

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

*Menopause - Andropause - Anti-Aging 2003, 4. bis 6. Dezember
2003, Wien (Abstracts)*

*Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Österreich)
36-50*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

MENOPAUSE – ANDROPAUSE – ANTI-AGING 2003

4. bis 6. Dezember 2003, Wien – Abstracts

ABSTRACTS DER VORTRÄGE

Donnerstag, 4. Dezember 2003

II. Wissenschaftliche Sitzung: „ZNS und HRT“

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND VIGILANCE

B. Saletu¹, P. Anderer¹, G. M. Saletu-Zyhlarz¹, D. Gruber², M. Metka², J. Huber²
¹Department of Psychiatry and ²Department of Gynecological Endocrinology, University of Vienna, Austria

Daytime fatigue, which at the neurophysiological level is due to vigilance decrements, is a frequent complaint in postmenopausal women. In a 3-arm, 2-month parallel group-design study we investigated the effects of a novel continuous combined estrogen-progestogen combination (Climodien®, Lafamme®), compared with estrogen alone and placebo, on vigilance measures of 55 postmenopausal insomnia patients. EEG mapping revealed only minor vigilance improvements under estradiol valerate (EV) alone, but interestingly the addition of the novel progestogen dienogest (DNG) increased the vigilance-promoting estrogen effect. In a subsequent study 3-dimensional EEG tomography by means of low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) was applied in order to identify the cerebral target regions of Climodien treatment. An omnibus significance test revealed Climodien (2 mg EV/3 mg DNG) to increase activity in 509 of 2394 voxels in the delta band, 882 voxels in the alpha-2 band, 706 voxels in the beta-1 band, 733 voxels in the beta-2 band and 664 voxels in the beta-3 band, whereas 2 mg EV alone did not produce a significant activity increase in any frequency band, i. e. no supra-threshold region was observed. Current density increased predominantly in the right hemisphere, which had already been described in the literature as the center of the vigilance system. The right temporal lobe, which is of vital importance for the maintenance of sustained attention, showed increased current density in all frequency bands. In the fast alpha range, which plays a major role in

the context of vigilance, increased activity was found in the right prefrontal and superior parietal cortex, i. e. those brain areas of the right-sided fronto-parietal neuronal network that are responsible for sustained attention. A further activity increase was seen in the anterior part of the gyrus cinguli associated with attentional control and conflict monitoring.

Conclusion: EEG tomography (LORETA) identified the right-hemispheric vigilance system as the target region of Climodien.

Lunchsymposium: „Chronobiologische Ansätze in der Hormonersatztherapie“

MELATONIN: MECHANISM OF ACTION AND POTENTIAL APPLICATIONS IN THE HUMAN CLINICAL PRACTICE

B. M. Stankov
Department of Pharmacology, University of Milan, Milan, Italy

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is the main hormonal product of the vertebrate pineal gland. In humans, the concentrations of circulating melatonin show a clear circadian rhythm, with highest levels during the subjective night. Daytime levels are low to undetectable. The night-time elevation is very rapid, has a duration of about 5–7 hours and shows a consistent pattern. The rhythm of melatonin synthesis and release is generated by the hypothalamic supra-chiasmatic nuclei (SCN), the site of the circadian clock (pacemaker) which oscillates with a period (τ) close to 24 hours. The clock is synchronized to the prevailing photoperiod by means of light and melatonin. Light modifies the activity of the clock and hence, inhibits the synthesis and release of melatonin. In darkness the clock maintains its rhythm with $\tau > 24$ hours in humans and this condition is defined “free-running”. Melatonin acts as an endogenous “Zeitgeber”, regulating the τ of the pacemaker. In other words, the organism receives information for the

duration of the photophase by means of light and for the duration of the scotophase through melatonin. This dual system guarantees the coincidence of the nocturnal circadian period (subjective night) with the absence of light. The effect of melatonin on the clock varies according to the time of administration with a typical phase-response curve (PRC). Melatonin therefore represents a “darkness signal” and its bioavailability for prolonged periods of time (most of the scotophase), accompanied by extremely low levels during daytime, is vital for the function of the pacemaker.

Melatonin acts through specific G-protein-coupled receptors in the Central Nervous System (CNS). There is an essential distinction regarding their distribution: In all species except humans, melatonin receptors are present in areas involved in the reproductive activity, as for example, the sexually-dimorphic brain structures in lower vertebrates and the anterior hypothalamus and pars tuberalis of the pituitary gland in mammals. In humans, melatonin receptors are absent in those areas, but are highly expressed in districts involved in sleep management (suprachiasmatic nuclei, thalamo-cortical neuronal circuits, cerebellum). Melatonin slows down the neuronal activity in the CNS. It is well documented now that melatonin has no effect on the human reproductive activity but is a strong synchronizer of the circadian body rhythms. It controls the sleep-wake cycle (sleep timing), influences the propensity and the quality of sleep, and therefore, the related behavioural phenomena. Melatonin controls the excursion of the body temperature; the night-time temperature decrease is essential for the maintenance of physiological sleep.

For a correct application of melatonin in the clinical practice some particular aspects of the human circadian system must be taken into consideration:

- There is a strong inter-individual variability in the amplitude of the melatonin rhythm, but the pattern is persistent in every individual, like a “fingerprint”.
- With age, the amplitude of the melatonin secretion decreases, the rhythm becomes erratic and eventually disappears.

- The melatonin pattern is altered in certain conditions, such as stress, jet-lag, shift-work, DSPS or in blind individuals.
- Aged subjects with diminished or absent melatonin rhythm suffer from sleep disturbances.
- A number of drugs, such as NSAID, caffeine, alpha- or beta-blockers and BZD, decrease the amplitude and alter the melatonin rhythm.
- Melatonin receptors are not down-regulated by age or by melatonin itself, and elderly humans respond well to melatonin replacement therapy, if performed correctly.

Many old experimental protocols have employed melatonin in high (pharmacological) doses and/or during inopportune time periods with inapt formulations and disparate results.

Melatonin has a very short elimination half-life (30–40 minutes) and in order to be active it must be available from the very beginning of the scotophase with persistent high levels throughout the night and low levels in the morning and during daytime. Recent studies confirmed unequivocally that melatonin has powerful effects on the sleep-wake cycle, the body

temperature, the induction, the maintenance and quality of sleep when administered in chronobiologically correct formulations that closely mimic its endogenous pattern of release.

NEW GALENIC FORMULATION OF MELATONIN TO TREAT EFFICIENTLY SLEEP DISORDERS

*J.-D. Fauteck, B. Breuer
Proverum GmbH, Münster, Germany*

Hormones like estrogens, testosterone, DHEA, cortisol are subject of circadian and seasonal fluctuations. While for some of them the regulatory mechanisms are well documented, little is known about the control of others. Even if their progressive decline with age is well known, the reasons are still subject of speculation. If an adequate substitution of some or all of these hormones is therapeutically useful, is still subject of debate and clinical studies in progress. Generally, we have to distinguish between hormone replacement therapy, where a natural rhythm can be restored, and pharmacological applications, where intrinsic potentials of the single hormones are utilized. Additionally, special attention has to be

paid to the interaction of the different hormonal signals. Animal studies have shown, that most of the body rhythmic secretions are under the control of the pineal melatonin and therefore special attention has to be paid to that molecule. Melatonin receptors are primarily located in the CNS including the suprachiasmatic nuclei, the internal biological clock. Melatonin is now considered the endogenous "Zeitgeber".

Traditional indications for melatonin replacement have been so far circadian rhythm disorders like jet lag, DSPS, shift-work or circadian "free-running" of blind subjects, where de-synchronization of the biological clock takes place. To evaluate the need of substitution, it is important to assess the hormone status of the single patient. During the first controlled studies we analysed the secretion patterns of melatonin in 125 elderly individuals. All showed serious alterations in melatonin secretion patterns, and thereafter the effect of a new galenic formulation to substitute melatonin was tested. The formulation has been designed to release melatonin *in vivo* in a manner that closely mimics its natural pattern of release in the body. The results confirmed that melatonin has to be replaced in elderly persons

in a manner so that the obtained levels closely resemble its physiological secretion pattern in order to obtain consistent results in terms of sleep parameters, circadian system resetting, and restoration of the endocrine deviations.

A recent double-blind, placebo and comparator-controlled study showed that a new galenic formulation produced a significant increment in the sleep time, reduced the sleep latency (SL), enhanced the stability of the sleep, as evaluated by WASO, NA and SE1 (%), better than a retard formulation. The new formulation also enhanced quality of sleep, evaluated by the subjective parameters as the Score, as well as by objective parameters SE2 (%), in a significantly superior manner than any of the two comparators. While the effects of the standard melatonin were concerted on the SL. In conclusion, melatonin administration influences sleep parameters, timing of the circadian system and a number of endocrine parameters like DHEA, testosterone and cortisol, which present circadian secretion rhythms. Adequate melatonin formulations with specific controlled-release profile are needed to obtain benefits in severe sleep disorders, where the melatonin secretion is missing and in some neurological diseases, where melatonin secretion is out of phase.

RECEPTOR AND NON-RECEPTOR-MEDIATED ACTIONS OF MELATONIN: POTENTIAL CLINICAL UTILITY OF THIS INDOLE

R. J. Reiter

Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA

Melatonin has actions that are mediated via specific receptors for this indole. These actions include functions in the regulation of circadian rhythmicity, sleep/wakefulness, tumor inhibition, etc. Additionally, melatonin is a powerful direct free radical scavenger of both reactive oxygen (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). These actions of melatonin are independent of a receptor requirement and occur in all cells in the organism. Specifically, melatonin has been shown to scavenge hydrogen peroxide (H_2O_2), hypochlorous acid (HOCl), hydroxyl radical ($\bullet OH$), peroxytrite anion ($ONOO^-$) and nitric oxide ($NO\bullet$). These actions of melatonin

have significant clinical implications in that ROS and RNS are believed to be associated with the loss of cells in a variety of diseases, especially diseases of the aged, e.g., Alzheimer's disease, Parkinsonism, etc. In models of these neurodegenerative diseases, melatonin has been shown to be highly effective in reducing neuronal death due to amyloid- β toxicity (a key component of Alzheimer's disease) and as a result of MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) administration. MPTP causes the loss of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra; the destruction of these neurons is well known to occur in Parkinson's patients.

These experimental observations, coupled with the loss of endogenous melatonin during aging, suggests that the maintenance of high levels of melatonin throughout life may be beneficial in deferring the onset and/or severity of some neurodegenerative diseases.

III. Wissenschaftliche Sitzung: „Nahrungsmittel als Karzinomprävention“

WIE ENTSTEHEN FREIE RADIKALE UND WELCHE BEDEUTUNG HABEN SIE FÜR UNSEREN ORGANISMUS?

H. Nohl

Arbeitsgruppe Grundlagen der Pharmakologie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Universität Wien

Die 35 Jahre zurückliegende Entdeckung der Amerikaner McCord und Fridovich, daß ein kupferbindendes Eiweiß die Spaltung eines Superoxid-Radikals in H_2O_2 und O_2 enzymatisch katalysiert, hat die Suche nach der Existenz und der Bildungsquelle dieser radikalischen Sauerstoff-Spezies vorangetrieben. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des molekularen Sauerstoffs erlauben nur die Übertragung von Einzelelektronen, wobei zwangsweise Sauerstoffradikale entstehen. Das Enzym, das Superoxid-Radikale spaltet, ist die Superoxiddismutase (SOD). Die Entgiftung läuft diffusionslimitiert, also äußerst schnell. Das anfallende H_2O_2 wird von der Katalase zerlegt, die jedoch wegen ihrer topographischen Kompartimentierung H_2O_2 nicht völlig eliminiert. Der nicht beiseitigte H_2O_2 -Anteil reagiert mit Über-

gangsmetallen unter Bildung des toxischsten aller O_2 -Radikale, dem Hydroxyl-Radikal (OH). OH-Radikale zerstören wegen des hohen Oxidationspotentials alle Biomoleküle mit denen sie Kontakt haben. Besonders empfindlich sind Biomembranen, die gegen oxidative Schäden durch das Enzym Glutathionperoxidase geschützt sind. Dabei wird Glutathion verbraucht, das ein aus drei Aminosäuren bestehender Wasserstoffdonator ist. Neben den im Laufe der Phylogese etablierten Schutzenzymen, die eine überschießende O_2 -Radikalbildung kontrollieren, gibt es eine Reihe nichtenzymatischer Antioxidanzien, die anders als das Glutathion mit der Nahrung aufgenommen werden müssen. Hierzu zählen neben Vitamin C und E auch viele in orangen, gelben oder roten Früchten vorkommende Verbindungen, wie Flavonoide oder Polyphenole.

Während man inzwischen weiß, daß kleinste Bildungsraten von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS) für physiologische Signalkettenreaktionen erforderlich sind, kommt es zu einem Überschießen der ROS-Bildung (= oxidativer Streß) vor allem bei pathophysiologischen Prozessen. Heute kennt man weit über 150 Erkrankungen, bei welchen ROS eine auslösende oder promovierende Rolle einnehmen. Daher ist es u. a. das Ziel, die radikalinduzierten Organschäden durch Supplementierung mit Antioxidanzien klein zu halten. Die zu fordernden Bedingungen für eine erfolgreiche Antioxidanzientherapie dürfen dabei aber nicht aus den Augen verloren werden.

Als Radikalbildungsquellen kommen Oxidasen in Frage, die den molekularen Sauerstoff durch Einzelelektronenübertragung reduzieren oder Katecholamine in Kontakt mit Übergangsmetallen, sowie verschiedene Xenobiotika, die nach biologischer Reduktion durch Autoxidation destabilisieren. Ein Ungleichgewicht zwischen der Radikalbildungsaktivität und der Antioxidanzienkapazität (= oxidativer Streß) führt zwangsläufig zu oxidativen Schäden, welche die Struktur und die Funktion der Zelle betreffen. Diese Konstellation ist an einer Vielzahl pathogener Prozesse beteiligt. Die fachgerechte Supplementierung mit Antioxidanzien ist daher sinnvollerweise eine therapeutische Begleitmaßnahme.

**MIKRONÄHRSTOFFE UND DNA-STABILITÄT
AUSWIRKUNGEN AUF KREBSRISIKO UND FERTILITÄT**

S. Knasmüller

Institut für Krebsforschung, Universität Wien,

Aktuelle Untersuchungen zeigen, daß die Mikronährstoffe Zink (Zn), Folsäure (FS) und Selen (Se) die DNA-Stabilität des Menschen beeinflussen. Zn und Se sind für die Funktion von Radikalschutzenzymen erforderlich (Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase), Folsäure spielt bei der Synthese der DNA-Base Thymin eine zentrale Rolle. Durch die Entwicklung von Methoden, die es ermöglichen, DNA-Stabilität beim Menschen zu messen, konnte gezeigt werden, daß Folsäuremangel beim Menschen in peripheren Blutzellen zu Basenfehlkorporation führt (Uracil statt Thymin), für Zn und Se konnte nachgewiesen werden, daß Mangel zu einer Zunahme oxidativer DNA-Schäden führt (Messung der DANN-Migration mittels Einzelzellelektrophorese (SCGE) und 8OhdG-Bestimmung mittels HPLC). Tierexperimente zeigen, daß der Mangel an Mikronährstoffen zu Krebsauslösung führt – entsprechend dem Mehrstufenkonzept der Krebsentstehung stehen DNA-Schäden in einem Kausalzusammenhang mit der Bildung initiiierter Zellen. Für Se liegen weiters Daten aus epidemiologischen Studien vor. In Interventionsstudien wurde nachgewiesen, daß FS-bedingte DNA-Stabilität in Blutzellen durch Supplementierung reduziert werden kann, in Studien mit Se zeigte sich, daß es einen Optimalbereich gibt, bei überhöhter Zufuhr steigt die Instabilität erneut an. Interessanterweise zeigten SCGE-Experimente auch, daß bei idiopathischer Infertilität die DNA-Migration in den Samenzellen erhöht ist, und es wurde postuliert, daß bei Infertilität die Konzentration von FS-Metaboliten in der Seminalflüssigkeit erniedrigt ist. Eine Reduktion der DNA-Oxidation in humanen Spermien ist derzeit lediglich aus einer Interventionsstudie mit Vitamin C bekannt. Einige Interventionsstudien deuten darauf hin, daß Se-, Zn- und auch FS-Supplementierung zu einer Verbesserung der Fertilität führen (es wurden jedoch keine DNA-Stabilitätsmessungen durchgeführt), diese Befunde sind ein Hinweis darauf, daß DNA-Schäden durch Mangel an Mikronährstoffen kausal mit Infertilität in Zusammenhang stehen könnten. In Österreich ist teil-

weise eine Unterversorgung mit den erwähnten Mikronährstoffen gegeben, weiters zeigen die Resultate mit FS, daß die derzeit geltenden ADI-Werte (meist auf der Basis akuter Mangelkrankungen etabliert) nicht ausreichen, um optimale DNA-Stabilität zu gewährleisten.

**IV. Wissenschaftliche Sitzung:
„Mammakarzinom –
Neue Aspekte, Diagnose
und Therapie“**

**BRUSTKREBSRISIKO UND HRT: VERSUCH EINER
QUANTITATIVEN BETRACHTUNG**

R. Kürzl

I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Studienergebnisse aus jüngster Zeit zur Hormonersatztherapie haben u. a. zu der Empfehlung geführt, die Vor- und Nachteile einer solchen Behandlung mit der ratsuchenden Frau jeweils individuell zu besprechen, insbesondere was die Hormoneinnahme im Hinblick auf eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos bedeuten kann. Da bereits das Basisrisiko für die Erkrankung an Brustkrebs z. T. massiv überschätzt wird, muß davon ausgegangen werden, daß u. U. eine ähnliche Überschätzung auch für das zusätzliche Risiko durch Hormoneinnahme zutrifft. Üblicherweise wird nämlich das Risiko, an Mammakarzinom zu erkranken, mit der Formulierung „jede 10. Frau erkrankt an Brustkrebs“ angegeben, d. h. 10 %. Woher kommt diese quantitative Aussage? Ausgehend von altersspezifischen Inzidenzzahlen aus dem Tumorzentrum München werden 10,2 % als kumulatives Erkrankungsrisiko für Brustkrebs abgeleitet. Kumulatives Erkrankungsrisiko bedeutet: ein weibliches Neugeborenes hat ein Risiko von 10,2 %, bis zum 80. Lebensjahr irgendwann an Brustkrebs zu erkranken, unter der Bedingung, nicht vorher verstorben zu sein. Aus dieser epidemiologisch völlig korrekten Definition ergibt sich unmittelbar: Eine solche Risikobeschreibung ist für uns Ärzte in der Beratung einer einzelnen ratsuchenden Frau völlig ungeeignet, und die Irrelevanz solcher kumulativer Angaben zeigt sich weiter darin, daß danach mit zunehm-

dem Alter das Erkrankungsrisiko sinkt, während doch ansonsten mit dem Alter werden der Frau das Brustkrebsrisiko steigt. Wenn aber das kumulative Risiko mit dem Alter fällt, wo ist dann die Risikoangabe, die mit dem Alter steigt? Wiederum ausgehend von den altersspezifischen Inzidenzen werden diese in Prozentzahlen umgerechnet. Für Frauen zwischen 50 und 84 Jahren ergibt sich danach ein Brustkrebsrisiko, das bei Werten zwischen 0,3 und 0,4 % liegt (und damit deutlich niedriger als das kumulative Risiko von 10,2 %). Diese absoluten Risikoangaben sind nicht nur von Bedeutung, um das Brustkrebsrisiko für eine Frau altersentsprechend realistisch abzuschätzen, sondern auch im Zusammenhang mit der Risikoerhöhung durch Hormoneinnahme.

Das Brustkrebsrisiko wird durch Einnahme von Estrogen-Gestagen-Kombinationen nach neuesten Ergebnissen um den Faktor 1,24 (Women's Health Initiative Randomized Trial, 2003) bis 2,0 (Million Women Study, 2003) erhöht. Was heißt das? Für eine 55jährige Frau, die keine Hormone eingenommen hat, liegt das Basisrisiko für Mammakarzinom bei etwa 0,3 %, für eine 55jährige Frau, die seit dem 50. Lebensjahr ein Kombinationspräparat aus Estrogenen und Gestagenen eingenommen hat, muß das Basisrisiko für Mammakarzinom von etwa 0,3 % mit den zitierten Faktoren 1,24 oder 2,0 multipliziert werden, um das durch die Hormoneinnahme erhöhte Erkrankungsrisiko für Mammakarzinom abzuschätzen, das damit zwischen 0,37 und 0,6 % liegt. Diese absoluten Risikoangaben sind zur Entscheidungsfindung realistischer und hilfreicher, denn die klinisch ungeeignete Angabe des kumulativen Brustkrebsrisikos von 10 % zusammen mit der meist Schrecken auslösenden pauschalen Angabe, das Brustkrebsrisiko werde durch Hormoneinnahme verdoppelt, muß zu einer völlig unrealistischen Überschätzung des Erkrankungsrisikos für Brustkrebs führen.

Mit diesem Versuch einer quantitativen Betrachtung soll das lange schon bekannte Risiko der HRT hinsichtlich Brustkrebs nicht kleingerechnet werden, aber es sollte mit dem Verständnis der quantitativen Zusammenhänge möglich sein, die ratsuchenden Frauen nicht nur individuell, sondern auch zutreffend über Brustkrebsrisiko und HRT aufzuklären.

HRT AND PHYTOESTROGENS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

K. Raus, D. Kolarik, M. Halaska
Charles University of Prague, Department of Obstetrics and Gynaecology, FNB Hospital, Prague, Czech Republic

Indication for the use of HRT remains one of the most controversial issues in current gynaecology, particularly concerning HRT's potential relationship to malignant diseases of the breast. Not even the WHI study, the results of which were published recently – and from which many answers to various questions raised were expected – has managed to shed light on the HRT indication principles. On the contrary, its results, and the way they were presented in particular, caused rather public confusion, and more uncertainties even among physicians themselves. Our paper outlines all recommendations concerning indications for HRT, making allowance for phytoestrogens as an alternative, evaluating the WHI-trial impacts on present medicine, and – in particular – it focuses on options of hormonal manipulation in women who have already developed malignant breast disease. Emphasizing the role of „evidence-based medicine“, all our recommendations and conclusions are based on very recent sources, backed up with references to renowned authors' publications in contemporary literature.

SUCCESSFUL, NON-VIRAL GENE THERAPY OF BREAST CANCER

M. M. Janát
University of Utah, Salt Lake City, USA

Today a trend is faced leading into the direction for holding endocrinological reasons responsible, additional to the well described genetic causes of breast cancer. The improvement of screening for breast cancer on the genetic level creates the need for genetic intervention for therapy as well as for prevention. The successful use of retroviral gene transfer to treat 10 patients with X-linked severe combined immunodeficiency (SCID-X1) has been welcomed as evidence of the therapeutic potential of gene therapy [1]. However, as Williams and Baum suggest in their perspective, the discovery that 2

out of those 10 patients developed leukemia within 3 years of gene therapy [Hacein-Bey-Abina et al.] reinforces the need to develop even more specific gene therapy interventions [1]. After the death of a young man in the USA, being enrolled into one of the first adenoviral gene therapy trials, effectiveness and safety of gene therapy were seriously questioned by the FDA, the public, and entire medical community [2].

Gene therapy suffers from poor entrapment efficiency of the gene, causing tremendous risks and additionally bears the toxicity of the viral vectors [2]. Therefore, Prof. S. W. Kim's research group developed various non-viral gene delivery systems [3]. Interleukin (IL)-12 has been constructed as therapeutic gene, to decrease tumor progression and increase immunogenicity. This approach has been enhanced by combining systemic Paclitaxel chemotherapy to it. Paclitaxel (PCT)-resistant 4T1 subcutaneous mouse mammary carcinomas and PCT sensitive, immunogenic/non-immunogenic tumors were treated.

Results: The combined approach of local non-viral IL-12 gene delivery system with systemic paclitaxel treatment led to a significant ($p < 0.0001$) effect. The also newly developed Genexol-PM/Paclitaxel™ delivery system for systemic treatment was significantly more efficient ($p < 0.05$) compared to current in cancer patients used Cremophor/Paclitaxel. We could show inhibition of 4T1 tumor growth and reduction of lung metastases within the combined non-viral Genexol-PM/Paclitaxel™ group compared to untreated controls ($p < 0.0001$) and the Genexol-PM/Paclitaxel™ only treated groups. In parallel experiments we could show complete remissions (4/12) for the IL-12 only treated groups, (2/12) for the Genexol-PM/Paclitaxel™ only treated groups, and (6/12) for the combined treated group in tumor growth and a significant ($p < 0.0001$) response towards the number of lung metastases within the EMT-6, PCT-sensitive mammary tumor model using this combination strategy.

Conclusions: Our combination therapy provides evidence for the efficacy and feasibility of improved gene delivery systems. Local cytokine gene delivery can augment local and systemic chemotherapy without placing the host at risk of further systemic toxicity. This approach might not

only be used in the treatment of cancer patients, however the vision is raised, that for the first time ever due to the lack of systemic side effects, genetically caused breast cancer might be avoided by preventive strategies.

1. Williams DA, Baum C. Gene therapy: new challenges ahead. *Science* 2003; 7: 400–1.
2. Ferber D. Gene therapy: Safer and virus-free? *Science* 2001; 294: 1638–42.
3. Lee M, Kim SW. Polymer Gene Carriers. *Pharmaceutical News* 2003; 9: 407–15.

HORMONES AND BREAST CANCER – CURRENT PERSPECTIVES

H. P. G. Schneider
University of Muenster, Department of Obstetrics and Gynecology, Muenster, Germany

More than 40 % of all newly diagnosed female cancers are hormone-dependent. In general, the risk of breast cancer could be determined by the cumulative exposure of breast tissue to estrogen. There are supporting arguments for the experimental and biological potential of estradiol as a weak genotoxic and mutagenic agent. How would estrogens induce transformation phenotypes indicative of neoplasia in human breast epithelial cells? The spontaneously immortalized MCF-10F cell line lacks both ER α and - β . The same phenotype and characteristics by these MCF-10F cells transformed by chemical carcinogens and benzopyrene were expressed in estradiol-treated cells. If such MCF-10F cells were exposed to various doses of estradiol at different time intervals [Russo], the ductulogenesis decreased with increasing estradiol doses. It could also be demonstrated that estradiol and the catechol estrogens would induce phenotypes of cell transformation in estrogen-receptor-negative human breast epithelial cells. The 4-OH-oestradiol was shown to be the most efficient inductor of transformation phenotypes. By that token, the role of stem cells in normal mammary development and carcinogenesis is investigated. Normal mammary stem cells are defined by their ability to undergo self-renewal and to differentiate into the three cell lineages present in the mature gland. Mammary tumors arise from stem cells or progenitor cells through deregulation of normal self-renewal. Tumor stem cells retain the

ability to self-renew as well as to differentiate. Double immunofluorescence experiments provide a new tool to characterize phenotypically progenitor (adult stem) cells and their progenies.

The evidence of progenitor cells of glandular and myo-epithelial cell lineages in the human adult female breast epithelium provides a new basis for further understanding of human breast biology and breast cancer development.

Freitag, 5. Dezember 2003

I. Wissenschaftliche Sitzung: „Anti Aging“

ARE INSULIN AND CORTISOL ANTI-AGING HORMONES?

T. Hertoghe
University Center of Charleroi, Belgium

Many authors in the medical literature have suggested that insulin and cortisol are „aging hormones“, hormones that accelerate aging. The premature aging processes that occur with excessive insulin and cortisol levels are considered by these authors as prove of their hypothesis. Elevated levels of these hormones absolutely or relatively to other hormones may indeed be deleterious and cause premature aging. They may be caused by an excessive endogenous secretion (insulin resistance, diabetes type 2, Cushing syndrome or disease, etc.), or the consequence of an excessive exogenous intake of these hormones (mainly excess glucocorticoid intake).

In fact, two conditions make high levels of these hormones particularly unhealthy. The long-term persistence or chronicity of higher insulin and/or cortisol levels, and deficiencies in antagonistic hormones as growth hormone, testosterone (in men), DHEA, (endogenous or transdermal, not oral) estradiol (in women), etc. Careful avoidance of these two conditions may prevent most, if not all, aging effects of insulin and cortisol. Furthermore, to low levels of insulin and cortisol deficiencies, even mild forms, may on their turn accelerate aging too. A condition which may be prevented

with adequate insulin and cortisol replacement therapy in safe physiological doses. In these circumstances insulin and cortisol work as powerful „anti-aging hormones“ and may in severe deficiencies even be life-saving. Scientific studies have confirmed the beneficial „anti-aging“ effects of these hormones on the human psyche and body, and will be discussed in this lecture.

V. Wissenschaftliche Sitzung: „Die Säulen des Anti-Aging“

AGING AND GONADAL FUNCTION

P. Koliba, L. Ševčík, Z. Daněšková
Department of Obstetrics and Gynecology
of University Hospital in Ostrava, Czech
Republic

During the adult human life all physiological functions gradually decline, because of diminished capacity for cellular protein syntheses, decrease in immune function, increase in fat mass, loss of muscle mass and strength, and decrease in bone mineral density. Of course there is relationship with ethnicity, body size, environment, genotype etc. It is a well-known fact, that the gonadal function shows slow progressive decline that is associated with aging in men. The most dramatic and rapidly occurring change in women is almost exclusively ascribed to successive loss of ovarian follicular function, which induces menopause. The female reproductive axis includes the hypothalamo-pituitary unit, the ovaries and the uterus. However, the role of brain aging is still unclear. The circulating levels of reproductive hormones do not always correspond to the real gonadal changes.

The aim of our study was to compare reproductive hormone levels in women after the hysterectomy with bilateral ovariectomy. The first group comprised premenopausal women and the second group included the postmenopausal women. The process of gonadal aging shows many questions, which have not been properly answered. The key issue is whether the process of aging is caused by exhaustion of the follicular apparatus or it depends on genetic termination of the activity.

Samstag, 6. Dezember 2003

Free Communications

INTENSITY OF MENOPAUSAL SYMPTOMS IN RELATION TO TEMPERAMENT AND COPING STYLE

D. Bielawska-Batorowicz, D. Czamecka
University of Lodz, Poland

The period of menopausal transition is usually connected with many symptoms related to hormonal changes. In the biopsychosocial model experiences of menopausal women are also linked to cultural, social and psychological factors. The aim of the study was to look at possible impact of women's temperament and coping style on intensity of their menopausal symptoms. It was hypothesised that women with higher reactivity and emotion-focused coping would experience more intense symptoms. The sample consisted of 95 women aged 45–55 who were divided into 4 groups according to their menopausal status, ie: 2 criterial groups – 26 perimenopausal women not treated with hormone replacement therapy (HRT) and 17 perimenopausal women on HRT, 2 control groups – 27 premenopausal and 25 postmenopausal women. The following questionnaires were administered: Menopause Symptom List (MSL) by J. M. Perz to assess psychological, vasomotor and somatic symptoms related to menopausal transition, Temperament Inventory (FCZ-KT) by J. Strelau to assess temperament and Coping Inventory for Stressful Situations (CISS) by N. S. Endler and J. D. A. Parker to assess coping style. The findings confirmed initial hypothesis concerning strong relationship of high reactivity and high intensity of reported menopausal symptoms. This relationship was particularly clear for women without HRT, those with high emotional reactivity and high perseverance reported more intense psychological, vasomotor and somatic symptoms. Emotion-focused coping style was related to high intensity of psychological and vasomotor symptoms in women without HRT and to high intensity of psychological symptoms in women on HRT. Multiple regression analyses revealed that for women without HRT coping style was the strongest predictor of psychological symptoms and temperament was the strongest predictor of vasomotor symptoms. For

women on HRT similar pattern was found for psychological symptoms, but not for vasomotor symptoms, where neither temperament nor coping style was related to intensity of symptoms. Intensity of somatic symptoms only in women on HRT was predicted by temperament. Neither single variable analyses nor multiple variables analyses revealed any significant relationships between temperament, coping styles and symptoms in any of the control groups. The findings indicate that the course of menopausal transition is mediated by psychological characteristics of a menopausal woman.

MONITORING THE EPIDEMIC KILLER METABOLIC COMPLEX

N. D. Burman
Cape Town, South Africa (RSA)

Introduction: Chronic major degenerative disease/premature aging are delayable for decades by voluntary prudent lifestyle [Friedman & Rosenman 1974, '76; James Fries 1980, 2003]. Yet very few patients change their ways even after they develop chronic disease. RSA too has amongst the world's highest – and rising – rates of self-induced metabolic complex degenerative diseases, eg obesity, mood and lipid disturbance, (pre)diabetes, hypertension, vascular, dementias and ultimately arthritis, osteoporosis and breast cancer. For decades now, the RSA media, health professions, and employers have diligently promoted prevention, but the question is, to what extent has this helped?

Method: From well young men (21–48 y) at offices/factories, and from local private hospital ward female staff (20–60 y), preventatively screened in mid-2003, including body composition – by skinfolds, bioimpedance, and bone sonodensitometry – data were collated.

Result: Compared to ~2 hours/day that office workers spend upright, factory and health workers claim about 12 hrs a day on their feet. Two-thirds of the men but only ¼ of the women claim at least 30 minutes exercise a week – a mean of about 2 hrs/wk each. Those who exercise gained less mass the last 5 years; but half of even the young men are already overweight, ie BMI is above

25 kg/m²; and half the middle-aged women are already obese (BMI > 30 kg), carrying a massive ~32 kg body fat. The women gain about 7 kg weight/5 yrs. About 40 % of the women at all age are on hormone therapy (HT), ie potent estrogen E and/or progestin P (for contraception or „replacement“) – many others having abandoned; only 40 % take vitamins/minerals. Of the early-middle-aged, 40 % of the men and 75 % of the women already have some chronic degenerative disease.

Implications: Optimal long-term health requires no more than ~7 kg body fat, women around 18 %, ~15 kg, for femininity, and fertility (Frisch hypothesis). Seeds of obesity are planted early (Barker's hypothesis); so the earlier adiposity is addressed, the lower the long-term risk. Let alone fattening (pro-inflammatory) effects of estrogens, eg oral HRT (unopposed by balancing androgen), the 60-year effects of hormone contraception (HC-synthetic estrogens and progestins) on ever-fattening users and their descendents are unknown if not adverse. Fertility rates are falling, young adult mortality rising. So long-term unphysiological HC use by young men and women should be avoided in favour of long-proven diaphragms, intrauterine devices, germicidal spermicides, etc., if these are tolerated.

Message: With global worsening fattening diseases, people need motivation by early and periodic body composition measurement. The agents shown long-term to safely reduce/reverse increasing adiposity, degenerative disease and inanition, are lowcost metabolic micronutrients – eg vigorous early sustained minerals/vitamins; and appropriate physiological hormone regulators – metformin [UKPDS 1977–98] and measured balanced human androgen/estradiol replacement [since ~1950: Masters; Greenblatt; Gelfand; Shippen; Ellyin].

MAJOR ROLE OF BODY IMAGE ON SELF ESTEEM

E. Marincea, M. A. Ciochirca, E. Stuparu,
M. R. Stoenescu
Anatomic Institute, Bucharest, Romania

Aesthetic surgery should improve psychological functioning of the patient, mainly on modifying his body image

consisting of attributes not only external and objective, but also on subjective representation of psychical appearance. Body image represents an important issue on self esteem that secondarily improves psychosocial adaptation.

Aim of this study is to evaluate the motivational role and dynamics correlation of the three parameters: body image, self esteem and psychosocial adaptation during psychiatric assessment before and after surgical intervention on subjects who ask spontaneously aesthetic surgery. Increasing psychical attractiveness represents an important factor on self esteem development and psychosocial adaptation.

TIBOLONE IN TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: EXPERIMENTAL AND CLINICAL DATA

V. V. Povoroznjuk, N. V. Grygoryeva,
O. V. Muchaidli
Department of Clinical Physiology and Pathology of Locomotor Apparatus, Institute of Gerontology AMS Ukraine, Kiev, Ukraine

Tibolone was proved to prevent bone loss in postmenopausal women and relieve climacteric symptoms as effective as estrogen without stimulating endometrium and breast. The aim of research was to study biomechanic, biochemical and osteometric data of rats belonging to two age groups (six months and eighteen months old) after surgical bilateral oophorectomy and tibolone (Livial®) therapy. We studied structural-functional state of bone mass, climacteric symptoms of postmenopausal women with and without Livial® therapy. Experiments showed bilateral oophorectomy to reduce biomechanic characteristics of bone (bone destruction and bone strength indices) and osteometric indices, as well as to change the biochemical bone properties. Six-week Livial® therapy improves biomechanic, biochemical and osteometric bone data of rats in both groups. Clinical research revealed structural-functional state of bone and climacteric symptoms of women after natural menopause (duration of postmenopausal period 3–5 years) after Livial® therapy. Structural-functional state of bone was determined by ultrasound densitometer „Achilles+“ (Lunar

Corp., Madison, WI). Speed of ultrasound spreading (SOS, m/s), broadband ultrasound attenuation (BUA, dB/MHz) and Stiffness index of bone tissue (SI, %) were calculated, and acuteness of climacteric symptoms was determined by Kupperman scale. It was established that one-year Livial® therapy of postmenopausal women removed climacteric symptoms, improved structural-functional state of bone mass and increased the Stiffness index ($p < 0.05$). This research hasn't shown any side effect attached to tibolone application. Therapy by Livial is effective in correction of structural-functional disturbances and treatment of postmenopausal osteoporosis and its complications.

I. Wissenschaftliche Sitzung: „Extragenitale Wirkung einer HRT“

NEUESTE THERAPIEOPTIONEN FÜR ALTERS- BEDINGTE, DEGENERATIVE ERKRANKUNGEN DER MACULA RETINAE

*S. Binder
KA Rudolfstiftung, Wien, LB-Institut für
Retinologie und biomikroskopische
Laserchirurgie*

Zusammenfassung: Die Therapieoptionen zweier altersbedingter Netzhauterkrankungen – Makulaforamen und Makuladegeneration, die vermehrt bei Frauen auftreten, werden beschrieben. Beim idiopathischen Makulaforamen, das mit einer Häufigkeit von 1:10.000 und in 70 % bei Frauen auftritt und zum Verlust der Lesevermögens des Patienten führt, besteht die Behandlung derzeit in einer Entfernung des Glaskörpers mit Hilfe einer Pars-plana-Vitrektomie, Separation aller traktiven Membranen um das Makulaforamen in Kombination mit einer intravitrealen Gas-Tamponade, um das Foramen zu verschließen und die zentrale Sehfunktion wieder zu verbessern. Ein dauerhafter Verschluss des Defektes kann heute bei 80–90 % der Patienten erreicht werden, eine Sehverbesserung entsteht bei 60–75 % der Fälle. Während bei dieser Erkrankung eine technische Lösung gefunden wurde, sind bis jetzt keine präventiven Maßnahmen bekannt. Bei der altersbedingten Maku-

ladegeneration, die bei etwa 20 % aller 70jährigen in einer der beiden Formen (neovaskular/atroph) vorliegt und ebenfalls das zentrale Sehvermögen zerstört, besteht die derzeitige Therapieoption in einer Laserbehandlung oder photodynamischen Therapie zur Vasodestruktion der neugebildeten Gefäße. Leider führen beide Verfahren lediglich zu einer Stabilisierung oder Verzögerung des Krankheitsverlaufes, nicht aber zur Sehbesserung.

Als neueren Therapieansatz haben wir in solchen Fällen in 2 Studien die chirurgische Entfernung der Gefäßneubildung mit einer Transplantation von autologen retinalen Pigmentepithelzellen (RPE) kombiniert. Die RPE-Zelle stellt die zentrale Zelle für die Erhaltung der retinalen Funktion dar und ist bei der Entwicklung der Makuladegeneration, aber auch anderer retinaler Degenerationen entscheidend beteiligt. Die klinischen Resultate sind eindeutig den anderen Verfahren überlegen, bewirken aber zur Zeit nur eine Teilverbesserung. Grund hierfür sind zum einen Alter und limitierte Zahl der transplantierten adulten RPE-Zellen, zum anderen eine Vorschädigung der Basalmembran im Empfängerauge dieser Patienten.

Um die Konditionen für die Zellen und die Funktion bei diesen Patienten weiter zu verbessern, werden nun experimentell RPE-Zellen auf verdünnter Amnionmembran gezüchtet, und dieser Zellverband primär im Tiermodell subretinal transplantiert.

DIE BEHANDLUNG DES VEGETATIVEN SYNDROMS IM KLIMAKTERIUM MIT NEURALTHERAPIE

*G. Müller, B. Doll
AAC Anti Age Concept GmbH, Hamburg*

Nach den schlechten Daten zur Hormonersatzbehandlung aus WHI und der Million Women Study verändert sich das Vorgehen in der Hormonersatzbehandlung dramatisch. Veränderte Empfehlungen der Fachgesellschaften und Vorgaben des Gesetzgebers führen vielerorts zu einem therapeutischen Nihilismus, der die klimakterischen Frauen mit ihren Beschwerden alleine läßt. Zur Verbesserung dieser Situation möchten wir bei Risikopatientinnen, die keine HRT im eigentlichen Sinne erhalten sollen, folgendes Vorgehen vorschlagen:

1. Behandlung der durch die perimenopausale vegetative Instabilität vermittelten Beschwerden mit Methoden, die über das vegetative Nervensystem einwirken (Traditionelle Chinesische Medizin mit Akupunktur, Neuraltherapie/TLA, Komplexhomöopathie).
2. Behandlung des postmenopausalen Hormonmangels, in dem die Frau sich statistisch die folgenden 30 Lebensjahre befindet, mit Phytoestrogenen, vorzugsweise aus Soja oder Rotklee.

Dieses Vorgehen hat den Vorteil, daß die klimakterischen Beschwerden, gerade bei Kombination von Neuraltherapie und Phytoestrogenen, bei einem hohen Prozentsatz der Frauen suffizient behandelt werden können.

Die Mehrzahl der perimenopausalen Beschwerden wird durch eine vegetative Instabilität verursacht, so z. B. Hitzevallungen, Schlafstörungen, Nervosität und Reizbarkeit, rasche Erschöpfung, Schwindel, Kribbelgefühle der Hände und Füße, Konzentrationschwäche, Ängstlichkeit und Paniksyndrom, Herzbeschwerden wie Herzklopfen und Herzrasen. Die Minderzahl der Beschwerden ist eher durch direkte Hormonmangelwirkungen erklärlich, wie das depressive Syndrom, die Libidominderung, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr durch Schleimhautatrophie. Die Pathogenese der vegetativen Irritabilität ist bis heute nicht vollständig geklärt, diskutiert wird z. B. ein Einfluß des schnellen Anstiegs der Gonadotropine perimenopausal.

Neuraltherapie nach Huneke/therapeutische Lokalanästhesie

Die Entwicklung der Neuraltherapie ist eng mit der Einführung der Lokalanästhetika in die Medizin verknüpft. Nachdem bereits Ende des 19. Jahrhunderts wäßrige Lösungen von Kokain eingesetzt wurden, kam 1906 mit Procain ein praktisches und sicheres Lokalanästhetikum auf den Markt. Die Entwicklung der Neuraltherapie wurde in Deutschland wesentlich durch die Arbeiten der Gebrüder Ferdinand und Walter Huneke gefördert. Ferdinand Huneke beschrieb 1940 das erste sogenannte „Sekundenphänomen“ nach der Behandlung eines Störfeldes. Gegenwärtig hat die Neuraltherapie ihren Haupteinsatzbereich in der Orthopädie und der Schmerztherapie. Hervorragende Behandlungsmöglichkeiten be-

stehen aber auch im Bereich der inneren Medizin, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Urologie und der Gynäkologie. Procain und die anderen Lokalanästhetika wirken zellmembranstabilisierend, muskelrelaxierend, antiinflammatorisch, immunomodulatorisch, vasoaktiv und sympathikolytisch. Auf segmental-spinaler Ebene hemmen sie vegetative und nozizeptive Afferenzen. Über eine descendierende supraspinale Hemmung beeinflussen sie die Neuroplastizität und hemmen die Entstehung chronischer Schmerzen.

Die Neuraltherapie besteht aus

1. Der Segmentbehandlung, also der örtlichen Behandlung. So kann auf das kleine Becken eingewirkt werden, über Hautquaddeln im Bereich der Head'schen Zonen, z. B. sakral oder über perineurale Injektionen an den vegetativen Plexus uterovaginalis.
2. Injektionen an vegetative Ganglien und rückenmarksnahe Anästhesien. Das Ganglion stellatum hat eine überragende Rolle in der Schmerztherapie, das Ganglion coeliacum spielt eine Rolle bei der Behandlung insbesondere von Erkrankungen der Leber, des Magens, des Pankreas und des Darmes bis hinab zum Colon transversum. Die Bedeutung der Periduralanästhesie in der Geburtshilfe ist bekannt. Für die Behandlung des kleinen Beckens ist hier die peridural-kaudale Injektion mit der Umspülung sakraler und evtl. lumbaler Nervenwurzeln wichtig.
3. Die Störfeldbehandlung schaltet vegetative Irritationszonen aus, die laufend unterschwellige Störimpulse in das vegetative Nervensystem abgeben und damit das vegetative Nervensystem ähnlich negativ beeinflussen können wie ein Mobiltelefon die Elektronik eines Flugzeuges. Beispiel: Eine Kieferostitis als Störfeld unterhält chronische Lumbalgien.

Für die Behandlung der vegetativen Instabilität in der Perimenopause sind die folgenden Injektionen von Bedeutung:

1. Injektion an die Schilddrüse. Die Schilddrüse wird in ihrer vegetativen Funktion deutlich durch Streß und Ängste beeinträchtigt, ohne daß dies laborchemisch nachweisbar wäre. In der Regulation der hormonellen Achse über das vegetative Nervensystem ist die Schilddrüse von großer Bedeutung.

2. Injektion an die Magenrube (Plexus solaris). Diese Injektion wirkt regulierend auf den Oberbauch und bringt den Menschen wieder „in die Mitte“. Sie hat sich sehr bewährt bei der perimenopausalen Behandlung. Ansonsten ist sie zur Behandlung aller Oberbaucherkrankungen geeignet.
3. Gynäkologischer Raum. Die Injektion an die vegetativen Fasern des Plexus uterovaginalis beeinflussen direkt segmental die Organe des kleinen Beckens, wie Uterus, Ovarien, Blase. Indikationen sind chronische Unterbauschmerzen, perimenstruelle Schmerzen, das klimakterische Syndrom, Kinderwunsch, Reizblase und Dysurie.
4. Die intravenöse Gabe von Procain erreicht über die Blutbahn den gesamten Körper und das Gehirn, wenn auch durch die schnelle Spaltung des Procains durch Serumesterasen in niedriger Konzentration. Indikationen sind allgemeine vegetative Stabilisierung, ein milder Hypertonus, leichte Polyarthralgien besonders der Finger sowie Durchblutungsstörungen (nur für Procain als LA).

Wir möchten daher die Frauenärzte ermutigen, diese Behandlungsmöglichkeit zu erlernen und ihren Patientinnen anzubieten. Ansprechpartner für die Kurse, zum Einstieg, insbesondere den Spezialkurs Gynäkologie (7. von 10 Ausbildungskursen), gibt die Internationale medizinische Gesellschaft für Neuraltherapie nach Huneke e.V., Geschäftsstelle, Am Promenadenplatz 1, 72250 Freudenstadt. Tel.: 07441/918 58-0, Fax -22. www.nth-huneke.de. Die Deutsche Gesellschaft nennt auf Anfrage auch gerne die Adressen der neuraltherapeutischen Fachgesellschaften in anderen Ländern.

PERCUTANEOUS ADMINISTRATION OF ESTRADIOL IN MANAGEMENT OF CLIMACTERIC SYNDROME AFTER SURGICAL CASTRATION

*P. Hejlova, J. Zivny
Charles University, Prague, Department of Gynecology and Obstetrics of the General Teaching Hospital, 1st Medical Faculty of the Charles University, Czech Republic*

Objective: The objective of the study was to evaluate the impacts of a new per-

cutaneous gel with 17-beta-estradiol on clinical symptoms, metabolic profile, mammary and mineral bone density, and side effects in women after a surgical menopause.

Design: Clinical prospective study.

Participants: 77 women who had undergone a hysterectomy and bilateral salphingo-oophorectomy received a new formulation of estradiol gel 1.5 mg applied daily during six consecutive months.

Methods: Examination of climacteric symptoms using a modified Kupperman index, laboratory parameters, blood pressure, body mass index; mammary and bone density were taken before operation, 10 days, 2 months before and 2, 4 and 6 months after estrogen administration.

Results: Hormonal treatment was effective, as indicated by the relief of menopausal symptoms, a decrease in FSH levels (62.56 to 33.56 IU/l), and an increase in estradiol (27.32 to 58.06 pg/ml) and SHBG levels (35.17 to 59.52 nmol/l), no effect on LH (24.59 to 21.12 IU/l) and prolactin (18.47 to 16.28 ng/l). Treatment reduced frequency and intensity of typical menopausal symptoms, especially vasomotor complaints like hot flushes and sweating, and the global Kupperman index by 87.3 % after 6 months treatment with estradiol. Plasma levels of biological markers of hepatic, coagulation and carbohydrate action, and triglycerides remained unchanged during the study ($p = 0.5$). There was a significant reduction in the concentration of total cholesterol (6.82 to 5.32 mmol/l), LDL-cholesterol (3.91 to 2.25 mmol/l) and homocysteine (20.8 to 15.56 μ mol/l), while HDL-cholesterol increased (1.05 to 1.99 mmol/l). The body weight, blood pressure and mammary density did not present a significant change, while bone mineral density slightly increased ($T = -1.73$ to -1.18). Side effects were mild and relative rare. The acceptability of the topical treatment was excellent, compliance was 84 %.

Conclusions: The study showed well tolerance, acceptability, and a good clinical effect of the percutaneous 17-beta-estradiol in the management of estrogen-deficiency syndrome in women after a surgical menopause.

II. Wissenschaftliche Sitzung: „Gender Specific Medicine“

DIE DIFFERENZIERTE STRESSREAKTION VON MANN UND FRAU

A. Römmeler
Hormon-Zentrum München, Deutschland

Einleitung: Aus Sicht der Evolution hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei akuter Gefahr (Stressoren) rasch maximale Kraftreserven mobilisieren zu können, um eine programmierte Streßantwort zum Angriff oder zur Flucht folgen zu lassen. Im Gegenzug können Funktionen, die für das Überleben kurzfristig weniger wichtig erscheinen, zurückgefahren werden. Im Vordergrund der Aktivierung stehen zwei Funktionskreise: Einerseits wird über das Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) und die Hypophyse (Proopiomelanocortin-Zellen) die hypophysär-adrenale Achse (ACTH mit Cortisol) stimuliert. Parallel dazu bestehen Verknüpfungen über β -Endorphine sowie diverse Releasinghormone zu weiteren endokrinen Achsen. Zum anderen werden Katecholamine sowohl als Neurotransmitter im ZNS als auch peripher im Nebennierenmark aktiviert. Eine zusätzliche Potenzierung ist durch die Verknüpfung beider Streß-Hauptachsen erreichbar. Ferner können sich Rezeptorempfindlichkeiten im Sinne eines „Sensitizing“ verstärken. So sinnvoll auch kurzfristige Streßreaktionen erscheinen, kann Dauerstreß jedoch zu wesentlichen Nachteilen führen: Einerseits können die „downregulierten“ Systeme nun Funktionsminderungen und Beschwerden nach sich ziehen, die sich klinisch in psychologischen sowie in meist unspezifischen psychosomatischen Folgebeschwerden und metabolischen Entgleisungen äußern. Andererseits können die unter Dauerstreß „aktivierten“ Systeme wie Katecholamine und Cortisol nicht beliebig lange ihre maximale Funktion aufrechterhalten. Läßt der streßinduzierte Antrieb plötzlich oder allmählich nach, kann klinisch der Zustand einer emotionalen und somatischen Erschöpfung eintreten, die als „Burnout-Syndrom“ bezeichnet werden kann. Die beim Übergang von der hochaktiven zur erschöpften Leistungsphase auftretenden biochemischen und daraus abgeleiteten therapeutischen Differenzierungen wurden bei Männern und Frauen näher untersucht.

Methodik: Von weiblichen und männlichen Patienten (n = 148; 51 \pm 9 Jahre

alt), die sich unter chronischem Streß entweder noch in der hochaktiven Leistungsphase (A) oder schon im Burnout befanden (B), wurden aus Blutproben vom Vormittag diverse Parameter untersucht (Katecholamine, adrenale Marker wie Cortisol und DHEA-S, LH/FSH, freies Testosteron, Estrogene, TSH, Prolaktin, Serotonin, Melatonin und IGF-1) und mit der klinischen Symptomatik sowie mit Kontrollpatienten verglichen. Daraus wurden vorläufige Interventionsempfehlungen abgeleitet und erste Verlaufsergebnisse analysiert.

Ergebnisse: Streßpatienten der Gruppe A imponierten mit mehr als doppelt so hohen Noradrenalinspiegeln als Kontrollen, sie hatten die höchsten Cortisolspiegel und schon erniedrigtes DHEA-S, LH, Testosteron, IGF-1 und auch Serotonindefizite aufzuweisen (jeweils signifikant). Dagegen zeigten Streßpatienten der Gruppe B in Abhängigkeit vom Schweregrad kontinuierlich abfallendes Noradrenalin und Cortisol, meist auch erniedrigtes Melatonin (jeweils signifikant), während die übrigen erniedrigten Parameter der Gruppe A auch in Gruppe B defizitär blieben. Die klinische Symptomatik war geschlechtsspezifisch ausgeprägt. Die biochemisch gestützten Interventionsmaßnahmen zeigten signifikante Verbesserungen.

Folgerungen: Morgendliche Noradrenalin- und Cortisolspiegel im Blut sind hilfreiche Parameter zur Differenzierung von chronischen Streßpatienten mit hochaktiver versus erschöpfter Leistungsphase beiderlei Geschlechts, sie liefern zusammen mit weiteren endokrinen Markern und sexspezifischer Klinik eine verwertbare Basis für endokrine Interventionen.

III. Wissenschaftliche Sitzung: „Die Genetik der Menopause für Praxis und Therapie“

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS AND CHARACTERISTICS OF THE POSTMENOPAUSE

C. B. Tempfer¹, C. Schneeberger²,
J. C. Huber²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Freiburg Medical School, Freiburg, Germany and ²Department of Gynaecologic Endocrinology and Infertility Treatment, University of Vienna Medical School, Vienna, Austria

Carriage of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) is associated with the timing of menopause and biological effects of estrogen replacement therapy (ERT) and hormone replacement therapy (HRT), such as osteoporosis, thrombosis, and blood lipid changes. In a cross sectional study of 2507 women, we analyzed the following 20 SNPs using a DNA microarray system: AGTMet235Thr, APOECys112Arg, APOEArg158Cys, COMTVal158Met, CYP17-34T > C, CYP191558C > T, CYP19Arg264Cys, CYP1A16235T > C, CYP1A11le462Val, CYP1B1Leu432Val, CYP1B1Asn453Ser, HSD17B1-27A > C, ER α VS-401T > C, Factor 2 20210G > A, Factor V Leiden, eNOS-786T > C, eNOSGlu298Asp, MTHFR677C > T, PAI15G>4G, SRD5A2Val89Leu, and V3DRb>B. Genotypes were correlated to clinical data.

We found that the presence of at least one mutant allele of CYP17 (48.1 vs. 49.2 yrs, p = 0.02), SRD5A2 (47.7 vs. 46.9 yrs, p = 0.03), and CYP1B1Asn453Ser (49.8 vs. 47.5 yrs, p = 0.004) significantly influenced age at natural menopause with SRD5A2 and CYP1B1Asn453Ser SNP carriers entering postmenopause significantly earlier and CYP17 SNP carriers entering postmenopause significantly later. The other investigated polymorphisms did not influence the time of natural menopause. 66 % of the women had at least two homozygous mutant SNPs of interest. A thrombophilic disposition in the F2 and/or F5 genes was found in 9.9 % of women. We found 23 % of women to harbor at least two homozygous mutant SNPs associated with an increased risk of breast cancer (COMT, CYP17, CYP19, CYP1A1, and CYP1B1). Homozygous mutant carriage of two or more SNPs predisposing to cardiovascular pathologies, e.g. APOE, AGT, eNOS, and PAI 1, was found in 12.3 % of women. Homozygous mutant carriage of SNPs predisposing to an elevated risk of early postmenopausal bone loss and osteoporosis (ER α and VDR) were found in 26.7 % of women.

These data suggest that the assessment of SNPs associated with the timing of menopause and the risks and benefits of ERT/HRT. SNP analysis may be useful to individualize counselling on and prescription of ERT/HRT in up to 66 % of women.

MENOPAUSE – ANDROPAUSE – ANTI-AGING 2003

4. bis 6. Dezember 2003, Wien – Abstracts

ABSTRACTS DER VORTRÄGE – NACHTRAG

Donnerstag, 4. Dezember 2003

III. Wissenschaftliche Sitzung: „Nahrungsmittel als Karzinom- prävention“

OCCURRENCE OF THE NATURAL ANTIOXIDANS RESVERATROL

R. Eder, S. Wendelin
Federal College and Institute for Viticulture
and Pomology, Klosterneuburg, Austria

Resveratrols (3,5,4'-trihydroxystilbenes) are phenolic phytoalexins which act as natural antioxidants and are associated with various health promoting effects like inhibition of copper catalysed oxidation of low-density-lipoprotein (LDL), modification of arachidonic acid metabolism as well as prevention of thrombin formation and platelet aggregation. These properties are considered to cause a reduced risk of coronary heart diseases and different types of cancer as well as reduced tumoric growth.

One of the richest sources for resveratrols is the plant *Polygonum capsidatum*, which is an essential part of the traditional asiatic herbal medicine („Kojo-kon“). Other plant species with reported occurrence of resveratrols are *Ficus*, *Arachis*, *Cassia*, *Erythroleum* and *Silax*. Nutritionally relevant sources of resveratrols (5–15 mg/kg) are vegetables like cabbage, cauliflower, broccoli, onion, spinach and carrot, while green tea contains only low levels (0,5–1 mg/kg).

Special attention is paid to the occurrence of resveratrols in vine and wine, since they are considered to play a key role in the so called „French Paradox“, which describes the positive effects of moderate wine consumption on human health. At least four monomeric resveratrols (trans- and cis-resveratrol and their glucosides = piceids), oligomeric and polymeric forms (viniferines) as well as pterostilbenes (3,5-dimethoxy-4'-hydroxystilbene) are found in different parts of the vine. Their formation is induced by microbiological (e.g. infection with *Botrytis cinerea*) or abiotic stress (e.g. UV light). Because of

mash fermentation, which is necessary for color extraction, red wines generally contain up to ten times higher contents (10–20 mg/l) of resveratrols than white wines (1–2 mg/l). Our investigations showed that contents in Austrian wines are comparable with international products. Remarkably high values are detectable in wines from regional cultivars like Blaufränkisch, Blauburger and Zweigelt. Rottiness of grapes causes an enzymatic degradation of resveratrols and therefore lower contents in the wine. An increase of resveratrol levels in white wines can be achieved by prolonged mash-standing time and UV-irradiation. Resveratrol content in table grapes ranges from 0,3 to 4 mg/kg. Considerable amounts are detectable in black currant and aronia also while other fruits contain only trace levels.

Freitag, 5. Dezember 2003

IV. Wissenschaftliche Sitzung: „Osteoporose“

DIAGNOSIS OF BONE QUALITY

M. A. Dambacher¹, M. Neff², R. Kissling¹
¹Dept. of Rheumatology and Rehabilitation,
University Clinic Balgrist and
²Center for Osteoporosis, Zürich, Swit-
zerland

According to the definition of osteoporosis bone mass and bone structures play an important role in the skeletal resistance to fracture. Bone strength, stiffness and elastic modulus are positively related to bone „quantity“ and bone „quality“. The mechanical strength e.g. depends on the integrity of trabecular bone as well as on the integrity of cortical bone.

A new developed pQCT, which allows direct 3D examinations non-invasively *in vivo* in humans is presented. Apart from the volumetric density of trabecular and cortical bone, microarchitectural features like trabecular number, trabecular thickness, trabecular separation, bone

surface, cortical thickness and relative bone volume can be quantified. With FE-analysis even the individual fracture risk can be calculated.

The authors show results from measurements in osteoporotic subjects, but also results from cases of osteomalacia, beta-thalassaemia, primary and secondary hyperparathyroidism, in osteogenesis imperfecta and in anorexia nervosa.

Furthermore, with our equipment it could be shown that e.g. risedronate maintained the horizontal trabeculae (18 months) after 1 year treatment there was an increase of trabecular bone volume and number, a decrease of trabecular separation and of marrow star volume (microarchitecture parameters).

Samstag, 6. Dezember 2003

Free Communications

DIE WECHSELJAHRE BEI DEUTSCHEN UND KOREANISCHEN FRAUEN – EIN TRANSKULTURELLER VERGLEICH (ERGEBNISSE EINER BEFRAGUNG IN BERLIN)

M. David, E. Pala-Kilic, U. A. Reich
Universitätsklinikum Berlin, Charité,
Klinik für Frauenheilkunde und Geburts-
hilfe, Campus Virchow-Klinik, Deutschland

Fragestellung: Gibt es Unterschiede zwischen deutschen Frauen und koreanischen Migrantinnen beim Wissen über Erkrankungsrisiken „in den Wechseljahren“, bei der Bewertung des Klimakteriums als Umbruchsphase, bei den angegebenen perimenopausalen Beschwerden, bei der Nutzung einer Hormonsubstitution? Haben transkulturelle Faktoren einen Einfluß?

Methodik: Von 7/02 bis 10/03 wurden in Berlin bei 105 deutschen Frauen und 185 koreanischen Migrantinnen zwischen 45 und 60 Jahren mit einem modifizierten Fragebogen nach Maschewski-Schneider et al. soziodemographische Daten, Angaben zum Menopausenstatus,

Basiswissen über weibliche Körperfunktionen, Kenntnisse und Meinungen über die Wechseljahre und -beschwerden u. a. erfragt. Gruppenvergleich (Chi-Quadrat-Test) nach Ethnizität (Signifikanzniveau $p < 0,01$).

Ergebnisse: Nach Selbsteinschätzung und Befragung haben 66 % der koreanischen und 82 % der deutschen Frauen ein gutes/sehr gutes Wissen über die Wechseljahre, Beschwerden und ggf. auftretende Erkrankungen. Als Hauptquelle ihrer Informationen/Kenntnisse über Körperbau und -vorgänge (Rang 1–3) gaben koreanische wie deutsche Frauen Bücher, Schule und Zeitschriften an. Nach Mei-

nung von 33 % der koreanischen und 27 % der deutschen Frauen hat jede Frau Wechseljahrsbeschwerden. Als typische Symptome wurden von 98 % der deutschen und von 91 % der koreanischen Frauen Hitzewallungen angegeben. (Rang 2: Schlafstörungen – Koreanerinnen 67 %, Deutsche 40 %). 45 % der koreanischen und 34 % der deutschen Frauen gaben an, daß sie keine Hitzewallungen haben bzw. hatten. Andererseits klagten 9 % der koreanischen und 15 % der deutschen Frauen über starke Hitzewallungen (Einfluß kultureller Faktoren? Frequenz der Hormonersatztherapie jeweils etwas über 50 % der befragten Frauen). 43 % der koreanischen und

26 % der deutschen Frauen empfahlen eine Hormoneinnahme.

Schlußfolgerungen: Die (Peri-)Menopausensymptome scheinen von einem Wechsel des soziokulturellen Kontexts (Migration/Akkulturation) beeinflusst zu werden, denn in vielem ähneln sich die erhobenen Daten der asiatischen und europäischen/deutschen Frauen, obwohl z. B. aus Südostasien über eine deutlich niedrigere Frequenz von Hitzewallungen berichtet wird. Das Meinungsbild über das Klimakterium ist offenbar in der Migration eher von den Medien der umgebenden Gesellschaft als von Traditionen aus dem Heimatland geprägt.

ABSTRACTS DER POSTER

CLINICAL EFFICACY AND DRUG SAFETY OF BLACK COHOSH OR BLACK COHOSH AND ST. JOHN'S WORT FOR THE TREATMENT OF CLIMACTERIC COMPLAINTS

V. Bries¹, M. Friede², U. Stammwitz², H. H. Henneicke-von Zepelin², E. Liske²
¹University Rostock and ²Schaper & Brümmer, Salzgitter, Germany

The climacteric syndrome is polysymptomatic: Numerous women suffer from neurovegetative and/or psychic symptoms. The aim of this investigation is to analyse the efficacy and the tolerability of herbal remedies in climacteric complaints. During a 6-month-prospective cohort study the efficacy and tolerability of a mono-drug preparation of Black Cohosh, Remifemin[®], and a fixed combination of Black Cohosh and St. John's Wort, Remifemin[®] plus, is investigated. We report the interim analysis of 2,228 climacteric women (Remifemin[®]: n = 1060; Remifemin[®] plus: n = 1168; mean age: 52 years). Efficacy is evaluated using the validated Menopause Rating Scale (MRS I). Tolerability is judged with an ordinal scale (4 categories). Drug safety is documented during the study. The dosage is chosen depending on the individual therapeutic needs.

After treatment the MRS-Score was reduced from 32.9 to 15.3 (p < 0.001) across medication groups. The vasomotor MRS-factor (Hot flushes) was assessed as "severe" at the beginning of the therapy in both treatment groups. Psychic symptoms like depressive mood, nervousness and irritability are differently distributed: In the Remifemin[®] group these symptoms are assessed as "mild" compared to "moderate" in the Remifemin[®] plus group. After 6 months the intensity of the complaints was further reduced (p < 0.0001). Baseline adjusted ANCOVA revealed a group difference in the psychic MRS-factor in favour of Remifemin[®] plus (p = 0.016). The tolerability of Remifemin[®] was assessed as "very good" by the physicians (54.2 %) or "good" (38.2 %). Under medication with

Remifemin[®] plus the tolerability was judged as "very good" by 55.5 % of the physicians and by 36.9 % as "good". For mainly neurovegetative symptoms of climacteric complaints the Black Cohosh preparation Remifemin[®] is the first choice; while in patients with pronounced psychic symptoms the fixed combination of Black Cohosh and St. John's Wort is preferred due to its additional benefit. Both preparations show a favourable benefit-risk-ratio.

META-ANALYSIS OF NORMATIVE SERUM TOTAL TESTOSTERONE (S-T) IN HEALTHY YOUNG MEN

N. D. Burman¹, A. Bunn², J. Michalek³, B. J. Smit¹, P. Becker², M. Bornman⁴
¹Cape Town, ²MRC, ³USAF, San Antonio, Texas, USA, ⁴University Pretoria, South Africa

Partial Androgen Deficiency of Aging (PADA) may be the missing major-disease link, promoting early adiposity or metabolic syndrome despite 'normal' BMI. Gray's 1991 s-T meta-analysis in men (affirming modest s-T fall with age) did not study optimal s-T levels.

Aim: This study's aim was to determine the mean level of s-T in healthy young men; to challenge Conventional Wisdom's Null Hypothesis: that modest obesity, BMI ~27 kg/m², bodyfat ~25 % and sT → 10 nmol/l are acceptable (even for erectile dysfunction); above which mythical s-T threshold, TRT testosterone replacement is not recommended but condemned; and if TRT to a level of 15 nmol/l in males is considered adequate; this Wisdom approves such mediocre T restoration (TRT) only in men with s-T below ~10 nmol/l – which cut-off value does not approach the average let alone „optimal“ level found in healthy youth?

Methods and Results: Analysis of more than 300 papers over the past 40 years found ~22,500 younger men with prevalent all-age s-T – by RIA- in (~white, ~healthy) men of mean 21.1, median 20.7 nmol/l.

Similar mean s-T was found in over 7000 US Vietnam veterans (age 31–68:

means: 44 yrs, body fat ~21 %) (in whom wartime dioxin exposure had affected neither s-T nor sperm levels); however, ranking the youngest (31–41 yrs) by body fat %, mean s-T was 33 nmol/l with body fat ~10 %, and 26.1 nmol with body fat < 20 %.

In young South African men, s-T was surprisingly lower compared to the world's mean, even ranked by BMI.

Conclusions: The optimal mean s-T level found by meta-analysis –33 nmol/l (SD range 18–51) at lowest BMI (USAF, Greece) is treble the conventional cut-off for TRT of 10–12 nmol/l. Male s-T correlates inversely with disease's main *in vivo* precursors – adiposity and inactivity [J. Fries 1980, G. Forbes 1984]. Hence mean s-T of ~24–30 nmol/l (from eg 80–120 mg depot-testosterone sc/week) may well provide better general health prognosis with ageing, by encouraging more activity, lower body fat [W. Masters; J. Moller; S. Bhasin], and thus less cancer, arthritis, fractures, depression, dementia, diabetic-vascular disease etc.

UNEMPLOYMENT AS A MAIN CAUSE FOR DEPRESSION REGISTERED AT WOMEN OF 40 YEARS OR OLDER

M. A. Ciochirca, M. R. Stoescu,
E. Stuparu, T. Clochirca
Anatomic Institute, Bucharest, Romania

Our research shows that preclimax and climax are transition periods in woman's life which can turn into crises under the influence of stress factors. In Romania, one of the best known factor of stress is unemployment. In many cases these critical situation led to the increase of the number of psychiatric disturbances and diseases. Although the women represent the majority in the population, they are the first one who are fired. In many cases these situations have no reasonable base; there are invoked reasons like „the man is the head of the family“. But „no job“ impact is very powerful, especially on women who have no other source of living. At the

same time the professional reconversion of women older than 40 is almost impossible in our country. Generally, they can't find a job after 40. For this reason and for the lack of any motivation these women develop in many cases psychiatric disturbances and especially depression.

In the last years the number of these affections has increased for 3 times. With the support and in collaboration with other associations from Europe, our association wants to create professional reconversion centers. These centers will be a real help for these women, offering them a new motivation and a new purpose in life; and in this way their mood will be improved.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOLLOWING TREATMENT FOR ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX

R. Laky, S. Omar, L. Tripcony, G. Giannis, A. Obermair
Royal Brisbane and Women's Hospital,
QLD Centre for Gynaecological Cancer,
Herston, Australia

Introduction: While the incidence of cervical adenocarcinoma (AC) is rising, the majority of patients with AC are within their reproductive years and treatment usually destroys ovarian function. Patients usually develop menopausal symptoms and often commence on hormonal replacement therapy (HRT). However, the safety of HRT in patients with AC cervix has not been examined before.

Methods: We conducted a population based case control study on adenocarcinoma (AC) of the uterine cervix, FIGO stages IA to IV in Queensland, Australia. We identified 48 cases that have completed treatment between January 1994 and December 2000 and were subsequently placed on estrogen replacement (HRT group). Cases usually received 0.625 mg per day conjugated estrogens. Forty-five patients who were treated during the same interval of time but who either were not offered or refused hormonal replacement were entered as controls (non-HRT group). Patients had surgery alone (n = 66), surgery followed by radiotherapy/concurrent chemoradiation

(n = 16) or definitive radiotherapy/chemoradiotherapy (n = 11). Progression-free survival (PFS) was selected as the primary statistical endpoint. Multivariate Cox models were calculated in order to identify independent prognostic factors for PFS.

Results: Patients with HRT were more likely to have treatment for stage 1B disease with lymph vascular invasion whereas patients without HRT were more likely to present with stage 1A disease. Therefore, patients with HRT were more likely to have a radical hysterectomy, a bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymph node dissection. During follow-up we observed 5 recurrences among 48 (11.11 %) patients with HRT compared to 3 of 45 (6.25 %) patients in the non-HRT group. A multivariate Cox model confirmed that stage but not treatment with adjuvant HRT influenced PFS.

Conclusion: HRT can be administered safely during and after treatment for cervical adenocarcinoma.

„FUNKTIONSTÜCHTIGKEIT“ ÄLTERER MÄNNER IN DER ANDROPAUSE IN KROATIEN

G. Perko, S. Tomek-Roksandic, D. Mihok, H. Radasevic, J. Culig
Zentrum für Gerontologie, Institut für öffentliche Gesundheit der Stadt Zagreb, Kroatien

Die kroatische Bevölkerung altert rapide, und nach der Volkszählung aus dem Jahre 2001 betrug der Anteil älterer Menschen von über 65 Jahren in der Gesamtbevölkerung 15,62 % (n = 4.437.460), davon entfielen 12,41 % auf Männer und 18,61 % auf Frauen. Ein wesentlicher Anteil an der gesamten Zahl der männlichen Bevölkerung von Kroatien entfiel im Jahre 2001 auf Männer im Alter von 40 bis 54 Jahren, also 22,61 %. In den letzten Jahrzehnten stiegen in Kroatien Morbidität und Mortalität, verursacht durch Erkrankungen des Kreislaufsystems, an, was auch zu einer größeren Zahl der „funktionsuntüchtigen“ älteren Menschen führte. Der Anteil der hinsichtlich ihrer physischen Mobilität „funktionsuntüchtigen“ älteren Menschen wurde in bezug auf die Gesamtbevölkerung von Kroatien (n = 4.437.460) im Jahre 2001 mit 9,68 % bzw. mit 429.421 „funktionsuntüchtigen“ Personen angegeben. Der Anteil der „funktionsun-

tüchtigen“ Männer, im Vergleich zur gesamten männlichen Bevölkerungszahl (n = 2.135.900), war höher als der kroatische Durchschnitt und betrug 11,51 %. Die gerontologisch-analytische Darstellung des Anteils der über 65jährigen, die an einzelnen führenden Erkrankungen gestorben sind, weist auf einen großen Anteil von 85,8 % bei insgesamt 26.542 Verstorbenen an Erkrankungen des Kreislaufsystems hin. Eine weitere Gliederung der Mortalitätsstruktur der Kreislauferkrankungen zeigt bei den Männern, nach den einzelnen führenden Diagnosen, daß sich der Insult (164) an erster Stelle mit einem Anteil von 23,09 % bei insgesamt 11.690 Männern, die an den genannten Erkrankungen gestorben sind, befindet. Danach folgen der akute Herzinfarkt (121 = 22,33 %), die chronischischämische Herzkrankheit (125 = 13,27 %) und an vierter Stelle befindet sich die Herzinsuffizienz (150 = 11,36 %). Hormonveränderungen in der Andropause können das Risiko zur Entstehung einiger Krankheiten, in erster Linie Herzkrankheiten und Osteoporose, erhöhen. Gerontologische Untersuchungen weisen darauf hin, daß vor allem Erkrankungen des Kreislaufsystems bei Männern in der Anfangsphase der Andropause von 40 bis 45 Jahren am häufigsten zur Mortalität führen. Der psychische Streß, Alkoholkonsum, Rauchen, Verletzungen oder Operationen, Medikamenteneinnahme, Übergewicht und Infektionen können die Gesundheitsstörungen in der Andropause verursachen. Aus diesem Grund haben Analysen und die Evaluation des negativen Gesundheitsverhaltens älterer Männer eine primäre Bedeutung in der Anwendung des Programms mit Gesundheitsmaßnahmen und Vorgangsweisen zum Gesundheitsschutz älterer Menschen.

Um die „Funktionstüchtigkeit“ und Gesundheit des immer höheren Bevölkerungsanteils älterer Menschen erhalten zu können, wobei die stark sinkende Zahl der männlichen Bevölkerung im Alter von 65 Jahren und aufwärts zu bedenken ist, bedarf es einer Anwendung von Präventionsmaßnahmen in der Andropause sowie eines Programms der primären, sekundären und tertiären Prävention und des Gesundenprogramms Nr. 15, d. h. zielgerichtete Untersuchungen im Rahmen eines verpflichtenden Präventionsminimums für ältere Menschen, um Gesundheitsstörungen in der Andropause vorzubeugen.

OPEN PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY OF PHENIBUTUM (NOOPHEN) IN COMPLEX TREATMENT CHRONIC NECK PAIN AND MENOPAUSAL SYMPTOMS IN THE WOMEN IN EARLY POSTMENOPAUSAL PERIOD

V. V. Povoroznjuk, N. V. Grygoryeva, O. T. Dudko, T. V. Orlyk, V. O. Litvin, O. M. Slusarenko
Department of Clinical Physiology and Pathology of Locomotor Apparatus, Institute of Gerontology AMS Ukraine, Kiev, Ukraine

The aim of this research was to study the efficiency of phenibutum (Noophen®) in complex treatment of chronic neck pain and menopausal symptoms in women in early postmenopause.

Object and methods: We examined 30 postmenopausal women with chronic neck pain, which took Noophen® 1 tablet (250 mg) twice a day during 30 days (group I). Second (II) group (n = 20) accepted Noophen®-placebo on the same circuit. Both groups were similar in age, duration of menopause and age at menopause ($p > 0.05$). We used X-ray method, questionnaires and studied the evaluation of pronouncement of the pain syndrome, psycho-emotional displacements, distinctness of climacteric syndrome, definition of jet and individual alarm, state of vegetative nervous system, biological age. The examinations were carried out in the beginning of treatment,

on 15 and 30 days from a beginning of treatment.

Results: There was a reduction of intensity of the headache and decrease of neck pain and menopausal symptoms and, parameters of jet uneasiness in Noophen® group (Table 1). The placebo group did not show significant changes, only the tendency to reduction of reactive and individual alarm, intensity of pain syndrome and climacteric symptoms.

Conclusion: Noophen® is effective in complex treatment of chronic neck pain in early postmenopausal women. It decreases the intensity of pain syndrome, improves the physical condition of the patients, increases the quality of life and delays the processes of accelerated ageing.

REDUCED PROLIFERATION IN ENDOMETRIAL CARCINOMA UNDER RALOXIFENE

L. Staneva-Dobrovski¹, D. Niederacher²
¹Center of Anatomy and Brain Research¹ and ²Department of Gynecology and Obstetrics, Heine University of Duesseldorf, Germany

In the cyclic endometrium the balance between cell proliferation and programmed cell death (apoptosis) is regulated by female sex steroids and growth factors. Disregulation of this balance during the

climacteric transition and ageing probably plays a significant role in neoplastic growth of the endometrium.

Considering the broadly use of HRT and SERMs, like Raloxifene, to reduce menopausal symptoms and/or health risks, further clarifying Raloxifene's effects on the proliferation, differentiation and apoptosis in the endometrium is extraordinarily important.

Aim: The present study aims at comparing of Estradiol-17 β versus Raloxifene *in vitro* effects on the morphology, proliferation and differentiation of human endometrial carcinoma cell line RL95-2.

Materials and Methods: The expression patterns of PCNA, Ki67, ER α , PR and lactoferrin were immunohistochemically studied in RL95-2 cells, grown on microscopic slides in the presence of either estradiol-17 β (E2), raloxifene (RLX) or vehicle (ethanol) alone (control) for 1, 2, 4, 7 and 9 days. Semithin (1 μ m, methylene blue stained) and ultrathin sections of cells embedded in Spurr's resin were light and electron-microscopically analysed to detect cell (ultra) structure changes. To calculate the percentage of immunopositive cells by light microscopy, labelled cells were counted in 1000 randomly selected RL95-2 cells from two microscopic slides at 400x magnification.

Results: RLX exposition reduces the proliferation rate (PCNA and Ki67) in RL95-2 cells, even after 2 days. The expressions of all three differentiation markers ER α , PR and lactoferrin are up-regulated under RLX and even higher than under E2.

Conclusions: Our findings demonstrate complex effects of RLX on the ER α -positive human endometrial-carcinoma cell line RL95-2. Whereas the proliferation rate is reduced, the expression of all three differentiation markers (ER α , PR, lactoferrin) are up-regulated. In conclusion, our findings support the view that raloxifene is a competitive antagonist of estrogen action in endometrium, at least as far as the RL95-2 cell line concerned.

Table 1: V. V. Povoroznjuk et al.

Data	Groups	Before treatment	After treatment
Intensity of neck pain	I	3,4 \pm 0,8	2,0 \pm 0,6*
	II	3,9 \pm 0,6	3,6 \pm 0,5
Intensity of back pain	I	4,4 \pm 0,7	2,5 \pm 0,7*
	II	3,9 \pm 0,6	3,6 \pm 0,3
Reactive alarm	I	35,2 \pm 2,0	-7,1 \pm 2,3 **
	II	34,2 \pm 1,6	-2,6 \pm 1,2
Individual alarm	I	59,4 \pm 2,1	-1,4 \pm 0,8 *
	II	55,1 \pm 1,8	-1,5 \pm 0,8
Kupperman index	I	26,9 \pm 1,0	-3,9 \pm 1,2 **
	II	24,7 \pm 1,6	-1,5 \pm 0,9

(* $p < 0.005$; ** $p < 0.01$)

ABSTRACTS DER POSTER – NACHTRAG

INHIBITORS OF THE ESTROGEN REGULATED MYELOPEROXIDASE ENZYME ENLARGE INTIMA- MEDIA THICKNESS OF CHOLESTEROL-FED RABBIT AORTA

G. Bekesi, Gy. Illyes, R. Kakucs,
D. Szombath, B. Szekacs, J. Feher
Semmelweis University, 2nd Department
of Medicine; 2nd Department of Pathology
and Department of Pathophysiology,
Budapest, Hungary

Background: Some *in vitro* and *in vivo* data concerning the significant role of certain sex steroids in the regulation of granulocyte myeloperoxidase (MPO) enzyme activity and release are already known. Oxygen derived free radicals are responsible for LDL-oxidation, the highly important key factor in atherogenesis. Furthermore, we managed to prove the superoxide anion inhibiting i.e. antioxidant effect of myeloperoxidase in a human *in vitro* model. MPO-deficient mice are known to develop increased atherosclerosis.

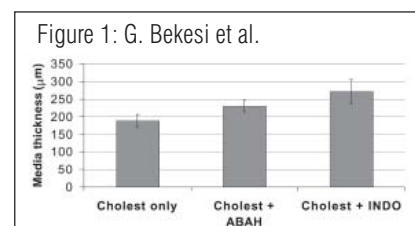
Aim: We intended to investigate how MPO-inhibitors affect the preclinical phase of atherosclerosis, namely intima-media thickness.

Method: New Zealand white, male rabbits were fed with lipid rich (cholesterol: 1.3 %, peanut oil: 8 %) food for 8 weeks. During this period the animals were also given orally administered MPO-inhibitors (4-aminobenzoic acid hydrazide/ABAH/ 40 mg/day or indometacin 15 mg/day). After dissection of anaesthetized and exsanguinated animals media thickness was measured on cross-sections of longitudinally cut proximal aortas by using light microscopy following hematoxylin-eosin staining. Measurements were carried out on plaque-free areas of the vessels. Statistical analysis was performed by using Fisher-exact test.

Results: Control (cholesterol feeding alone): $189.2 \pm 31.7 \mu\text{m}$; cholesterol + ABAH: $230.5 \pm 37.1 \mu\text{m}$; cholesterol + indometacin: $271.5 \pm 75.7 \mu\text{m}$ (means \pm

SD; n = 5-5; data are averages of two measurements) (Fig. 1).

Conclusions: Inhibitors of MPO seem to enhance the grade of preclinical atherosclerosis in our animal model. According to our previous observations i.e. sex steroids increase MPO release from human granulocytes, and MPO plasma levels are significantly lower in postclimacterial people, MPO inhibits production of atherogenic free radical superoxide anion and MPO-inhibitors increase superoxide release, the antiatherogenic effect of sexual hormones might be realized through the impact on MPO metabolism.



ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(4 Ausgaben) zum Preis
von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BANCA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.