

Der Einfluss der Sexualhormone auf die Gefäßbiologie der Venen*

H. Lass¹, D. Bonderman², J. C. Huber¹, I. M. Lang²

¹Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, AKH Wien (Leiter: Prof. Dr. J. Huber)

²Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH Wien (Leiter: Prof. Dr. G. Maurer)

Schlüsselwörter

Östrogen, Progesteron, chronisch-venöse Insuffizienz

Zusammenfassung

Die wichtigsten Erkrankungen der Venen stellen Varikose, Thrombose und Phlebosklerose, in diesem Artikel als chronisch-venöse Erkrankung (CVE) bezeichnet, dar. Es ist unklar, wie Varikose entsteht. Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass Gefäßerkrankungen die Folge von Gefäßwandumbauvorgängen darstellen. Diese werden von molekularen Mechanismen gesteuert. Da das Auftreten von Varikose klinisch mit Schwangerschaft und Hormonapplikation koinzidiert, beschäftigt sich der folgende Artikel mit den Wirkungen von Sexualhormonen auf bekannte Proteine, die das Gefäßremodeling steuern. Derzeit sind die Schlüsselmechanismen des vaskulären Remodelings der Venen noch nicht ausreichend erforscht, um eine direkte Umsetzung in die praktische Medizin zu rechtfertigen.

Keywords

Estrogen, progesterone, chronic venous insufficiency

Summary

Varicosis, thrombosis and phleboscrosis represent the spectrum of chronic venous disease. The mechanisms underlying varicosis are unknown. Recent data suggest that vascular disease results from transmural remodeling processes, that are triggered by molecular events. Because varicosis is clinically related to pregnancy and hormone treatment, this manuscript deals with the effects of sex steroids on proteins that are controlling vascular remodeling. Key mechanisms of vascular remodeling of veins are not sufficiently known to justify therapeutic recommendations.

The effect of steroid hormones on the vascular biology of veins

Mots clés

Oestrogènes, gestagènes, insuffisance veineuse chronique

Résumé

Les plus importantes pathologies veineuses sont la varicose, les thromboses et la sclérose des veines, ainsi les maladies veineuses chroniques. Le développement de la varicose n'est pas éclairé. Les études scientifiques récentes ont montrées que les maladies veineuses sont les séquelles du remodeling des vaisseaux. Lequel est dirigé par des mécanismes moléculaires. Car l'incidence des varicoses est lié avec la grossesse et l'application des hormones, cet article traite l'effet des hormones sur divers protéines, qui réglementent le fonctionnement des vaisseaux. Les points clés du fonctionnement du remodeling des vaisseaux ne sont pas encore assez étudiés, qu'on puisse présenter des recommandations thérapeutiques par traitement hormonal.

La biologie veineuse sous l'influence des hormones

Phlebologie 2001; 30: 81–7

Variköse Venen, Venenthrombosen und Spätfolgen wie *Ulcer cruris* sind in den Industrienationen häufig. Die Pathophysiologie der chronisch-venösen Erkrankung (CVE) ist unbekannt. Während das Risiko einer arteriellen Gefäßerkrankung bei Männern signifikant größer ist als bei prämeno-

pausalen Frauen, ist ein solcher Zusammenhang bei der CVE nicht klar. Da der Varikose wie auch der Atherosklerose Gefäßwandumbauvorgänge zugrunde liegen, beide Erkrankungen gemeinsam häufiger auftreten und diese Prozesse eng mit der Expression von hormonsensitiven Genen korrelieren, ist die Hypothese berechtigt, dass Sexualhormone Venenremodeling und damit die Entstehung der CVE steuern. Dieser Artikel fasst derzeit etablierte Steuerungsmechanismen zusammen, die am vaskulären Remodeling von Venen beteiligt sind.

Epidemiologie

Die Framingham-Studie erwies, dass Frauen im reproduktiven Alter und in den ersten sieben Jahren nach der Menopause ein geringeres Risiko aufweisen, an einem kardiovaskulären Geschehen zu erkranken, als altersgleiche Männer (7). Ovariektomierte Frauen zeigen auch vor dem Menopausenalter eine ähnlich hohe Rate an kardiovaskulären Erkrankungen wie altersgleiche Männer (10). Dagegen wurde berichtet, dass Frauen deutlich häufiger

* Diese Arbeit wurde vom Medizinisch-Wissenschaftlichen Fonds des Bürgermeisters der Bundeshauptstadt Wien, Projektnummer 1775, unterstützt

(20–25%) als Männer (10–15%) eine chronisch-venöse Erkrankung (CVE) erleiden (6). Die Framingham-Studie (7) zeigte aber auch, dass Frauen und Männer mit CVE signifikant häufiger von atherosklerotischer Gefäßerkrankung betroffen waren. Aus diesen Daten und der Erkenntnis, dass Sexualhormone direkt an der Gefäßwand angreifen (33), leitet sich die Hypothese ab, dass beiden Erkrankungen ähnliche hormonabhängige Gefäßwandumbauvorgänge zugrunde liegen.

Funktion und Aufbau der Venen

Die Hauptaufgaben der Venen sind die Speicherung von Blut- und Flüssigkeit, Erfüllung der Transportfunktion, Widerstands- und Thermoregulation. Aus der enormen Füllkapazität und der variablen Verteilung der im venösen System enthaltenen Volumina ergibt sich für jede Lage und Belastung eine veränderte Druck- und Volumenbeziehung. Die Drücke im Stehen können in den Fußrückenvenen 90–100 mmHg erreichen. Diese Druckbelastungen werden bei gesundem Endothel, intakter Media, Adventitia und funktionsfähigen bikuspidalen Venenklappen problemlos bewältigt, wobei Intima und Media für das Funktionieren des Systems verantwortlich zu

sein scheinen. Der Aufbau der Venen wechselt je nach Körperregion, entspricht aber grundsätzlich dem der Arterien mit Intima, Media und Adventitia.

Intima

Die Intima besteht aus dem Endothel, das eine zentrale Rolle bei der Kontrolle des Gefäßtonus spielt (29), und dem subendothelialen Bindegewebe. Die meist zweiseitigen Venenklappen entsprechen Intimafalten mit einem Gerüst von Kollagenfasern. Das subendotheliale Bindegewebe ist je nach Größe des Gefäßes mit Längsmuskelfasern, die im kontrahierten Zustand Polster bilden, und der Lamina elastica interna ausgestattet und geht über diese in den Mediaabschnitt über.

Media

Die Media weist bei kleinen Gefäßen eine lockere, zirkuläre Muskelschicht auf, die im Gegensatz zum arteriellen Wandaufbau weniger kompakt strukturiert ist und in geflechtartig angeordneten Bündeln zur hohen Wanddehnbarkeit der Venen beiträgt. Längselastische Faserschichten der Media ermöglichen zusätzlich eine Längenausdehnung. So können vor allem die oberflächlichen Venenstämme des Beines mit einer proportional starken Muskelschicht auf Innen- und Außendruck mit Dilatation oder Kontraktion reagieren.

Adventitia

Die Adventitia der Venen bildet ein unterschiedlich lockeres Bindegewebe mit netzwerkartigem Aufbau, in welchem Vasa vasorum, Nerven, Muskelfasern und Lymphgefäße verlaufen.

Erkrankungen der Venen

Die wichtigsten Erkrankungen der Venen stellen Varikose, Thrombose und Phlebosklerose, also CVE, dar. Die Ursachen der Varikose sind ungeklärt, allerdings scheint eine Insuffizienz der Venenklappen nicht die Ursache zu sein (48). Die Anzahl der Venenklappen nimmt im Laufe des Lebens nicht ab. Wie epidemiologische Untersuchungen gezeigt haben, ist von den Risikofaktoren der wichtigste das Lebensalter. Übergewicht, weibliches Geschlecht, Geburtenzahl, familiäre Belastung und stehende Arbeitsweise spielen in Kombination eine pathogenetische Rolle (1, 30, 47).

Die Varikose ist eine häufige Erkrankung, bei Frauen liegt die Inzidenz laut Callam bei 20–25%, bei Männern bei 10–15% (6). Diese Prozentzahlen variieren allerdings stark, abhängig vom Lebensraum und den Lebensumständen, den Studienkriterien und der Definition der Erkrankung, sodass die Inzidenzrate je nach Untersuchung zwischen 0,1 und 68% bei Frauen und 2 und 58% bei Männern schwankt. Primäre Varizen entstehen ohne ersichtliche Ursache. Sekundäre Varizen entstehen als Folge des postthrombotischen Syndroms, von Angiodysplasien mit arteriovenösen Mikrofisteln, traumatischen Fisteln, Kompression durch zystische Adventitiadegeneration, Venenklappendysplasien, Tumoren, Lymphknoten, Narbensträngen, Beckenvenensporn, Hernien und hormonellen Faktoren (Gravidität, Hormonbehandlung). Bei der Varikose kommt es zu einer Strukturveränderung in der Gefäßwand mit abwechselnd hypertrophen und atrophischen Abschnitten. Die ersten Veränderungen bestehen in einer Intimaverdickung in Form von dicken Polstern. Daneben kommt es zu einem Verlust von kontraktilen glatten Muskelzellen und

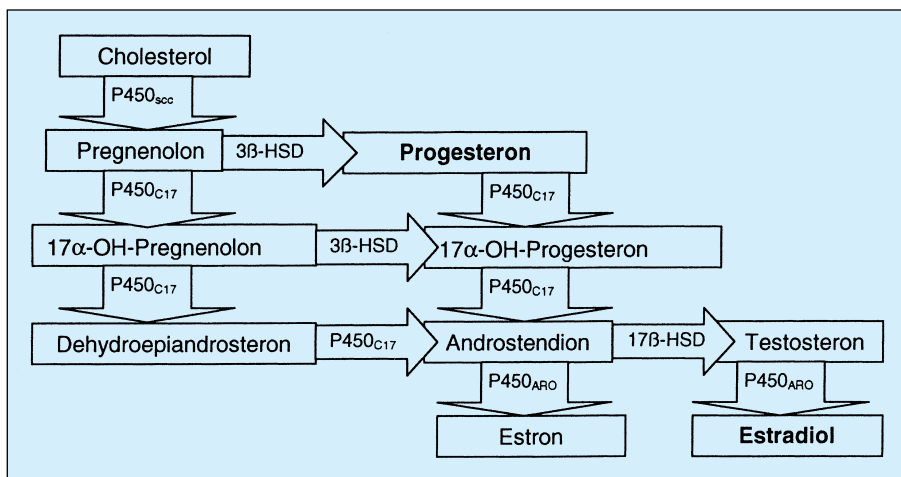


Abb. 1 Vereinfachtes Schema der Steroidgenese. P450_{sc}: Cholesterolseitenketten-spaltendes Enzym, 3β-HSD: 3β-Hydroxylase, 17β-HSD: 17β-Ketosteroidreduktase, P450_{aro}: Aromatase

Ersatz derselben durch Fibroblasten, einhergehend mit einer Veränderung der Mikrozirkulation. Es stellt sich die Frage, ob Apoptose beim Muskelzelluntergang eine Rolle spielt. Weiters kommt es zu einer Zunahme von Fibrose und Hyalinose in der Muskulatur mit Untergang elastischer Fasern. Durch diese Umbauprozesse der Venenwand entsteht klinisch eine venöse Insuffizienz durch Ausbildung der Virchowschen Trias mit verlangsamer Zirkulation, Intimaschädigung und erhöhter Gerinnbarkeit.

Übersicht über die Sexualhormone

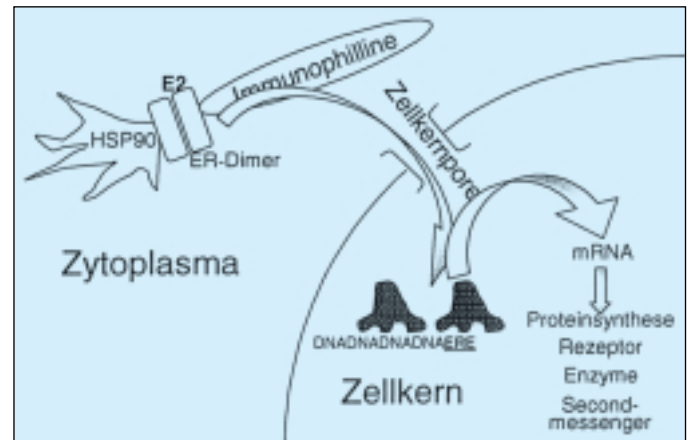
Die Sexualhormone (Abb. 1) bestehen aus Kohlenwasserstoffringen und werden aus Cholesterol gebildet. Für die Weiterentwicklung des Cholesterols zu den Sexualsteroiden sind die P450-Enzyme notwendig. Die P450-Enzyme sind hoch konservierte Monooxygenasen, die die Spaltung der Kohlenwasserstoffketten bewirken. Sie befinden sich in Mitochondrien und in Mikrosomen und absorbieren das Licht nach Bindung von Kohlenmonoxid bei 450 nm. Zu diesen Enzymen gehören die 11 β -Hydroxylase, die 17 α -Hydroxylase, die 21 β -Hydroxylase und die Aromatase. Neben den P450-Enzymen sind für die Steroidgenese auch die 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase und die 17 β -Ketosteroidreduktase notwendig.

Wirkungsmechanismen der Sexualhormone

Genomischer (klassischer) Wirkungsmechanismus der Sexualhormone

Estradiol und Progesteron wirken über lösliche intrazelluläre Rezeptorproteine, die in den Nukleus gelangen und direkt an der DNA andocken können. Durch die Bindung des Hormons an den Rezeptor kommt es zu einer Konformitätsänderung, und die Rezeptoroberfläche lädt sich posi-

Abb. 2 Genomischer Wirkungsmechanismus von Estradiol. E2: Estradiol, ER-Dimer: Estrogen Receptor Dimer, ERE: Estrogen Response Element, HSP90: Heat Shock Protein 90



tiv auf – eine physikalische Voraussetzung, damit der Rezeptor an die negativ geladenen DNA-Moleküle andocken kann. Bei diesem Prozess spaltet der Rezeptor die mit ihm im inaktiven Zustand assoziierten Heat-Shock-Proteine (HSP) ab. Unmit-

telbar danach dimerisieren die Rezeptoren und greifen über sog. Response Elements an der DNA an, wo sie als Transkriptionsfaktoren fungieren. Dabei kommt es zur Bildung von mRNA und durch Translation zur Proteinsynthese (Abb. 2, Tab. 1).

Tab. 1 Übersicht über Sexualhormon-modulierte Gene (zugehörige Literaturstellen beim Verfasser)

Östrogen-modulierte Gene					
Rezeptoren	Progesteron Östrogen Laminin Prolaktin	IGF-1 Glukokortikoid EGF	Onkogene	c-jun jun-B / jun-D N-myc c-myc	HER-2 / neu c-fos
Hormone	Prolaktin LH	FSH Oxytozin	Andere	Galanin Laktoferrin Transferrin Chromogranin A Cyclin D1 Apo VLDL-II Vitellogenin Fibroblast growth factor	
Wachstumsfaktoren	IGF-1 IGF-2 IGFBP-2 TGF- α	TGF- β CSF-1			
Enzyme	Kreatinkinase Enolase Kallikrein Dehydrofolat-reduktase	Thymidinkinase Lysozym Glukose-6-phosphate-dehydrogenase			
Heat-Shock-Proteine	HSP 27 HSP 90				
Sexualhormon-modulierte Gene mit direkter Gefäßwirkung					
Prostaglandin-Zyklooxygenase	Elastin	Fibroblast-Growth-factor-receptor			
Prostazyklin-Synthase	Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF)	Epidermal-Growth-factor-receptor			
Konstitutive NOS	Transforming-growth-factor-alpha und beta	VEGF-Rezeptor FLT-4			
Induzierbare NOS	Thymidin-kinase (PDECGF)	Interleukin			
Kollagen	Apolipoprotein A	c-myc			
Insulin-like-Growth-factor (IGF-1)	Apolipoprotein B	c-fos			
IGF-1-receptor	Apolipoprotein C	c-jun			
IL-6	Apolipoprotein D	ras			
Endothelin-1	Apolipoprotein E	egr-1			
Antithrombin III	t-PA	HER2/neu			
Protein-S	E-Selektin	Vascular Cell Adhesion Molecule			
Angiotensin-Rezeptor Typ-1	Intercellular adhesion molecule type 1	Cyclin D1			
		Chromogranin A			

Nichtgenomischer Wirkungsmechanismus der Sexualhormone

Sexualhormone können auch an einen Steroidrezeptor der Plasmamembran binden, der das pharmakologische Profil des sog. gamma-adrenergen Rezeptors aufweist. Sobald Estradiol an den Rezeptor bindet, kommt es zu einem Anstieg von cGMP und einer Aktivierung von Protein-Kinase G, wodurch ATP-abhängige K-Kanäle phosphoryliert und die Plasmamembran depolarisiert werden. Dabei kommt es zu einem Anstieg des intrazellulären Kalziums und in der Folge u. a. zu vermehrter NO-Bildung und -Ausschüttung. Dieser Wirkungsmechanismus läuft innerhalb von 5 bis 20 Minuten ab (33) (Abb. 3).

Außerdem werden andere Mechanismen der nichtgenomischen Steroidhormonwirkung diskutiert. Der Prozess kann auch durch Hemmung der Vasokonstriktorantwort auf Endothelin ablaufen oder durch direkte Hyperpolarisation der glatten Muskelzellmembran.

Gewebsspezifität der Sexualhormone

Die weiblichen Steroidhormone zeigen im Bereich des gesamten menschlichen Organismus eine steuernde Funktion. Weibliche Steroidhormone wirken neben den für die Reproduktion bedeutenden Organen wie Mamma, Uterus, Ovar, Tube und Vagina auch auf nicht reproduktive

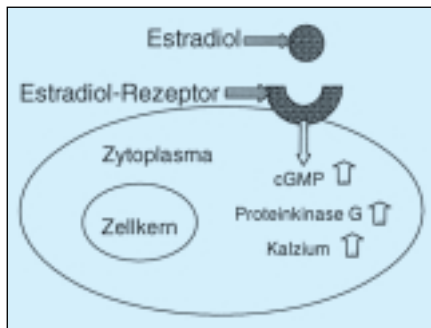


Abb. 3 Nichtgenomischer Wirkungsmechanismus von Estradiol

Gewebe wie Knochen, kardiovaskuläres System und zentrales Nervensystem. Aber auch Gastrointestinaltrakt, Immunsystem, Nieren, Prostata, Nebennieren, Lunge und Blase werden von Steroidhormonen, vor allem Estradiol, beeinflusst. Die Mediatoren dieser Wirkungen sind die Steroidhormonrezeptoren, die an den verschiedenen Organen unterschiedliche Verteilungsmuster aufweisen und differenzierte Wirkungen modulieren (14, 25).

Östrogenrezeptoren

Die Östrogenrezeptoren sind Steroidhormonrezeptoren und gehören zur Gruppe der ligandenaktivierten Transkriptionsfaktoren. Mitte der sechziger Jahre wurden die Östrogenrezeptoren (ER) im Uterus entdeckt. 1978 folgte die Beschreibung der ER im Endothel (9) und 1979 in glatten Muskelzellen von Gefäßen (21). Seit 1996 kann zwischen dem Östrogenrezeptor- α (ER α) und dem Östrogenrezeptor- β (ER β) unterschieden werden (26), wobei sich beide Rezeptoren durch eine ähnliche Affinität zu Estradiol und durch eine hohe Übereinstimmung der DNA-Bindungsstelle auszeichnen (39). ER α findet sich in hohen Konzentrationen in Nebenhoden, Hoden, Hypophyse, Uterus, Nieren und Nebennieren, wobei in diesen Organen wenig bis keine Expression von ER β vorkommt. ER β zeigt sich hoch exprimiert in Ovar und Prostata, weniger stark exprimiert in Hoden, Uterus, Harnblase und Lunge, und nur in geringen Mengen in Hypophyse, Nebenhoden, Thymus und Gehirn (25). In Gefäßen findet man sowohl ER α als auch ER β , wobei ER β für die Hemmung der Proliferation von glatten Muskelzellen verantwortlich zu sein scheint und somit eine Schlüsselrolle in der Atheroprotektion spielt (31). Bei Frauen zeigt sich eine höhere vaskuläre ER β -Expression als bei Männern (24).

Progesteronrezeptoren

Man kennt zwei verschiedene Isoformen des Progesteronrezeptors: den Progesteronrezeptor A (hPR-A) und Progesteron-

rezeptor B (hPR-B). Die Isoform A fungiert als Repressor und die Isoform B als Aktivator der Transkription von progesteronabhängigen Genen. hPR-A hemmt zusätzlich die von Estradiol, aber auch von Androgen abhängige Transkription (19). Progesteronabhängige Genprodukte sind unter anderem Gelatinase-B (45), Insulinlike-Growth-Factor-binding-Protein-1 (17) und Cathepsin-D (50). Die Progesteronrezeptoren finden sich reichlich in den Zellkernen der glatten Muskelzellen der Tunica media und in der Neointima (43). Der Einfluss des Gelbkörperhormons auf die Struktur und Funktion der Venen ist besonders während der Frühschwangerschaft zu beobachten. Bei Saphenavenen von Säugetieren konnte durch Simulation einer Frühschwangerschaft eine verstärkte Noradrenalin- und Kalzium-abhängige Kontraktion festgestellt werden (44).

Wirkung der Sexualhormone auf Gefäße

1940 wurde erstmals die dilatierende Wirkung von Östrogen auf Gefäße beschrieben. In den sechziger Jahren wurden die ersten funktionellen hämodynamischen Studien mit Östrogenen durchgeführt (51). In perfundierten Nabelschnurarterien konnte durch Estron, Estradiol und Estriol eine Gefäßdilatation induziert werden (46), wobei die glatten Gefäßmuskelzellen innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach Applikation reagierten. Einschränkend erwähnt sei allerdings, dass in diesen Studien supraphysiologische Estradioldosen von 10^{-5} mol/L verwendet wurden.

Der zugrunde liegende Mechanismus dieses Phänomens wurde durch die Wirkung von Stickstoffmonoxid (Nitric Oxide, NO) (40) erklärt und in den folgenden Jahren bestätigt (52). NO wird von Stickstoff-Monoxid-Synthase (NOS) gebildet, wobei zwischen konstitutiver und induzierbarer NOS unterschieden wird. Die konstitutive NOS kommt hauptsächlich im Endothel (eNOS) und Nervengewebe vor. Das aus dem Endothel freigesetzte NO führt zu einer gesteigerten cGMP-Produktion in glatten Muskelzellen der Tunica

media und damit zu einer Vasorelaxation. Die Aktivität der NOS ist von verschiedenen Proteinen und Kofaktoren abhängig, u. a. Tetrahydrobiopterin (53), Calmodulin (15) und Heat-Shock-Protein 90 (Hsp90) (18). Eine Untersuchung der eNOS-Aktivität im Aortenendothel von weiblichen und männlichen Säugetieren zeigte eine deutliche Geschlechtsspezifität mit einer erhöhten eNOS-Aktivität und NO-Freisetzung bei Weibchen (22). Auch in der Gravidität wurde eine verstärkte Bildung von NO im Gefäßendothel beobachtet (11). NO scheint nicht nur für die Vasodilatation, sondern auch für die Hemmung der Plättchenaggregation und die Hemmung der entzündlichen Zellwandveränderungen eine wichtige Rolle zu spielen (12).

Eine Schlüsselrolle im Gefäßwandremodeling spielen die Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) (3, 8). Es konnte nachgewiesen werden, dass die MMPs in Geweben des Reproduktionstraktes durch Sexualsteroid reguliert werden (32) und in der Pathogenese von Aortenaneurysmen involviert sind (49). MMPs gehören zu den Zink-Endopeptidasen und umfassen drei Familien, die aufgrund ihrer Substratspezifität Kollagenasen, Gelatinasen und Stromelysine genannt werden. Innerhalb dieser drei Familien ist eine wachsende Anzahl von unterschiedlichen MMPs bekannt (36). Gesteuert wird die Wirkung der MMPs durch Proteolyse der inaktiven Proform (37). MMPs bauen die extrazellulären Matrixproteine, wie Kollagen, Gelatin, Fibronectin, Laminin, Proteoglykane, ab. Die physiologischen Inhibitoren der MMPs sind die Tissue Inhibitors der Metalloproteinasen (TIMPs) (5).

Estradiol reguliert den starken Vasokonstriktor Endothelin-1 (ET-1) (4), der mitogen auf glatte Gefäßmuskelzellen wirkt. ET-1 wirkt über Stimulation der Transkriptionsfaktoren c-fos und c-myc. Mit Hilfe von Zellkulturen aus glatten Muskelzellen von humanen Nabelschnurvenen konnte gezeigt werden, dass sowohl Progesteron als auch Östrogen die ET-1-Aktivität über eine Hemmung der Transkriptionsfaktoren c-fos und c-myc stark vermindert (35).

Neben der Estradiolwirkung auf ET-1 konnte kürzlich auch eine Steuerung des

Angiotensin-Rezeptors 1 (AT1) durch Sexualhormone nachgewiesen werden. Der AT1-Rezeptor führt über des Renin-Angiotensin-System zu Vasokonstriktion, Wasser- und Natriumretention, Bildung von freien Radikalen und Zellwachstum. Estradiol supprimiert die Expression des AT1, im Gegensatz zu Progesteron, welches die AT1-Expression stimuliert (38).

Die Wirkung von Progesteron auf das Gefäßsystem wird derzeit unterschiedlich beurteilt. Einerseits soll Progesteron eine starke Verminderung der ET-1-Aktivität (35) und damit eine Hemmung der Vasokonstriktion und Hypertrophie der glatten Gefäßmuskelzellen verursachen. Auch eine Hemmung von extrazellulärem Ca^{2+} und Proteinkinase C durch Progesteron und Progestine und dadurch eine Venenrelaxation wurde beschrieben (23). Andererseits konnte gezeigt werden, dass das Progestin Medroxyprogesteronacetat östrogenantagonistisch vasokonstriktiv wirkt (54) und es bereits bei der lokalen Anwendung von Progesteron zu einer Verminderung der Dehnungskapazität und einer Erhöhung des lokalen Gefäßwiderstands (34) kommt.

Die Rolle der Sexualhormone in der Gefäßbiologie der Venen

Die meisten experimentellen Daten, die die Rolle von Sexualsteroiden in der Gefäßbiologie untersuchen, verwenden arterielle Gefäße und Tiermodelle. Der Grund für die Spärlichkeit an Literatur im Bereich der Venen ist die Schwierigkeit, mit Venengewebe zu arbeiten. Venen besitzen wenig Muskulatur, dilatierte Venen sind stark fibrosiert und stellen einen Endpunkt der CVE dar. Beim Menschen im mittleren Lebensalter sind kaum normale Beinvenen zu finden, die als Kontrollgewebe dienen könnten. Es liegen auch in makroskopisch unauffälligen Venen mikroskopisch deutliche intimale Veränderungen vor. Da die chronisch-venöse Erkrankung eine Erkrankung des auf zwei Beinen gehenden Menschen darstellt, existiert kein Tiermodell für die CVE.

Stickstoffmonoxid scheint bei den Venen für die Dilatation von Bedeutung

(27), wenn auch die Aktivität von eNOS bei Venen im Vergleich zu Arterien schwächer erscheint (20). Neben der Beeinflussung der Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur durch NO spielt Estradiol auch für die Atheroprotektion eine wichtige Rolle. Die für die Bildung von Atherosklerose wichtige Proliferation von glatten Muskelzellen wird durch Estradiol gehemmt. Ebenso zeigt Estradiol eine Wachstumshemmung von glatten Muskelzellen in Zellkulturen der menschlichen Vena saphena (13). Im Einklang mit diesen Daten sind in atherosklerotischen Gefäßen und in varikösen Venen die Östrogenrezeptoren (28) niedrig exprimiert, während sich Progesteronrezeptoren auch in den varikös veränderten Venenabschnitten regelmäßig finden (42). Der Verlust der ER könnte mit dem degenerativen Prozess zusammenhängen, der beim Umbau von gesunden Venen zu varikösen Venen abläuft.

Auch das Konzept der unkontrollierten proteolytischen Aktivität durch MMPs wäre zur Erklärung der Varikose attraktiv. Allerdings wird in publizierten Arbeiten keine erhöhte proteolytische Aktivität in der Wand dilatierter Venen (16), sondern eine Aufregulation von TIMPs beschrieben (41). Es liegt bei varikösen Venen im Gegensatz zu Aortenaneurysmen eine verminderte MMP-Aktivität vor (2, 41). Estradiol, das MMP-2 aus humanen Koronarmuskelzellen und humanen Nabelschnurmuskelzellen freisetzt (55), könnte theoretisch der erhöhten TIMP/MMP-Ratio entgegengewirken.

Schlussfolgerung

Sexualsteroid greifen in verschiedene komplexe Regulationsmechanismen der Venenwandintegrität ein. Die steigende Lebenserwartung und die veränderten Lebensgewohnheiten (stundenlanges Arbeiten in sitzender Position, Langstreckenflüge, reduzierte physische Aktivität, Übergewichtigkeit) stellen eine Belastung für das Venensystem dar. Es ist daher ein wichtiges Ziel, die Physiologie der Venen genauer zu ergründen, um degenerative Prozesse zu verhindern. Ob die Anwendung von Estradiol protektiv gegen-

über der Entwicklung einer CVE sein kann, muss bewiesen werden. Selektiv wirksame Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs) mit Selektivität für ER β des Gefäßgewebes könnten entworfen werden, um das vaskuläre Remodeling von Venen von außen zu steuern.

Literatur

- Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35: 213-7.
- Badier-Commander C, Verbeuren T, Lebard C, Michel JB, Jacob MP. Increased TIMP/MMP ratio in varicose veins: a possible explanation for extracellular matrix accumulation. *J Pathol* 2000; 192: 105-12.
- Balbin M, Fueyo A, Knauper V, Pendas AM, Lopez JM, Jimenez MG, et al. Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes. Analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus. *J Biol Chem* 1998; 273: 23959-68.
- Bilsel AS, Moini H, Tetik E, Aksungar F, Kaynak B, Ozer A. 17 β -Estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 579-84.
- Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477: 267-83.
- Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994; 81: 167-73.
- Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
- Celentano DC, Frishman WH. Matrix metalloproteinases and coronary artery disease: a novel therapeutic target. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 991-1000.
- Colburn P, Buonassisi V. Estrogen-binding sites in endothelial cell cultures. *Science* 1978; 201: 817-9.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-10.
- Conrad KP, Joffe GM, Kruszyna H, Kruszyna R, Rochelle LG, Smith RP, et al. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *Faseb J* 1993; 7: 566-71.
- Cooke JP, Tsao PS. Cytoprotective effects of nitric oxide. *Circulation* 1993; 88: 2451-4.
- Dai-Do D, Espinosa E, Liu G, Rabelink TJ, Julmy F, Yang Z, et al. 17 β -estradiol inhibits proliferation and migration of human vascular smooth muscle cells: similar effects in cells from postmenopausal females and in males. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 980-5.
- Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors – an overview. *J Intern Med* 1999; 246: 133-8.
- Forstermann U, Pollock JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F. Calmodulin-dependent endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (5): 1788-92.
- Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD. Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1993; 18: 814-20.
- Gao J, Tseng L. Progesterone receptor (PR) inhibits expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in human endometrial cell line HEC-1B: characterization of the inhibitory effect of PR on the distal promoter region of the IGFBP-1 gene. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 973-9.
- Garcia-Cardena G, Fan R, Shah V, Sorrentino R, Cirino G, Papapetropoulos A, et al. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. *Nature* 1998; 392: 821-4.
- Giangrande PH, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. *Recent Prog Horm Res* 1999; 54: 291-313.
- Hamilton CA, Berg G, McIntyre M, McPhaden AR, Reid JL, Dominiczak AF. Effects of nitric oxide and superoxide on relaxation in human artery and vein. *Atherosclerosis* 1997; 133: 77-86.
- Harder DR, Coulson PB. Estrogen receptors and effects of estrogen on membrane electrical properties of coronary vascular smooth muscle. *J Cell Physiol* 1979; 100: 375-82.
- Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro LJ, Chaudhuri G. Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: implications for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11259-63.
- Herkert O, Kuhl H, Busse R, Schini-Kerth VB. The progestin levonorgestrel induces endothelium-independent relaxation of rabbit jugular vein via inhibition of calcium entry and protein kinase C: role of cyclic AMP. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1911-8.
- Hodges YK, Tung L, Yan XD, Graham JD, Horwitz KB, Horwitz LD. Estrogen receptors alpha and beta: prevalence of estrogen receptor beta mRNA in human vascular smooth muscle and transcriptional effects. *Circulation* 2000; 101: 1792-8.
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863-70.
- Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-30.
- Lind L, Hall J, Larsson A, Annuk M, Fellstrom B, Lithell H. Evaluation of endothelium-dependent vasodilation in the human peripheral circulation. *Clin Physiol* 2000; 20: 440-8.
- Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 1501-10.
- Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997; 20 (Suppl 2): II-3-10.
- Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 210-7.
- Makela S, Savolainen H, Aavik E, Myllarniemi M, Strauss L, Taskinen E, et al. Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7077-82.
- Marbaix E, Kokorine I, Donnez J, Eeckhout Y, Courtoy PJ. Regulation and restricted expression of interstitial collagenase suggest a pivotal role in the initiation of menstruation. *Hum Reprod* 1996; 11 (Suppl 2): 134-43.
- Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 619-26.
- Mercurio G, Pitzalis L, Podda A, Zoncu S, Pilia I, Melis GB, et al. Effects of acute administration of natural progesterone on peripheral vascular responsiveness in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1999; 84: 214-8.
- Morey AK, Pedram A, Razandi M, Prins BA, Hu RM, Biesiada E, et al. Estrogen and progesterone inhibit vascular smooth muscle proliferation. *Endocrinology* 1997; 138: 3330-9.
- Murphy G, Knauper V, Cowell S, Hembry R, Stanton H, Butler G, et al. Evaluation of some newer matrix metalloproteinases. *Ann NY Acad Sci* 1999; 878: 25-39.
- Murphy G, Stanton H, Cowell S, Butler G, Knauper V, Atkinson S, et al. Mechanisms for pro matrix metalloproteinase activation. *Apmis* 1999; 107: 38-44.
- Nickenig G, Strehlow K, Wassmann S, Baumer AT, Albory K, Sauer H, et al. Differential effects of estrogen and progesterone on AT(1) receptor gene expression in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 102: 1828-33.
- Pace P, Taylor J, Suntharalingam S, Coombes RC, Ali S. Human estrogen receptor beta binds DNA in a manner similar to and dimerizes with estrogen receptor alpha. *J Biol Chem* 1997; 272: 25832-8.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
- Parra JR, Cambria RA, Hower CD, Dassow MS, Freischlag JA, Seabrook GR, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is increased in the saphenofemoral junction of patients with varices in the leg. *J Vasc Surg* 1998; 28: 669-75.
- Perrot-Appianat M, Cohen-Solal K, Milgrom E, Finet M. Progesterone receptor expression in human saphenous veins. *Circulation* 1995; 92: 2975-83.

43. Perrot-Appinat M, Groyer-Picard MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E. Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology* 1988; 123: 1511-9.
44. Rorie DK, Muldoon SM. Increased reactivity of isolated rabbit saphenous vein after treatment with estrogen and progesterone. *Blood Vessels* 1979; 16: 252-8.
45. Shimonovitz S, Hurwitz A, Hochner-Celnikier D, Dushnik M, Anteby E, Yagel S. Expression of gelatinase B by trophoblast cells: down-regulation by progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 457-61.
46. Silva de Sa MF, Meirelles RS. Vasodilating effect of estrogen on the human umbilical artery. *Gynecol Invest* 1977; 8: 307-13.
47. Skudder PA, Jr., Farrington DT, Weld E, Putman C. Venous dysfunction of late pregnancy persists after delivery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1990; 31: 748-52.
48. Sparey C, Sissons G, Haddad N, Rosser S, de Cossart L. Serial colour flow duplex scanning of the veins of the lower limb throughout pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 557-62.
49. Thompson RW, Parks WC. Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 800: 157-74.
50. Touitou I, Cavailles V, Garcia M, Defrenne A, Rochefort H. Differential regulation of cathepsin D by sex steroids in mammary cancer and uterine cells. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 66: 231-8.
51. Ueland K, Parer JT. Effects of estrogens on the cardiovascular system of the ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 400-6.
52. Van Buren GA, Yang DS, Clark KE. Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 828-33.
53. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Schmidt K, et al. Pteridine biosynthesis in human endothelial cells. Impact on nitric oxide-mediated formation of cyclic GMP. *J Biol Chem* 1993; 268: 1842-6.
54. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1757-61.
55. Wingrove CS, Garr E, Godsland IF, Stevenson JC. 17beta-oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1406: 169-74.

Korrespondenzadresse:

Dr. Harald Lass

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

AKH-Wien

Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien

Tel.: 0043 1 40400 2816

Fax: 0043 1 40400 2817

E-Mail: harald.lass@akh-wien.ac.at