

Babette Müller
Dr.med

Einflüsse des Steroidhormons Östradiol auf E-Selectin, Vascular cell adhesion molecule-1 und Endothelin-1

Geboren am 25.02.1972 in Kandel
Reifeprüfung am 03.06.1991 in Landau/Pfalz
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/1995 bis WS 2000/2001
Physikum am 10.09.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und St. Gallen
Staatsexamen am 09.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Th. von Holst

Während Frauen im geschlechtsreifen Alter – verglichen mit gleichaltrigen Männern – seltener an atherosklerotischen Erkrankungen leiden, steigt das Risiko für einen Myokardinfarkt nach der Menopause steil an. Man vermutet daher, daß das Steroidhormon Östradiol protektive Auswirkungen auf das arterielle Gefäßsystem haben könnte, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen bisher nicht vollständig geklärt sind. Neben der günstigen Beeinflussung des Lipidprofils und der vasodilatatorischen und antioxidativen Effekte, nimmt man an, daß die Östrogene weitere direkte und indirekte Einflüsse auf verschiedenste proatherogene Faktoren haben.

Bei der Atherosklerose handelt es sich, nach heutigem Kenntnisstand, um eine chronisch entzündliche Erkrankung, an deren Beginn eine, durch Schädigung ausgelöste Dysfunktion des vaskulären Endothels steht. In der Frühphase der Atherogenese kommt es unter anderem zu einer vermehrten endothelialen Expression bzw. Produktion proinflammatorischer Faktoren wie den zellulären Adhäsionsmolekülen E-Selectin und VCAM-1 sowie dem Vasokonstriktor Endothelin-1. Diese drei Faktoren werden bereits bei Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren und somit beginnender Schädigung der Endothelfunktion vermehrt exprimiert. Man vermutet, daß sie bei der Initiation sowie der Aufrechterhaltung des entzündlichen Krankheitsprozesses beteiligt sind. Sowohl das Endothelin-1 als auch die löslichen (engl.=soluble) Formen der zellulären Adhäsionsmoleküle (sE-Selectin, sVCAM-1) können dann in der peripheren Zirkulation nachgewiesen werden und reflektieren höchstwahrscheinlich das Ausmaß ihrer Expression bzw. Aktivierung durch das geschädigte Endothel. Entsprechend lassen sich bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. manifesten atherosklerotischen Erkrankungen höhere Serumkonzentrationen löslichen sVCAM-1, sE-Selectins und Endothelin-1 nachweisen als bei gesunden Kontrollpersonen. Es wird vermutet, daß die Serumkonzentrationen von sE-Selectin, sVCAM-1 und Endothelin-1 mit dem Schweregrad einer Atherosklerose bzw. deren Aktivitätsstatus korrelieren. Somit könnten diese drei Faktoren möglicherweise als in vivo Indikatoren der Endothelfunktion verwendet werden, wodurch sich eine endotheliale Dysfunktion bzw. das Ausmaß einer atherosklerotischen Gefäßschädigung nicht invasiv nachweisen ließe.

Da man vermutet, daß die Adhäsionsmoleküle E-Selectin und VCAM-1 sowie der Vasokonstriktor Endothelin-1 unter anderem auch durch das Östradiol beeinflusst werden können, liegt das Hauptinteresse der vorliegenden Arbeit auf der Beobachtung dieser drei Faktoren unter dem Einfluß des Östradiols. Es wurde daher zum einen untersucht, welche Auswirkungen ein Östradiolmangel (ausgelöst durch die Menopause) auf sE-Selectin, sVCAM-1 und Endothelin-1 hat, und zum anderen, welchen Einfluß verschiedene Formen einer postmenopausalen Hormonsubstitution auf die drei genannten Faktoren haben.

Zu diesem Zweck wurden zunächst die Serumkonzentrationen von Östradiol, sE-Selectin, sVCAM-1 und Endothelin-1 von 66 prä- und 85 postmenopausalen Frauen miteinander verglichen. Danach wurde bei den postmenopausalen Frauen mit einer von vier verschiedenen Therapieprinzipien einer Hormonsubstitution begonnen. Nach sechsmonatiger Therapie wurden schließlich die Serumkonzentrationen von Östradiol, sE-Selectin, sVCAM-1 und Endothelin-1 mit den entsprechenden Meßwerten vor Therapiebeginn verglichen. Bei der Gegenüberstellung der prä- und postmenopausalen Frauen ließen sich in der postmenopausalen Gruppe, neben den niedrigeren Östradiolspiegeln, vergleichsweise hohe Serumkonzentrationen der drei proinflammatorischen Faktoren sE-Selectin, sVCAM-1 und Endothelin-1 nachweisen. Demgegenüber zeigte sich bei den postmenopausalen Frauen nach sechsmonatiger Hormonsubstitution, neben einem Östradiolanstieg, eine sehr hoch signifikante Konzentrationsminderung der drei Faktoren sE-Selectin, sVCAM-1 und Endothelin-1.

Nach unseren Ergebnissen geht die Menopause somit, neben dem Östradiolabfall, mit einem Anstieg der drei proinflammatorischen Faktoren sE-Selectin, sVCAM-1 und Endothelin-1 einher. Umgekehrt scheint es unter einer Hormonsubstitution, mit dem Östradiolanstieg auf prämenopausale Werte, zu einer sehr hoch signifikanten Konzentrationsminderung dieser drei Faktoren zu kommen.

Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß das Östradiol in irgendeiner Weise mit den Konzentrationsänderungen der drei Faktoren sVCAM-1, sE-Selectin und Endothelin-1 zusammenhängen könnte bzw. die drei Faktoren direkt oder indirekt beeinflussen könnte.

Die genauen molekularen Regulationsmechanismen der drei proinflammatorischen Faktoren E-Selectin, VCAM-1 und Endothelin-1 sind noch zu einem großen Teil ungeklärt. Das Östradiol könnte dabei möglicherweise eine Rolle als Teilfaktor spielen, der neben vielen anderen Einflüssen, über verschiedenste direkte und indirekte Ansatzpunkte an den sehr komplexen Regulationsmechanismen dieser drei Faktoren beteiligt ist. Es gibt Hinweise dafür, daß das Östradiol hier direkt auf Transkriptionsebene, bzw. indirekt über seine antioxidativen Eigenschaften sowie seine positiven Auswirkungen auf das Lipidprofil und den NO (=nitric oxide)-Stoffwechsel, eingreifen kann.

Geht man nun davon aus, daß die Serumspiegel des sE-Selectins, des sVCAM-1 und des Endothelin-1 tatsächlich den Zustand des arteriellen Endothels reflektieren und mit dem Grad einer endothelialen Dysfunktion korrelieren, lassen unsere Ergebnisse vermuten, daß das Östradiol direkt oder indirekt positive Einflüsse auf die Endothelfunktion haben könnte.

Ob dies von klinischer Bedeutung ist und es durch das Östradiol zu einer relevanten Protektion des arteriellen Endothels kommt, kann hier nicht sicher geklärt werden.

Es könnte jedoch ein Grund dafür sein, daß Frauen während des geschlechtsreifen Alters, verglichen mit gleichaltrigen Männern, seltener an atherosklerotischen Erkrankungen leiden, bzw. daß es nach der Menopause, mit dem Abfall der Östradiolproduktion, zu einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt kommt.

Ob sich durch eine postmenopausale Östradiolsubstitution die Entstehung atherosklerotischer Gefäßschäden im Sinne einer Primärprävention verhindern läßt, erscheint nach heutigem Kenntnisstand jedoch eher fraglich. Dagegen geht man heute sicher davon aus, daß eine bereits manifeste atherosklerotische Erkrankung durch eine Hormonsubstitution nicht zu beeinflussen ist, eine Sekundärprävention somit nicht möglich ist. Ob dies letztendlich für ausnahmslos alle Formen einer Hormonsubstitution - unabhängig von Dosierung bzw. dem verwendeten Gestagen - gültig ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden.

Der - nach unseren Beobachtungen - theoretisch zu vermutende endothelprotektive Östradioleffekt scheint somit möglicherweise vor allem bei prämenopausalen Frauen klinisch relevant zu sein und sich nicht mittels einer Hormonsubstitution auf die Postmenopause ausdehnen zu lassen.