

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt

Kardiovaskuläre Effekte der Hormonersatztherapie
unter besonderer Berücksichtigung der
Mikrozirkulation und Barorezeptorfunktion

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Kösters, Betty
aus Coesfeld
2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Spieker

Tag der mündlichen Prüfung: 05. August 2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer
Koreferent: Prof. Dr. med. C. Spieker

ZUSAMMENFASSUNG

Kardiovaskuläre Effekte der Hormonersatztherapie unter
besonderer Berücksichtigung der Mikrozirkulation und Barorezeptorfunktion

Betty Kösters

Östrogene haben neben direktem Effekt auf die Gefäßwand Einfluss auf den Lipidstatus und den arteriellen Blutdruck und verbessern so das Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen. In der Postmenopause steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen an. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob eine Hormonersatztherapie einen direkten Einfluss auf die Mikrozirkulation und die Barorezeptorfunktion hat.

Die Untersuchungen beruhen auf einer Auswertung spontaner Blutdruck- und Pulsschwankungen sowie Messung der kapillären Hautdurchblutung bei zehn Patientinnen mit und elf Patientinnen ohne Hormonsubstitution.

Die fingerarterielle Blutdruckkurve wurde nichtinvasiv mit dem Finapress-Gerät gemessen, die Mikrozirkulation mittels Flächenlaserdoppler. Die Berechnung der Baroreflexsensitivität erfolgte mit einer Methode in Anlehnung an Parati.

Unter signifikant höheren Östrogenkonzentrationen bei Einnahme einer Hormonersatztherapie konnten bezüglich der Mikrozirkulation und der Barorezeptorsensitivität keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 05. August 2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	2
1.1 Östrogene	
1.1.1 Kardiovaskuläre Wirkung der Östrogene	
1.1.2 Menopause	
1.1.3 Hormonersatztherapie	
1.2 Laser-Doppler	
1.3 Barorezeptor	
2. Material und Methode	26
2.1 Probandinnen	
2.2 Methodik	
2.2.1 Blutdruckmessung am Finger	
2.2.2 Laser Doppler Flow	
2.2.3 Plethysmograph	
2.2.4 Sequenzanalyse	
2.2.5 Spektralanalyse	
2.3 Statistische Analyse	
3. Ergebnisse	34
3.1 Laboruntersuchungen	
3.2 Blutdruck und Blutdruckvariabilität	
3.3 Laser-Doppler-Flussmessung	
3.4 Plethysmograph	
3.5 Sequenzanalyse	
3.6 Spektralanalyse	
4. Diskussion	45
4.1 Einleitung	
4.2 Messergebnisse	
4.3 Blutdruck und Blutdruckvariabilität	
4.4 Laser-Doppler-Flussmessung	
4.5 Plethysmograph	
4.6 Sequenzanalyse	
4.7 Spektralanalyse	
4.8 Zusammenfassung	
5. Literaturverzeichnis	57
5.1 Abkürzungen	

1. Einleitung

Mit dem Erreichen der Menopause kommt es bei Frauen zu einer Mortalitätsänderung: die Zahl der koronaren Herzerkrankungen nimmt zu [68, 131] und es kommt zum Ausgleich des kardialen Risikos zwischen den Geschlechtern [114].

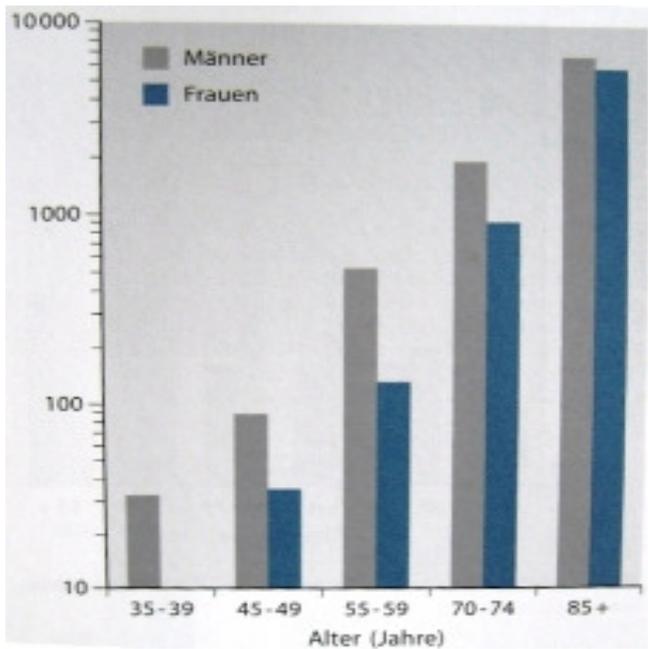


Abb. 1: Altersabhängige Todesrate (n/10000) als Folge von ischämischen Herzerkrankungen. Aus Siegenthaler

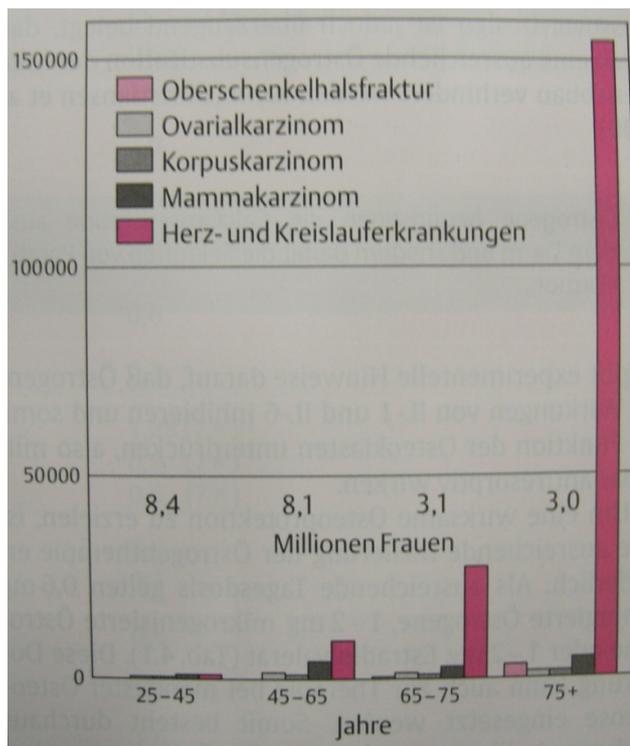


Abb. 2: Mortalität bei Frauen verschiedener Altersgruppen in der BRD im Jahre 1987.
 Aus Keck C, Neulen J, Breckwoldt, Endokrinologie Reproduktionsmedizin, Andrologie, Thieme Verlag.

Mit der Menopause sinkt der Östrogenspiegel [92]. Bei Frauen mit einem Östrogendefizit treten häufiger vaskuläre Störungen wie z.B. vasomotorische Instabilität auf. Unter einem Östrogendefizit erhöht sich der Gefäßwiderstand [1] und das Risiko für arterielle Hypertonie steigt [59]. Folglich steigt das kardiale Risiko unter Östrogenmangel [1].

Somit stellt sich die Frage, ob durch die Substitution von Östrogenen ein Ausgleich des Defizites erfolgen und das Risiko für koronare Herzerkrankung wieder gesenkt werden kann.

Diesen Fragen soll in dieser Arbeit durch die Untersuchung der Beeinflussung der Gefäße und der Barorezeptorfunktion, durch die Hormonersatztherapie mit exogenen Östrogenen, nachgegangen werden.

1.1 Östrogene

Östrogene entstehen wie alle anderen Steroidhormone des Körpers aus Cholesterin. Gebildet werden die Steroidhormone sowohl in der Nebennierenrinde (NNR) als auch in den Gonaden [65, 81].

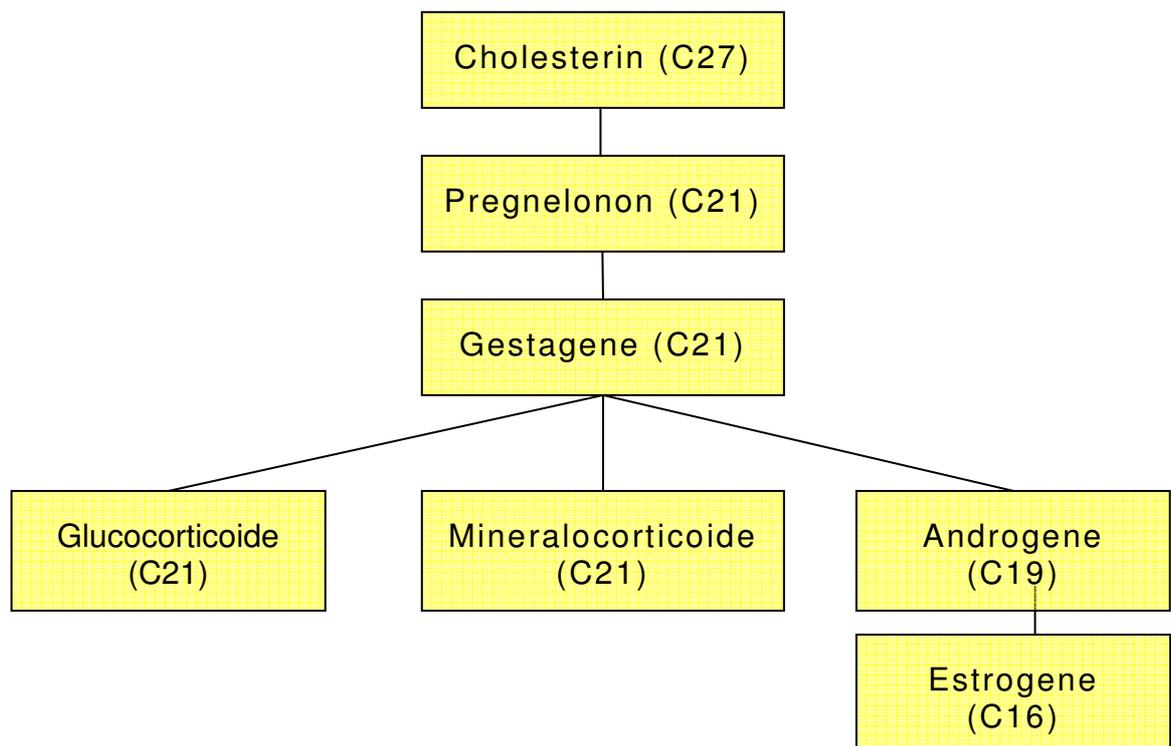


Abb. 3: Entwicklungsschritte der Steroidhormone aus Löffler Petrides

Eine Differenzierung der Entwicklungsschritte an den beiden Orten wird erst ab dem Pregnenolon erkennbar. Bis zu dessen Entstehung wird das Cholesterin durch etwa 20 enzymatische Schritte abgebaut [81].

In der NNR wird vor allem der Delta-5-Weg durchlaufen. Das heißt, es entstehen Doppelbindungen zwischen dem 5. und 6. Kohlenstoffatom. Daraus resultieren sowohl das 17 alpha-Pregnenolon als auch das Dehydroepiandrosteron, ein C-19 Molekül. Aus letzterem, dem sogenannten DHEA, wird durch 16 alpha-Hydroxylierung in der Leber und delta-4-Isomerisierung in der Plazenta das Estriol [81].

In den Gonaden herrscht der Delta-4-Weg vor: im A-Ring wird zwischen dem 4. und 5. Kohlenstoffatom eine Doppelbindung angelegt. Das gebildete Progesteron wird durch die Enzyme 17alpha-Hydroxylase und C17,20-Lyase in Androstendion umgewandelt (nur in den Theka interna Zellen). Das gebildete Androstendion diffundiert in die Granulosazellen und wird dort durch die 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase teilweise zu Testosteron hydroxyliert. Die Delta-4-C₁₉-Steroide werden im A-Ring aromatisiert, so dass die Östrogene Östron und Östradiol entstehen [81].

Entscheidend für die Umwandlung von Androstendion in Östron bzw. von Testosteron in Östradiol ist der 19-Hydroxylase-Aromatase Komplex [65].

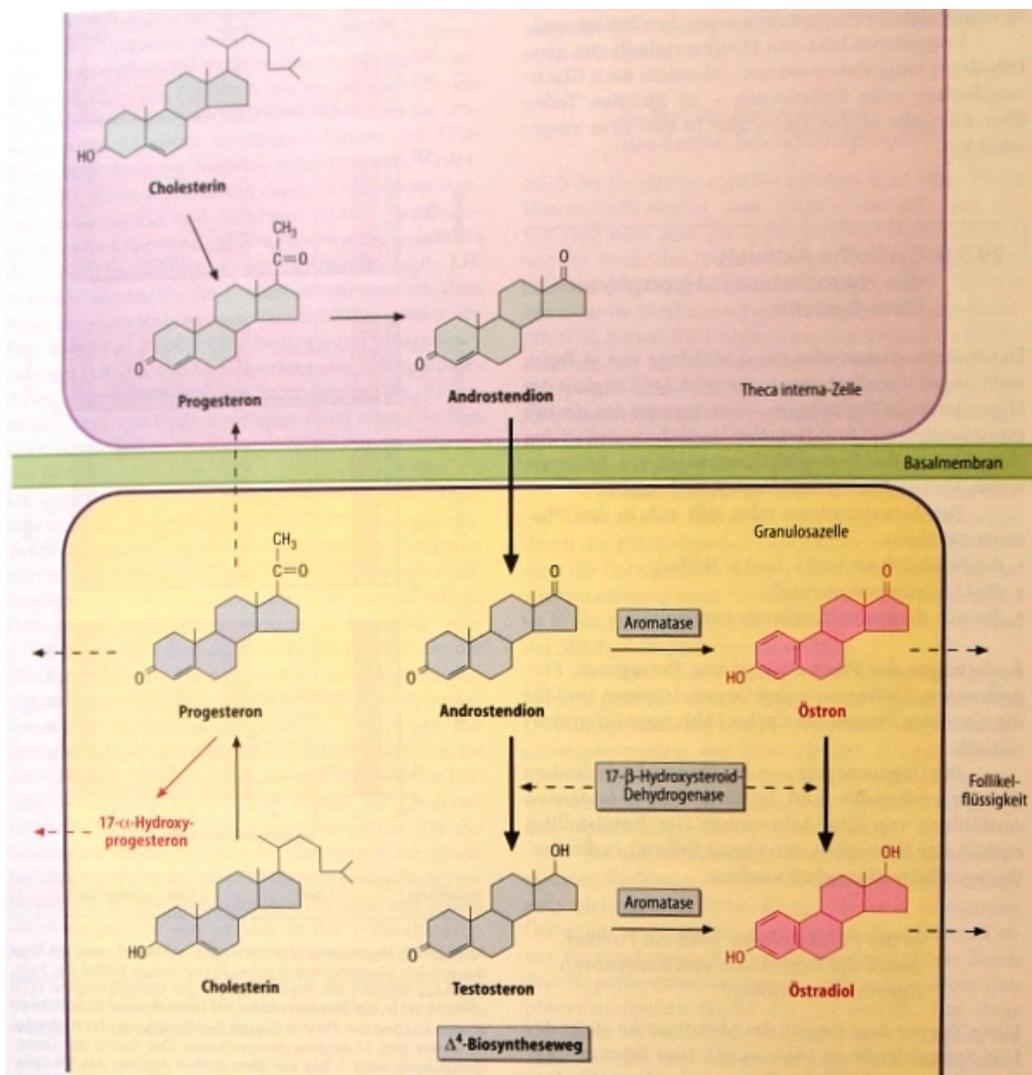


Abb.4: Synthesewege des Östron bzw. des Östradiol, aus Löffler Petrides

Es gibt über 20 verschiedene, natürlich vorkommende Östrogene. Die aktivste Form ist das 17- β -Östradiol, gefolgt von Östron und dessen Ausscheidungsprodukt Östriol [81, 135].

Definitionen:

Östrogen: Oberbegriff für die wichtigsten weiblichen Geschlechtshormone wie Estradiol, Estron, Estriol

Natürliche Östrogene: 17 β -Östradiol

Synthetische Östrogene: Ethinylestradiol, Östrogene, die der Körper nicht bildet

Konjugierte Östrogene: Mischung verschiedener Substanzen, die ähnlich den Östrogenen aufgebaut sind, gewonnen aus Pflanzen oder dem Harn trächtiger Stuten [www.medizininfo.de/endokrinologie/hormone.htm]

Östradiol hat eine Halbwertszeit von ca. 15 Min., wobei der enterohepatische Kreislauf eine Rolle spielt. Bei Darmerkrankungen kann es zu Änderungen der biologischen Wirksamkeit kommen [81].

Eine Speicherform des Östrons ist das Östronsulfat. Das Sulfat kann in Östron rücküberführt werden. Im Blut und außerdem im Urin von Schwangeren kann es nachgewiesen werden [135].

Als Transportvehikel im Blut dienen den Östrogenen das Albumin und zu einem geringen Teil auch das Testosteron-Östrogen-bindende Protein, das SHRG (Steroidhormon-bindene Globulin) [65].

Gebundene Östrogene haben keine biologischen Effekte. Der Hauptanteil der Östrogene liegt in gebundener Form vor, nur circa 1% der Östrogenmenge ungebunden als aktive Form [81].

Auf molekularer Ebene der Hormone binden Östrogene an Rezeptoren, die aus einem Protein aus 595 Aminosäuren bestehen [65]. Es gibt mindestens zwei verschiedene Rezeptoren: den ER-alpha und den ER-beta [54, 81].

Außerdem existieren weitere östrogenähnliche Rezeptoren. Diese sind jedoch nicht zu einer Transkriptionsaktivierung fähig [81].

1.1.1 Kardiovaskuläre Wirkung der Östrogene

Nitric oxide = NO

NO ist ein gasförmiges Radikal. Wandständige Makrophagen, die über Interferongamma immunstimuliert werden, und die Lipopolysaccharide von *Escherichia coli* synthetisieren NO und Zitrullin aus der Aminosäure L-Arginin. Für diese Oxidation mit molekularem Sauerstoff sind NADPH und Mg^{2+} nötig [68].

Durch das Enzym NO-Synthase entstehen die stabilen Endprodukte Nitrit (NO_2^-), Nitrat (NO_3^-) und die Aminosäure L-Zitrullin.

NO wird aus dem Endothel freigesetzt [75] und diffundiert in die Lamina muscularis der Gefäßwand [111]. Dort bewirkt es über eine Erhöhung der cGMP-Konzentration eine Relaxierung des Gewebes. Über diesen Mechanismus kommt es zur Vasodilatation und konsekutiv zu einem verminderten Gefäßwiderstand [111].

Die Schubspannung des fließenden Blutes ist der wichtigste physiologische Reiz für die NO-Produktion. Es kommt zur flussinduzierten Vasodilatation [114] sowie zur verhinderten Thrombozytenaggregation [114].

Östrogene führen zu einer gesteigerten NO-Synthase-Aktivität [45]. Dieser Effekt wird über die Östrogenrezeptoren vermittelt, was durch die Möglichkeit der Blockade der NO-Synthase-Aktivität durch die Gabe von spezifischen Östrogen-Rezeptor-Antagonisten nachgewiesen wurde. Der Östrogenrezeptor-alpha hingegen kann direkt die NO-Synthase aktivieren [70].

In gezüchteten Endothelzellen verursacht eine physiologische Konzentration von Östrogen einen Anstieg von NO [18, 138], ohne die Genexpression zu erhöhen [70].

Kopiert wird dieser Effekt von den Östrogenmetaboliten 2-hydroxyestradiol und 2-methoxyestradiol, die keine Affinität zu den Östrogenrezeptoren besitzen [25, 53].

Endotheline

Endotheline (ET) sind eine Familie von Peptiden, die nicht ausschließlich in Endothelzellen, sondern auch in neuronalen, epithelialen und intestinalen Zellen produziert werden [111]. Die Familie der Endotheline umfasst drei Subtypen: Endothelin-1, Endothelin-2 und Endothelin-3 [73, 76].

Die Konzentration des Endothelin (ET) im Plasma ist nicht sehr hoch. Im venösen Blut ist sie geringfügig höher als im arteriellen Blut [73].

Das Endothelin-1 ist ein 21-Aminosäurepeptid, das 1988 als potenter Vasokonstriktor in gezüchteten Endothelzellen einer Schweineaorta entdeckt wurde. Das Peptid hat ein Molekulargewicht von 2492, besitzt freie Amino- und Carboxylenden und zwei intramolekulare Disulfidbrücken [73].

Das ET-1 wird hauptsächlich von Gefäßendothelzellen produziert und gilt nicht nur als Vasokonstriktor zur Erhöhung des peripheren Widerstandes, sondern auch als Mitogen für die glatten Gefäßmuskelzellen [73].

ET-1 agiert häufig als parakrines Hormon über den transmembranen Rezeptor ET_A , der auf glatten Gefäßmuskelzellen vorhanden ist [76].

Beim Menschen wird Endothelin aus einem PräproET-1 gebildet, das zu einem 38-Aminosäure Prohormon (Big ET-1) umgewandelt wird [76]. Über ein Endothelin-converting-Enzym wird schließlich das ET-1 gebildet [73, 76].

Die codierenden Gene sind in vielen Zelltypen verbreitet: Herzmuskelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen, Tubulsapparat, Mesangiumzellen, Glia, Makrophagen, Mastzellen etc. Dies spricht dafür, dass das Peptid auch an anderen Regulationsmechanismen beteiligt ist [73].

Aufgrund seiner Wirkungen zählt Endothelin zu einem Mitverursacher von mehreren Erkrankungen wie z.B. der Arteriosklerose oder des Herzinfarktes [73].

Es gibt zwei Rezeptoren ET_A und ET_B , die die pharmakologischen Antworten in zwei Gruppen einteilen [73].

Durch die erste Gruppe wird über ET_A eine Vasokonstriktion und über die zweite Gruppe ET_B eine Endothelium abhängige Gefäßrelaxation und eine Hemmung der Plättchenaggregation vermittelt [73].

Neben seiner Wirkung auf die Gefäße weist Endothelin noch Wirkungen auf das Herz auf. In isolierten Herzmuskelzellen verursacht ET-1 eine positive Inotropie und eine positive Chronotropie über ET_B Rezeptoren sowie eine negative Chronotropie über ET_A Rezeptoren [73].

Die Expression von mRNA des ET kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Positiven Einfluss haben Wachstumsfaktoren und Zytokine, Tumornekrosefaktoren, Immunglobuline, Insulin und auch vasoaktive Substanzen wie Norepinephrin, Angiotensin II, Vasopressin und Bradykinin [73].

Gesenkt wird die Ausschüttung durch NO, Prostazyklin und ANP. Diese Hemmung geschieht vermutlich durch die cGMP induzierte Senkung des Phosphatidylinositidin Metabolismus [73].

Östrogen selbst hat einen hemmenden Einfluss auf die ET-1 Produktion [2, 5, 27, 96]. Dies geschieht über den Östrogenrezeptor ER_{BETA} [76]. Die Östrogenmetaboliten 2-hydroxyestradiol und 2-methoxyestradiol hingegen senken die ET-1 Produktion rezeptorunabhängig. Ihre Affinität ist niedrig bzw. gar nicht vorhanden [26, 27].

Die Effektivität der Metaboliten, die ET-1 Sekretion zu verhindern, ist größer als die des Östrogens [26, 27].

Kanäle

Eine antiarrhythmische Wirkung wird durch die verkürzte Dauer des Aktionspotentials ohne größere Auswirkungen auf das Ruhemembranpotential erreicht.

Man unterscheidet bei Ca^{2+} abhängiger Spannung Ca^{2+} -Kanäle vom T-Typ und L-Typ. 17 β -Östrogen reduziert die Konzentration von L-Typ Ca^{2+} -Kanälen wesentlich, während die vom T-Typ nur geringfügig gedrosselt wird [80].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Schluss gezogen, dass Östrogen die antiarrhythmischen Effekte durch die Wirkung auf die L-Typ Ca^{2+} -Kanäle hervorruft [80].

Die Aktivierung von myokardialen mitochondrialen K^+ (ATP) Kanälen ist hauptverantwortlich für den Schutz des Herzens bei Ischämie. Bei einem Herzinfarkt

wirken Östrogene auf die Infarktgröße limitierend. Es wird von einer östrogenabhängigen Aktivierung der myokardialen mitochondrialen Aktivierung des K^+ (ATP) Kanals ausgegangen [58].

Auf den zeitabhängigen Kaliumfluss hat 17β -Östradiol keine Auswirkungen. Jedoch verhindert 17β -Östradiol den Kaliumfluss [80].

Ein weiterer kardioprotektiver Effekt ist der reduzierte programmierte Zelltod. Dies wird unter anderem deutlich in einer durch 17β -Östradiol verminderten Aktivität eines für die Apoptose zuständigen Enzymes. In Assoziation dazu konnte eine verminderte Aktivität eines Transkriptionsfaktors festgestellt werden, was ebenfalls beweisend für die Reduktion des programmierten Zelltodes ist [90].

Östrogen verhindert die Apoptose in menschlichen Zellen in östrogen-rezeptor abhängiger Weise [70, 116].

Weiterhin wurde herausgefunden, dass die durch Spannung induzierte Mitose der glatten Gefäßmuskelzellen durch Östrogen gehemmt wird. Über einen östrogenrezeptorgekoppelten Mechanismus kommt es zur Runterregulation von Transkriptionsfaktoren [61].

1.1.2 Menopause

Die letzte Regelblutung, also das Ende der Menstruationszyklusaktivität, wird Menopause genannt. Die Zyklusaktivität wird dann häufig unregelmäßig [111]. Das typische der perimenopausalen Phase sind Blutungen nach einer Pause [101].

Es kommt zum Eintritt der Menopause, wenn die Follikel im Ovar aufgebraucht sind. Ein Heranreifen der Follikel ist dann nicht mehr möglich und die Östradiolproduktion des Ovars geht nahezu verloren [111]. Die ovarielle Östronproduktion beträgt nur etwa 10% des gesamten postmenopausalen Östrons. Die NNR wird der Hauptfaktor in der Östrogensynthese. Es erfolgt keine direkte Freisetzung des Östrogens, sondern des Prohormons: dem Androstendion. In peripheren Geweben, wie z.B. der Leber, dem Muskel- und dem Fettgewebe, wird es in Östron umgewandelt. Diese Gewebe besitzen den Aromatasekomplex, der für die Umwandlung verantwortlich ist [92, 135].

Durch die niedrigen Östrogenspiegel fehlt die negative Rückkopplung zum Hypothalamus und zur Hypophyse [92].

Über östrogenrezeptive Neurone wird der Östrogenmangel den GnRH-produzierenden Zellen vermittelt. Hierdurch kommt es zu einer vermehrten GnRH-Ausschüttung, wodurch eine erhöhte FSH-Freisetzung aus der Hypophyse bewirkt wird. Das FSH kann aber keine Follikelreifung mehr bewirken, da diese nicht mehr ausreichend vorhanden sind. Das vermehrt sezernierte GnRH stimuliert auch die LH-Sekretion: FSH und LH-Spiegel im Blut steigen an. Die Sekretion der GnRH-Neurone erfolgt in Intervallen. Auch nach Entfernung der Gonaden bleibt die stoßweise Sekretion erhalten.

Die Östrogenproduktion nach Ende der Menstruationszyklusaktivität ist folglich nicht gonadotropinabhängig, sie folgt der Stimulation der NNR durch ACTH.

Die Veränderung des Androgen-/Östrogenquotienten zugunsten des Androgens bewirkt eine leichte Virilisierung der menopausalen Frau [135].

Der Abbau der Steroide wird durch Enzyme gewährleistet, die in der Leber, den Nieren, den Gonaden und den Zielorganen aktiv sind. Im Wesentlichen sind dies die 17-beta-ol-Dehydrogenase, die Sulfontransferasen, die Glucuronyltransferasen und die Hydroxylasen.

In der Leber entsteht durch Konjugation mit Schwefel- oder Glukuronsäure eine wasserlösliche Verbindung, die größtenteils über die Niere ausgeschieden wird [135].

Symptomatisch zeigt sich bei den Frauen in der Menopause die typische Trias aus Hitzewallungen, Schwindel und Schweißausbrüchen, die auch bereits in der Prämenopause auftreten kann, vor allem bei ovariectomierten jüngeren Frauen. Aufsteigende Hitzewallungen begründen sich durch den Beginn jeder LH-Episode mit vermehrter hypothalamischer Aktivität. Neben den neurovegetativen Beschwerden treten auch psychonervöse Symptome auf (Reizbarkeit, Lustlosigkeit, Leistungsabfall, Schlafstörungen usw.) [92].

Mit der Reduzierung der Östrogenkonzentration geht auch die eiweißanabole Wirkung zurück. Es kann zu einer Enteiweißung, zum Mineralverlust des Knochens und so zu einer manifesten Osteoporose kommen [111]. Weitere somatische Störungen wie eine Atrophie der Genitalorgane, der Mammae und Adipositas können auftreten [92].

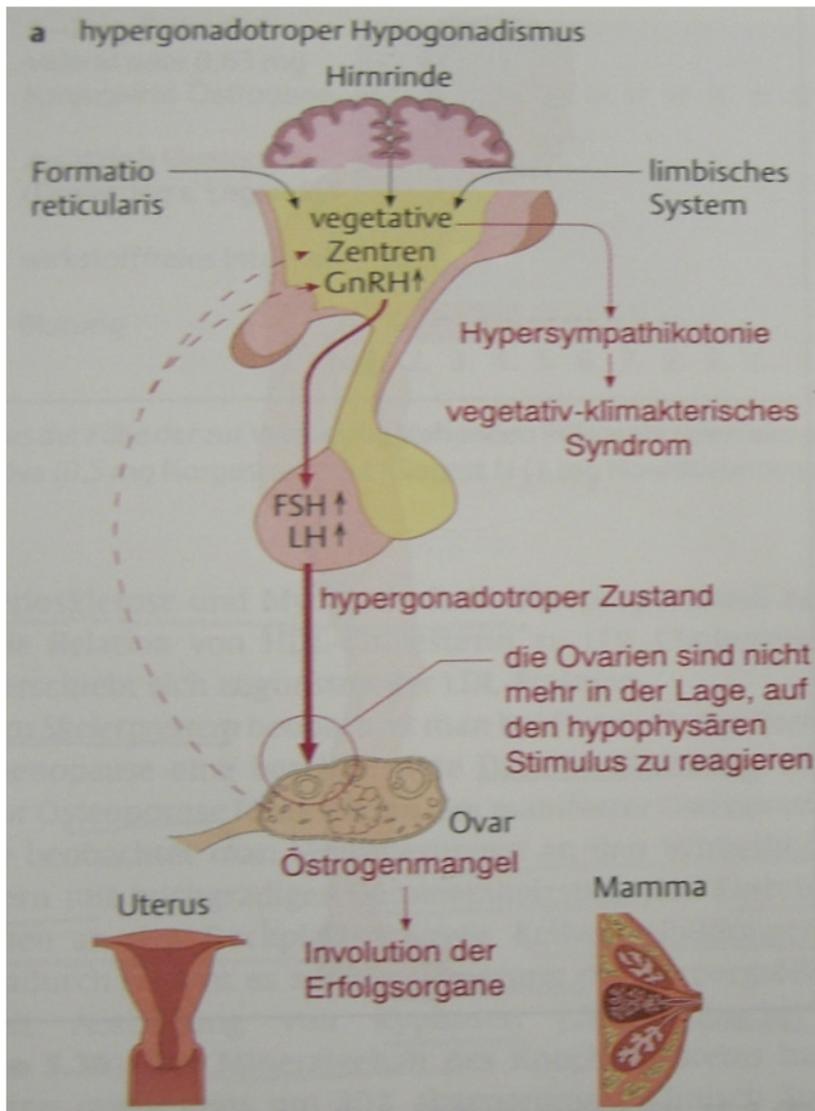


Abb.5: Regelkreis in der Menopause, aus Pfeleiderer Gynäkologie und Geburtshilfe

In der Menopause steigt das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen [1, 38, 92, 114].

Die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Wirkungsweise bei Frauen ist anders als bei Männern. Bei Frauen ist neben dem Diabetes mellitus vor allem der Hypertonus entscheidend [6].

Im Alter steigen der systolische und diastolische Blutdruck bei beiden Geschlechtern an [6, 140]. Bei der Frau steigt der systolische stärker an als bei Männern. Während der Adoleszenz hingegen bleibt der Blutdruck auf gleichem Niveau. Daraus könnte gefolgert werden, dass Frauen in der reproduktiven Phase gegen arterielle Hypertonie geschützt sind [33, 105].

Der diastolische Druck hingegen liegt bei Frauen im gesamten Lebensverlauf niedriger, so dass es zu einer erhöhten Blutdruckamplitude kommt. Diese ist aber als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu interpretieren [6].

Unter dem Östrogendefizit entstehen arteriosklerotische Veränderungen, es kommt zur Steigerung des Gefäßwiderstandes, zur Verringerung der arteriellen Durchblutung, Durchblutungsstörungen und zu einer Abnahme des Herzschlagvolumens [59].

Weiterhin entwickelt sich eine Hypercholesterinämie, und die Relation des HDL/LDL-Quotienten verschiebt sich zugunsten der LDL-Fraktion [92].

Erhöhtes Körpergewicht und Taillenumfang sowie niedriges HDL-Cholesterol spielen jedoch bei Frauen eine signifikant größere Rolle als bei Männern [6]. Die Lipoproteinkonzentration und Verteilung von Körperfett entspricht in der Postmenopause eher dem männlichen Muster. Die androide Adipositas jedoch ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert [6].

1.1.3 Hormonersatztherapie

Um in der Menopause die Östrogenspiegel aufrecht zu erhalten und so Mangelsymptomen vorzubeugen, besteht für die Frauen die Möglichkeit Hormonpräparate einzunehmen [81].

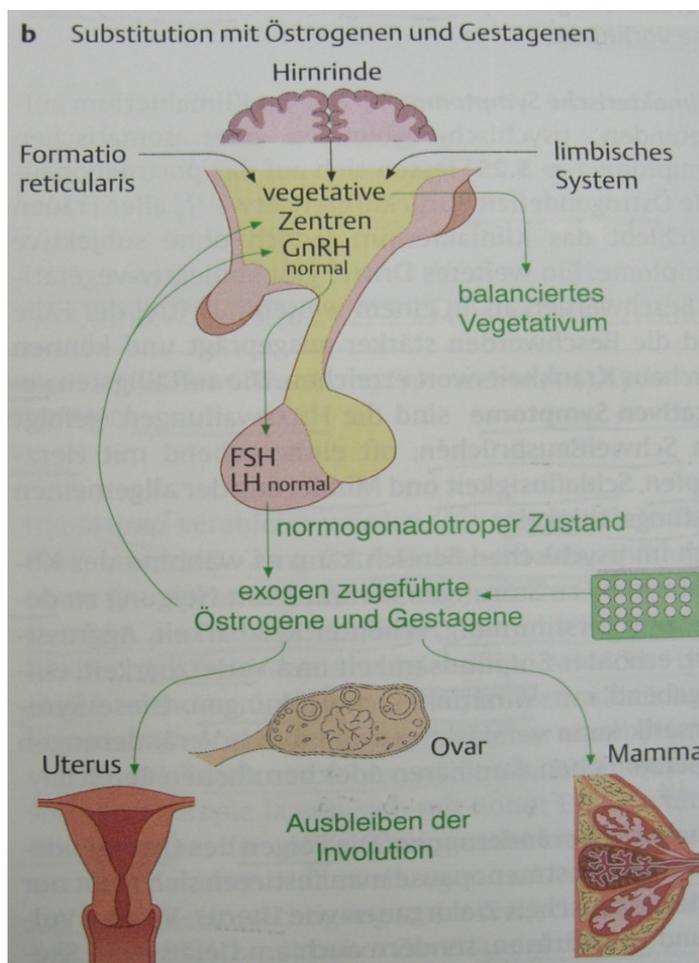


Abb. 6: Regelkreis unter Östrogen-Substitution aus Pfeleiderer, Gyn und Geburtshilfe

Bei der Substitution wird vorwiegend Estradiol verwendet. Die hauptsächlich orale Verabreichung geschieht mit einem Prodrug: Estradiolvalerat. Durch die Esterbindung kann die Verstoffwechslung im Jejunum vermieden werden [81].

Die mikronisierte Form des Hormons gewährleistet einen adäquaten Transfer des Hormons durch die Wand des Darmes. Bei dieser Form ist in der Leber keine weitere Verstoffwechselung nötig [81].

Eine zusätzliche Form ist das Estronsulfat, eine Speicherform, welche ebenfalls ein Prodrug darstellt. Durch Sulfatasen und Dehydrogenasen wird sie zum Estradiol.

Als Applikationsformen stehen neben der oralen Form noch die intramuskuläre Depotinjektion mit einem Ester sowie die transkutane Gabe von Estradiol selbst mit Hilfe eines Pflasters zur Verfügung [81].

Die transkutane Applikation ist die einzige, bei der der first-pass-effect umgangen werden kann und so eine Dosisersparung erzielt wird [81].

Die Verabreichung von Östrogenen zeigt Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System.

Studien konnten zeigen, dass die Östrogensersatztherapie eine signifikante Reduzierung des Risikos für die kardiovaskuläre Erkrankung bewirkt [20].

Indirekt geschieht dies über eine Beeinflussung der Blutfette, die sich protektiv auf das Endothel auswirkt [59, 121]. Durch die Östrogen-Beeinflussung der oxidativen Schädigung von abgelagerten LDL-Partikeln wird das Fortschreiten der Arteriosklerose begrenzt [88, 99]. Die oxidative Schädigung steht am Anfang einer atheromatösen Plaquebildung [59], so dass eine protektive Wirkung zustande kommt [29, 38, 63, 79, 103, 104, 117].

Durch die Hemmung des Abbaus der Unterfraktion des HDL-Cholesterols in der Leber wird eine Steigerung des HDL-Anteils um 10-15% erzielt [38, 40].

Bezüglich der Vasodilatation nimmt das Östrogen eine fördernde Rolle ein. Ovariectomierte Frauen, denen Östrogen verabreicht wurde, zeigten erst nach Behandlung mit 17beta-Östradiol wieder eine vergleichbare endothel-abhängige Vasodilatation im Unterarm mit der prämenopausalen Frauen [93]. Nach der Studie von Duschek gibt es hierzu auch die gegensätzliche Aussage, dass konjugiertes Östrogen keinen Einfluss auf die Endothel abhängige Vasodilatation bei postmenopausalen Frauen hat [28].

Insgesamt ist die Vasodilatation als Effekt folgender Veränderungen zu betrachten: gesenkte Konzentration von Renin [112], angiotensin-converting enzyme [94], endothelin-1 [139] und reduzierte Expression des Gens für angiotensin II receptor Typ 1 [82], sowie erhöhtes Verhältnis von NO zu Endothelin-1 im Plasma [8].

Die Gabe von Östrogenen fördert die NO-Synthase-Aktivität gefolgt von einer erhöhten NO-Produktion [13, 57]. Zusätzlich liegt eine verminderte ADMA Konzentration, als Inhibitor der NO-Synthase im Plasma vor [123].

Durch die erhöhte NO-Freisetzung kommt es zu einem erhöhten Spiegel von cyclischem GMP, was die Relaxation glatter Muskulatur bewirkt [70]. So entsteht die Vasodilatation der arteriellen und venösen Blutgefäße [59].

Östrogen dilatiert die Koronarien und Arterien der postmenopausalen Frauen [19, 36, 37, 43, 59, 60, 97].

Ein Wirkmechanismus der arteriellen Dilatation verläuft über die Senkung der Muskelproliferation. Durch 17-beta Östradiol kommt es zu einer Minderung der Proliferation. So könnte Methoxyöstradiol nützlich sein, um das Fortschreiten von Arteriosklerose zu vermeiden [83].

Östradiolbehandlung hat nach Verletzung der Intima der A. carotis bei männlichen Ratten keinen Effekt, bei weiblichen Ratten jedoch reduziert sie die Intimafläche um mehr als 70%: 17beta-Östradiol verhindert die Formation von Intimaneubildung .

Weiterhin kommt es zu einer Unterdrückung der Kollagen- und Elastinsynthese [1, 4, 9, 12, 19, 31, 37, 55, 59, 97, 98, 119, 128, 133, 134].

Niedrigdosierte Östrogene verhindern nicht nur den RR-Anstieg, sondern sie stabilisieren ihn oder fördern die Normalisierung eines präexistenten Hochdruckes [46, 59].

Östrogensupplementierung erhöht die Barorezeptorsensitivität [48, 109]. Es erhöht die vagale Nervaktivität und erniedrigt die renale Nervaktivität [109].

Neben Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind auch weitere Veränderungen bekannt, die im Folgenden nur kurz aufgeführt werden.

Wichtiges Benefit der Östrogentherapie ist die Reduktion der Demineralisierung des Knochens. 17-beta-Östradiol verhindert die Osteoporose durch Verhinderung des Knochenabbaus. Unter Absinken des Östrogenspiegels kommt es zu einer erhöhten Transkription des Interleukin-6-Gens, welches letztlich über Makrophagen und Osteoklasten zu einer Knochenresorption führt [59].

Bei betroffenen Frauen kann die Östrogensubstitution die Gelenkschmerzen in der Menopause verringern [72].

Der alveoläre Knochenverlust lässt sich durch Substitution ebenfalls reduzieren. Das Risiko eines Zahnausfalls kann damit um 25% vermindert werden [11].

Weiterhin liegt unter Substitution eine verminderte Demineralisierung der Cochleakapsel vor, so dass ein Verlangsamen eines Hörverlustes erreicht werden kann. Für die Augen ist durch bessere Tränensekretion und Senkung des Augeninnendruckes bei gesunden und auch bei Patientinnen mit Glaukom ein Schutz gegen Linsentrübung gegeben [11].

Das Absinken der Stimmlage und auch der Wuchs eines Damenbarts, sowie das Ausfallen des Kopfhaares können durch die Östrogensubstitution verhindert werden [11].

Nachteile der Hormonersatztherapie

Nachteile der Östrogensatztherapie sind die erhöhte Rate an Schlaganfällen [40], an Lungenembolien als auch an koronaren Ereignissen, Brustkrebs [40, 59, 86, 106, 110, 136].

Die Östrogensatztherapie steigert durch prokuagulatorische Effekte die Rate der venösen Thromboembolien [49, 69, 136].

Die Gallenblasenerkrankungen steigen um 38% an [40].

Weiterhin sind unter Östrogen auch Blutdruck-Anstiege möglich, die nach Absetzen der Hormone reversibel sind [59].

1.2 Laser-Doppler

Um eine Aussage über die Mikrozirkulation zu erhalten, ist es notwendig, den Blutfluss in den kleinen Gefäßen zu quantifizieren.

Mit dem Laser-Doppler-Flussmesser ist es möglich, die Mikrozirkulation zu messen [7, 113, 118].

Mit Hilfe eines Lasers der Wellenlänge 780nm wird der Anteil des Lichtes gemessen, der von den sich bewegenden Erythrozyten reflektiert wird.

Unterschieden werden muss zwischen dem reflektierten Anteil des Lichtes der Gefäße und dem der Erythrozyten. Der Anteil des Lichtes der Gefäße bleibt in seiner Frequenz unverändert, während der der Erythrozyten durch den Dopplershift neu entstandene Frequenzen aufweist. Durch einen Photodetector aufgenommen, wird das Licht in einen Photostrom umgewandelt. Die Frequenzanalyse gibt eine Aussage über die Geschwindigkeit der Blutzellen [7, 47].

In dieser Studie wird die Grunddurchblutung, die sogenannte baseline, die Durchblutung während zweiminütiger Ischämie sowie die durch Vasodilatation hervorgerufene reaktive Hyperämie gemessen. Alle Werte der Flussmessung sind in arbitrary units angegeben, wie von Bircher et al. empfohlen [10, 91].

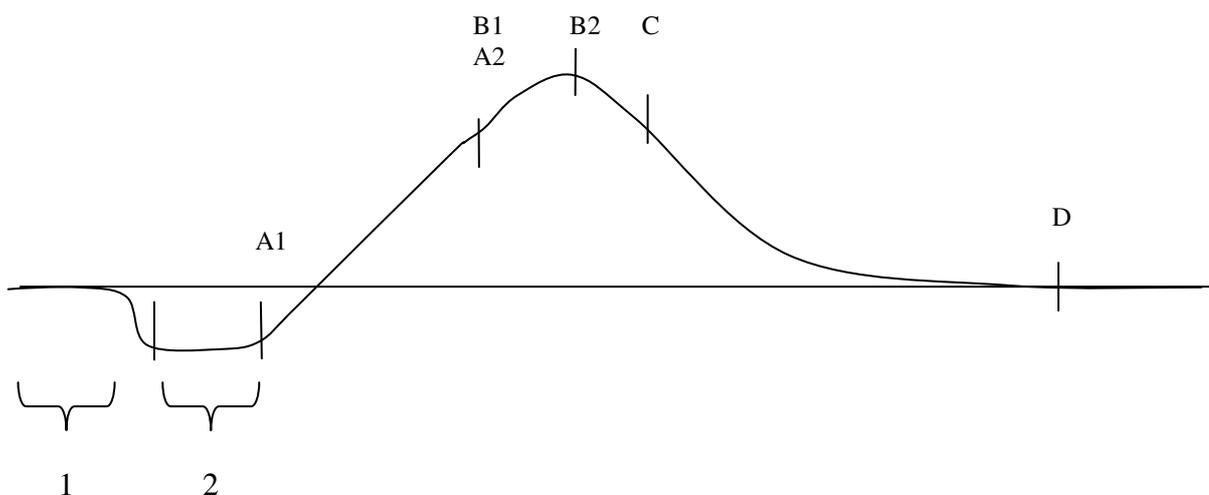
Die biological zero, das heißt die Durchblutung während der arteriellen Okklusion, wurde gemessen. Sie ist größer als die instrumentelle Nulllinie und wird durch flussunabhängige Bewegung des Gewebes verursacht [85]. Sie ist abhängig von der Hauttemperatur, dem Blut- und Wassergehalt der Haut sowie dem Grad der lokalen Hautdurchblutung und der vasomotorischen Aktivität [17, 30, 85, 129].

Sie wird als Beziehungspunkt für die gemessenen Werte verwendet und deswegen von allen erhaltenen Werten subtrahiert [85].

Die reaktive Hyperämie lässt sich postischämisch in allen Geweben feststellen. Der maximale Blutfluss hierbei ist durch die zeitliche Dauer des Gefäßverschlusses und den Grad der Stoffwechselaktivität beeinflusst. Die Reaktion begründet sich durch myogene, metabolische und endotheliale Mechanismen [111].

Mit Hilfe des Laser-Dopplers lässt sich die reaktive Hyperämie in verschiedene Komponenten einteilen: dem Durchblutungsmaximum und der Zeit bis zu seinem Erreichen (maximum blood flow, time to peak).

Durch individuelle Werte lassen sich bei Auftragung des Blutflusses über die Zeit verschiedene Kurvendiagramme erstellen.



1: baseline average
2: Ischämie average

A1: Zeitpunkt Beginn der reaktiven Hyperämie
A2: Zeitpunkt Beginn des Plateaus der reaktiven Hyperämie (nach steilem Anstieg)
B1: Zeitpunkt des 1.Max der reaktiven Hyperämie
B2: Zeitpunkt des 2.Max der reaktiven Hyperämie
C: Zeitpunkt Ende des Plateaus
D: Zeitpunkt Erreichen der baseline

Abb.7: Typendarstellung Prototyp

Definitionsgemäß unterscheidet man nach Belcaro et al. fünf verschiedene Typen der Kurvenverläufe der reaktiven Hyperämie [7].

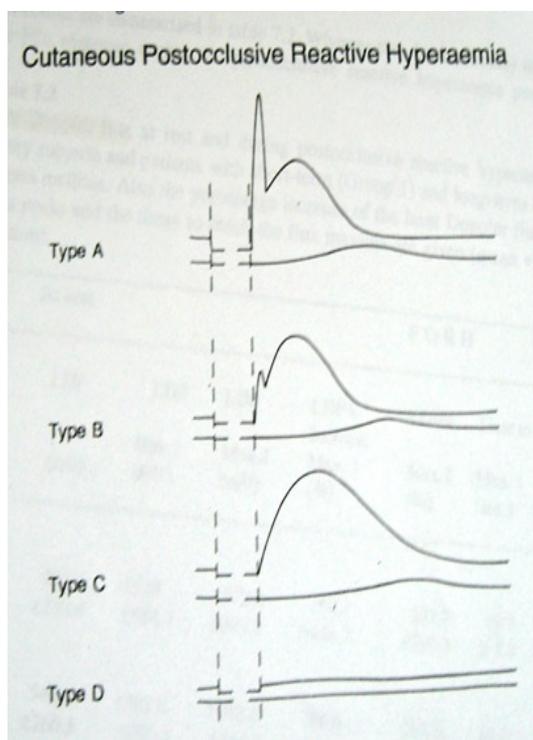


Abb.8 Verschiedene Kurvenverläufe der postocclusiven Hyperämie [Belcaro G, Hoffmann U, Bollinger. Laser Doppler 1994]

Die transkutan registrierten postokklusiven reaktiven Hyperämiekurven weisen eine grobe Unterteilung in drei Kategorien auf. Zunächst die Typen A und B, die einen biphasischen Verlauf zeigen. Der Unterschied zwischen ihnen liegt in der Höhe des ersten maximalen Overshoots, sowie der Breite des zweiten Gipfels.

Im Kurventyp C fehlt der primäre Overshoot vollständig, sie entspricht einem monophasischem Kurvenverlauf.

In der ebenfalls monophasischen Kurve D ist keine reaktive Hyperämieantwort zu erkennen, das heißt die myogene Antwort nach der Ischämie fehlt [7].

1.3 Barorezeptor

Barorezeptoren sind Druck- und Dehnungsrezeptoren, die sich in der Wand der Aorta und im Karotissinus sowie in den Wänden aller Arterien der oberen Körperhälfte befinden [62]. Die größte Rezeptorendichte findet man in der Aorta und im Karotissinus [111].

Die Rezeptoren sind sensibel für Variationen des Blutdruckes, des Pulses und den damit verbundenen Dehnungen der Gefäße [111].

Bei Blutdruckanstieg wird die Frequenz der elektrischen Impulse, die vom Barorezeptor ausgesandt werden, schneller und bei Blutdruckabfall langsamer. Die Rezeptoren werden daher auch als Proportional-Differential-Rezeptoren bezeichnet [111].

Die ausgesandten Impulse werden zu den nervösen Zentren des Hirnstammes geleitet. Der neunte Hirnnerv, der N. glossopharyngeus, und der zehnte Hirnnerv, der N. vagus, dienen der Weiterleitung zum Nucleus solitarius. Genauer spezifiziert leitet der neunte Nerv die Impulse aus dem Sinus caroticum und der zehnte Nerv die Impulse aus dem Aortenbogen sowie Impulse aus intrathorakalen low-pressure-Rezeptoren. Sind die Signale einmal übertragen, wandeln sie sich in sympathische und parasympathische Impulse [21, 137].

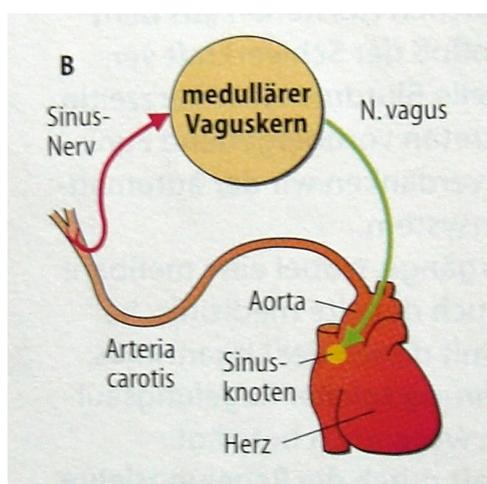


Abb.9: Barosensorreflex aus Schmidt, Thews

Die parasympathischen Efferenzen kontrollieren die Herzfrequenz, die sympathischen Efferenzen beeinflussen zusätzlich noch die Myokardkontraktilität und den peripheren Widerstand [21].

Im Falle eines Blutdruckanstiegs kommt es zu einer verminderten sympathischen Aktivität und einer gesteigerten parasympathischen Aktivität. Daraus folgen negativ inotrope und negativ chronotrope Effekte. Ebenso kommt es zu einem Absinken des peripheren Widerstandes durch Inhibition der sympathisch vermittelten Vasokonstriktion [21, 111].

Bei einem Blutdruckabfall geschieht die entgegengesetzte Reaktion: der Sympathikus wird stimuliert und der Parasympathikus gehemmt [21, 111].

Der Barorezeptorreflex hat seine effektivste Wirkung im physiologischen Blutdruckbereich von 80 - 120mmHg.

Im Falle einer chronischen Hypertonie adaptieren sich die Rezeptoren an die unphysiologisch hohen Drücke und man spricht von einem Resetting [21].

Bei extrem niedrigen Drücken unterhalb von 80mmHg sind weitere Rezeptoren an der Kreislaufregulation beteiligt: die Chemorezeptoren. Auch sie sind in den Gefäßwänden lokalisiert, haben aber eine geringere Wirkung als die Barorezeptoren [21].

Die Chronotropie des Herzens reagiert sehr schnell auf Blutdruckvariationen: mit einem oder zwei Schlägen Verzögerung. Der Umfang der Reaktion der Herzfrequenz wird mit Hilfe einer Sigmoid-Funktion beschrieben. An der Stelle der größten Steigung der Kurve, der größten Variation des Blutdruckintervalles pro Druckeinheit, ist das Auftreten des Barorezeptorreflexes charakterisiert [21].

Die Funktionalität des Barorezeptorreflexes lässt sich indirekt über die Streuung des Blutdrucks feststellen [21, 47].

Eine genauere Beschreibung gelingt über die Barorezeptorsensitivität (BRS).

Traditionell hat man für deren Überprüfung pharmakologische Reaktionen zur Hilfe genommen: die vasoaktiven Medikamente Phenylephrin und Nitroprussidnatrium zur Steigerung bzw. Senkung des Blutdruckes. Die Verabreichung intravenöser Bolusgaben führt zu kurzzeitigen Druckänderungen mit durch den Barorezeptor stimulierter gegensätzlicher Pulsänderung. Hierbei wird zur Bestimmung der

Barorezeptorsensitivität das Verhalten von Herzfrequenz zum arteriellen Blutdruck überprüft. Diese invasive Methode der pharmakologisch hervorgerufenen Blutdruckschwankungen beinhaltet das Problem der pharmakologischen Wechselwirkungen sowie ethischer und juristischer Grundsätze.

Vorzüge bieten daher nichtinvasive Methoden, die spontane Blutdruckmessungen erfassen können [21].

Für diese Arbeit werden nichtinvasive Messungen mit dem Finapres Ohmeda Gerät durchgeführt. Die BRS wurde durch die Analyse sogenannter Sequenzen ermittelt, während derer mindestens drei aufeinanderfolgende Schläge von Blutdruckanstiegen und Herzfrequenzabfällen oder Blutdruckabfällen und Herzfrequenzanstiegen auftreten. Die BRS kann aus der Steigung solcher Sequenzen errechnet werden [21, 47].

2. Material und Methode

2.1 Probandinnen

An der durch die Ethikkommission der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster genehmigten Studie nahmen 21 Probandinnen teil. Sie waren zwischen 45 und 87 Jahren alt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Parameter	Östrogensubstitution	Keine Östrogensubstitution
Alter	59,9 ± 2,21	64,41 ± 3,86
BMI	24,47 ± 0,73	24,31 ± 1,86
Raucher	2	2
Diabetes	0	2
Art. Hypertonie	1	4
Nierenerkrankungen	1	1

Tabelle 1: Demographische Daten, Anamnese der Probandinnen

Die Teilnehmerinnen an dieser Studie waren Frauen, die sich im postmenopausalen Stadium befanden. Zehn Probandinnen wurden oral hormonsubstituiert, während die Kontrollgruppe (n=11) keine exogenen Hormone einnahm.

N	Präparat	Einnahmedauer
4	Kliogest Estradiol 2mg; Norethisteron	6,3 Jahre
2	Climopax Konjugierte Östrogene 0,62mg	1,7 Jahre
1	Trisequenz Estradiol 2mg, Norethisteron	2 Jahre
1	Progynova Estradiolvalerat 2mg	20 Jahre
1	Cyclo Östrogynal Estradiolvalerat 1mg, Estriol 2mg	3 Jahre

Tabelle 2: Hormonpräparate der Probandinnen

Frauen, die eine Totaloperation hatten, und Frauen mit einer Hysterektomie, deren Ovarien erhalten wurden und die klinisch Symptome der Wechseljahre hatten, wurden in die Studie miteingeschlossen.

An anamnestischen Vorerkrankungen lagen bei einigen Probandinnen unter anderem eine arterielle Hypertonie (n=5), sowie auch ein Diabetes mellitus (n=2) vor.

Ausschlusskriterien:

Als absolute Kontraindikation für die Studie galten die Einnahme von β -Blockern und Immunsuppressiva.

Alle durchgeführten Messungen fanden in einem ruhigen Raum mit konstanter, angenehmer Raumtemperatur statt.

2.2 Methodik

2.2.1 Blutdruckmessung am Finger

Der periphere Blutdruck der Probandinnen wurde an der linken Hand an der Endphalanx des Mittelfingers gemessen. Das verwendete Finapres Ohmeda 2300 Gerät ermöglichte eine indirekte kontinuierliche Blutdruckmessung, basierend auf der arteriellen volume-clamp Methode nach Czech Physiologe J Penaz und dem „physiocal“ (physiological calibration criteria) [50, 51].

Das digitale RS232-interface des Finapres Ohmeda 2300 erlaubt eine direkte beat-to-beat-Registrierung des Fingerblutdruckes. Das Gerät stellt außerdem den Mitteldruck sowie die Herzfrequenz dar [34, 47].

Der linke Arm wurde in Herzhöhe auf einem Keilkissen gelagert und möglichst ruhig gehalten.

Zunächst erfolgte die Aufzeichnung mit dem Programm Windaqm. Hierbei wurden zwei verschiedene Durchläufe aufgezeichnet. Zunächst für den Blutdruck, dann für die Herzfrequenz.

2.2.2 Laser-Doppler-Flow

Die Mikrozirkulation wurde mit Hilfe zweier Laser Punkte von der Firma Oxford Optronix MSP 110 Laser Doppler Device gemessen. Am Mittelfinger wurde auf der Beugeseite an der proximalen Fingerphalanx eine Lasersonde fixiert. Die Signale wurden zu einem Pentium Pro ® Personal Computer von ADInstruments ® Blutflussmesser und ADInstruments ® Power Lab /8s übertragen. Danach erlaubten die ADInstruments R Chart v3.4 eine Darstellung und Speicherung der Blutfluss-Zeit-Folgen.

Es erfolgte zunächst eine Aufzeichnung der Ruhedurchblutung über fünf Minuten (baseline).

Durch eine am Oberarm angebrachte Blutdruckmanschette, die für zwei Minuten auf suprasystolische Druckwerte aufgepumpt wurde, wurde der Blutfluss unterbrochen. Diese Zeit der Ischämie entspricht der geringsten Durchblutung, dem sogenannten biologischen Nullwert [85].

Nach der Zeit der Ischämie wurde der Druck wieder abgelassen, so dass es durch eine Vasodilatation zu einer reaktiven Hyperämie kam. Nach wenigen Minuten waren meist wieder die Ausgangswerte erreicht. Die baseline, die Ischämie, die reaktive Hyperämie und das Wiedererreichen der baseline wurden aufgezeichnet. Weiterhin wurden die Differenzen dieser Werte zueinander berechnet. Ebenso registriert wurden die Zeiten, die benötigt wurden, um die Maximalwerte der reaktiven Hyperämie nach Perfusionsstopp zu erreichen, die Plateaudauer und die Dauer bis zum Wiedererlangen der baseline.

2.2.3 Plethysmograph

Mit Hilfe eines Plethysmographen erfolgte die indirekte Messung der makrozirkulatorischen Durchblutung des Armmuskels [64, 132].

Am Oberarm der Patientinnen wurde eine Blutdruckmanschette angebracht, die mit dem Plethysmographen verbunden war. Am Unterarm wurde ein mit Quecksilber gefülltes Bändchen der Firma Hokanson angepasst. Das Bändchen musste ca. 2 cm kürzer sein als der größte gemessene Umfang des Unterarmes. Die Umfangsänderung des Unterarmes, registriert durch das in der Längenausdehnung äußerst empfindliche Quecksilberband, korrelierte mit der Durchblutung des Unterarmes [www.deh/inc.com forearm].

Jeder Messzyklus bestand aus zehn Einzelmessungen, die gemittelt den Blutfluss des Unterarmes repräsentierten. Die Manschette wurde mit Hilfe des Plethysmographen innerhalb von 10 Sekunden auf 50mmHg aufgepumpt und danach innerhalb von 5 Sek. wieder auf 0mmHg abgelassen. Eine zusätzliche Manschette am Handgelenk, die eine Minute vor dem Messintervall auf 180mmHg aufgepumpt wurde, sollte die Blutzirkulation der Hand ausschließen [132].

Die Messung wurde unter verschiedenen Konditionen durchgeführt:

- Ruhe
- Ischämie
- Nitro

Die Ischämie wurde folgendermaßen durchgeführt: die Oberarmmanschette hielt für zwei Minuten den Druck von 180mmHg aufrecht. Direkt anschließend fand der Durchlauf mit den 10 Druckintervallen statt.

Eine letzte Variation des Messzyklus wurde mit Nitrospray durchgeführt. Den Probandinnen wurden zwei Hübe Nitrolingualspray unter die Zunge gesprüht. Nach einer Einwirkzeit von zwei Minuten startete der Messzyklus.

2.2.4 Sequenzanalyse

Eine gegenläufige Reaktion von Blutdruck und Puls gibt die Aktivität der BRS wieder [21]. Bei einem Auftreten von mindestens drei aufeinanderfolgenden Herzaktionen erfolgt eine Aufzeichnung durch ein von Gerhardt, Medizinische Poliklinik Münster, moduliertes Computerprogramm nach Parati [34].

Die Differenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden systolischen Blutdruck- und Pulsintervallwerten wird von einem Algorithmus ermittelt.

Folgende Sequenzen werden vom Programm identifiziert und gezählt:

bei der Steigerung des Blutdruckes zum 3., 4. oder 5. Wert von mindestens 1 mmHg und bei einer Abnahme des Pulsintervalls von mindestens 4ms. Abgekürzt spricht -PI für Pulsintervall und +RR für Blutdruck.

-PI/+RR bedeutet also eine parasympathische Frequenzsenkung als Reaktion auf einen Blutdruckanstieg [47].

Die Senkung des systolischen Blutdruckes zur 3., 4. oder 5. Herzaktion um mindestens 1mmHg und die Zunahme des Pulsintervalls um mindestens 4ms entspricht +PI/-RR, eine sympathische Frequenzsteigerung reaktiv auf einen Blutdruckabfall.

Bei Auftragung der linearen Regression auf einer Geraden stellt die Steigung der Geraden die Barorezeptorsensitivität [ms/mmHg] dar [21]. Sie kann für jede einzelne Frequenz und nach Sequenzart berechnet werden.

2.2.5 Spektralanalyse

Die Powerspektrumanalyse der Herzratenfluktuationen, die 1981 von Akselrod et al. [3] eingeführt wurde, dient der Erfassung der beat-to-beat Herzkreislaufregulation. Die ersten 4096 aufeinanderfolgenden Datenpunkte der 50Hz Kurve der kapillären Hautdurchblutung werden mit der Origin 6.0 Professional ® Software (Microcal Inc.) zu einem Hanning fast Fourier Transformator (FFT) gesendet. Die Größe des FFT Spektral Ausschlages wurde in zwei Bereichen berechnet: in dem Low Frequency (LF) und in dem High Frequency (HF) Bereich.

Der Frequenzbereich zwischen 0,04 und 0,17Hz repräsentiert vor allem die Aktivität des Sympathikus.

Die vagale Innervation und die Atmung werden von dem Frequenzbereich zwischen 0,17 und 0,4Hz wiedergegeben [21].

Das Verhältnis von LF zu HF ist ein Indikator für die sympathisch-vagale Balance und die kurzfristigen autonomen Regulationen [21].

2.3 Statistische Analyse

Folgende Test- und Darstellungsverfahren wurden verwendet:

Deskriptive Analyse

Die Messergebnisse wurden durch den Mittelwert und den Standardfehler beschrieben.

T-Test

Der Student T-Test wurde zum Vergleich zweier Gruppen herangezogen. Statistisch signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ definiert.

Multiple Regressionsanalyse

Zur Berechnung des statistischen Zusammenhangs von Parametern wurde die multiple Regressionsanalyse durchgeführt, Signifikanzniveau $p < 0,05$, Korrelationskoeffizient r als Maß für die Stärke des linearen Zusammenhanges.

2.3.4 Fehlerindikatoren

Soweit nicht anders gekennzeichnet, wurde in Text, Abbildungen und Tabellen grundsätzlich der Mittelwert und der zugehörige Standardfehler angegeben. Der Standardfehler wurde als Quotient aus der Standardabweichung und der Wurzel aus der Anzahl der Messwerte errechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Laboruntersuchungen

Hormonkonzentration

Zwischen der Östrogenkonzentration von postmenopausalen Frauen, die exogene Hormone bekamen [78pg/ml \pm 19,62], und der Kontrollgruppe [13,6pg/ml \pm 1,17] konnte ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied gesehen werden.

Mit Substitution lag der kleinste Wert bei 24pg/ml gegenüber Werten kleiner als 10pg/ml ohne Hormonzufuhr. Das Maximum der Östrogenkonzentration erreichte 193pg/ml und 16pg/ml in der Kontrollgruppe.

Bei den Progesteronwerten hingegen konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

	Hormonersatztherapie	Keine Hormonsubstitution
Progesteron [ng/ml]	0,49 \pm 0,12	0,31 \pm 0,04 ng/ml

Tab. 3: Laborwert Progesteron

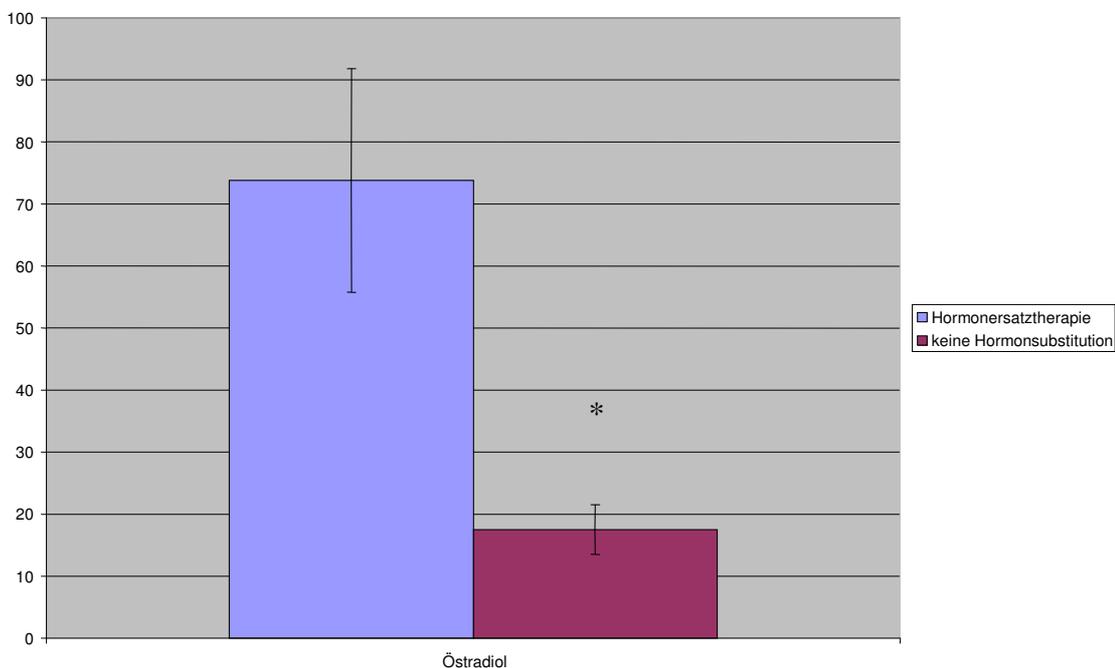


Abb. 10: Östrogenwerte der Probandinnen

Blutbild

Die Bestimmung der Blutbilder ergab keine signifikanten Unterschiede. Untersucht wurden im Einzelnen:

	Hormonersatztherapie	Keine Hormonsubstitution
Leukozyten [Tsd./ μ l]	8,05 \pm 1,71	5,78 \pm 0,54
Erythrozyten [Mio./ μ l]	4,53 \pm 0,10	4,40 \pm 0,12
Hämoglobin [g/dl]	13,60 \pm 0,25	13,01 \pm 0,32
Hämatokrit [%]	41,83 \pm 0,84	39,96 \pm 0,97
Thrombozyten [Tsd./ μ l]	297,50 \pm 16,75	255,8 \pm 13,52

Tab. 4: Laborwerte

Blutgerinnung

Für die Blutgerinnung wurden die Thromboplastinzeit sowie die partielle Thromboplastinzeit gemessen. Hinsichtlich dieser Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

	Hormonersatztherapie	Keine Hormonsubstitution
TPZ/Quick [%]	105,00 \pm 2,69	102,20 \pm 3,96
PTT [sek.]	28,90 \pm 0,80	30,20 \pm 1,34

Tab. 5: Gerinnungswerte

Serumchemie

Bei der Bestimmung dieser Werte ergab sich eine eingeschränkte Beurteilbarkeit dadurch, dass die Frauen zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht nüchtern waren.

	Hormonersatztherapie	Keine Hormonsubstitution
Cholesterin [mg/dl]	233,38 ± 9,55	284,33 ± 34,77
Triglyceride [mg/dl]	190,50 ± 37,50	139,71 ± 24,19
Glukose [mg/dl]	107,67 ± 7,24	93,78 ± 6,30
Harnsäure [mg/dl]	4,49 ± 0,39	5,06 ± 0,42
Harnstoff-N [mg/dl]	18,11 ± 2,65	17,5 ± 1,98
Kreatinin [mg/dl]	1,05 ± 0,06	1,10 ± 0,13

Tab. 6: Klinische Chemie

Bei keinem dieser Werte konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

3.2 Blutdruck und Blutdruckvariabilität

Der über die FINAPRES-Messung aufgezeichnete Blutdruck (gemittelter systolischer Blutdruck) zeigte keinerlei signifikante Unterschiede. In der Östrogengruppe lag der Mittelwert bei 118,43mmHg, vergleichend dazu in der Kontrollgruppe bei 135,61mmHg.

Die Varianz des Blutdruckes hielt sich unter Hormonsubstitution bei 18,86 gegenüber 26,57.

Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität

Die gleichzeitig mit der Blutdruckmessung registrierte Herzfrequenz wies nur kleine Differenzen auf (Ö: Mittelwert 68,90min⁻¹; kÖ: Mittelwert 76,91min⁻¹). Auch bei der Variabilität derselben konnte nur ein minimal erhöhter Wert in der Gruppe der Frauen ohne Hormonsubstitution demonstriert werden (Ö: 8,92; kÖ: 9,86).

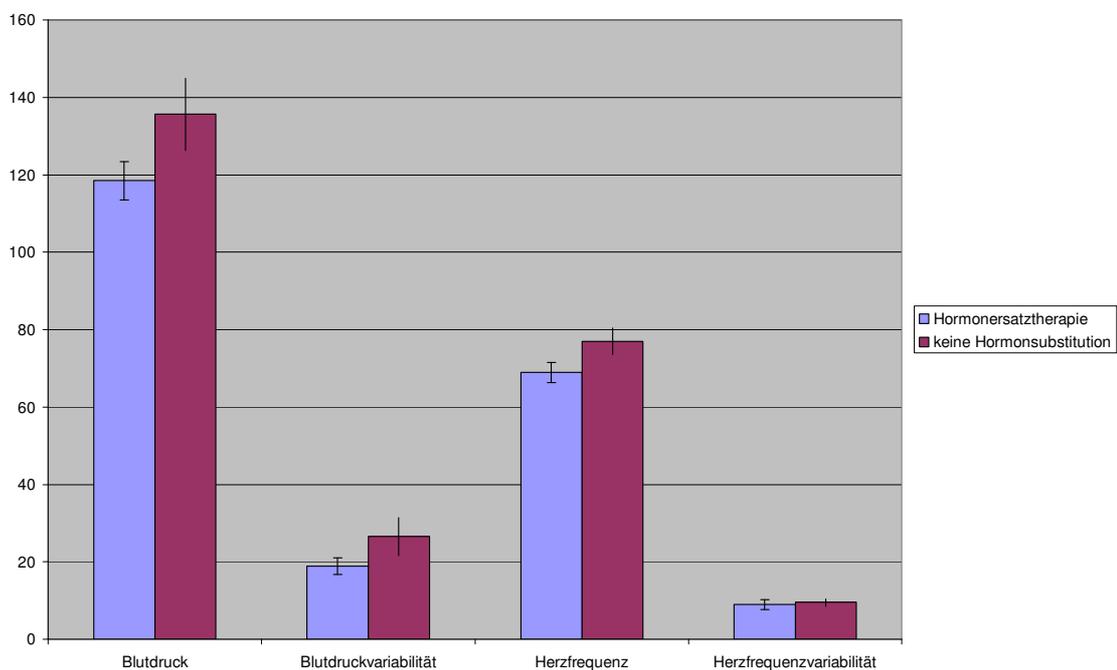


Abb. 14: Blutdruck und Herzfrequenzen mit den jeweiligen Varianzen

3.3 Laser-Doppler-Flussmessung der Mikrozirkulation

In der Kapillardurchblutung, gemessen mit Hilfe der Laser-Doppler-Flussmessung, konnte zwischen den beiden Gruppen keinerlei signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Der Mittelwert der baseline der Frauen, die exogene Hormone einnahmen, lag bei 482,69A.U., gegenüber 475,17A.U. in der Kontrollgruppe.

Ischämie und Hyperämie

In der Gruppe der Frauen, die eine Hormonersatztherapie bekamen, führte die reaktive Hyperämie zu einer Steigerung der Durchblutung um 86,9% und lag somit bei 902,13A.U.. Entsprechende Werte der Kontrollgruppe waren 126,34% und 1034,63 A.U.. Bei diesen Werten handelt es sich um den Mittelwert des erreichten Plateaus. Eine statistische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen.

Bei den erreichten Maxima nach der Okklusion konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Die Frauen, die exogene Hormone bekamen, zeigten deutlich niedrigere Maxima als die der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

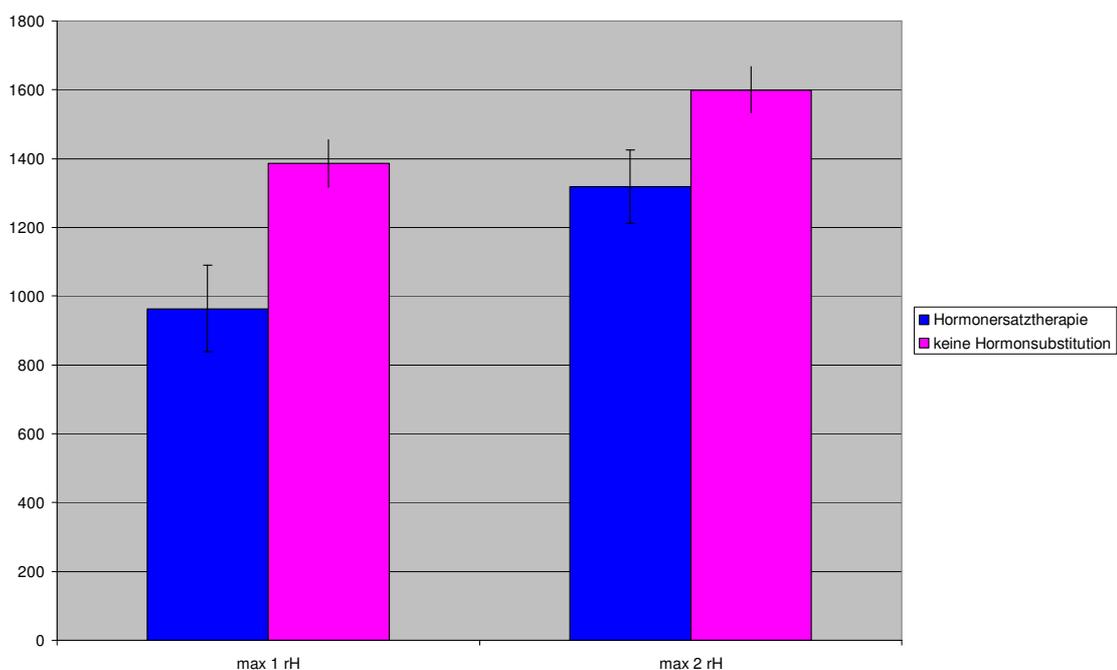


Abb. 11: Absolute Maxima nach Okklusion

Bei Betrachtung der Zeit ist zu erkennen, dass in der Kontrollgruppe schneller eine höhere Durchblutung erreicht wurde als in der Hormongruppe.

Vergleicht man den Verlauf der beiden Kurven an zeitlichen Fixpunkten, gerechnet vom Ende der Ischämie bzw. von Beginn des schnellen Anstieges an, so ist zu sehen, dass die Regulierung unter Östrogensubstitution langsamer ablief als in der Kontrollgruppe. Bis zum Erreichen des Endes des steilen Anstieges vergingen in der Hormongruppe 0,81s bis zum ersten Maximalwert, der nur teilweise dem Ende des steilen Anstieges entsprach, vergingen 1,39s. Bei durchschnittlich 6,32s wurde der zweite Maximalwert erreicht. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein geringerer Zeitbedarf.

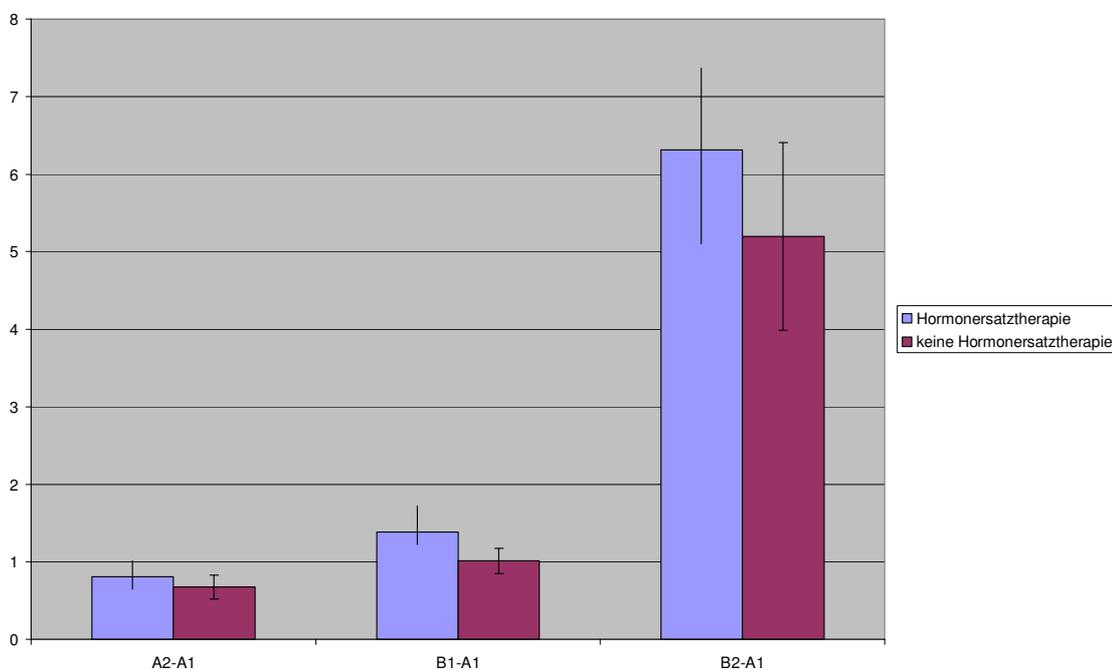


Abb. 12: Zeitdauer vom Beginn der reaktiven Hyperämie A1 bis zum Erreichen des Beginn des Plateaus A2, bis zum 1.Max. der reaktiven Hyperämie B1, bzw. bis zum 2.Max. der reaktiven Hyperämie

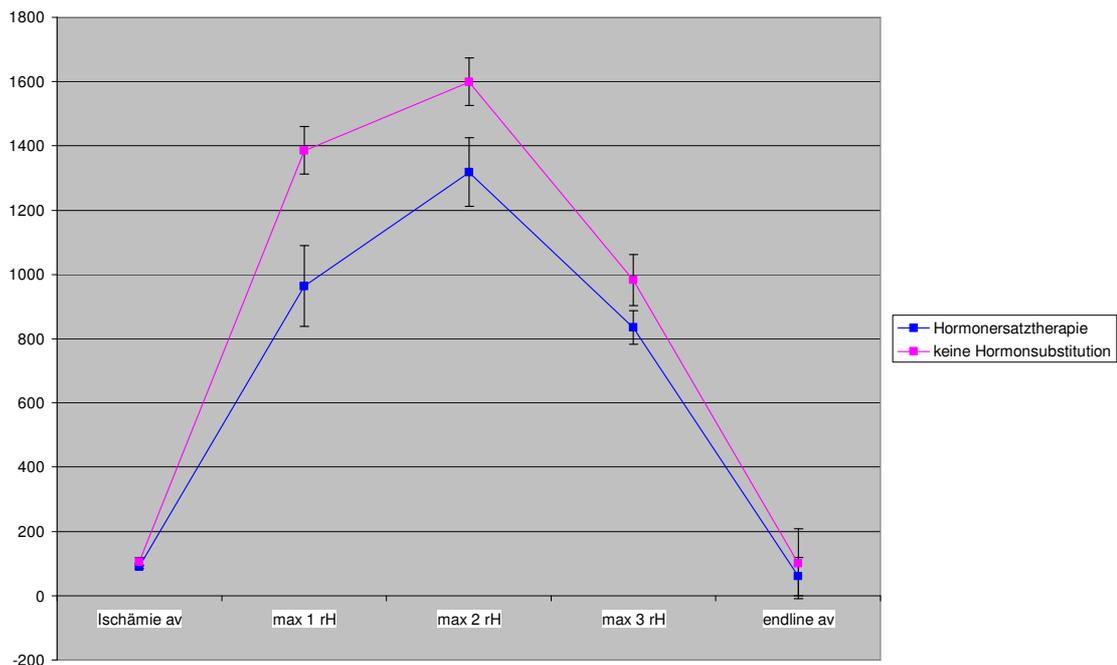


Abb. 13: Vergleich der Durchblutung

Nach den Charakteristika der Kurvenverläufe wurden verschiedene Typen definiert [9]. Hier konnten, bis auf eine Ausnahme, nur biphasische Kurven vom Typ A mit einem ersten maximalem Überschuss nach Ischämie und einem zweiten breiteren, nicht so hohem Peak festgestellt werden.

Die einzige Ausnahme zeigt einen Verlauf ohne initialen Überschuss und entspricht einem monophasischem Verlauf.

3.4 Plethysmograph

Ruhemessung

Während der Ruhemessung zeigte sich nur ein geringfügiger Unterschied zwischen den beiden Gruppen: die Hormongruppe erreichte 3,37ml/min/100ml gegenüber 3,47ml/min/100ml in der Kontrollgruppe. Es ließ sich keine Signifikanz bezüglich der Differenz feststellen.

Reaktive Hyperämie

In der reaktiven Hyperämie konnte ein größerer Unterschied demonstriert werden. Hier lag der Mittelwert mit Östrogeneinnahme bei 3,54ml/min/100ml und bei 4,90ml/min/100ml in der Gruppe ohne Hormonsubstitution.

Nitrospray

Eine weitere Messfolge diente der Überprüfung der Wirkung von Nitrospray auf die Gefäße unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Hormonstatus der beiden Gruppen.

Nach Verabreichung eines Hubes Nitro unter die Zunge des Probanden wurde vor Beginn der Messung eine Wirkzeit von 2 Minuten einkalkuliert. Das Ansprechen des Medikamentes in der Hormon-Gruppe hatte einen geringeren Effekt, das heißt, die Messung der indirekten Durchblutung zeigt einen geringeren Fluss mit 2,81ml/min/100ml. Die Kontrollgruppe hingegen lag mit 3,97ml/min/100ml deutlich höher.

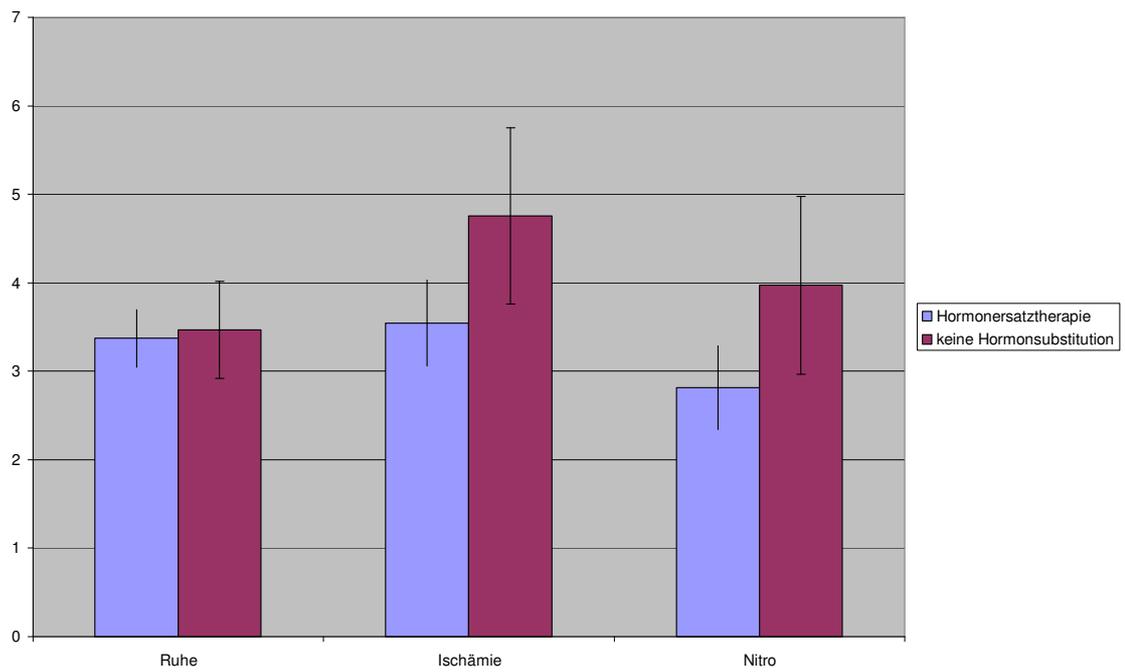


Abb. 15: Plethysmograph, Messung unter den drei verschiedenen Bedingungen

3.5 Sequenzanalyse

Statistisch ließ sich keine Signifikanz bezüglich der Unterschiede feststellen. In der Hormongruppe konnten durchschnittlich 4,67 pos. Sequenzen (+PI/+SBP) und 3,00 negative Sequenzen (-PI/-SBP) registriert werden. Die Kontrollgruppe wies 3,00 (+PI/+SBP) und 4,88 (-PI/-SBP) auf.

3.6 Spektralanalyse

Die Analyse der Herzratenfluktuationen erfolgte in dieser Studie im sympathischen Bereich zwischen 0,078 und 0,127 Hz. Die Auswertung zeigte keinerlei Signifikanz. In der Gruppe der Frauen mit Östrogenen lag der Mittelwert bei 25,4 mit SEM 1,69 gegenüber 26,4 mit SEM bei 2,68.

Die Analyse des vagalen Bereich wurde hier zwischen 0,283 und 0,313 Hz. Mit Hormonen lag der Mittelwert bei 22,54 mit SEM bei 3,78. Ohne Hormone lag die Zahl bei 23,78 und SEM bei 2,97. Das Verhältnis von LF/HF in erstgenannter Gruppe betrug 1,13 gegenüber 1,11.

4. Diskussion

4.1 Einleitung

Die koronare Herzerkrankung entwickelt sich bei Frauen im Durchschnitt 10-15 Jahre später als bei Männern [67]. Erst postmenopausal kommt es bei ihnen zu einer Mortalitätsänderung [16, 78, 91, 120].

Die Studie von Stefano Taddei; Agostino Virdis et al. zeigte die Beziehung von Endothel-Dysfunktionen und der Menopause. Die Tatsache, dass vor der Menopause keine endotheliale Dysfunktion beobachtet werden konnte, lässt vermuten, dass endogenes Östrogen einen protektiven Effekt für die Gefäße hat [122].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Östrogensatztherapie eine signifikante Reduzierung des Risikos für die kardiovaskuläre Erkrankung aufweist [20, 42, 78, 95, 117].

Ziel der vorgelegten Studie ist es, den Einfluss der Einnahme von Östrogenpräparaten auf die Barorezeptorfunktion und die Mikrozirkulation zu untersuchen.

Hierzu wurden die Barorezeptorfunktion und die Mikrozirkulation bei 21 postmenopausalen Probandinnen mit und ohne Östrogensubstitution gemessen.

4.2 Messergebnisse

Bei der Messung der Östrogenkonzentration zeigt sich durch die Hormoneinnahme erwartungsgemäß eine Signifikanz.

Die Progesteronmessungen weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Neun Probandinnen nahmen ein Hormonpräparat ein, welches auch Progesteron enthielt, was die höhere Konzentration in dieser Gruppe erklärt.

Die Konzentrationen des Gesamtcholesterins und der Triglyceride sind als Absolutwerte durch fehlende Nüchternheit nicht für die Studie zu verwenden.

Tendenziell lassen sich jedoch niedrigere Gesamt-Cholesterinwerte unter Substitution erkennen.

In einigen Studien wurde bereits gezeigt, dass Östrogentherapie bei postmenopausalen Frauen den Gesamtcholesterinwert senkt [32, 38, 44, 125].

Die low-density-lipoprotein Cholesterinkonzentration wird um 10-20% reduziert [38].

Das HDL-Cholesterin wird um 10-15% angehoben [38].

Die individuelle Vorhersagekraft des Gesamtcholesterins bezüglich des koronaren Risikos ist nach den Ergebnissen der Framingham-Studie gering [124]. Trotz der kleineren Konzentration in der Hormongruppe ist also keine genaue Prognose möglich.

Die Kombination von erhöhtem LDL und erhöhten Triglyceriden stellen bezüglich der KHK ein hohes Risiko dar [124].

Die Triglyceride liegen in der Messreihe in der Hormongruppe höher als in der Kontrollgruppe. Dies zeigte sich ebenso in den Studien von Gohlke-Bärwolf et al. und Friday et al. [32, 38].

4.3 Blutdruck und Blutdruckvariabilität

Die Messung des Blutdrucks durch die Finapress-Messung ergibt einen höheren Mittelwert in der Kontrollgruppe. Die Differenz ist jedoch ohne Signifikanz.

Zu der Finapress-Messung ist zu sagen, dass die absoluten Werte in der Messung sicherlich nicht korrekt waren. Betrachtet man die Mittelwerte, sind diese ungewöhnlich hoch. Dies lässt sich nicht durch die Grunderkrankungen erklären, sondern ist wohl auf einen Gerätedefekt zurückzuführen. Schwankungen der Blutdrücke wurden aufgezeichnet, aber die Blutdruckauswertung der absoluten Werte ist nicht als korrekt einzuordnen.

Die Varianz des Blutdrucks, die sich als Maß für die vagale Aktivität darstellt, liegt in der Kontrollgruppe höher. Somit lässt sich die Kontrollgruppe als Gruppe mit gesteigerter Vagusaktivität interpretieren.

In der Studie von Sorensen MB, Rasmussen V, et al. konnte nachgewiesen werden, dass bei postmenopausalen Frauen zehn Tage nach Östrogensubstitution der systolische und diastolische Blutdruck gesenkt werden konnte [115].

Die alleinige Verwendung von 17-beta Östradiol reduzierte sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck [66, 71].

Bei einer Gruppe von Frauen, die unter leichtem Hypertonus litten, wurde auch demonstriert, dass der Tag-Nacht-Rhythmus des Druckes wieder hergestellt werden konnte [71]. Bei den hypertensiven Patienten konnte sogar eine im Mittel höhere Senkung erfolgen als bei den normotensiven. Zwischen dem Anstieg der Östrogenkonzentration und der Senkung der erhöhten Blutdruckwerte konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden [66].

Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität

Bei der Betrachtung der Herzfrequenzen und deren Variabilitäten ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

Niskanen et al. fanden ebenfalls keine Veränderungen des Verhältnisses von niedriger Frequenz zu höherer Frequenz der Herzratenvariabilität, dem Index der sympathovagalen Balance [84].

Britu-Zurita et al. fanden dazu gegensätzliche Aussagen. Sie maßen eine erhöhte Variabilität der Herzfrequenz durch erhöhte parasymphatische Aktivität unter Östrogensubstitution [14]. Bei ihr wurden Frauen mit kurzer Einnahmedauer getestet. Der letzte Messzeitpunkt fand nach vier Monaten Einnahme statt.

4.4 Laser-Doppler-Flussmessung der Mikrozirkulation

Die Kapillardurchblutung zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Dieses Ergebnis erzielt auch Brooks und Kenney. Sie kontrollierten die Grunddurchblutung ebenfalls mit der Laser-Doppler-Messung [15].

Ischämie und Hyperämie

Die Auswertung der reaktiven Hyperämie zeigt eine höhere Maximaldurchblutung in der Gruppe der nichtsubstituierten Probandinnen.

Dieses Ergebnis weicht ab von der Studiauswertung von Peterson et al. Nach Peterson erhöhte Östrogen die reaktive Hyperämie bei postmenopausalen Frauen und ließ sie gleich zu der von prämenopausalen Frauen erscheinen [91].

Die Methode dieser Studie entspricht der, die auch in der klinischen Messreihe verwandt wurde. Auch Peterson maß die Mikrozirkulation mit Hilfe eines Laser-Dopplers. Die Grunddurchblutung wurde durch kontinuierliche Messung über eine Minute bestimmt. Peterson erreichte die arterielle Okklusion über einen Sphygmanometer, der für zwei Minuten einen mindestens 30mmHg höheren Druck über dem systolischen aufbaute. Die mittleren Werte während der Okklusion wurden auch von Peterson als biological zero bezeichnet. Sie jedoch subtrahierte die biological zero nicht von den anderen erhaltenen Werten.

Peterson erhielt signifikante Unterschiede in den erreichten Maxima nach der Okklusion. Bei ihr jedoch erreichte die Kontrollgruppe eindeutig niedrigere Werte. Das heißt, dass genau das Gegenteil aus ihrer Messreihe resultierte. Die Ergebnisse der Messreihe, die sie mit prämenopausalen Frauen durchführte, entsprachen in etwa denen der substituierten postmenopausalen Probandinnen. Die Studie scheint nachzuweisen, dass die postmenopausale Östrogensubstitution die Gefäßreagibilität verbessert und sogar die prämenopausalen Gefäßbedingungen wieder herzustellen scheint. Ihr Probandinnenkollektiv setzte sich aus 18 postmenopausalen Frauen mit Hormonersatztherapie und 20 Probandinnen ohne Substitution zusammen.

Gleich zur hier durchgeführten Messreihe liegen die Werte von Brooks-Asplund: sie zeigt keine Erhöhung der Hyperämie [15]. Allerdings unterschied sich bei Brooks die

Methode zur Ausmessung der Hyperämie. Er wählte die Erwärmung des Arms mit Hilfe von warmem Wasser zur Ausmessung. Die reaktive Hyperämie wurde bei ihm nur als Kontrolle des durch die Erwärmung erzielten Wertes angewandt. Es erfolgten Messzyklen in 15-minütigem Abstand. Lag der bei der reaktiven Hyperämie erzielte Wert noch höher als der nach 5 Messzyklen, durch die Erwärmung erzielte Wert, wurde die Wärmeperiode um weitere 15 Minuten verlängert. Die hierdurch erhaltenen Ergebnisse zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen der hormonsubstituierten und der nichtsubstituierten Gruppe.

4.5 Plethysmograph

Ruhemessung und reaktive Hyperämie

Die durch die Plethysmographie untersuchte Makrozirkulation zeigt sowohl in Ruhe als auch in der reaktiven Hyperämie keine signifikanten Unterschiede.

Betrachtet man aber die reaktive Hyperämie, sieht man in der Kontrollgruppe höhere Werte.

Brooks-Asplund und Kenney, die in ihrer Studie die gleiche indirekte Methode zur Durchblutungsmessung anwandten, konnten ebenfalls keine Signifikanz feststellen [15].

Nitrospray

Das Nitro sorgt für eine Vasodilatation durch relaxierende Wirkung von NO an der glatten Gefäßmuskulatur [111].

In den vorgenommenen Messungen zeigt sich, dass durch die Hormonsubstitution unter Nitrogabe keine bessere Flussrate nachgewiesen werden kann.

4.6 Sequenzanalyse

Baroreflex medierte Sequenzen bestehen aus mehr als drei aufeinanderfolgenden Herzaktionen. Unter Atropin treten diese deutlich vermindert auf [47].

Die höhere Anzahl von negativen Sequenzen in der Kontrollgruppe lässt vermuten, dass dort die parasympathische Aktivität höher ist. Mit Östrogensubstitution liegt die Anzahl der negativen Sequenzen bei 3,00 gegenüber 4,88.

Insgesamt ist die Barorezeptoraktivität in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Zu einem anderen Ergebnis kamen Wang et al., in ihrer Studie, die eine verminderte Karotisbarorezeptoraktivität unter Östrogentherapie feststellten [130]. Ihre Studie erfolgte jedoch auch nicht an Menschen, sondern bei männlichen Ratten, denen Estradiol zugeführt und danach die Entladung des afferenten Sinusnerven gemessen wurde, um so die funktionellen Parameter der Barorezeptoren im Karotis zu erhalten.

4.7 Spektralanalyse

Sowohl die Auswertung im vagalen als auch im sympathischen Bereich weist keine signifikanten Unterschiede auf.

Brito-Zurita et al. Zeigt bei den Probandinnen nach vier Monaten Estrogeneinnahme ein geringeres Verhältnis von LF/HF durch erhöhte parasymphatische Aktivität unter Östrogeneinnahme [14].

Von Niskanen et al. hingegen konnte keine Veränderungen des Verhältnisses von niedriger Frequenz zu höherer Frequenz der Herzratenvariabilität, dem Index der sympathovagalen Balance festgestellt werden [84].

4.8 Zusammenfassung

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich keine positive Beeinflussung der Gefäße durch die Hormonsubstitution erkennen. Auch bezüglich der Barorezeptorfunktion kann keine verbesserte Sensibilität gemessen werden.

Somit ist eine Reduzierung des Risikos für die koronare Herzerkrankung durch Östrogensubstitution nach Analyse der Messdaten dieser Studie nicht gegeben.

Zu diesem Schluss kam auch Vogel, der die Daten dreier großer Studien, der Women's Health Initiative (WHI), der Heart and Estrogen/Progestin Replacement Studie (HERSII) und einer Meta-Analyse von 43 beobachtenden Studien interpretierte [126].

Auch Niskanen et al. [84] erhielten dieses Ergebnis und konnten auch bei Untersuchung der Barorezeptorfunktion keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Ein anderes Ergebnis gewannen De Meersman et al. [24], die jedoch nur für ein kurzes Einnahmeintervall einen positiven Effekt von Östrogenpräparaten auf die Barorezeptorsensitivität und die Dehnbarkeit der Gefäße nachweisen konnten.

Kritisch betrachtet werden muss bei der vorliegenden Untersuchung sicherlich die verhältnismäßig geringe Probandinnenzahl. Auch ist zu überlegen, ob ein Vergleich mit prämenstruellen Frauen, wie zum Beispiel in der Studie von Peterson [91], sinnvoller wäre. Dadurch würde ein direkter Vergleich möglich, ob mit der Hormonsubstitution wieder prämenstruelle Bedingungen erzielt werden könnten.

In der Entscheidung für oder gegen eine Einnahme von Östrogenpräparaten in der Menopause können bei zahlreichen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen als Hilfestellung die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie dienen:

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [39]:

- Der Neubeginn einer Hormonersatztherapie zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen wird nicht empfohlen (Empfehlung Klasse I, Evidenzgrad A).
- Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhalten, sollten sie bei Bettlägerigkeit pausieren, bei akutem Myokardinfarkt, Apoplex oder TIA absetzen.

-
- Die Fortsetzung oder der Neubeginn einer HRT ist nur zur Therapie von schweren Menopausensymptomen gerechtfertigt, nachdem auch andere Kontraindikationen überprüft wurden und eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse erfolgte. Die niedrigste, wirksame Dosierung sollte angestrebt werden. Die Behandlung sollte halbjährlich auf ihre Notwendigkeit überprüft werden.
 - Kontraindikationen sind Mamma-Ca, Thromboembolien in der Anamnese, angeborene Gerinnungsstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen wie Zustand nach Herzinfarkt und Zustand nach Schlaganfall.
 - Frauen, die derzeit eine Hormonersatztherapie ohne schwere Menopausenbeschwerden erhalten, sollten sie ausschleichend absetzen.
 - Sofern eine Hormonersatztherapie zur Behandlung schwerer Menopausenbeschwerden erforderlich ist, sollten Östrogene allein bei hysterektomierten Frauen gegeben werden und Östrogene plus Gestagene bei Frauen, die noch einen Uterus haben.
 - Gestagene sollten in niedrigster Dosierung verabreicht werden.
 - Frauen, die sich vor Herzerkrankungen schützen wollen, sollten darüber aufgeklärt werden, dass Änderungen des Lebensstils der wichtigste Schlüssel zur Vorbeugung von Herz- und Gefäßerkrankungen sind, wie Nichtrauchen, gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität. Damit kann auch bei Frauen das Risiko für Herz- und Gefäßerkrankungen deutlich gesenkt werden.

Als mögliche Zukunftsperspektive bietet sich eine individuellere Therapie in der Postmenopause an.

Man spricht von der SERM-Gruppe: den selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren. Es handelt sich um eine Medikamentenklasse, die sowohl Östrogenagonisten, als auch Östrogenantagonisten beinhaltet [22, 23, 100].

Raloxifene bietet sich als protektives Medikament bezüglich des Knochenstoffwechsels an und führt gleichzeitig noch zu einer positiven Veränderung im Lipoproteinstoffwechsel [35, 108]. Weiterhin erhöht es das NO/ET1 Verhältnis [108].

Tamoxifen, bislang nur als adjuvantes Mittel bei Brustkrebs verwendet, hat nach neueren Daten auch eine gute primäre Prävention bezüglich dieser Erkrankung [100].

Neue Generationen der SERM-Gruppe sind entwickelt worden, die einen potenteren östrogenagonistischen Effekt auf die Knochen und die kardiovaskuläre Erkrankung oder einen gesteigerten östrogenantagonistischen Effekt, vor allem auf die Brust haben könnten [100].

So könnte es zukünftig die Möglichkeit geben, die Therapie individuell für die Frauen und ihre speziellen Risikofaktoren zu gestalten [100].

5. Literaturverzeichnis

- [1] Adams MR, Washburn SA, Wagner JD, Williams JK, Clarkson TB.
Arterial changes: estrogen deficiency and effects of hormone replacement. In:
Lobo RA. Treatment of the Postmenopausal women,
2nd ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilins;1999:377.
- [2] Akishita M, Kozaki K, Eto M, Yoshizumi M, Ishikawa M, Toba K, Orimo H,
Ouchi Y.
Estrogen attenuates endothelin-1 production by bovine endothelial cells via
estrogen receptor.
Biochem Biophys Res Commun 1998 Oct 9; 251(1):17-21
- [3] Akselrod S. et al.
Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A quantitative probe of
Beat-to-beat cardiovascular control
Science (1981), pp. 213-220
- [4] Alexander JJ, Hoenig M, Graham D, Imbembo AL.
The effect of estrogen on low-density lipoprotein binding kinetics in aortic
endothelial cells.
Surgery. 1989;106:386-391.
- [5] Ali SH, O'Donnell AL, Mohamed S, Mousa S, Dandona P.
Stable over-expression of estrogen receptor-alpha ECV304 cells inhibits
proliferation and levels of secreted endothelin-1 and vascular endothelial growth
factor.
Mol Cell Endocrinol 1999 Jun 25; 152(1-2):1-9
- [6] Babitsch B, Lehmkuhl E, Regitz-Zagrosek V
Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Frauen
Klinikarzt 2006;35(1):18-23]
- [7] Belcaro G, Hoffmann U, Bollinger A, Nicolaides A.
Laser Doppler 1994
Med-Orion Publishing Company.
- [8] Best PJM, Berger PB, Miller VM, Leerman A.
The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and
endothelin-1 levels in postmenopausal women.
Ann Intern Med 1998;128:285-288.
- [9] Bhoopalam VB, Murali S, Counihan PJ, Conrad Smith AJ, Feldman MD, Cohen
HA, Pham SM, Zell KA, Reis SE.
Estrogen acutely abolishes abnormal coronary vasoconstriction in male cardiac
transplant recipients.
J Am Coll Cardiol 1996;27:284A.

-
- [10] Bircher A, der Boer EM, Agner T, Wahlberg JE, Serup J
Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser doppler flowmetry;
a report from the standardization group of the European Society of Contact
Dermatitis.
Contact Dermatitis. 28:1-8.
- [11] Birkhäuser M.H.
Hormonsubstitution und internistische Risiken
innovartis 3/2000
- [12] Blumenthal RS, Gloth ST, Reis SE, Heldman AW, Resar JR, Coombs VJ,
Gerstenblith G, Brinker JA.
Acute administration of estrogen improves coronary vasomotor response to
acetylcholine in men.
J Am Coll Cardiol. 1996;27:287A.
- [13] Böhm Sonja
Die vaskulären Wirkungen von Östradiol
Gyno Panorama 2/98
- [14] Brito-Zurita Rosa O, Posadas-Romero C, Hermosillo AG, Zamora-Gonzales J,
Hernandez-Ono A, Cardoso-Saldana G, Torres-Tamayo M.;
Maturitas.2003 Jan 30; 44(1):39-48.
- [15] Brooks-Asplund EM, Kenney WL.
Chronic hormone replacement therapy does not alter resting or maximal skin
blood flow.
J Appl Physiol 1998 Aug;85(2):505-10
- [16] Bush TL
Preserving cardiovascular benefits of hormone replacement therapy.
J Reprod Med 2000 Mar, 45(3Suppl):259-73
- [17] Caspary L., Creutzig A., Alexander K.
Biological zero in laser Doppler fluxmetry.
Int. J. Microcirc Clin Exp 1988; 7:367-71.
- [18] Cicinelli E, Ignarro LJ, Matteo MG, Galantino P, Schonauer LM, Falco N.
Effects of estrogen replacement therapy on plasma levels of nitric oxide in
postmenopausal women.
Am J Obstet Gynecol 1999 Feb;180(2 Pt1):334-9
- [19] Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM, Ulrich L, Adamopoulos S, Beale CM,
McNeill, JG, Poole-Wilson PA.
17beta-Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction
in women but not men with coronary heart disease.
Circulation. 1995;92:24-30.

-
- [20] Contreras I, Parra D.
Estrogen replacement therapy and the prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.
Am J Health Syst Pharm 2000 Nov 1;57(21):1963-8;quiz 1969-71
- [21] Costa O, Lago P, Miranda F, Freitas J, Puig J, Freitas AF.
Basic concepts on the assessment of arterial baroreceptor sensitivity with non invasive methods. Estimate of the spontaneous gain of the arterial baroreceptor.
Rev Port Cardiol 1996 May; 15(5); 369-77, 363
- [22] Davis SR
Menopause: new therapies
MJA 2003;178(12):364-637
- [23] Davison S
Hormone replacement therapy: current controversies
Clinical Endocrinology (2003) 58,249-261
- [24] De Meersman RE, Zion AS, Giardina E, Weir JP, Lieberman JS, Downey JA
Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women.
Am J Physiol 1998 May; 274 (5Pt2):H1539-44
- [25] Dubey RK, Gillespie DG, Zacharia LC, Rosselli M, Korzekwa KR, Fingerle J, Jackson EK
Methoxyestradiols mediate the antimitogenic effects of estradiol on vascular smooth muscle cells via estrogen receptor-independent mechanisms.
Biochem Biophys Res Commun 2000 Nov 11; 278(1):27-33
- [26] Dubey RK, Jackson EK.
Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical and molecular mechanisms.
Am J Physiol Renal Physiol 2001 Mar;280(3):F365-88
- [27] Dubey RK, Jackson EK, Keller PJ, Imthurn B., Rosselli M
Estradiol metabolites inhibit endothelin synthesis by an estrogen receptor-independent mechanism
Hypertension. 2001; 37:640
- [28] Duschek E. J. J., Stehouwer D. D. A., De Valk-De Roo G. W., Schalkwijk C. G., Lambert J., Netelenbos C.
Raloxifene, conjugated oestrogen and endothelial function in postmenopausal women
Journal of Internal Medicine, Volume 254 Issue 1 Page 85 – July 2003,doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01156.x

-
- [29] Eckstein N, Pines A, Fisman EZ, Fisch B, Limor R, Vagman I, Barnan R, Ayalon D (1993).
The effects of the hypoestrogenic state, induced by gonatropin-releasing-hormone agonist, on doppler-derived parameters of aortic flow.
J Clin Endocrinol Metab 77:910
- [30] Fagrell B.
What is generating the biological zero?
Int J Microcirc Clin Exp 1994;14 Supp. 1 :160.
- [31] Fischer GM; Bashey RI, Rosenbaum H, Lyttle CR.
A possible mechanism in arterial wall for mediation of sex difference in atherosclerosis.
Exp Mol Pathol. 1985;43:288-296
- [32] Friday KE, Dong C, Fontenot RU.
Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes.
J Clin Endocrinol Metab 2001 Jan; 86(1):48-52
- [33] Ganten D, Ritz E.
Lehrbuch der Hypertonie
Schattauer Verlag 1985
- [34] Gerhardt U, Hillebrand U, Mehrens T, Hohage H
Impact of estradiol blood concentration on skin capillary Laser Doppler flow in premenopausal women
International Journal of cardiology; 75 (2000)59-64
- [35] Genazzani AR, Gambacciani M.
Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century.
Maturitas 1999 May 31; 32(1):11-7
- [36] Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon RO III.
Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women.
Circulation 1994;90:786-791.
- [37] Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO III.
Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women.
Circulation. 1994;89:2545-2551.
- [38] Gohlke-Bärwolf C.
Hormonersatztherapie in der Menopause
Klinikerzt 2006;35(1):24-27

-
- [39] Gohlke-Bärwolf C, Regitz-Zagrosek V, Mueck R, Strasser A.
Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie: Stellenwert der
Hormonersatztherapie zur Prävention der Koronaren Herzerkrankung bei
Frauen.
Z Kardiol 2002;91:430-435
- [40] Gohlke-Bärwolf C, von Schacky C.
Stellenwert der Hormonersatztherapie zur Prävention der Koronaren
Herzerkrankung bei Frauen.
Z Kardiol 2005;94(suppl 3):III74-III78
- [41] Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ.
A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and
primary prevention of cardiovascular disease.
Ann Intern Med 2000 19; 133(12):933-41
- [42] Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B,
Speizer FE, Hennekens CH.
Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular
disease.
N Engl J Med. 1996;335:453-461.
- [43] Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A, Panza JA, Waclawiw M, Cannon RO III.
The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in
postmenopausal women.
Circulation 1997;96:2795-2801.
- [44] Harlap S, MB, BS
The benefits and risks of hormone replacement therapy: An epidemiologic
overview
Am J Obstet Gynecol 1992 June; 166;6,2].
- [45] Harrison-Bernard LM, Raij L.
Postmenopausal hypertension.
Curr Hypertens Rep 2000 Apr;2(2):202-7
- [46] Heister R
Herz und Kreislauf in der Postmenopause.
Gynaecologica (1989) 13 (Suppl 1)
- [47] Hillebrand Uta
Kardiovaskuläre Effekte von Östrogenen unter besonderer Berücksichtigung der
Mikrozirkulation und Barorezeptorfunktion

-
- [48] Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen, Ikaheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Kesaniemi YA.
Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects.
Circulation 1996 Jul 15; 94(2):122-5
- [49] Hulley S, Grady D, Bush T, et al.
Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.
Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.
Jama 1998;280:605-613.
- [50] Imholz BPM, Langewouters GJ, Montfrans van GA, Parati G, Gondever van J, et al.
Feasibility of ambulatory, continuous 24 hour arterial pressure recording.
[J Hypertens 1993;21 (1),65-73.
- [51] Imholz BPM, Wieling W, Langewouters GJ, Montfrans van GA.
Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory.
Clin Auton Res 1991; Vol. 1:43-53.
- [52] Imthurn Bruno, Rosselli M, et al.
Differential Effects of Hormone-Replacement Therapy on Endogenous Nitric Oxide (Nitrite/Nitrate) Levels in Postmenopausal Women Substituted with 17beta-Estradiol Valerate and Cyproterone Acetate or Medroxyprogesterone Acetate
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 82, No. 2388-394
- [53] Imthurn Bruno; Rosselli Marinella; Keller Paul J.; Jackson Edwin K.; Dubey Raghvendra K.
Circulating Nitric Oxide (Nitrite/Nitrate) Levels in Postmenopausal Women Substituted with 17 β -Estradiol and Norethisterone Acetate
Hypertension. 1995; 25:848-853.
- [54] Karas Richard H., Hodgkin Jeffrey B., et al.
Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor deficient female mice
Medical Science Vol. 96, Issue 26, 15133-15136, December 21, 1999
- [55] Keaney JF Jr, Shwaery GT, Xu A, Nicolosi RJ, Loscalzo J, Foxall TL, Vita JA.
17beta-Estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine.
Circulation.1994;89:2251-2259.
- [56] Keck C, Neulen J, Breckwoldt M.
Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie
Thieme Verlag 1997, Band III

-
- [57] Koh KK
Can a healthy endothelium influence the cardiovascular effects of hormone replacement therapy?
Int J. Cardiol.2003 Jan; 87(1):1-8
- [58] Lee TM, Su SF, Tsai CC, Lee YT, Tsai CH
Cardioprotective effects of 17 beta-estradiol produced by activation of mitochondrial ATP-sensitive K(+)Channels in canine hearts.
J Mol Cell Cardiol 2000 Jul; 32(7):1147-58
- [59] Leidenberger F.
Klinische Endokrinologie für Frauenärzte
Springer Verlag, 2. Auflage
- [60] Liebermann EH, Gerhard MD, Uehata A, et al.
Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women.
Ann Intern Med 1994;121:936-941.
- [61] Ling S, Deng G, Ives HE, Chatterjee K, Rubanyi GM, Komesaroff PA, Sudhir K.
Estrogen inhibits mechanical strain-induced mitogenesis in human vascular smooth muscle cells via down-regulation of Sp-1
Cardiovasc Res 2001 Apr; 50(1):108-14
- [62] Lippert Herbert
Lehrbuch der Anatomie
Urban und Schwarzenberg 3.Auflage
- [63] Lobo RA (1990).
Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy.
Obstet Gynecol 75 (Suppl):18
- [64] Longhurst J, capone RJ, Mason DT, Zelis R(1974)
Comparison of blood flow measured by plethysmography and flowmeter during steady state forearm exercise
Circulation 49:535-540
- [65] Löffler Georg, Petrides Petro E.
Biochemie und Pathobiochemie
Springer Verlag, 5. Auflage
- [66] Luotola H.
Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol-17 beta substitution.
Ann Clin Res 1983;15 Suppl 38:1-121

-
- [67] Maas AH, van Gilst WH, Verheugt FW.
Hormonal supplement therapy in women: effects on the cardiovascular system
Ned Tijdschr Geneeskd 2001 Jan 13;145(2):65-9
- [68] Marletta MA, Yoon PS, Iyengar R, Leaf CD, Wishnok JK.
Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate:nitric oxide is an
intermediate.
Biochemistry 1988 Nov 29;27(24):8706-8711
- [69] McPherson R.
Is hormone replacement therapy cardioprotective? Decision-making after the
heart and estrogen/progestin replacement study.
Can J Cardiol 2000 Jun; 16 Suppl A:14A-9A
- [70] Mendelsohn Michael E. and Karas Richard H.
The protective effects of estrogen on the cardiovascular system
The new England Journal of Medicine, Volume 340:1801-1811, June 10, 1999
Number 23
- [71] Mercurio G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A.
Estradiol 17-beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the
circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension.
Am J Hypertens 1998 Aug;11(8 Pt 1):909-13
- [72] Metka M, Heytmanek G, Enzelsberger H, Schurz B, Kurz CH (1988)
Der Gelenkschmerz in der Prä- und Postmenopause-Arthropathia climacteria.
Geburtshilfe Frauenheilkunde 48:232
- [73] Miyauchi Takashi, Masaki Tomoh
Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system
Annu. Rev. Physiol. 1999.61 :391-415
- [74] Moll K.-J., Moll M.
Anatomie
Jungjohann Verlagsgesellschaft 11. Auflage
- [75] Moncada S, Palmer RM, Higgs EA.
The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilatation
Hypertension 1988 Oct; 12(4):365-372
- [76] Morey Anjali K., Razandi Mahnaz, Pedram Ali, Ren-Ming HU, Prins Bruce A.
and Levin Ellis R.
Oestrogen and progesterone inhibit the stimulated production of endothelin-1
Biochem. J. (1998) 330, 1097-1105
- [77] Mosca L, Appel IJ, Benjamin EJ et al.
Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women.
Circulation 2004;109:672-693

-
- [78] Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96:2468-2482.
- [79] Mügge A, Riedel M, Barton M, Kuhn M, Lichtlen RP (1993). Endothelium independent relaxation of human coronary arteries by 17beta-estradiol in vitro. *Cardiovasc Res* 27:1939
- [80] Nakajima T, Iwasawa K, Oonuma H, Morita T, Goto A, Wang Y, Hazama H. Antiarrhythmic effect and its underlying ionic mechanism of 17beta-estradiol in cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1999 May;127(2):429-40
- [81] Neulen Joseph
Pharmakologie der Estrogene
Innovartis 3/2000
- [82] Nickenig GG, Baumer AT, Grohe C, et al. Estrogens modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998;97:2197-2201
- [83] Nishigaki I, Sasaguri Y, Yagi K. Anti-proliferative effect of 2-methoxyestradiol on cultured smooth muscle cells from rabbit aorta. *Atherosclerosis* 1995 Mar;113(2):167-70
- [84] Niskanen L, Laitinen T, Tuppurainen M, Saarikoski S, Kröger H, Alhava E, Hartikainen J
Does postmenopausal hormone replacement therapy affect cardiac autonomic regulation in osteoporotic women? *Menopause* 2002 January;9(1):52-57.
- [85] Norman H, Martin H, Herin P
Biological zero in laser Doppler perfusion measurements: Studies in neonates *Acta Paediatr* 84:457-9.1995
- [86] Olsson H, Ingvar C, Bladstrom A.
Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003;97:1387-1392
- [87] O'Mahony D, Bennett C, Green A, Sinclair AJ.
Reduced baroreflex sensitivity in elderly humans is not due to efferent autonomic dysfunction. *Clin Sci (Colch)* 2000 Jan; 98(1):103-10

-
- [88] Oparil Suzanne
Hormones and Vasoprotection.
Hypertension. 1999;33:170-176.
- [89] Oparil Suzanne, MD; Levine Ronald L., MD; Chen Shi-Juan, MD; Durand Joan, BS; Chen Y.F., PhD
Sexually Dimorphic Response of the Balloon-Injured Rat Carotid Artery to Hormone treatment
Circulation. 1997;95:1301-1307.
- [90] Pelzer T, Schumann M, Neumann M, deJager T, Stimpel M, Serfling E, Neyses L.
17beta-estradiol prevents programmed cell death in cardiac myocytes.
Biochem Biophys Res Commun 2000 Feb 5;268(1):192-200
- [91] Peterson Linda R., Courtois M., Peterson Lowell F., Peterson Mary R., et al.
Estrogen Increases Hyperemic Microvascular Blood Flow Velocity in Postmenopausal Women
The Journals of Gerontology Series A: Biological Science and Medical Sciences 5:M174-M179 (2000)
- [92] Pfeleiderer Albrecht, Breckwoldt, Marius Gerhard
Gynäkologie und Geburtshilfe
Thieme Verlag, 3. Auflage, S. 75
- [93] Pinto S, Viridis A, Ghiadoni L, Bernini G, Lombardo M, Petraglia F, Genazzani AR, Taddei S, Salvetti A.
Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilation in normotensive women.
Hypertension 1997 Jan;29(1 Pt 2):268-73
- [94] Proudler AJ, Ahmed AI, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC.
Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women.
Lancet 1995;346:89-90
- [95] Psaty BM, Heckbert ST, Atkins D, Lemaitre R, Koepsell TD, Wahl PW, Siscovick DS, Wagner EH.
The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women.
Arch Intern Med. 1994;154:1333-1339.
- [96] Raghvendra K. Dubey; Edwin K. Jackson; Paul J. Keller; Bruno Imthurn; Marinella Rosselli
Estradiol Metabolites Inhibit Endothelin Synthesis by an Estrogen Receptor-Independent Mechanism
Hypertension. 2001; 37:640

-
- [97] Reis 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. 1994;89:52-60.
- [98] Reis SE, Wu CC, Counihan PJ, Conrad Smith AJ, Cohen HA, Zell KA, Blumenthal RS, Feldman MD.
Estrogen has an acute beneficial effect on coronary vasoreactivity in men.
Circulation. 1995;92(suppl I):I-249.
- [99] Rifici VA, Khachaturian AK.
The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17beta-estradiol.
Metabolism. 1992;41:1110-1114.
- [100] Roe EB, Chiu KM, Arnaud CD.
Selective estrogen receptor modulators and postmenopausal health.
Adv Intern Med 2000; 45:259-78
- [101] Römer Thomas
Diagnostik vor Hormonsubstitution und Verlaufskontrolle
Innovartis 3/2000
- [102] Rosa Brito-Zurita O, Posadas-Romero C, Hermosillo AG, Zamora-Gonzales J, Hernandez-Ono A, Cardoso-Saldana G, Torres-Tamayo M.
Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women.
Maturitas.2003 Jan 30;44(1):39-48.
- [103] Rosano GM, Panina G.
Cardiovascular pharmacology of hormone replacement therapy.
Drugs Aging 1999 Sep; 15(3):219-34
- [104] Rosano GM, Panina G.
Oestrogens and heart.
Therapie 1999 May-Jun; 54(3):381-5
- [105] Rosenthal T, Oparil S.
Hypertension in women.
J Hum Hypertens. 2000 Oct-Nov;14(10-11):691-704.
- [106] Ross R, Paganni-Hill A, Wan P, Pike AC.
Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin.
J Natl Cancer Inst 2000;92:328-332.

-
- [107] Ross RK, Paganini-Hill A (1983)
Estrogen replacement therapy and coronary heart disease.
Semin Reprod Endocrinol 1:19
- [108] Saitta A, Morabito N, Frisina N, Cucinotte D, Corrado F, D'Anna R, Altavilla D, Squadrito G, Minutoli L, Arcoraci V, Cancellieri F, Squadrito F.
Cardiovascular effects of raloxifen hydrochloride.
Cardiovasc Drug Rev 2001 Spring 19(1);57-74
- [109] Saleh TM, Connell BJ.
17beta-estradiol modulates baroreflex sensitivity and autonomic tone of female rats.
J Auton Nerv Syst 2000 May 12;80(3):148-61
- [110] Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al.
Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk.
Jama 2000; 283:485-491
- [111] Schmidt Robert F., Thews Gerhard
Physiologie des Menschen,
27. Auflage, Springer Verlag
- [112] Schunkert H, Danser AhJ, Hense HW, Derkx FHM, Kurzinger S, Riegger GAJ.
Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women.
Circulation 1997;95:39-45
- [113] Shepard A-P., Ridel G.L., Kiel J.W., Hammschild D.J., Maxwell L.C.,
Evaluation of an infrared laser-Doppler blood flowmeter.
Laser-Doppler blood flowmetry.
- [114] Siegenthaler W.
Klinische Pathophysiologie
8. Auflage, Thieme Verlag 2001
- [115] Sorensen MB, Rasmussen V, Jensen G, Ottesen B.
Temporal changes in clinic and ambulatory blood pressure during cyclic postmenopausal hormone replacement therapy.
J Hypertens 2000 Oct; 18(10):1387-91
- [116] Spyridopoulos I, Sullivan AB, Kearney M, Isner JM, Losordo DW.
Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis: estradiol as a survival factor.
Circulation 1997;95:1505-1514.

-
- [117] Stampfer MJ, Colditz GA.
Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence.
Prev Med. 1991;20:47-63.
- [118] Stern M.D.
In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering.
Natur Lond. 254:56-58,1975.
- [119] Sudhir K, Chou TM, Mullen WL, Hausmann D, Collins P, Yock PG, Chatterjee K.
Mechanisms of estrogen-induced vasodilation: in vivo studies in canine coronary conductance and resistance arteries.
J Am Coll Cardiol. 1995;26:807-814.
- [120] Sullivan JM, Fowlkes LP.
Estrogens, menopause, and coronary artery disease.
Cardiol Clin 1996 Feb;14(1):105-16
- [121] Sullivan JM, Fowlkes LP.
The clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system.
Obstet Gynecol. 1996;87:S36-S43.
- [122] Taddei S; Viridis A; Ghiadoni L; Mattei P; Sudano I; Bernini G; Pinto S; Salvetti A
Menopause is associated with endothelial dysfunction in women
Hypertension. 1996;28:576-582.
- [123] Teerlink T, Neele SJM., de Jong S, Netelenbos JC and Stehouwer CDA
Oestrogen replacement therapy lowers plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in healthy postmenopausal women
Clinical Science (2003) 105, (67-71)
- [124] Thomas Lothar
Labor und Diagnose
5. Auflage, Dade Behring
- [125] The writing group for the PEPI Trial.
Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women.
JAMA 1998;279:1445-1451.
- [126] Vogel Robert A.
The changing view of hormone replacement therapy
Reviews in cardiovascular medicine 2003 Vol 4.No2 2003

-
- [127] Wagner JD.
Rationale for hormone replacement therapy in atherosclerosis prevention.
J Reprod Med 2000 Mar; 45(3 Suppl):245-58
- [128] Wagner JD, Washburn SA, Zhang L, Honore EK, Williams JK, Schwenke DC, Adelman SJ.
A non-feminizing conjugated equine estrogen decreases arterial LDL degradation and improves vascular reactivity in male rhesus monkeys.
Circulation. 1995;92(suppl I):I-627.
- [129] Wahlberg E, Oloffsen P, Swedenborg J, Fagrell B.
Effects of local hyperemia and edema on the biological zero in laser Doppler fluxmetry.
Int J Microcirc Clin Exp 1992; 11:157-65.
- [130] Wang S, Fan ZZ, He RR
17 beta-Estradiol inhibits carotid sinus baroreceptor activity in anesthetized male rats.
Acta Pharmacol sin 2001 May;22(5):440-444
- [131] Wenger NK, Speroff L, Packard B.
Cardiovascular health and disease in women.
N Engl J Med 1993; 329:249-256
- [132] Whitney RJ (1953)
The measurement of volume changes in human limbs.
J Physiol (London) 121:1-27
- [133] Williams JK, Adams MR, Herrington DM, Clarkson TB.
Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries.
J Am Coll Cardiol.1992;20:452-457.
- [134] Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS.
Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries.
Circulation. 1990;81:1680-1687.
- [135] Wolf A.S., Schneider H.P.G.
Östrogene in Diagnostik und Therapie
- [136] Writing Group for Women's Health Initiative Investigators
Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women
Jama 2002;288:321-333
- [137] Xiao-Rui He, Weihua Wang, Joan T. Crofton, and Leonard Share
Effects of 17 β -estradiol on the baroreflex control of sympathetic activity in conscious ovariectomized rats
Vol. 277, Issue 2, R493-R498, August 1999

-
- [138] Xiao Shen; Gillespie Delbert G.; Baylis Christine; Jackson Edwin K.;
Dubey Raghendra K.
Effects of Estradiol and Its Metabolites on Glomerular Endothelial Nitric Oxide
Synthesis and Mesangial cell Growth
Hypertension.2001;37:645.
- [139] Ylikorkala O, Orpana A, Puolakka J, Pyorala T, Viinikka L.
Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1.
J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3384-3387.
- [140] Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R;
SIMONA participants
Menopause –relates blood pressure increase and its relationship to age and body
mass index: the SIMONA epidemiological study.
J Hypertens. 2005 Dec;23(12):2269-76

5.1 Abkürzungen:

Ach: Acetylcholin

ACTH: adrenocorticotropes Hormon

ANP: atriales natriuretisches Peptid

ATP: Adenosintriphosphat

A.U.: Arbitrary Unit

BRS: Barorezeptorsensitivität

Ca²⁺: Calcium

cGMP: cyclo-Guanosinmonophosphat

DHEA: Dehydroepiandrosteron

ET: Endothelin

FSH: follikelstimulierendes Hormon

GnRH: Gonadotropin-releasing-hormone

HDL: high-density-Lipoprotein

HF: High-Frequency

K⁺: Kalium

LDL: low-density-Lipoprotein

LF: Low-Frequency

LH: luteinisierendes Hormon

Mg: Magnesium

mRNA: mitochondriale Ribonucleinsäure

NADPH: reduziertes Nikotinsäureamid-adenindinucleotid

NNR: Nebennierenrinde

NO: Stickstoffmonoxid

PI: Pulsintervall

SBP: systolic blood pressure

SEM: standard error of the mean

SHRG: Steroidhormon bindendes Globulin