



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Die Wirkung der physiologischen 17 β -Östradiol-Substitution auf
das Herz-Kreislauf-System bei weiblichen ovariectomierten Wistar-
Kyoto-Ratten**

Autor: Katja Knoth
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und
Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Björn Lemmer

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität. Vor der Menopause haben Frauen ein bis zu dreimal geringeres Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden wie gleichaltrige Männer. Mit der Menopause jedoch gleicht sich das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dem der Männer an, was für einen protektiven Effekt von Östrogen vor der Menopause spricht. Viele Studien – sowohl am Tier, als auch am Menschen – haben protektive, andere hingegen keine oder sogar antiprotektive Effekte von Östradiol auf das kardiovaskuläre System aufgezeigt. Diese divergierenden Ergebnisse konnten durch nicht rechtzeitigen Therapiebeginn, Art der Applikation, Dauer der Verabreichung und Dosierung nur teilweise erklärt werden.

Daher sollte in der vorliegenden Arbeit geklärt werden, welchen Einfluss eine physiologische rhythmische Substitution von 17 β -Östradiol (10 μ g/kg in 4-tägigem Intervall für 6 Monate) auf Blutdruck, Lipidprofil, die stabilen Metabolite von Stickstoffmonoxid (NO), Nitrat und Nitrit (NO_x) in Serum und Urin und das Gefäßsystem bei weiblichen ovariectomierten WKY hat.

Dabei hat sich gezeigt, dass Blutdruck und Herzfrequenz im Verlauf der Therapie absinken, wobei sowohl bei scheinoperierten (SO-WKY) als auch bei ovariectomierten, 17 β -Östradiol-substituierten WKY (OVX+E2-WKY) signifikant niedrigere Werte erreicht wurden im Vergleich mit den ovariectomierten Tieren (OVX-WKY).

Es zeigte sich weiterhin, dass diese Art der Applikation keinen Einfluss auf das Lipidprofil ausübt, was durch die subkutane Applikationsweise erklärt werden kann. Mit Hilfe des oxidierten LDLs sollte eine mögliche antioxidative Wirkung des Östradiols aufgezeigt werden. Es stellte sich allerdings heraus, dass diese Art der Östradiolapplikation keine antioxidative Wirkung aufweist.

Die vasorelaxierende und Endothel-protektive Wirkung des Östrogens konnte durch den erhöhten Serum-NO_x-Spiegel unter 17 β -Östradiol-Therapie nachgewiesen werden, wobei vergleichbare Werte erreicht wurden wie bei SO-WKY. Zusätzlich konnte demonstriert werden, dass die NO_x-Ausscheidung einer zyklusabhängigen Schwankung mit Maximalwerten am Tag der Östradiolapplikation bei OVX+E2-WKY bzw. am Proestrus bei SO-WKY unterliegt, die bei OVX-WKY aufgehoben war.

Weiterhin konnte eine Verminderung der Aortendicke in OVX+E2-WKY gezeigt werden, was für die antiproliferative Wirkung des Östrogens spricht. Die Reduzierung der Aortendicke könnte außerdem durch die physiologische NO-Konzentration, den verminderten Blutdruck und/oder eine verringerte Östrogen-abhängige Angiotensin II-Plasmakonzentration im Vergleich zu OVX-WKY erklärt werden.