–98.
34. Taxel P, Kennedy DG, Fall PM, Willard AK, Clive JM, Raisz LG. The effect of aromatase inhibition on sex steroids, gonadotropins and markers of bone turnover in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2869–74.
35. Stamler J, Pick R, Katz LN, Pick A, Kaplan BM, Berkson DM, Century D. Effectiveness of estrogens for therapy of myocardial infarction in middle-aged men. *JAMA* 1963; 183: 632–8.
36. Sudhir K, Komesaroff PA. Cardiovascular actions of estrogens in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3411–5.
37. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogens on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801–11.
38. Bagatell CJ, Knopp RH, Rivier JE, Bremner WJ. Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein 2 cholesterol levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 855–61.
39. Price JF, Lee AJ, Fowkes FG. Steroid sex hormones and peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. *Steroids* 1997; 62: 789–94.
40. Giri S, Thompson PD, Taxel P, Contois JH, Otvos J, Allen R, Ens G, Wu AH, Waters DD. Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men [published erratum in *Atherosclerosis* 1998; 138: 403]. *Atherosclerosis* 1998; 137: 359–66.
41. Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, Apperson-Hansen C, Lucky AW, DiPaola LM. Estradiol and testosterone effects on lipids in black and white boys aged 10 to 15 years. *Metabolism* 2000; 49: 1124–9.
42. Giltay EJ, Gooren LJG, Emeis JJ, Kooistra T, Stehouwer CDA. Oral ethinyl estradiol, but not transdermal 17 $\beta$ -estradiol, increases plasma C-reactive protein levels in men. *Thromb Haemost* 2000; 84: 359–60.
43. Giltay EJ, Gooren LJG, Emeis JJ, Kooistra T, Stehouwer CDA. Oral, but not transdermal, administration of estrogens lowers tissue-type plasminogen activator levels in humans without affecting endothelial synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1396–403.
44. New G, Timmins KL, Duffy SJ, Tran BT, O'Brien RC, Harper RW, Meredith IT. Long-term estrogen therapy improves vascular function in male to female transsexuals. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1437–44.
45. New G, Duffy SJ, Harper RW, Meredith IT. Long-term oestrogen therapy is associated with improved endothelium-dependent vasodilatation in the forearm resistance circulation of biological males. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 25–33.
46. Sader MA, McCredie RJ, Griffiths KA, Wishart SM, Handelsman DJ, Celermajor DS. Oestradiol improves arterial endothelial function in healthy men receiving testosterone. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 175–81.
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. New G, Duffy SJ, Harper RW, Meredith IT. Estrogen improves acetylcholine-induced but not metabolic vasodilatation in biological males. *Am J Physiol* 1999; 277 (Heart Circ Physiol 46): H2341–7.
49. Clarke SC, Schofield PM, Grace AA, Metcalfe JC, Kirschenlohr HL. Tamoxifen effects on endothelial function and cardiovascular risk factors in men with advanced atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1497–502.
50. Kauffman RF, Bean JS, Fahey KJ, Cullinan GJ, Cox DA, Bensch WR. Raloxifene and estrogen inhibit neointimal thickening after balloon injury in the carotid artery of male and ovariectomized female rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 459–65.
51. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, Schenke WH, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA, Cannon RO. Hormonal, lipoprotein, and vascular effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene in hypercholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1491–4.
52. Küppers E, Ivanova T, Karolczak M, Beyer C. Estrogen: a multi-functional messenger to nigrostriatal dopaminergic neurons. *J Neurocytol* 2000; 29: 375–85.
53. Silva I, Mor G, Naftolin F. Estrogen and the aging brain. *Maturitas* 2001; 38: 95–101.
54. Behl C, Manthey D. Neuroprotective activities of estrogen: an update. *J Neurocytol* 2000; 29: 351–9.
55. Gao X, Dluzen DE. Tamoxifen abolishes estrogen's neuroprotective effect upon methamphetamine neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system. *Neuroscience* 2001; 103: 385–94.
56. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20: 279–307.
57. Moore FL, Evans SJ. Steroid hormones use nongenomic mechanisms to control brain functions and behaviors: A review of evidence. *Brain Behav Evol* 1999; 54: 41–50.
58. Mor G, Nilsen J, Horvath T, Bechmann I, Brown S, Garcia-Segura LM, Naftolin F. Estrogen and microglia: A regulatory system that affects the brain. *J Neurobiol* 1999; 40: 484–96.
59. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Biologically active estrogen receptor- $\beta$ : Evidence from in vivo autoradiographic studies with estrogen receptor  $\alpha$ -knockout mice. *Endocrinology* 1999; 140: 2613–20.
60. Thakur MK. Estrogen and brain aging. *J Anti-Aging Med* 1999; 2: 127–32.
61. Woolley CS. Effects of estrogen in the CNS. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 349–54.
62. Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, Boepple PA, Crowley WF Jr. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3027–35.
63. Sano M. Understanding the role of estrogen on cognition and dementia. *J Neural Transm* 2000; 59 (Suppl): 223–9.
64. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a "sex hormone": Novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21: 95–101.
65. Wise PM. Estradiol: A protective factor in the adult brain. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2000; 13: 1425–9.
66. Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW, Böttner M. Minireview: Neuroprotective effects of estrogen – New insights into mechanism of action. *Endocrinology* 2001; 142: 969–73.
67. Epperson GN, Wisner KL, Yamamoto B. Gonadal steroids in the treatment of mood disorders. *Psychosomat Med* 1999; 61: 676–97.
68. Oettel M, Elger W, Gräser T, Lähteenmäki P, Patchev V. What is past is prologue: Estrogen/progestin replacement tomorrow. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15 (Suppl 4): 68–90.
69. Miles C, Green R, Sanders G, Hines M. Estrogen and memory in a transsexual population. *Horm Behav* 1998; 34: 199–208.
70. 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.
71. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Rukstalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flushes in men with prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 97–101.
72. Römer W, Oettel M, Droscher P, Schwarz S. Novel "scavestrogens" and their radical scavenging effects, iron-chelating, and total antioxidative activities: D8,9-dehydro derivatives of 17 $\alpha$ -estradiol and 17 $\beta$ -estradiol. *Steroids* 1997; 62: 304–10.
73. Cyr M, Calon F, Morissette M, Grandbois M, Callier S, DiPaola T. Drugs with estrogen-like potency and brain activity: Potential therapeutic application for the CNS. *Curr Pharmaceut Design* 2000; 6: 1287–312.
74. Green PS, Yang SH, Nilsson KR, Kumar AS, Covey DF, Simpkins JW. The nonfeminizing enantiomer of 17 $\beta$ -estradiol exerts protective effects in neuronal cultures and a rat model of cerebral ischemia. *Endocrinology* 2001; 142: 400–6.
75. Kanhai RCJ, Hage JJ, van Dienst PJ, Bloemena E, Mulder JW. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 74–80.
76. Royuela M, de Miguel MP, Bethencourt FR, Sánchez-Chapado M, Fraile B, Arenas MI, Paniagua R. Estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in the normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J Endocrinol* 2001; 168: 447–54.
77. Latil A, Bièche I, Vidaud D, Lidereau R, Berthon P, Cussenot O, Vidaud M. Evaluation of androgen, estrogen (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ), and progesterone receptor expression in human prostate cancer by real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assays. *Canc Res* 2001; 61: 1919–26.
78. Jin B, Turner L, Walters WAW, Handelsman DJ. Androgen or estrogen effects on human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4290–5.
79. Van Kesteren P, Meinhardt W, Van der Valk P, Geldof A, Megens J, Gooren L. Effects of estrogens only on the prostates of aging men. *J Urol* 1996; 156: 1349–53.
80. Morton MS, Chan PSF, Cheng C, Blacklock N, Matos-Ferreira A, Abrauckes-Monteiro L. Lignans and isoflavonoids in plasma fluid in men: Samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. *Prostate* 1997; 32: 122–8.
81. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000; 85: 60–7.
82. Sciarra F, Toscano V. Role of estrogens in human benign prostatic hyperplasia. *Arch Androl* 2000; 44: 213–20.
83. Prinsloo SE, Van Aswegen CH. The role of receptors in prostate cancer. *Adv Clin Chem* 2001; 35: 101–60.
84. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1118–26.
85. Schatzl G, Madersbacher S, Thurnid T, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A, Marberger M. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001; 47: 52–8.



# 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](#)