

Auswirkung verschiedener Gestagen-Kombinationen auf humane Endothelzellen

Sprache: Deutsch

Autoren:

Dr. Tim Nolting, Abteilung für Mund- und Kiefer- Gesichtschirurgie, Universität Münster Universität Münster Abteilung für Mund- und Kiefer-, Gesichtschirurgie Waldeyerstr. 30 48149 Münster, Dr. Lothar Nolting, Greven Prof. Dr. Dr. Dr.h.c. Ulrich Joos, Abteilung für Mund- und Kiefer- Gesichtschirurgie, Universität Münster Prof. Dr. Dr. Johannes Kleinheinz, Abteilung für Mund- und Kiefer- Gesichtschirurgie, Universität Münster

Datum/Veranstaltung/Ort:

1.-3.5.2008

58. Jahrestagung Arbeitsgemeinschaft Kieferchirurgie
Wiesbaden

Einleitung

Das erfolgreiche Einwachsen eines "bone-tissue-engineerten" Gewebes in einen Knochendefekt hängt in hohem Maße von einer ausreichenden Angiogenese ab. Stoffe, die eine Angiogenese fördern oder verlangsamen, werden weltweit erforscht. Auswirkungen durch hormonale Antikonzeptiva (OC), d.h. von Östrogenen und Gestagenen, auf die Angiogenese sind unseres Wissens bisher nicht untersucht worden. Aufgrund ihrer mengenmäßig hohen Verbreitung und Einnahme spielen natürliche und synthetische weibliche Hormone aber eine entscheidende Rolle für die Volksgesundheit. Der Östrogenanteil fast aller OCs besteht aus Äthinyl-Östrogen (EE) mit geringen Dosisschwankungen. Die synthetischen Gestagene entfalten ein breites Spektrum physiologischer und pharmakologischer Wirkungen, welches untereinander und mit dem des natürlichen Progesterons nicht identisch ist. Die derzeit auf dem Markt befindlichen Gestagene leiten sich ab einerseits vom Progesteron, bzw. vom 17-alpha-Hydroxyprogesteron mit minimaler androgener und anaboler Restwirkung, andererseits vom 19-Nortestosteron mit anaboler und manchmal geringer östrogenen Restwirkung. Derivate der Nortestosterongruppe sind u.a. Norethisteronazetat, Lynestrenol, Dienogest, Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel. Derivate des Progesterons, bzw. des 17-alpha-Hydroxyprogesterons sind Chlormadinonacetat, Medroxyprogesteron, Cyproteronazetat und Dydrogesteron.

Problemstellung

Das Ziel dieser Studie war die Erforschung der Auswirkung von Gestagen-Derivaten in oralen Kontrazeptiva auf die Proliferation humaner Endothelzellen.

Material und Methoden

Humane umbilicale Endothelzellen (HUVEC) wurden nach Standardverfahren aus frischen Nabelschnüren gewonnen und mit verschiedenen Kombinationen von Äthinyl-Östrogen (EE) plus Medium, Gestagen plus Medium, sowie EE plus Gestagen plus Medium kultiviert. Als Gestagene wurden drei Nortestosteron-Derivate (Norethisteron-Acetat, Levonorgestrel, Desogestrel) und ein 17-alpha-Hydroxyprogesteron-Derivat (Chlormadinon-Acetat) in 1-Stunden-Äquivalenzdosis verwendet. Nach 24 und 72 Stunden wurde die Proliferation der Endothelzellen mittels photometrischer Größenmessung und Zellzählung bestimmt.

Ergebnisse

OC haben einen Effekt auf die Angiogenese. Die individuellen Bestandteile von OCs können die Angiogenese sowohl fördern als auch hemmen. Dabei ist die Wahl des jeweiligen Gestagens mit seinen unterschiedlichen Partialwirkungen für die Angiogenese von entscheidender Bedeutung. Alle getesteten Solosubstanzen hatten nach 72 Stunden Wachstum einen verminderten Effekt auf die Zellzahlen außer EE, welches einen vermehrenden Effekt zeigte im Vergleich zur Kontrollprobe. Alle getesteten Kombinationssubstanzen hatten einen verminderten Effekt auf die Zellzahlen, außer EE plus NETA. Diese Kombination hatte nach 72 Stunden Wachstum eine signifikant höhere Proliferation, sowohl aller getesteten Kombinations- als auch Solosubstanzen. Alle getesteten Solosubstanzen hatten nach 72 Stunden Wachstum einen vergrößernden Effekt auf den Zelldurchmesser, außer EE, welches einen verminderten Effekt zeigte im Vergleich zur Kontrollprobe. Alle getesteten Kombinationssubstanzen hatten einen vergrößernden Effekt auf den Zelldurchmesser.

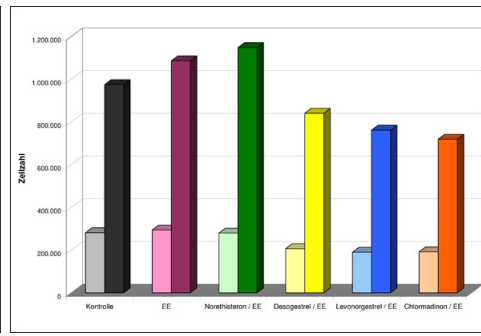
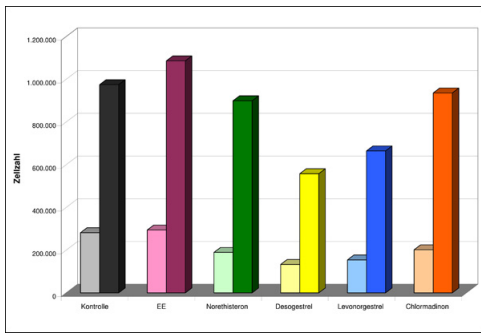


Abb. 1: Absolute Zellzahlen von Endothelzellen unter Einwirkung verschiedener Gestagen-Solopräparate im Vergleich mit EE und der Kontrollgruppe

Abb. 2: Absolute Zellzahlen von Endothelzellen unter Einwirkung verschiedener Gestagen-EEKombinationen im Vergleich mit EE und der Kontrollgruppe

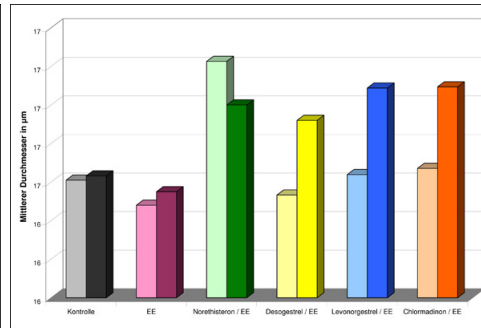
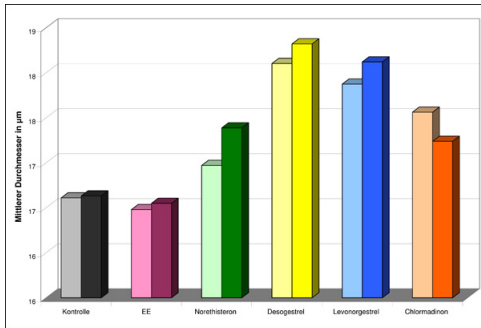


Abb. 3: Durchschnittlicher Zelldurchmesser von Endothelzellen unter Einwirkung verschiedener Gestagen-Solopräparaten im Vergleich mit EE und der Kontrollgruppe

Abb. 4: Durchschnittlicher Zelldurchmesser von Endothelzellen unter Einwirkung verschiedener Gestagen-EE-Kombinationen im Vergleich mit EE und der Kontrollgruppe

Schlußfolgerungen

Schon heute achtet man bei der Wahl eines OCs auf die Partialwirkung seines Gestagens. Die angiogenetische Partialwirkung ist bisher nicht beschrieben worden. Da in dieser Studie sich die Forschung exemplarisch nur auf einige OCs beschränkte, sollten zunächst alle gebräuchlichen OCs auf diese Partialwirkung untersucht werden. Danach müssten folgerichtig alle Hormonersatzpräparate, die ein natürliches Hormonmuster beinhalten, hinsichtlich dieses Aspektes kontrolliert werden. Des Weiteren sollte bei allen Hormonzusammensetzungen die Auswirkung auf die Differenzierung der Endothelzellen und das vaskulogenetische Potential hinsichtlich der Zellzahl, der Zellgröße und Zellmasse beobachtet werden.

Literatur

1. Teichman AT, Corbin A: (1998) Levonorgestrel. Georg Thieme Verlag, N.Y.
2. Göretzlehner G, Lauritzen C, Göretzlehner U: (2003) Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie. De Gruyter, N.Y. Aufl. 4
3. Lee JR: (1997) Natürliches Progesteron. Ein bemerkenswertes Hormon. Akse-Verlag. Aufl. 6
4. Römer T, Köhler G: (1998) Gestagene. Ein Ratgeber für die Praxis. Kongressverlag Gertrud Lulinski, Hofstetten. Aufl. 1
5. Leidenberger FA: (1997) Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-N.Y. Aufl. 2.

Dieses Poster wurde übermittelt von *Dr. Tim Nolting*.

Korrespondenz-Adresse:

Dr. Tim Nolting
 Universität Münster
 Abteilung für Mund- und Kiefer-, Gesichtschirurgie
 Waldeyerstr. 30
 48149 Münster



Auswirkung verschiedener Gestagen-Kombinationen auf humane Endothelzellen

T Nolting*, L Nolting°, U Joos*, J Kleinheinz*

* Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefergesichtschiirurgie, Waldeyerstr. 30 D-48149 Universität Münster,
 ° Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, Endokrinologie, Umweltmedizin, Königsstr. 10 D-48268 Greven

Einleitung

Die erfolgreiche Inkorporation sowohl autogener als auch extrakorporal gezüchteter Knochenimplantats aber auch die Osseointegration von Zahnimplantaten hängt in hohem Maße von einer ausreichenden Angiogenese ab. Stoffe, die diese essentielle Angiogenese fördern oder verlangsamen, werden weltweit erforscht. Auswirkungen durch für die orale Kontrazeption und menopausale Hormontherapie verwendeten Kombinationen von Östrogenen und Gestagenen auf angiogenetische Prozesse sind unseres Wissens nur wenig untersucht worden. Aufgrund ihrer mengenmäßig hohen Verbreitung und Einnahme spielen natürliche und synthetische weibliche Hormone aber eine entscheidende Rolle für die Volksgesundheit.

Der Östrogenanteil fast aller oralen Kontrazeptiva (OC) besteht aus Ethinyl-Östrogen (EE) mit geringen Dosisschwankungen. Die synthetischen Gestagene entfalten ein breites Spektrum physiologischer und pharmakologischer Wirkungen, welches untereinander und mit dem des natürlichen Progesterons nicht identisch ist. Die derzeit auf dem Markt befindlichen Gestagene leiten sich ab einerseits vom Progesteron, bzw. vom 17-alpha-Hydroxyprogesteron mit minimaler androgener und anaboler Restwirkung, andererseits vom 19-Nortestosteron mit anaboler und manchmal geringer östrogenen Restwirkung. Derivate der Nortestosterongruppe sind u.a. Estrane / -derivate wie Norethisteronacetat, Lynestrenol, Dienogest oder Gonane wie Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel. Derivate des Progesterons, bzw. des 17-alpha-Hydroxyprogesterons sind Chlormadinonacetat, Medroxyprogesteron, Cyproteronacetat und Dydrogesteron.

Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie war die Erforschung der Auswirkung von Gestagen-Derivaten in oralen Kontrazeptiva auf die Proliferation humaner Endothelzellen.

Material und Methoden

Humane umbilicale Endothelzellen (HUVEC) wurden nach Standardverfahren aus frischen Nabelschnüren gewonnen und mit verschiedenen Kombinationen von Ethinyl-Estradiol (EE) plus Medium, Gestagen plus Medium, sowie EE plus Gestagen plus Medium kultiviert. Als Gestagene wurden drei Nortestosteron-Derivate (Norethisteron-Acetat, Levonorgestrel, Desogestrel) und ein 17-alpha-Hydroxyprogesteron-Derivat (Chlormadinon-Acetat) in 1-Stunden-Äquivalenzdosis verwendet. Nach 24 und 72 Stunden wurde die Proliferation der Endothelzellen mittels photometrischer Größenmessung und Zellzählung bestimmt.

Ergebnisse

Orale Kontrazeptiva haben einen Effekt auf die Proliferation humaner Endothelzellen. Dabei kann die jeweilige verwendeten Gestagen-EE-Kombination bzw. das Solo-Gestagen sowohl fördernde als auch hemmende Auswirkung zeigen. So zeigten alle Solopreparate nach 72 Stunden einen signifikant verminderten Effekt auf die Zellzahlen verglichen mit der Kontrollgruppe, während Ethinyl-Estradiol die Proliferation förderte (Abb.1).

Alle getesteten Kombinationssubstanzen hatten einen verminderten Effekt auf die Zellzahlen, außer die Kombination von Norethisteron-EE. Diese Kombination hatte nach 72 Stunden Wachstum eine signifikant höhere Proliferation als alle getesteten Kombinations- und Solosubstanzen (Abb.2). Der Zelldurchmesser der Endothelzellen war im Vergleich mit der Kontrollprobe nach 72 Stunden bei allen Solo-Gestagenen signifikant größer, wobei Desogestrel die größten Werte zeigte (Abb.3). Bei den Kombinationsformen wiesen Levonorgestrel und Chlormadinon die höchsten Werte aus. Bei EE konnte eine geringfügig, wenn auch nicht signifikante Verringerung des Zell-durchmessers festgestellt werden (Abb.3,4).

Diskussion

Die angiogenetische Partialwirkung heutiger OC's ist bisher nur unvollständig beschrieben worden. Diese präliminäre Studie konnte sich exemplarisch nur auf die angio-proliferative Potenz der gebräuchlichsten OCs auf konzentrieren. Die Studienergebnisse lassen eine klare Trennung der Effekte zwischen und sogar innerhalb von Testosteron- bzw. Progesteron-Derivaten erkennen. Estrane (Norethisterone) zeigen als Einzige in der Kombination mit EE eine fördernde Wirkung auf die Angiogenese, während sowohl Gonane wie Levonorgestrel, Desogestrel als auch Progesterone-Derivate die Zellvermehrung hemmen.

In weiteren Studien müssen nun folgerichtig alle Hormonersatzpräparate, die ein natürliches Hormonmuster beinhalten, hinsichtlich ihrer angiogenen Wirkung kontrolliert werden. Des Weiteren sollte bei allen Hormonzusammensetzungen die Auswirkung auf die Differenzierung der Endothelzellen und das vaskulogenetische Potential hinsichtlich der Zellzahl, der Zellgröße und Zellmasse beobachtet werden.

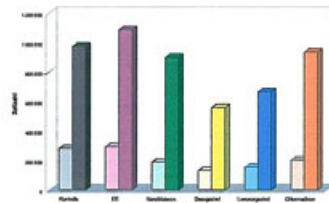


Abb 3 Absolute Zellzahlen von Endothelzellen unter Einwirkung verschiedener Gestagen-Solo-Präparaten im Vergleich mit EE und der Kontrollgruppe

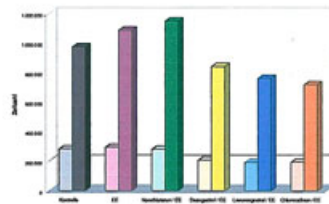


Abb 3 Absolute Zellzahlen von Endothelzellen unter Einwirkung verschiedener Gestagen-EE-Kombinationen im Vergleich mit EE und der Kontrollgruppe

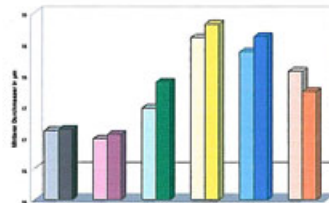


Abb 3 Durchschnittlicher Zelldurchmesser von Endothelzellen unter Einwirkung verschiedener Gestagen-Solo-Präparaten im Vergleich mit EE und der Kontrollgruppe

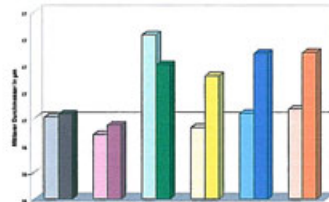


Abb 4 Durchschnittlicher Zelldurchmesser von Endothelzellen unter Einwirkung verschiedener Gestagen-EE-Kombinationen im Vergleich mit EE und der Kontrollgruppe

Literatur
 Sanki-Wade R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004 Apr 16;45(2):171-83
 Heger S, Kleinheinz J. Effect of progestins and progestin-estrogen combinations on proliferation of human endothelial cells and mesangial endothelial cells. *Hum Reprod* 2002 Nov 17;17(11):2466-70
 Albrecht EG, Stübgen B, Ullrich F, Anderson GD, Ullrich C, Popp EJ. Effect of estrogens on angiogenesis in endothelial cells and mesangial endothelial cells. *Hum Reprod* 2003 Jun 18;18(6):1311-13
 Gieseler S, Leifert C, Czubak J. (2002) Pharmakologische Eigenschaften in der Gynäkologie. In: *Diagnostik* 1. Aufl. 4