

H. Hanke, A. Tosch, Ch. Lenz, G. Finking*, W. Weidemann**

Wirkung von Östrogenen und Androgenen im arteriellen Gefäßsystem - Stellenwert in der Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung

Effect of estrogens and androgens in the arterial vessel wall system and its role in primary and secondary prevention of coronary heart disease

Abteilung Innere Medizin II – Kardiologie, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin* und Abteilung Zoologie und Endokrinologie** der Universität Ulm

Zusammenfassung

In einer Vielzahl von experimentellen Untersuchungen konnte ein protektiver Effekt von Östrogenen im arteriellen Gefäßsystem belegt werden. Indirekte Effekte ergeben sich durch eine positive Wirkung auf das Lipidprofil (LDL- und Lp(a)-Senkung, HDL-Erhöhung), als direkte Effekte konnte eine Hemmung der Cholesterinaufnahme in die Gefäßwand, eine antiproliferative Wirkung auf glatte Muskelzellen sowie akut-hämodynamische (vasodilatative) Eigenschaften gezeigt werden. Kontroverse Daten ergeben sich hinsichtlich der Beeinflussung verschiedener hämostaseologischer Parameter bzw. thrombogener Faktoren im venösen Stromgebiet durch Östrogene. Unklar ist auch der exakte Wirkmechanismus der Östrogenwirkung auf der Ebene der Gefäßwand selbst. Die Charakterisierung verschiedener gefäßwandständiger Östrogenrezeptor-Subtypen lieferte in diesem Zusammenhang teilweise kontroverse Daten und steht augenblicklich noch im Mittelpunkt weiterer Studien. In experimentellen Untersuchungen konnte außerdem nachgewiesen werden, dass abhängig vom Ausmaß einer bestehenden Gefäßwandläsion bzw. -vorschädigung die protektive Wirkung von 17 β -Östradiol beeinflusst werden kann.

Kontrovers werden die Effekte von Androgenen im arteriellen Gefäßsystem diskutiert. Allerdings konnten in den vergangenen Jahren – zumindest im männlichen Geschlecht – eine Reihe von Testosteron-vermittelten gefäßprotektiven Eigenschaften nachgewiesen werden. Neben einer anti-atherosklerotischen Wirkung im Tiermodell konnten auch vasodilatative Effekte tierexperimentell und am Menschen beschrieben werden.

Es erscheint daher sinnvoll, die Mechanismen der Wirkungsvermittlung von Sexualhormonen an der Gefäßwand weiter zu untersuchen, um daraus möglicherweise alternative Therapiestrategien abzuleiten.

Schlüsselworte: Sexualhormone, koronare Herzerkrankung, Androgene, Östrogene

Einleitung

Die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung (KHK) liegt bei prämenopausalen Frauen deutlich unter der von Männern vergleichbaren Alters, wobei bis zum 65. Lebensjahr Männer im Vergleich zu Frauen ein 3,5-fach höheres Risiko aufwei-

Summary

The atheroprotective effects of estrogens are well documented in a number of experimental studies. However, the exact mechanism(s) involved in these processes are still not fully understood. As an indirect action, estrogens have a positive effect on the plasma lipid profile with decrease of LDL cholesterol and Lp(a), and an increase of the HDL cholesterol.

Direct effects on the arterial vessel wall like inhibition of LDL cholesterol accumulation, as well as anti-proliferative properties on vascular smooth muscle cells may be mediated by genomic actions. In addition, non-genomic effects induced by estrogens like direct vasodilatation improve arterial blood flow and may reduce vascular wall shear stress.

The estrogenic effects on hemostaseological parameters are complex, showing some beneficial (i.e. inhibition of platelet aggregation) and also negative (vein thrombosis) influences.

Since two different arterial estrogen receptors are characterized, it is actually believed that – at least in part – genomic effects of estrogens are mediated by an interaction with such arterial estrogen receptors. However, this hypothesis is also discussed controversially in the literature.

More lack is existing about the effects of androgens in the arterial vessel wall system. However, recently a number of studies have also shown some protective effects of testosterone, at least in the male gender. In animal studies, plaque reduction by testosterone was observed, as well as acute vasodilatation in animal and clinical studies. The arterial androgen receptor is up-regulated by testosterone, suggesting a possible involvement in mediating testosterone-related effects. Concerning the complex interaction(s) of sex hormones in the arterial vascular system, further work is required to define the exact underlying mechanisms in order to develop alternative therapeutic strategies in the treatment of atherosclerosis-related diseases.

Key words: Sex hormones, coronary artery disease, androgens, estrogens

sen, an einer KHK zu versterben (10). Nach der Menopause kommt es zu einer Angleichung der Inzidenz aufgrund der Zunahme der KHK bei den Frauen.

Neben einer unterschiedlichen Prävalenz der bekannten Risikofaktoren (40) wird bei Frauen auch die Abnahme der ovariellen Östrogenproduktion als eine wesentliche Ursache

für die Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen in der Postmenopause angesehen.

Bereits in den vierziger Jahren wurde erstmals im Rahmen einer tierexperimentellen Studie ein atheroprotektiver Effekt von Östrogen beschrieben (29). Seither ist eine Vielzahl von klinischen und experimentellen Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt worden, das atheroprotektive Wirkprinzip von Östrogenen näher zu charakterisieren. Allerdings sind bis heute die exakten Wirkmechanismen bzw. die genaue Wirkungsvermittlung von Östrogenen hinsichtlich der protektiven Eigenschaften im kardiovaskulären System noch nicht endgültig aufgeklärt worden.

Kontrovers wird die Wirkung von Androgenen im arteriellen Gefäßsystem diskutiert. Allerdings wurden in den vergangenen Jahren eine Reihe von gefäßprotektiven Effekten von Testosteron beschrieben, wobei allerdings die Bedeutung dieser teilweise widersprüchlichen Befunde für die Atherogenese beim Mann noch unklar ist.

Kardiovaskuläres Wirkungsspektrum von Östrogenen

Lipidmetabolismus

Frauen weisen vor der Menopause ein günstigeres Lipidprofil mit relativ hohen HDL- und zusätzlich niedrigeren LDL-Cholesterinwerten auf, wobei sich diese Konstellation postmenopausal häufig umkehrt.

Erklärt wird dies u.a. über eine Zunahme der LDL-Rezeptoren in der Leber durch Östrogene. Eine postmenopausale enterale Östrogensubstitution bewirkt eine LDL-Cholesterinsenkung um ca. 20 % sowie eine HDL-Cholesterin-Erhöhung in der Größenordnung von 15 %, wobei die transdermale Östrogengabe die Cholesterinspiegel weniger deutlich beeinflusst (6,7).

Initial wurde die atheroprotektive Wirkung von Östrogenen ausschließlich über diesen (indirekten) Lipideffekt erklärt. Allerdings wurde in den vergangenen Jahren eine Reihe von direkten Wirkungen an der Gefäßwand selbst beschrieben, so dass heute lediglich ca. 25 % des protektiven Östrogeneffekts auf die genannten positiven Veränderungen der Plasmalipide zurückgeführt werden.

Effekte von Östrogen auf die Hämostaseologie

Die Einführung der hormonellen Kontrazeption in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts führte, v. a. im Zusammenhang mit dem Rauchen, zu einer signifikanten Zunahme des koronaren Herztodes und zu einem Anstieg des Thromboembolierisikos (9). Letzteres wird auch bei der postmenopausalen Hormonsubstitution beobachtet. Die Wirkungen von Östrogenen auf das Gerinnungssystem, zumal in unterschiedlichen Dosierungen und bei Kombination mit verschiedenen Gestagenen, sind komplex und betreffen prokoagulatorische wie antikoagulatorische Aspekte (31).

Schon während der Schwangerschaft kommt es im Rahmen von hormonellen Veränderungen zu einer vermehrten

Aktivierung des Gerinnungssystems. *Sattar et al.* (39) beobachteten bei 10 Schwangeren eine Korrelation zwischen dem Anstieg der Östrogenspiegel einerseits und dem Anstieg von Faktor-VII, PAI-1, t-PA und D-Dimeren andererseits, wobei möglicherweise auch ein starker Anstieg der Serum-Triglyzeride rheologisch bedeutsame Veränderungen des Gerinnungssystems bewirken kann.

Ein signifikant verminderter Anstieg der Fibrinogenspiegel, verglichen mit der Placebo-Gruppe, wurde im "Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial" sowohl unter Östrogen-Monotherapie als auch unter kombinierter Östrogen/Medroxyprogesteronacetat-Therapie beobachtet (46).

Eine gezielte Auswertung des "WHO-MONICA-Projektes" Augsburg zeigte ebenfalls als Benefiteffekt einer postmenopausalen Östrogensubstitution die signifikante Verminderung von Fibrinogenspiegeln und der Plasmaviskosität. Dieser positive Effekt verlor sich aber bei kombinierter Gestagenbehandlung (15). Unter einer Östrogen-Progesteron-Kombinationsbehandlung wurde in der HERS-Studie eine signifikant erhöhte Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse beobachtet (23).

Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass bei postmenopausaler Hormonsubstitution ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von thromboembolischen kardialen Ereignissen und dem Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation von Bedeutung sein könnte (16), weshalb von verschiedenen Autoren gefordert wird, dass vor der Indikationsstellung zu einer Hormonbehandlung/-substitution das individuelle Thromboembolie-Risiko (= Thrombophilie-screening) so weit als möglich abgeklärt wird. Dies gilt insbesondere bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese.

Direkte Östrogen-Effekte auf der Ebene der arteriellen Gefäßwand

Als ein wesentlicher direkter Östrogeneffekt wurde an verschiedenen Modellen die Hemmung der LDL-Cholesterinaufnahme in die arterielle Gefäßwand nachgewiesen (49). Tierexperimentell konnte außerdem eine Hemmung der Kollagensynthese unter dem Einfluss von 17 β -Östradiol gezeigt werden (14).

Eine direkt antiproliferative Wirkung auf glatte Muskelzellen der Gefäßwand wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen (42,48), wobei hierbei Spezies-abhängig unterschiedliche Befunde erhoben werden konnten (13). Insgesamt kann allerdings davon ausgegangen werden, dass verschiedene - im Arterioskleroseprozess bedeutsame - Mechanismen durch Östrogen beeinflusst werden.

Neben diesen Effekten besitzt 17 β -Östradiol aber auch einen akut-hämodynamische Wirkung am arteriellen Gefäß selbst. *In vivo* und *in vitro* führt eine Östrogenbehandlung in verschiedenen Gefäßbereichen einschließlich der Koronararterien zu einer Vasodilatation (36,51). Möglicherweise spielt hierbei sowohl eine calciumantagonistische Wirkung von Östrogen auf die glatte Muskulatur der Gefäßwand, als auch

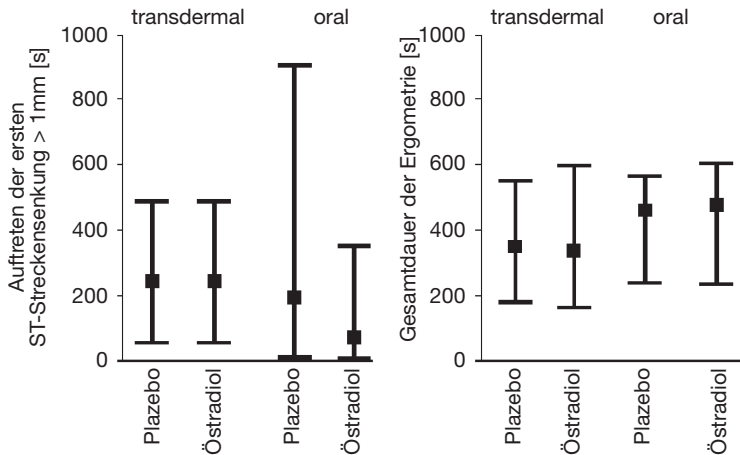


Abbildung 1: Dargestellt sind die Ergebnisse einer klinischen Studie (doppel-blind, randomisiert, Placebo-kontrolliert mit Cross-over-Design) an 43 postmenopausalen Frauen mit gesicherter KHK und positivem Befund in der Belastungsergometrie. Es konnte dabei weder unter oraler, noch unter transdermaler Östrogengabe eine signifikant anti-ischämische Wirkung von 17 β -Östradiol nachgewiesen werden (jeweils Median mit Maximum und Minimum).

eine Endothel-vermittelte Zunahme der Freisetzung von NO eine bedeutsame Rolle.

Interessanterweise konnte die intrakoronare Gabe von Östrogen den vasokonstriktorisches (paradoxen) Effekt von Acetylcholin im arteriosklerotischen Gefäß bei postmenopausalen Frauen abschwächen, während Östrogen beim Mann keinen Effekt hatte (8). Diese Befunde stehen auch in Einklang mit tierexperimentellen Daten, die ebenfalls einen geschlechtsspezifischen Unterschied der gefäßprotektiven Wirkung von Östrogen haben zeigen können (19,32).

In einer klinischen Untersuchung konnte bei 11 postmenopausalen Frauen mit gesicherter KHK durch die einmalige Gabe von 17 β -Östradiol ein anti-ischämischer Effekt mittels Belastungsergometrie dokumentiert werden (37). Allerdings konnte dieser Befund in einer von uns durchgeführten randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 43 Patientinnen mit Cross-over-Design (Abb. 1) nicht bestätigt werden (47).

Über mögliche antioxidative Eigenschaften von Östrogenen finden sich widersprüchliche Angaben in der Literatur, allerdings muss die physiologische Relevanz als fraglich eingestuft werden, da ein antioxidativer Effekt nur mit sehr hohen Östrogendosen erreicht werden konnte.

Berücksichtigt man das aktuelle pathophysiologische Verständnis zur Östrogenwirkung bei der Atherogenese, scheinen unterschiedliche Wirkmechanismen auf verschiedenen Ebenen vorzuliegen (Abb. 2).

Die Rolle gefäßwandständiger Östrogenrezeptoren

Die akut nachweisbaren Effekte von Östrogenen sind wahrscheinlich nur über direkte Angriffspunkte - möglicherwei-

se sogar auf verschiedenen voneinander unabhängigen Ebenen - zu erklären, während z.B. die Hemmung der LDL-Akkumulation oder Reduktion der Kollagensynthese wahrscheinlich auf sogenannte genomische Wirkmechanismen zurückgeführt werden müssen.

Aktuell wird eine Beteiligung gefäßwandständiger Östrogenrezeptoren bei der atheroprotektiven Wirkungsvermittlung von Östrogenen von verschiedenen Autoren diskutiert.

Funktionell aktive Östrogenrezeptoren wurden beim Menschen in glatten Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen nachgewiesen.

Der klassische Östrogenrezeptor- α (ER- α) steuert als nukleärer Transkriptionsfaktor die Genexpression und damit Proteinbiosynthese. Andererseits konnte er auch in der Zellmembran nachgewiesen werden, worüber möglicherweise u.a. die nicht-genomische Aktivierung der endothelialen NO-Synthese reguliert wird (30).

Kürzlich wurde ein weiterer kernständiger Östrogenrezeptor entdeckt und als Östrogenrezeptor- β (ER- β) bezeichnet (26). In der Folge wurde auch hinsichtlich des Östrogenrezeptors ein dualistisches Wirkprinzip als Erklärungsmodell

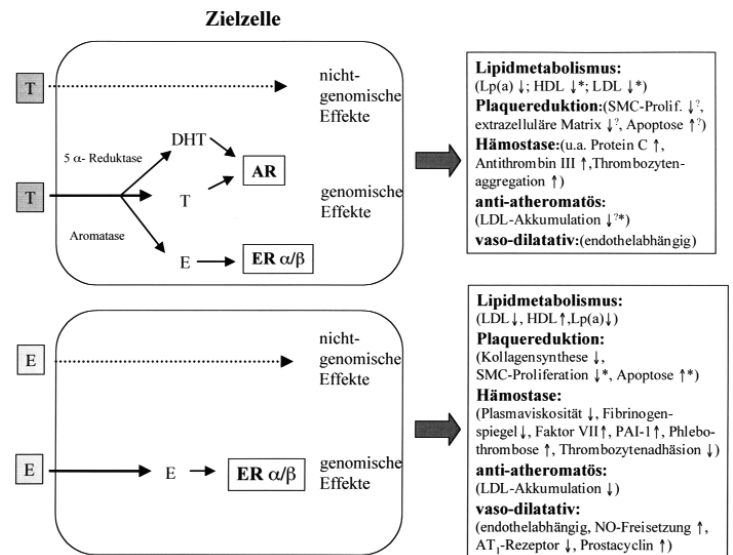


Abbildung 2: Auswahl einiger in der Literatur diskutierten Effekte von Androgenen und Östrogenen im arteriellen Gefäßsystem; T=Testosteron; E=Östrogen; DHT=Dihydrotestosteron; AR=Androgenrezeptor; ER=Östrogenrezeptor; SMC=glatte Muskelzelle; * z.T. widersprüchliche Befunde in der Literatur)

postuliert. Damit könnten sich zum Teil auch die paradoxe Östrogenwirkungen wie z.B. die proliferative Wirkung auf das Endometrium und die Proliferationshemmung in der Gefäßwand erklären lassen.

Inwieweit die genannten Rezeptor-Subtypen in den atheroprotektiven Prozess involviert sind und inwieweit andere Rezeptortypen (Progesteronrezeptor, Androgenrezeptor) ebenfalls eine Rolle spielen, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt völlig unklar, zumal aufgrund aktueller Daten die Bedeutung des ER- β ebenfalls kontrovers beurteilt wird (24).

Wirkung von Progesteron bzw. Gestagenen

Vielfach diskutiert, aber nur relativ spärlich untersucht sind die Wirkungen von Progesteron bzw. der Gestagene allgemein im Zusammenhang mit der Atherogenese.

Interessant ist die Frage der Gestagenwirkung vor allem deshalb, weil eine Östrogen-Monotherapie ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für Endometrium-Metaplasie bedingt, was durch die zusätzliche Gabe von Gestagen wieder ausgeglichen werden kann (34). Daher ist unter langfristigen Gesichtspunkten bei Frauen mit intaktem Uterus zwingend eine kombinierte Östrogen-Gestagensubstitution zu fordern.

Bezüglich der Effekte auf das Plasmalipoprotein-Profil sind im Vergleich zur Östrogenwirkung inverse Effekte von Progesteron mit Erhöhung des LDL-Cholesterins und Senkung des HDL-Cholesterins beschrieben worden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass verschiedene Gestagene neben dieser ungünstigen Wirkung auf den Fettstoffwechsel auch vasokonstriktorische Effekte haben können (25).

In verschiedenen experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Progesteron als natürliches Gestagen die protektive Östrogenwirkung komplett hemmen kann (1,18). Entscheidend ist dabei die kontinuierliche Progesteronpräsenz, während eine sequentielle Progesterongabe unter experimentellen Bedingungen keinen negativen Effekt aufwies. Diese Befunde sind von großer klinischer Bedeutung, da für eine effektive Substitutionstherapie in der Sekundärprävention ein maximal atheroprotektives Wirkprofil der Östrogenkomponente gefordert werden muss.

Welche Gestagene aufgrund ihrer gefäßspezifischen Wirkung in Frage kommen, ist bislang noch offen. Aufgrund der Datenlage in der Literatur und auf der Basis eigener Untersuchungen (17,45) scheinen synthetische Gestagene wie Levonorgestrel, Cyproteronacetat und Norethisteronacetat keine interaktive Wirkung mit Östrogenen aufzuweisen.

Östrogensubstitution: Stellenwert in der Primär- und Sekundärprävention

Die meisten prospektiven Kohortenstudien mit postmenopausalen Frauen fanden eine Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen durch eine Östrogensubstitution um 30 bis 50 %. Im Rahmen der „Nurses' Health Study“, bei der über 48 000 postmenopausale Frauen zwischen 1976 und 1986 im Abstand von 2 Jahren regelmäßig untersucht wurden, konnte unter Östrogensubstitution eine Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen um 44 % dokumentiert werden (22,43). Interessanterweise konnte in dieser Studie aber keine signifikante Senkung des Schlaganfallrisikos gezeigt werden, während andere prospektive Studien eine Senkung des Schlaganfall-Risikos zwischen 39 und 47 % belegen konnten (43).

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass durch die Substitution mit natürlichen Östrogenen, wie dem 17 β -Öst-

radiol, im Gegensatz zu dem in Ovulationshemmern enthaltenden Ethinyl-Östradiol, das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse nicht erhöht wird. Die Erklärung scheint darin zu liegen, dass 17 β -Östradiol offensichtlich keinen Einfluss auf die Blutgerinnung hat, während Ethinyl-Östradiol selbst in niedriger Dosierung die Aktivität der Gerinnungsfaktoren VII und VIII sowie den von-Willebrand-Faktor erheblich steigern kann (28).

Auch wenn - neben den oben genannten experimentellen Befunden - durch epidemiologische und klinische Studien deutliche Hinweise auf einen atheroprotektiven Effekt einer postmenopausalen Östrogensubstitution bestehen, muss jedoch kritisch festgehalten werden, dass es sich bei allen bislang veröffentlichten Studien um nicht randomisierte Untersuchungen handelt, so dass der Einfluss einer möglichen Selektion durch insgesamt gesundheitsbewusstere Frauen, welche daher vermutlich eher zu einer Östrogensubstitution tendieren, nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Diskussion um die Inzidenz des Mammakarzinoms unter Östrogen ist noch nicht endgültig abgeschlossen, wobei allerdings die überwiegende Anzahl der durchgeführten Studien, einschließlich durchgeführter Meta-Analysen, zunächst keinen Zusammenhang zwischen Östrogengabe und Mammakarzinom nachweisen konnten (44). Neuere Daten wiederum weisen auf ein geringfügig erhöhtes Mammakarzinomrisiko unter Östrogen-Langzeitanwendung hin (5), wobei in einer prospektiven Studie über 25 Jahre unter Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Substitution sogar 9 Prozent weniger Fälle an Mammakarzinom auftraten (27).

Eine weitere entscheidende Frage, welche noch nicht abschließend beantwortet werden kann, ist, ob durch eine Östrogensubstitution sowohl bei der Atherogenese, d.h. der de novo-Plaquentstehung, als auch bei vorbestehenden atherosklerotischen Läsionen eine vergleichbare atheroprotektive Wirkung vorhanden ist.

Im Rahmen einer tierexperimentellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass die atheroprotektive Östrogenwirkung vom Schweregrad der Gefäßwandvorschädigung abhängig ist, wobei hierfür der begleitenden Schädigung des Endothels ein besonderer Stellenwert zukommt (20).

Dass diese experimentell erhobenen Befunde sowie die bereits angeführte Interaktion von Progesteron mit Östrogen (1,18) auch von großer klinischer Bedeutung sein können, wird an der erst kürzlich veröffentlichten HERS-Studie deutlich (23). Es konnte in dieser ersten klinischen Studie mit randomisiert-doppel-blindem Design bei postmenopausalen Frauen mit gesicherter KHK unter einer kontinuierlich-kombinierten Östrogen-Progesterongabe über 4 Jahre hinweg im Vergleich zu Placebo kein signifikanter Effekt hinsichtlich einer Reduktion der Koronarmortalität nachgewiesen werden. Im Gegenteil, innerhalb des ersten Jahres war sogar eine Zunahme der kardialen und thromboembolischen Ereignisse beobachtet worden.

Allerdings weist diese Studie erhebliche Mängel auf: 1) Es wurde Progesteron (Medroxyprogesteronacetat) kontinuierlich verabreicht, so dass eine Progesteron-Interaktion mit der Östrogenwirkung aufgrund der experimentellen Datenlage diskutiert werden muss. 2) Equines, konjugiertes Östrogen,

und nicht das natürliche 17β -Östradiol wurde verwendet. 3) Prinzipiell muss in Erwägung gezogen werden, dass bei einer Arteriosklerose im fortgeschrittenem Stadium ein atheroprotektiver Effekt von Östrogen, auch auf das weitere Plaquewachstum, nicht vorhanden ist.

Fazit zum Stellenwert der postmenopausalen Östrogensubstitution

Unter Berücksichtigung der gegewärtigen Datenlage kann eine postmenopausale Hormonersatztherapie aus sekundärpräventiven Aspekten bei bekannter KHK nicht empfohlen werden. Trotz des experimentell gesicherten atheroprotektiven Potentials der Östrogene erscheint auch unter primärpräventiven Gesichtspunkten eine postmenopausale Hormongabe nicht sinnvoll, zumal unter längerfristigen Gesichtspunkten nach ca. 8 Jahren statistisch betrachtet mit einer Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms gerechnet werden muß. Gesicherte Indikationen sind peri-/postmenopausale Beschwerden (z.B. Hitzewallungen, depressive Verstimmung, Urogenital-Atrophie etc.), welche über einen limitierten Zeitraum gut mit einer Hormonersatztherapie behandelt werden können. Ein weiteres gesichertes Indikationsfeld stellt die Prävention der Osteoporose dar, wobei allerdings hierbei auch durch eine konsequente Therapie mit Vitamin-D-Präparaten und Calcium sowie regelmäßiger Bewegung/Sport Östrogen-unabhängige Alternativen zur Verfügung stehen.

Androgene und Arteriosklerose

Die Wirkung von Androgenen auf das Gefäßsystem wird teilweise kontrovers in der Literatur beurteilt.

Einzelne Kasuistiken und sportmedizinische Untersuchungen bei Anabolika-Abusus im Kraftsportbereich mit Nachweis von frühzeitiger, ausgeprägter Koronarsklerose deuten dabei auf mögliche negative Effekte hin.

Allerdings muss in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass die hierfür verwendeten Anabolika (z.B. Testosteronester, Stanozol, Nandrolon etc.) in einer ca. 100-fach höheren Dosis im Vergleich zur Substitution bei Hypogonadismus verabreicht werden, andererseits diese synthetischen Androgene, z.B. aufgrund ihrer Alkylierung, den Metabolismus der Leber stark beeinflussen, was den oft beobachteten Abfall des HDL-Cholesterins erklärt (2).

Insgesamt betrachtet, wird für Androgene auch im physiologischen Bereich ein negativer Effekt auf den Lipidstoffwechsel diskutiert, wobei allerdings unter Androgensubstitution in Abhängigkeit von den untersuchten Kollektiven teilweise auch positive Effekte, wie z.B. eine LDL-Cholesterin-Senkung beobachtet werden konnte (52).

Auch konnte in verschiedenen klinischen Studien beobachtet werden, dass Männer mit Myokardinfarkt oder gesicherter KHK im Mittel niedrigere Testosteronspiegel im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollkollektiven aufweisen (12,35). Problematisch ist hierbei allerdings zu

bewerten, dass es sich lediglich um Querschnittsuntersuchungen handelte, und größere, prospektiv angelegte Studien nicht zur Verfügung stehen. Allerdings haben verschiedene tierexperimentelle Studien gezeigt, dass Testosteron, aber auch Dehydroepiandrosteron, einen atheroprotektiven Effekt am männlichen Versuchstier besitzen, wobei teilweise beim weiblichen Geschlecht durch Androgene eine Zunahme der Atherosklerose beobachtet werden konnte (4,11).

Weiterhin konnte für Testosteron auch eine akut-hämodynamische Wirkung mit Vasodilatation von behandelten Gefäßsegmenten dokumentiert werden (53). Im Rahmen einer klinischen Studie wurden diese experimentellen Befunde kürzlich bestätigt. So zeigten *Webb et al.* (50), dass die intrakoronare Gabe von Testosteron bei Männern mit gesicherter KHK zu einer Zunahme des Koronarflusses und des Gefäßdiameters führt. *Rosano et al.* konnten an einem Kollektiv von 20 Männern mit gesicherter KHK unter Testosterongabe wiederum eine anti-ischämische Wirkung nachweisen (38), wobei die Bestätigung dieses Befunds durch eine andere Arbeitsgruppe noch aussteht.

Von Bedeutung erscheinen auch die Befunde von verschiedenen Arbeitsgruppen, die u.a. einen Anstieg von Serum-Plasminogen, Protein C und Antithrombin III haben zeigen können. Neben diesen positiven Effekten, wird aber auch z.B. über eine Zunahme der Thrombozytenaggregation das Gerinnungssystem negativ beeinflusst (41).

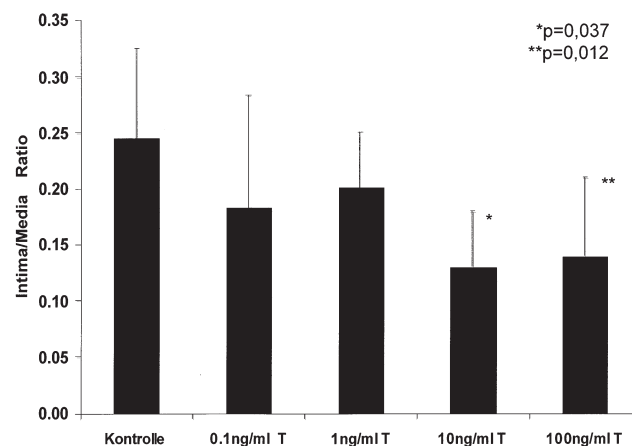


Abbildung 3: Effekt von Testosteron auf die neo-intimale Plaquebildung der Aorta des Kaninchens am Organkulturmodell. Unter einer Testosteronkonzentration im physiologischen Bereich kommt es zu einer signifikanten Hemmung der Neointimabildung im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Hormongabe (dargestellt jeweils MW \pm SEM). Modifiziert nach (21).

In einer klinischen Studie an älteren Männern konnte gezeigt werden, dass eine Testosterongabe zu einer Senkung des LDL-Cholesterins und der Triglyceride führte, während das HDL-Cholesterin dabei nicht signifikant verändert wurde (52). Interessanterweise ist die hochdosierte Einnahme von Androgenen oder Testosteron mit einer signifikanten Reduktion des Lp(a)-Spiegels verbunden (54). Diese Ergebnisse zeigen, dass Androgene beim Mann – ähnlich den Östrogenen bei der Frau – den Lipidmetabolismus auf sehr komplexe Weise beeinflussen.

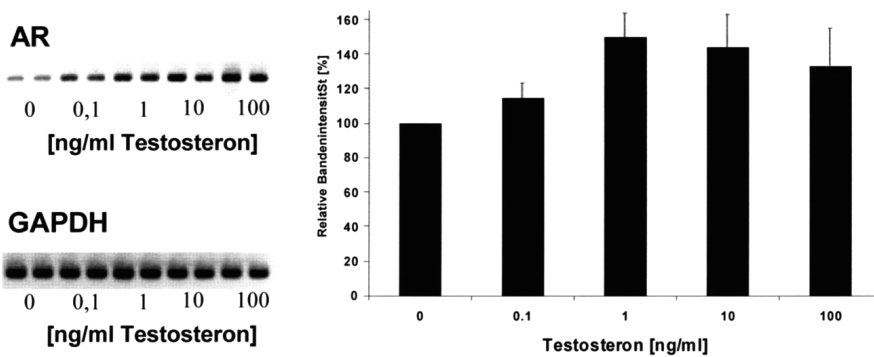


Abbildung 4: Unter Testosterongabe kommt es zu einer signifikanten Zunahme der Transkriptmenge des gefäßwandständigen Androgenrezeptors (AR). Die Androgenrezeptor-mRNA-Expression wurde dabei auf die jeweilige Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) - Expression in Bezug gesetzt. Modifiziert nach (21).

Über den Wirkmechanismus auf der Ebene der Gefäßwand ist allerdings noch sehr wenig bekannt. Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich (21) an einem experimentellen Modell unter Testosterongabe eine Reduktion der Plaquegröße (Abb. 3) in Verbindung mit einer Hochregulation des gefäßwandständigen Androgenrezeptors nachweisen (Abb.4). Weiterführende Untersuchungen zur Charakterisierung dieser wahrscheinlich genomisch vermittelten Wirkmechanismen müssen abgewartet werden, möglicherweise ergeben sich hieraus auch konkrete therapeutische Ansätze in der Behandlung arteriosklerotisch bedingter Erkrankungen.

Ausblick - Konsequenzen für die Klinik

Ein wesentliches wissenschaftliches Ziel wird es in der Zukunft sein, den exakten Wirkmechanismus von Östrogenen bzw. Androgenen bei der Atheroprotektion weiter zu charakterisieren bzw. diesen vollständig aufzuklären (Abb. 2). Möglicherweise könnte dadurch das Potential dieser Sexualhormone therapeutisch genutzt werden, ohne dass die spezifische Sexualhormonwirkung, v.a. auf die Reproduktionsorgane, in Kauf genommen werden muss.

Aufgrund der aktuellen Datenlage muss eine Hormonerstatttherapie bei postmenopausalen Frauen mit gesicherter KHK im Sinne einer sekundärpräventiven Maßnahme sehr zurückhaltend betrachtet werden. Hierzu muss auch der Ausgang der "Women's Health Initiative Study" im Jahre 2005 abgewartet werden, in der an über 20 000 Frauen der Stellenwert einer HRT in primär- und sekundärpräventiven Ansätzen überprüft wird.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann bei postmenopausalen Frauen ohne KHK eine HRT über einen Zeitraum von 5 bis 8 Jahren durchgeführt werden, v.a. wenn eine Verbesserung der individuellen Lebensqualität (perimenopausale Beschwerden, depressive Stimmung, Urogenitalatrophie etc.) als Zielsetzung vorhanden sind.

Offen ist der Stellenwert einer möglichen Testosteronsubstitution beim Mann zur Behandlung des Climakterium virile, welches auch als partielles Androgendefizit des alternden Mannes (PADAM) bzw. Andropause bezeichnet wird. Verfolgt man die aktuelle Entwicklung in der Literatur zur Wir-

kung von Testosteron im arteriellen Gefäßsystem, könnte möglicherweise auch beim Mann zur Verbesserung der Lebensqualität über einen gewissen Zeitraum eine Substitution mit natürlichen Androgenen in physiologischen Konzentrationen in Erwägung gezogen werden. Allerdings könnte ein solcher "klinischer Einsatz" durch die potentielle Induktion eines Prostatakarzinoms durch Androgengabe limitiert werden (3).

Über eine mögliche therapeutische Bedeutung von Testosteron oder anderer Androgene im Arterioskleroseprozess des Mannes, muss daher der Verlauf weiterer Untersuchungen abgewartet werden.

Literatur

1. Adams MR, Register RC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK: Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 (1997) 217-221
2. Bagatell CJ, Bremner WJ: Androgens in men - uses and abuses. *New Engl J Med* 334 (1996) 707-714
3. Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, Plymate SR, Tenover JL, Korenman SG, Nieschlag E: Therapeutic perspective - Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrin Metabol* 83 (1998) 3435-3447
4. Bruck B, Brehme U, Gugel N, Hanke S, Finking G, Lutz C, Benda N, Schmahl FW, Haasis R, Hanke H: Gender-specific differences in the effects of testosterone and estrogen on the development of atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 (1997) 2192-2199
5. Campagnoli C, Biglia N, Cantamessa C, Lesca L, Sismondì P: HRT and breast cancer risk: a clue for interpreting the available data. *Maturitas* 33 (1999) 185-190
6. Campos H, McNamara JR, Wilson PWF, Ordovas JM, Schaefer EJ: Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrin* 67 (1988) 30-35
7. Chae CU, Ridker PM, Manson JE: Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Thrombosis Haemostasis* 78 (1997) 770-780
8. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM, Ulrich L, Adamopoulos S, Beale CM, McNeill JG, Poole-Wilson PA: 17 β -estradiol attenuates acetylcholin-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 92 (1995) 24-30
9. Croft P, Hannaford PC: Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioner Oral Contraception Study. *Brit Med J* 298 (1989) 165-168
10. Edmunds E, Lip GYH: Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. *Q J Med* 93 (2000) 135-145
11. Eich DM, Nestler JE, Johnson DE, Dworkin GH, Ko D, Wechsler AS, Hess ML: Inhibition of accelerated coronary atherosclerosis with dehydroepiandrosterone in the heterotopic rabbit model of cardiac transplantation. *Circulation* 87 (1993) 261-269
12. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS: Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 21 (2000) 890-894
13. Finking G, Krauss N, Römer S, Eckert S, Lenz C, Kamenz J, Menke A, Brehme U, Hombach V, Hanke H: 17 β -estradiol, gender independently, reduces atheroma development but not neointimal proliferation after balloon injury in the rabbit model. *Atherosclerosis* 154 (2001) 39-49
14. Fischer GM, Swain ML: Effects of estradiol and progesterone on the increased synthesis of collagen in atherosclerotic rabbit aortas. *Atherosclerosis* 54 (1985) 177-185
15. Fröhlich M, Schunkert H, Hense H-W, Tropitzsch A, Hendricks P, Döring A,

- Riegger GAI, Koenig W: Effects of hormone replacement therapies on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women. *Brit J Haematol* 100 (1997) 577-581
16. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Tracy T, Sieve-Smith, Lang EJ: The thrombophilic Factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C) and estrogen replacement therapy as risk factors for atherothrombotic cardiovascular disease in 423 hyperlipidemic women (abstract). *Circulation* 100 (1999) I-331
 17. Haarbo J, Leth-Espensen P, Stender S, Christiansen C: Estrogen monotherapy and combined estrogen-progestogen replacement therapy attenuate aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 87 (1991) 1274-1279
 18. Hanke H, Hanke S, Bruck B, Brehme U, Gugel N, Finking G, Mück AO, Schmahl FW, Hombach V, Haasis R: Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 121 (1996) 129-132
 19. Hanke H, Hanke S, Finking G, Muhic-Lohrer A, Mück AO, Schmahl FW, Haasis R, Hombach V: Different effects of estrogen and progesterone on experimental atherosclerosis in female versus male rabbits. *Circulation* 94 (1996) 175-181
 20. Hanke H, Kamenz J, Spieß J, Lenz C, Finking G, Hombach V: Effect of 17-beta estradiol on pre-existing atherosclerotic lesions: Role of the endothelium. *Atherosclerosis* 147 (1999) 123-132
 21. Hanke H, Lenz C, Hess B, Spindler K-D, Weidemann W: Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation* 103 (2001) 1382-1385
 22. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK: Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 159 (1988) 312-317
 23. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280 (1998) 605-613
 24. Karas RH, Hodgin JB, Kwoun M, Krege JH, Aronovitz M, Mackey W, Gustafsson JA, Korach KS, Smithies O, Mendelsohn ME: Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor β -deficient female mice. *Proc Natl Acad Sci* 96 (1999) 15133-15136
 25. Kuhl H: Hormonale Kontrazeption und Substitutionstherapie: Die Bedeutung des Gestagens für kardiovaskuläre Erkrankungen. *Geburtsh Frauenheilk* 52 (1992) 653-662
 26. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko, Nilsson S, Gustafsson JA: Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci* 93 (1996) 5925-5930
 27. Lafferty FW, Fiske ME: Postmenopausal estrogen replacement: A long-term cohort study. *Am J Med* 97 (1994) 66-77
 28. Lindberg UB, Crona N, Stigendahl L, Teger-Nilsson AC, Silberstolpe G: A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiolon haemostasis parameters. *Trombos Haemostas* 61 (1989) 65-69
 29. Ludden JB, Bruger M, Wright IS: Experimental atherosclerosis. IV. Effect of testosterone propionate and estradiol dipropionate on experimental atherosclerosis in rabbits. *Arch Path* 33 (1942) 58-62
 30. Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340 (1999) 1801-1811
 31. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M: Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 328 (1993) 1069-1075
 32. Oparil S, Levine RL, Chen S-J, Durand J, Chen YF: Sexually dimorphic response of the balloon-injured rat carotid artery to hormone treatment. *Circulation* 95 (1997) 1301-1307
 33. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE: Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. *Br Med J* 297 (1988) 519-522
 34. Persson I, Adami H-O, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C: Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: Results of a prospective study. *Brit Med J* 298 (1989) 147-151
 35. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing T-J: The association of hypotestosterone-mia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 14 (1994) 701-706
 36. Reiss SE, Gloth ST, Blumenthal RS, Resar JR, Zacur HA, Gerstenblith G, Brinker JA: Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 89 (1994) 52-60
 37. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P: Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 342 (1993) 133-136
 38. Rosano GMC, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, Lilla P, della Monica PL, Bonfigli B, Volpe M, Chierchia SL: Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 99 (1999) 1699-1670
 39. Sattar N, Greer IA, Rumley A, Stewart G, Shepherd J, Packard CJ, Lowe GD: A longitudinal study of the relationships between haemostatic, lipid, and oestradiol changes during normal human pregnancy. *Thromb Haemost* 81 (1999) 71-75
 40. Scheuermann W, Ladwig K-H: Geschlechtsspezifische Unterschiede in Risiken und Versorgung der koronaren Herzkrankung. *Z Kardiol* 87 (1998) 528-536
 41. Shapiro J, Christiana J, Frishman WH: Testosterone and other anabolic steroids as cardiovascular drugs. *Am J Therapeut* 6 (1999) 167-174
 42. Shi-Juan C, Huaibin L, Durand J, Oparil S, Yui-Fai C: Estrogen reduces myointimal proliferation after balloon injury of rat carotid artery. *Circulation* 93 (1999) 577-584
 43. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 325 (1991) 756-762
 44. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL: A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 265 (1991) 1985-1990
 45. Stiller S, Hanke S, Finking G, Spieß J, Lenz C, Hombach V, Hanke H: Effekt von Cyproteronacetat und Norethisteronenantant in Kombination mit Östrogen an einem experimentellen Atherosklerosemodell (Abstrakt). *Perfusion* 12 (1999) 99
 46. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 273 (1995) 199-208
 47. Tosch A, Kern S, Finking G, Seeger H, Haasis R, Mück AO, Hanke H: Effekte von Östradiol auf die Akutbelastbarkeit und auf biochemische Marker der Gefäßfunktion bei postmenopausalen Frauen mit koronarer Herzkrankheit (abstract). *Perfusion* 14 (2001) 84
 48. Vargas R, Wroblewska B, Rego A, Hatch J, Ramwell PW: Oestradiol inhibits smooth muscle cell proliferation of pig coronary artery. *Brit J Pharm* 109 (1993) 612-617
 49. Wagner JD, Clarkson TB, St Clair RW, Schwenke DC, Shively CA, Adams MR: Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal Cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 88 (1991) 1995-2002
 50. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P: Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 100 (1999) 1690-1696
 51. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB: Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 24 (1994) 1757-1761
 52. Wu S, Wenig X: Therapeutic effects of andriol on serum lipids and apolipoproteins in elderly male coronary heart disease patients. *Chin Med Sci* 7 (1992) 137-141
 53. Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA, Collins P: Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. *Circulation* 91 (1995) 1154-1160
 54. Zmuda JM, Thompson PD, Dickenson R: Testosterone decreases lipoprotein(a) in men. *Am J Cardiol* 1996;77:1244-1247

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Hartmut Hanke
 Oberarzt an der Abteilung Innere Medizin II - Kardiologie
 der Universität Ulm
 Robert-Koch-Str. 8, 89081 Ulm
 e-mail: hartmut.hanke@medizin.uni-ulm.de
 FAX: 0731 500 4442