

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KUHL H

*Östrogene für den Mann?*

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 1999;  
6 (8), 433-437*

*Journal für Menopause 1999; 6 (2) (Ausgabe für Schweiz), 9-17*

*Journal für Menopause 1999; 6 (2) (Ausgabe für Deutschland)  
13-21*

*Journal für Menopause 1999; 6 (2) (Ausgabe für Österreich)  
15-23*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# ÖSTROGENE FÜR DEN MANN?

## *Estrogens for the Man?*

### **Summary**

*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 and play an important*

*role in the regulation of gonadotropin release. 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 $\alpha$ ) 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.*

**Key words:** *estrogens, aging men, prevention of cardiovascular disease*

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 und spielen bei der Regulation der Gonadotropinsekretion eine wichtige Rolle. 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 dysfunktionellen Endothels Vasospasmen und damit ischämische Erkrankungen. Für die Prävention des Mannes kommen jedoch nur schwache Östrogene (z. B. Estriol, Estradiol-17 $\alpha$ ) 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.

---

## ZUSAMMENFASSUNG

---

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

---

## EINLEITUNG

---

In den westlichen Industrieländern übersteigt die Lebenserwar-

tion 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.

Da es jedoch wenig Zweifel an dem günstigen Effekt der Östrogene auf das kardiovaskuläre System gibt, ist in den letzten Jahren zunehmend die Möglichkeit diskutiert worden, Östrogene zur primären und sekundären

Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch beim alternenden Mann einzusetzen. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob nicht auch bei einem Mann mit einem reduzierten Estradiolspiegel eine Östrogen substitution sinnvoll sein könnte, vorausgesetzt, daß ein „normaler“ Estradiolspiegel eine physiologische Bedeutung hat. Allerdings wäre die Behandlung des Mannes mit 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 untergeordneter physiologischer Bedeutung ist, da die starke antagonistische Wirkung der hohen Testosteronspiegel normalerweise die Entwicklung östrogenen 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. Beispielsweise 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) [2–5]. Im Gegensatz zu den allmählich abnehmenden Serumkonzentrationen des Testosterons und DHEA beobachtet man jedoch beim alternden Mann keinen Abfall des Estradiols [4]. Bei der Bestimmung des Estradiolspiegels des Mannes ist darauf zu achten, daß es zirkadiane Schwankungen gibt mit einem Maximum am Nachmittag zwischen 15.00 und 18.00 Uhr und einem Minimum in der Nacht zwischen 24.00 und 02.00 Uhr [6]. Subfertile Männer haben häufiger sehr niedrige Estradiolkonzentrationen als fertile, obwohl die Werte in den meisten Fällen im Normalbereich liegen [5]. Bei Männern mit Gynäkomastie sind die Estradiolspiegel um etwa ein Drittel höher und die Testosteronspiegel um ein Drittel niedriger als bei normalen

Tabelle 1: Östrogenproduktion bei der Frau und beim Mann

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



Männern, und die Serumkonzentrationen des LH und FSH sind erhöht (Tabelle 2) [7].

Das zirkulierende Testosteron des Mannes stammt zum größten Teil aus dem Hoden; 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 [3]. Darüber hinaus findet man Aromatase-Aktivitäten beim Mann vor allem im Fettgewebe sowie im Muskel, in der Leber, im Knochen, im Gehirn, im Herzen usw. – ein Hinweis auf die in vielen Geweben stattfindende lokale Umwandlung von Testosteron und Androstendion in Estradiol bzw. Estron. Dies erlaubt die Aufrechterhaltung bestimmter lokaler Östrogen-/Androgen-Konzentrationen 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 hormonalen 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.

Tabelle 2: Serumkonzentrationen verschiedener Sexualhormone bei Gynäkomastie (nach Eversmann et al. 1984 [7])

	E <sub>2</sub> pg/ml	T ng/ml	T/E <sub>2</sub>	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
<b>Ätiologie der Gynäkomastie:</b>						
In der Pubertät	34	4,8	15,8	7,9	2,2	162
Bei prim. Hypogonadismus	35	3,6	10,1	22,9	14,9	153
Bei sekund. 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

Beispielsweise stimulieren Östrogene auch beim männlichen Geschlecht das rasche Längenwachstum in der Pubertät und sind essentiell für die Knochenreifung und -mineralisierung des Mannes. 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  $\alpha$ -Östrogenrezeptors sowie bei Männern mit inaktivem Aromatasesystem aufgrund von Mutationen [8–10]. Bei letzteren konnte durch eine Östrogen-therapie ein Verschluß der Epiphysenfugen und eine Zunahme der Knochenmasse erreicht werden [10, 11]. Offensichtlich hemmen Östrogene auch beim Mann die Aktivität der Osteoklasten.

Mit Hilfe klinischer Experimente konnte nachgewiesen werden, daß Estradiol auch beim Fettstoffwechsel des Mannes von Bedeutung ist. Die Suppression des Estradiolspiegels verursachte nämlich eine signifikante Reduk-

tion des HDL-Cholesterins, des HDL<sub>2</sub>-Cholesterins und des Apolipoproteins A-1, während die Triglyzeride und das LDL-Cholesterin unverändert blieben [12]. Beim Mann besteht eine inverse Korrelation zwischen dem Estradiolspiegel und den Serumkonzentrationen des LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B [13].

Estradiol ist auch beim Mann an der Feedback-Kontrolle der Gonadotropinsekretion 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) [2]. Darüber hinaus können Östrogene direkt die Steroidsynthese in den Leydigzellen inhibieren [14–16]. Estradiol und Estriol

Tabelle 3: Wirkung einer 4tägigen Infusion von 90 µg Estradiol täglich auf verschiedene hormonale Serumparameter beim Mann (nach Finkelstein et al. 1991 [2])

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

hemmen die 5α-Reduktase in der Prostata und vermindern dadurch die Transformation des Testosterons in das stärker wirksame Dihydrotestosteron [17].

Es ist bekannt, daß bei postmenopausalen Frauen der Östrogenmangel erhebliche Auswirkungen auf die Psyche, das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit hat. Eine Substitution mit Östrogenen hat in den meisten Fällen eine günstige Wirkung auf diese Symptomatik. Es ist nicht auszuschließen, daß ähnliche Wirkungen des Estradiols – in Ergänzung der Wirkung der Androgene auf das ZNS – auch beim Mann von Bedeutung sind. 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 plazebokontrollierte Doppelblindstudien geführt werden könnte.

Möglicherweise haben die Östrogene auch beim Mann einen Einfluß auf das kardiovaskuläre

System. 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 epidemiologischer Untersuchungen mit postmenopausalen Frauen deuten auf einen günstigen 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 HDL<sub>3</sub>-Synthese und einer Hemmung des HDL<sub>2</sub>-Abbaus beruht. Bei diesen Wirkungen handelt es sich um östrogene Effekte auf die Leber, die mit der hormonalen

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

Zu den nichthormonalen 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 sogenannten Fettstreifen – das erste Stadium der Atherosklerose. Die Hemmung der Oxidation der LDL und Remnants durch die Östrogene macht es möglich, daß die Lipoproteine 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 C<sub>3</sub>, wozu auch schwache Östrogene und verschiedene hormonal inerte Östrogenkonjugate zählen, die Oxidation der LDL hemmen (Tabelle 4) [18].

Tabelle 4: Hemmung der LDL-Oxidation *in vitro* durch verschiedene Östrogene (nach Wiegratz et al. 1996 [18])

Östrogen (10 µM)	Δlag time (min)
Estradiol-17β	98 ± 13
Estriol	65 ± 13
Ethinylestradiol	77 ± 26
Diethylstilbestrol	119 ± 35
Clomiphen	69 ± 16
Estradiol-17β-Glucuronid	59 ± 15
Estriol-16α-Glucuronid	38 ± 11
Estriol-3-Sulfat	7 ± 2

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. Athrome, die das Lumen der Arterien verengen. Auch dieses Stadium der Atherosklerose-entwicklung wird durch Östrogene aufgehalten, denn sie hemmen sehr effektiv die Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen [19, 20]. Dieser Effekt ist vermutlich abhängig von der Bindung an die Östrogenrezeptoren, wobei möglicherweise nicht die α-Östrogenrezeptoren, sondern die vor kurzem nachgewiesenen β-Östrogenrezeptoren beteiligt sind [21].

Östrogene verhindern nicht nur die Entwicklung der Atherosklerose, sondern können sogar dazu beitragen, daß bereits bestehende Plaques wieder eliminiert werden [22, 23]. Es konnte sogar gezeigt werden, daß bei Patientinnen mit Herzinfarkt die Restenosierung nach einer Atherektomie durch eine Östrogen-substitution verringert wird, während nach einer Angioplastie kein solch günstiger Effekt beobachtet werden kann [24].

Besonders wichtig für die sekundäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist der vasodilatatorische Effekt der Östrogene. Da sich ein Herzinfarkt vor allem in Bereichen von Läsionen bzw. dysfunktionellem Endothel der Arterienwand entwickelt, wobei Vasospasmen eine wesentliche Rolle spielen, kann die relaxierende Wirkung der Östrogene auf die Arterienwand protektiv wirken.

Die Vasodilatation kommt sowohl durch einen endothelabhängigen als auch durch einen endothelunabhängigen Einfluß der Östrogene zustande. Die Stimulation der Freisetzung von relaxierenden Faktoren wie Stickoxid und Prostazyklin sowie die Hemmung der Ausschüttung des konstriktorischen Faktors Endothelin-1 aus dem Endothel sind zumindest teilweise als hormonale Effekte zu betrachten. Östrogene steigern nämlich die Sensitivität des Endothels gegenüber Azetylcholin und Serotonin, VIP und anderen (bei intaktem Endothel) vasodilatatorisch wirkenden Faktoren und verringern die Wirkung des vasokonstriktorisch wirksamen Noradrenalins. Dagegen ist die direkte relaxierende Wirkung der Östrogene auf die glatten Muskelzellen, die über eine Blockade des Kalziumeinstroms ausgelöst wird, als nichthormonaler Effekt zu verstehen, der mit der Struktur der Steroide zusammenhängt.

Sowohl Estradiol als auch das schwache Östrogen Estriol hemmen den Kalziuminflux in die glatten Muskelzellen und damit deren Konstriktion [25, 26]. Im Tierexperiment übertraf der vasodilatatorische Effekt von Estriol sogar den des Estradiols geringfügig [27]. Bei postmenopausalen Frauen wurde gezeigt, daß Östrogene vasodilatatorisch wirken, die Durchblutung verstärken und die von Azetylcholin ausgelöste Kontraktion atherosklerotischer Arterien verhindern [28–30]. Letzteres erklärt den protektiven Effekt der Östrogene vor allem bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittener Atherosklerose [31], da auf diese

Weise Vasospasmen im Bereich von Endothelläsionen verhindert werden, die häufig bei der Entstehung einer arteriellen Thrombose eine Rolle spielen.

---

### ÖSTROGENE UND DAS KARDIOVASKULÄRE SYSTEM DES MANNES

---

Es gibt 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 Estradiol-17β die azetylcholininduzierte Konstriktion atherosklerotischer Koronararterien verhindert, konnte ein ähnlicher kurzfristiger Effekt beim Mann nicht beobachtet werden [30]. Dagegen verhinderte die intravenöse Gabe von 0,625 mg konjugierter Östrogene den vasokonstriktischen Effekt des Azetylcholins bei Männern mit stabiler Angina [32]. Es könnte durchaus sein, daß durch eine langfristige Behandlung – selbst mit schwachen Östrogenen – auch beim Mann ein vasodilatatorischer Effekt erreicht wird. Bei transsexuellen Männern wurde durch eine langfristige, hoch dosierte Östrogenbehandlung die vaskuläre Funktion verbessert und eine endothelabhängige und -unabhängige Vasodilatation wie bei Frauen bewirkt [33, 34]. Es ist nicht geklärt, ob und inwieweit dieser günstige Östrogeneffekt auf die Arterien über östrogenrezeptorabhängige Mechanismen im Endothel oder in den

glatten Muskelzellen zustande kommt. Zumindest würde eine langfristige Therapie mit hohen Dosen von potenten Östrogenen zu einer starken Suppression der Testosteronspiegel führen [33, 34]. Normale Testosteronspiegel des Mannes antagonisieren die östrogeninduzierte Freisetzung vasodilatatorischer Faktoren aus dem Endothel und fördern die Ausschüttung vasokonstriktischer Substanzen. Beispielsweise sind die Serumspiegel des Endothelin-1 beim Mann signifikant höher als bei der Frau [35]. 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.

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 Dosis des damals verwendeten Östrogens für Patienten mit koronaren Herzkrankungen ungeeignet waren [36]. 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.

Deshalb 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 Häm-

stase nicht ungünstig verändern und in Gegenwart normaler Testosteronspiegel keine nennenswerten Hormonwirkungen hervorrufen.

Zur Zeit kämen für eine kardiovaskuläre Protektion des Mannes Estriol, Estradiol-17α und Dihydroequilenin-17α in Betracht. Estriol und Estradiol-17α sind schwache Östrogene und beeinflussen nicht die Hämostase. Der vasodilatatorische Effekt von Estriol ist mit dem des Estradiol-17β vergleichbar [27], während hinsichtlich der Hemmung der LDL-Oxidation Estriol weniger wirksam ist als Estradiol-17β. Bemerkenswert ist, daß auch Estriolkonjugate mit einer freien Hydroxygruppe am C<sub>3</sub>, die in hohen Konzentrationen zirkulieren, die LDL-Oxidation hemmen [18].

Die Behandlung von ovariectomierten Rhesusaffen, bei denen durch entsprechende Ernährung eine Atherosklerose induziert wurde, mit Dihydroequilenin-17α reduzierte die azetylcholininduzierte Vasokonstriktion der Koronararterien [37]. Bei In-vitro-Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, daß equine Östrogene eine ausgeprägte antioxidative Wirkung haben [38]. Möglicherweise ergeben sich durch die Entwicklung neuer 8,9-Dehydro-Derivate von Estradiol-17β und Estradiol-17α mit starken antioxidativen Eigenschaften neue Möglichkeiten zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen beim Mann (Abbildung 1) [39]. Allerdings ist fraglich, ob Estradiol-17α und seine Derivate ähnliche Einflüsse auf die Arterienwand haben wie Estradiol-



17 $\beta$ , da sie vermutlich keine genomischen Wirkungen ausüben.

Es gibt jedoch zahlreiche unge löste Probleme, die zur Zeit einer allgemeinen, langfristigen 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 auf-

grund des reduzierten antagonistischen Effekts eine Feminisierung durch eine Östrogentherapie erleichtern.

4. Die Behandlung mit wirksamen Östrogenen könnte zahlreiche metabolische Parameter verändern, insbesondere einige hepatische Faktoren einschließlich des Gerinnungssystems.

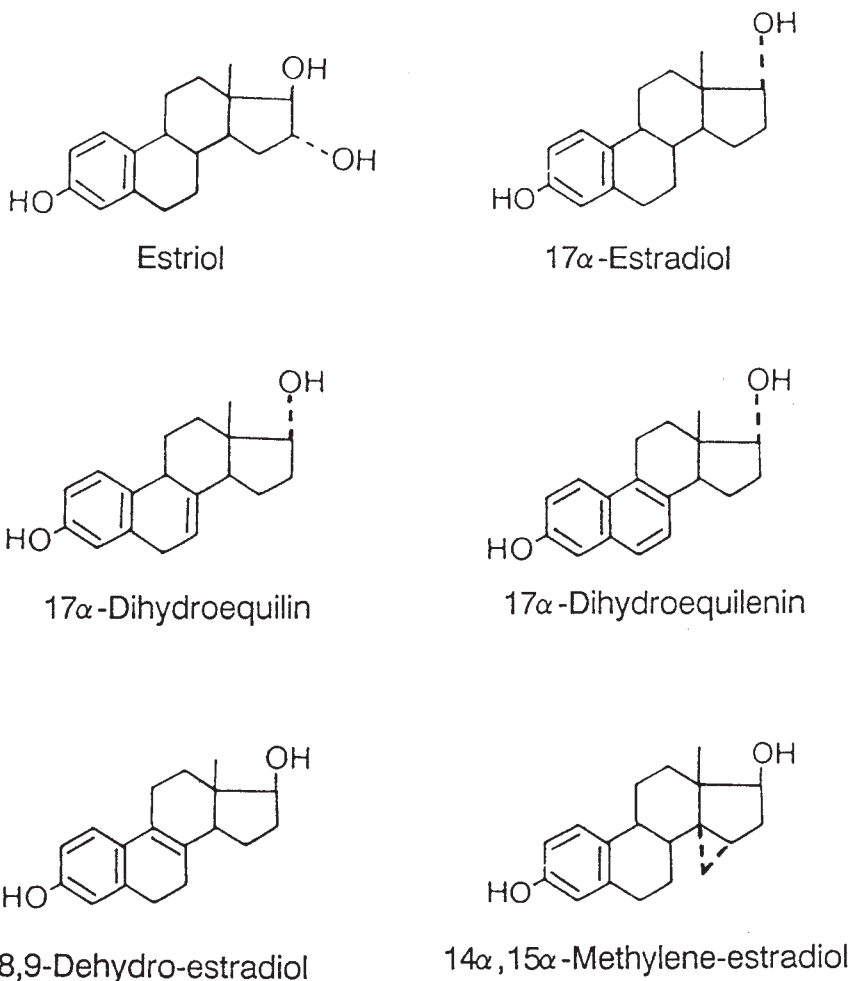
5. Aufgrund der Erfahrungen mit hohen Dosen konjugierter Östrogene bei der Framingham-Studie ist nicht auszuschließen, daß der therapeutische bzw. präventive Effekt der Östrogene gering ist und ungünstige Wirkungen möglich sind.

6. Die Wirkung einer langfristigen Östrogenbehandlung auf die Prostata ist nicht geklärt, obwohl zumindest Estriol und Estradiol-17 $\beta$  über die Hemmung der 5 $\alpha$ -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.

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



#### Literatur

1. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992; 257: 1220-4.
2. 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.
3. 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.
  4. 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.
  5. Hargreave TB, Elton RA, Sweeting VM, Basralian K. Estradiol and male fertility. *Fertil Steril* 1988; 49: 871–5.
  6. Juneja HS, Karanth S, Dutt A, Parte P, Meherjee P. Diurnal variations and temporal coupling of bioactive and immunoactive luteinizing hormone, prolactin, testosterone and 17-beta-estradiol in adult men. *Horm Res* 1991; 35: 89–94.
  7. Eversmann T, Moito J, von Werder K. Testosteron- und Östradiolspiegel bei der Gynäkomastie des Mannes. *Dtsch Med Wschr* 1984; 109: 1678–82.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. Bagatell CJ, Knopp RH, Rivier JE, Bremner WJ. Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein<sub>2</sub> cholesterol levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 855–61.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Jones TM, Fang VS, Landau RL, Rosenfield R. Direct inhibition of Leydig cell function by estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1368–73.
  16. Hsueh AJW, Dufau ML, Catt KJ. Direct inhibitory effect of estrogen on Leydig cell function of hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1978; 103: 1096–102.
  17. Tan SY, Antonipillai I, Pearson Murphy BE. Inhibition of testosterone metabolism in the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 936–41.
  18. 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.
  19. Moraghan T, Antoniucci 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. *Endocrinology* 1996; 137: 5174–7.
  20. Iafrati 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  $\alpha$ -deficient mice. *Nature Med* 1997; 3: 545–8.
  21. 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.
  22. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051–7.
  23. Akkad A, Hartshorne T, Bell PRF, Al-Azzawi F. Carotid plaque regression on oestrogen replacement: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 347–8.
  24. O'Brien JE, Peterson ED, Keeler GP et al. Relation between estrogen replacement therapy and restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1111–8.
  25. 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.
  26. Jiang C, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Acute effect of 17 $\beta$ -estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1. *Am J Physiol* 1992; 263: H271–H275.
  27. Clewell WH, Carson BA, Meschia G. Comparison of uterotrophic and vascular effects of estradiol-17 $\beta$  and estriol in the mature organism. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 384–8.
  28. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680–7.
  29. 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.
  30. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM et al. 17 $\beta$ -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 24–30.
  31. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Int Med* 1990; 150: 2557–62.
  32. 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.
  33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Washburn SA, Honoré EK, Cline JM et al. Effects of 17 $\alpha$ -dihydroequilenin sulfate on atherosclerotic male and female rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 341–51.

38. 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.

39. Römer W, Oettel M, Droscher P, Schwarz S. Novel „scavestrogens“ and their radical scavenging effects, iron-chelating, and total antioxidative activities: Delta8,9-dehydro derivatives of 17 $\alpha$ -estradiol and 17 $\beta$ -estradiol. *Steroids* 1997; 62: 304–10.



**Prof. Dr. Herbert Kuhl**

*Geboren 1940 in Aschaffenburg. Von 1961 bis 1967 Studium der Chemie und Biochemie an der Universität Frankfurt. 1972 Promotion im Fachbereich Biochemie und Pharmazie ebendort. 1977 Habilitation im Fachbereich Humanmedizin der Univ. Frankfurt für das Fach*

*Experimentelle Endokrinologie. Prof. Kuhl veröffentlichte bisher zahlreiche Original- und Übersichtsarbeiten und mehrere wissenschaftliche Bücher. Er ist Mitglied vieler in- und ausländischer Gesellschaften und Träger verschiedener wissenschaftlicher Auszeichnungen.*

**Korrespondenzadresse:**

*Prof. Dr. Herbert Kuhl  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
Universitäts-Frauenklinik  
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie  
D-60590 Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7*

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)