

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

*Menopause - Andropause 2001, 11. bis 13. Oktober 2001, Wien;
Abstractband*

*Journal für Menopause 2001; 8 (Sonderheft 1) (Ausgabe für
Österreich)*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



ABSTRACTS DER VORTRÄGE

Donnerstag, 11. Oktober 2001

III. Wissenschaftliche Sitzung „Phytohormone und ihr differenziertes Wirkungsspektrum“

ÖSTROGENE AKTIVITÄT VERSCHIEDENER ROTKLEE-EXTRAKTE

A. Jungbauer, E. Jisa, V. Beck
Institut für Angewandte Mikrobiologie,
Universität für Bodenkultur Wien

Rotklee weist einen hohen Gehalt an Flavonen, Isoflavonen und Isoflavonoiden auf. Diese Substanzen besitzen eine relativ hohe Affinität zu den Östrogenrezeptoren alpha und beta und vermögen diese Rezeptoren so zu modulieren, daß sie transaktivierend wirken. Daher können diese Substanzklassen zu den selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) gezählt werden.

Rotklee-Extrakte, hergestellt nach einem speziellen Verfahren, wurden auf ihre östrogene Aktivität in einem in vitro-Test untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Östrogenrezeptoren alpha und beta in Hefe kloniert. Ein Reporter-Plasmid, bei dem das Lac Z-Gen unter der Kontrolle des Vitellogenin-Hormon-Response-Elementes steht, wurde co-transformiert. Hefen wurden gezüchtet und mit dem Rotklee-Extrakt versetzt. Die exprimierte Enzymaktivität kann als Maß für die Fähigkeit, den Östrogenrezeptor zu aktivieren, angesehen werden. Parallel dazu wurden Ligandenverdrängungstests durchgeführt; Rotklee hätte die Fähigkeit, 17-beta-Östradiol von den Östrogenrezeptoren alpha und beta zu verdrängen. Es hat sich gezeigt, daß der Rotklee-Extrakt eine höhere Affinität zu dem Östrogenrezeptor beta hat. Die Wirksamkeit, gemessen als Lac Z-Expression am Östrogenrezeptor beta, ist aber im Vergleich zum Östrogenrezeptor alpha geringer. Dies wird durch die schwach transaktivierende Wirkung des Östrogenrezeptors beta erklärt.

Die getesteten Extrakte zeigten eine östrogene Aktivität, die konventionellen Hormonpräparaten entspricht.

SIND PHYTOESTROGENE SELEKTIVE ESTROGENREZEPTOR-MODULATOREN?

W. Wuttke, D. Seidlova-Wuttke
Klin. u. experiment. Endokrinologie der
Universitäts-Frauenklinik Göttingen

Die am besten erforschten Phytoestrogene stammen aus Soja bzw. Rotklee und sind chemisch die Isoflavone Genistein und Daidzein. In der Ratte haben beide Substanzen uterotrope Effekte, aber wohl auch antiosteoporotische Wirkungen im Knochen. Studien über Wirkungen bei aufsteigenden Hitzewallungen haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Ein immer diskutierter positiver Effekt von Soja bzw. Rotklee auf die Entwicklung bzw. Progression von Mammakarzinomen muß erst noch validiert werden, während erste klinische Studien darauf hinweisen, daß das Prostatakarzinom des Mannes günstig beeinflusst wird. Im deutschsprachigen Raum ist der Extrakt von *Cimicifuga racemosa*-Rhizomen gebräuchlich. Ein von uns verwendeter Extrakt (BNO 1055) reduzierte klimakterische Beschwerden und hatte günstige Einflüsse auf metabolische Knochenparameter, wie Osteocalcin und die Kollagenabbauprodukte „Cross-laps“. Es bleibt festzuhalten, daß Soja- bzw. Rotklee-abstammende Phytoestrogene möglicherweise SERM-Qualität haben, jedoch im Tierexperiment uterine Parameter stimulieren. Dies wäre ein nicht wünschenswerter Effekt. Der *Cimicifuga*-Extrakt BNO 1055 enthält offensichtlich noch nicht identifizierte Phytoestrogene, die klimakterische Beschwerden verringern und einen günstigen Einfluß auf den Knochen ausüben. Diese Daten sind extensiv in der Ratte untersucht und bestätigt worden.

DIFFERENTIELLES ERNÄHRUNGSKONZEPT ALS KARZINOMPROPHYLAXE

S. Knasmüller, F. Kassie
Institut für Krebsforschung,
Universität Wien

Etwa 35 % aller Krebserkrankungen stehen mit Ernährungsfaktoren in Zusammenhang. Neben nahrungsbedingten Risikofaktoren enthält die Nahrung auch Schutzsubstanzen, die die DNA stabilisieren und/oder die Auslösung von Schäden durch endogene und exogene Ein-

flüsse verhindern. Wichtigste Risikofaktoren sind das Übergewicht und der Alkoholkonsum. In geringerem Ausmaß spielen auch DNA-reaktive Kanzerogene (Nitrosamine, heterozyklische Amine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) eine Rolle. Bestimmte Vitamine (Folsäure, Vitamin B12, Vitamin B6) besitzen DNA-stabilisierende Wirkungen. Bei zu geringer Aufnahme kommt es zum Fehleinbau von DNA-Basen in Körperzellen und als Folge zur Bildung initiiert Zellen. Zu den Krebschutzsubstanzen im „engeren Sinn“ zählen neben bestimmten Vitaminen (A, C, E) und Pigmenten auch diverse sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe mit „bioaktiven“ Wirkungen wie Phenole, Tannine, Flavonoide, Catechine, Glukosinolate oder Allylsulfide. Diese Substanzen entgiften chemische Kanzerogene durch direkte Umsetzung, inhibieren körpereigene Enzyme, die die Aktivierung bewirken, erhöhen die Aktivität von Entgiftungsenzymen und induzieren DNA-Reparaturprozesse. Auch auf der Ebene der Promotion und Tumorbildung sind Schutzeffekte bekannt, beispielsweise für Phytoöstrogene in Getreiden und Soja und für bestimmte Teeinhaltsstoffe. Auch Humanstudien zeigten, daß durch erhöhten Verzehr bestimmter pflanzlicher Nahrungsmittel beim Menschen das Krebsrisiko gesenkt wird. Wichtigste Zielorgane der Ernährungsschemoprävention sind Magen, Darm, sowie Brust und Prostata.

In eigenen Untersuchungen, die im Rahmen von EU-Projekten durchgeführt wurden, beschäftigten wir uns mit den Schutzwirkungen von Glukosinolaten in Kohlgemüsen sowie mit den Effekten von Tee und Kaffee. Wir konnten in Tierversuchen zeigen, daß die Auslösung von Dickdarmkarzinomen durch Fleischkanzerogene (heterozyklische aromatische Amine) sehr effizient verhindert werden kann, daß auch im Menschen durch Gemüsedieten das Ausscheidungsmuster der Stoffwechselprodukte dieser Kanzerogene verändert wird und daß parallel dazu Enzymsysteme aktiviert werden, die krebserregende Chemikalien inaktivieren. Die Langzeiteffekte (Schutz vor DNA-Schädigung, Krebschutz) von Nahrungsinhaltsstoffen werden in den derzeit geltenden Ernährungsrichtlinien, die auf der Vermeidung von Mangelerscheinungen beruhen, nicht entsprechend berücksichtigt. Durch Erarbeitung einer besseren Datenbasis sollte es möglich sein, verbesserte Ernährungsstrate-

gien zu entwickeln, durch die es möglich ist, die Auslösung von Krebserkrankungen substantiell zu reduzieren.

ISOTHIOCYANATE IN DER NAHRUNG –
EINE SPEZIFISCHE TUMORPROPHYLAXE

*H. Steinkellner, S. Knasmüller
Institut für Krebsforschung,
Universität Wien*

Kohlgemüsesorten zählen weltweit zu den wichtigsten Gemüsepflanzen. Bereits in den 1980ern sah man in Tierversuchen, daß die Aufnahme von Kohlgemüse vor der Entstehung von Tumoren schützt. Diese Wirkung wurde den Isothiocyanaten (ITCs) zugeschrieben. Isothiocyanate sind Abbauprodukte der Glukosinolate, einer Substanzgruppe die ausschließlich in dieser Pflanzenfamilie vorkommt. Durch Zerstörung der Zellwand (Kauen, Schneiden, Kochen) werden die Glukosinolate freigesetzt und kommen mit dem pflanzenspezifischen Enzym Myrosinase in Verbindung, das die Bildung der Isothiocyanate katalysiert. Auch die Darmflora trägt durch ihre Myrosinaseaktivität zur Bildung der Isothiocyanate bei. Im Tierversuch schützen Isothiocyanate vor der Tumorbildung durch Nitrosamine, indem sie deren Aktivierung in DNA-reaktive Metaboliten verhindern. Eine Schutzwirkung von ITCs vor polyzyklischen Kohlenwasserstoffen – Substanzen, die bei der unvollständigen Verbrennung von organischen Substanzen entstehen – wurde ebenfalls belegt. Dieser Schutzeffekt wurde mit der Induktion der Glutathion S-Transferase (GST), eines wichtigen Entgiftungsenzyms, durch ITCs erklärt.

Unsere Arbeitsgruppe konnte nachweisen, daß Kohlgemüse und ITCs auch vor den gentoxischen Wirkungen von heterozyklischen aromatischen Aminen (HAAs), das sind Verbindungen, die beim Erhitzen von Fleisch oder Fisch entstehen, schützen. In Tierexperimenten konnten wir beobachten, daß die Bildung von Tumorstufen im Dickdarm durch verschiedene Kohlgemüsesäfte inhibiert wird. Auch epidemiologische Studien deuten auf eine Schutzwirkung von Kohlgemüsen vor Krebs in Menschen hin. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß wir nachweisen konnten, daß durch den Verzehr von Kohlgemüse auch im Menschen GST induzierbar ist und daß über-

dies das Ausscheidungsmuster von Fleischkanzerogenen im Harn verändert wird.

Diese Ergebnisse sind ein weiterer Hinweis, daß der Verzehr von Kohlgemüse auch beim Menschen eine chemopräventive Wirkung haben könnte.

**Lunchsymposium der Firma
Novo Nordisk „Neue Tendenzen – Visionen in der HRT“**

POLYMORPHISMUS-DIAGNOSTIK ZUR
INDIVIDUALISIERUNG DER HRT

J. C. Huber

*Klin. Abteilung für gynäkolog. Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung,
Universitäts-Frauenklinik Wien*

Die Diskrepanz, welche mit der Interpretation von Benefit in der Hormonersatztherapie zusammenhängt, erklärt sich möglicherweise aus der polymorphen Gensituation der weiblichen Bevölkerung. Während grundsätzlich die Sexualsteroidoide – schon aus der Evolution her verständlich – einen protektiven Effekt auf unterschiedliche Kompartements des weiblichen Organismus ausüben, gibt es zweifellos Genkonstellationen, welche eine differenzierte oder auch eine zurückhaltende Hormonersatztherapie notwendig machen. Im „Fem-Sensor“ sind derzeit 30 Mutationen zusammengefaßt, welche für die individuelle Beratung in der Hormonersatztherapie wichtig sind. Mutationen im Gen für den Faktor 2 und für den Faktor 12 signalisieren eine höhere Prädisposition zur Thrombose – auch unter Anwendung physiologischer Östrogendosen. Mutationen im Gen für den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor und für die endotheliale NO-Synthase sind mit einem höheren kardiovaskulären Risiko verbunden, was jedoch umgekehrt durch eine Hormonersatztherapie verlängert werden kann. Hier vermittelt die Kenntnis der Mutation eine zusätzliche Indikation für eine HRT.

Von großer klinischer Bedeutung sind jene Polymorphismen, die mit einer verzögerten Metabolisierung der Sexualsteroidoide einhergehen. Sie sind dafür verantwortlich, daß im Gewebe eine erhöhte Östrogenkonzentration zu finden ist. Für einige dieser Mutationen sind bereits

in prospektiven Untersuchungen Korrelationen zum Mammakarzinom beschrieben worden. Dazu zählen Polymorphismen im COMT-Gen, im CYP1A1- und CYP1B1-Gen, sowie im Gen für die 17-Hydroxylase. Die Kenntnis polymorpher Genkonstellationen wird in Zukunft nicht nur die Pharmakologie, sondern auch die gynäkologische Endokrinologie – nicht zuletzt auch die Hormonersatztherapie – bereichern bzw. sogar revolutionieren.

NEUE TENDENZEN – VISIONEN IN DER HRT

P. J. Keller

Departement Frauenheilkunde, Universitätsspital Zürich

Estradiol – welche Dosis?

Nach der alten Regel „Soviel wie nötig – sowenig wie möglich“ sollte in der Pharmakotherapie generell die kleinste effektive Dosierung verwendet werden, um auf diese Weise Nebenwirkungen und Risiken zu minimieren. Dies gilt nicht zuletzt für die Pille, erfordert aber selbst bei der Hormonersatztherapie ein stetes Überdenken der Verschreibungspraxis. Dosisabhängige Nebenerscheinungen wie Mastodynie, Wasserretention und Durchbruchblutungen sind in der Tat bei substitutiven Hormonen nicht ganz selten. Genannt seien auch potentielle Zusammenhänge mit dem Brustkrebs- und dem Thromboembolierisiko.

Die Frage nach der optimalen Östrogendosierung in den verschiedenen Phasen der Peri- und Postmenopause ist allerdings nicht einfach zu beantworten. Gemäß pharmakokinetischen Untersuchungen werden nach peroraler Zufuhr von 1 mg Estradiol ausreichende Serumspiegel von 25–100 pg/ml erzielt, dies allerdings in Abhängigkeit von Absorption, Metabolisierung, Proteinbindung und Ausscheidung, so daß in vielen Fällen eine Individualisierung der Therapie unabdingbar ist. Dabei ist der additive Effekt einer zusätzlichen Gestagengabe, wie er in der Regel bei nicht-hysterektomierten Frauen erfolgt, zu berücksichtigen.

Verschiedene klinische Studien bestätigen die Effizienz vergleichsweise niedriger Dosierungen. Vasomotorische Störungen, insbesondere Hitzewallungen, werden durch tägliche Einnahme von 0,5–1 mg Estradiol oder 0,3–0,625 mg

konjugierten Östrogenen innerhalb weniger Wochen um 80–90 % reduziert. Ähnlich wirksam sind die genannten Mengen hinsichtlich Psyche und Lebensqualität. Vaginalzytologische Untersuchungen belegen, daß auch die Genitaltrophik nachhaltig verbessert wird. Noch nicht abschließend zu beurteilen ist der osteoprotektive Effekt, immerhin zeigen neuere osteodensitometrische Daten, daß sich die Knochenmineraldichte bei postmenopausalen Frauen mit ausreichender Kalziumzufuhr zumindest in Kombination mit einem Gestagen in der Lendenwirbelsäule innerhalb von zwei Jahren um 3–6 %, in der Hüfte um durchschnittlich 4 % erhöht, so wie dies bei Einnahme von 2 mg Estradiol der Fall ist. Damit dürfte die angestrebte Osteoporoseprävention auch mit den genannten tieferen Dosierungen gewährleistet sein, selbst wenn umfassende prospektive Studien zum Frakturrisiko fehlen.

Der potentiell günstige kardiovaskuläre Effekt niedrigdosierter Präparate läßt sich unter anderem anhand des Lipidprofils abschätzen. Da sich die hormonell induzierten Veränderungen des Gesamt-, des LDL- und des HDL-Cholesterins sowie der Apolipoprotein-B- und Lp(a)-Werte unter den verschiedenen Estradioldosierungen nur wenig unterscheiden, darf von einer vergleichbaren Primärprävention koronarer Herzerkrankungen ausgegangen werden. Untermuert wird diese Schlußfolgerung durch die Nurses' Health Study an über 70.000 Frauen, deren letzte Auswertung unter 0,3 mg konjugierten Östrogenen eine den konventionellen Dosierungen äquivalente Risikominderung (RR 0,58 vs 0,54) zeigte. Ob darüberhinaus die für höhere Dosen postulierte Schutzwirkung gegen Alzheimer-Demenz und gegen kolorektale Tumoren besteht, kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht entschieden werden.

Aufgrund all dieser Erkenntnisse sind niedrigere Östrogendosierungen für viele Frauen in der Peri- und in der Postmenopause ausreichend. Sie dürften nicht nur die Akzeptanz und Compliance verbessern, sondern auch bestehende Bedenken verringern. Bei ungenügender Wirkung, insbesondere bei starken Ausfallserscheinungen kurz nach der Menopause oder nach Ovariectomie, behält die Therapie mit 2 mg Estradiol bzw. 0,625–1,25 mg konjugierten Östrogenen ihren Stellenwert, was auch in Zukunft unterschiedlich dosierte Präparate rechtfertigt.

MIT „LOW DOSE“ ZUR BLUTUNGSFREIHEIT

Th. von Holst
Universitäts-Frauenklinik Heidelberg

Es wird im allgemeinen angenommen, daß die sequentielle Hormonersatztherapie die Standardtherapie für die spät peri- und früh postmenopausale Frau ist. In Deutschland sind mehr als 50 % der Frauen, die mit einer Sequenztherapie behandelt werden, in dieser Altersgruppe. Wie auch immer, die Akzeptanz der monatlichen Blutungen nimmt bei Frauen mit zunehmendem Alter ab; nur noch 10 % der postmenopausalen Frauen haben keine Einwände gegen die wiederkehrenden Blutungen.

Ziel einer Studie war die Beurteilung der Häufigkeit irregulärer Blutungen bei perimenopausalen Frauen (Zeit seit Menopause: 6–11 Monate) und bei postmenopausalen Frauen (Zeit seit Menopause \geq 12 Monate) unter einer niedrig dosierten kombinierten Hormonsubstitutionstherapie (HRT), bestehend aus 1 mg mikronisiertem 17 β -Estradiol (E2) und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) (ActivelleTM), oder einer sequentiellen HRT, bestehend aus 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen (CEE) für 28 Tage und 5 mg Medrogeston (MG) für die letzten 14 Tage (Presomen[®] 28 compositum 0,6). Insgesamt 446 Frauen in 35 Zentren wurden – basierend auf der Zeit seit der Menopause – in zwei Kohorten stratifiziert und dann in randomi-

sierter Form entweder 1 mg E2/0,5 mg NETA oder 0,625 mg CEE/5 mg MG zugeordnet. Blutungen wurden während der gesamten Behandlungsperiode von 9 Zyklen regelmäßig überprüft. Unregelmäßige Blutungen unter Behandlung mit 1 mg E2/0,5 mg NETA wurden definiert als jegliche Blutung oder Schmierblutung während des gesamten 28tägigen Behandlungszeitraumes, während irreguläre Blutungen unter 0,625 mg CEE/5 mg MG definiert wurden als jegliche Blutungs- oder Schmierblutungs-episode, die nicht innerhalb von Tag 24 bis Tag 6 begann oder die länger als 7 Tage dauerte. Die Häufigkeit irregulärer Blutungen (**Abbildung 1**) lag bei peri- und postmenopausalen Frauen während des 9. Zyklus bei 12,2 % unter 1 mg E2/0,5 mg NETA und bei 25,8 % unter 0,625 mg CEE/5 mg MG ($p = 0,0014$). In der Gruppe der perimenopausalen Frauen lag die Inzidenz irregulärer Blutungen während des 9. Zyklus bei 16,3 % unter 1 mg E2/0,5 mg NETA und bei 28,6 % unter 0,625 mg CEE/5 mg MG. Im Gegensatz zur weit verbreiteten Meinung war die niedrig dosierte kontinuierlich kombinierte Therapie der sequentiellen Therapie (0,625 mg CEE/5 mg MG) in bezug auf die Häufigkeit von irregulären Blutungen überlegen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß die niedrig dosierte kontinuierlich kombinierte Behandlung mit E2/NETA nicht nur in der postmenopausalen Phase überlegen ist, sondern auch für perimenopausale Frauen eine Alternative zur sequentiellen Therapie darstellt (**Tabelle 1**).

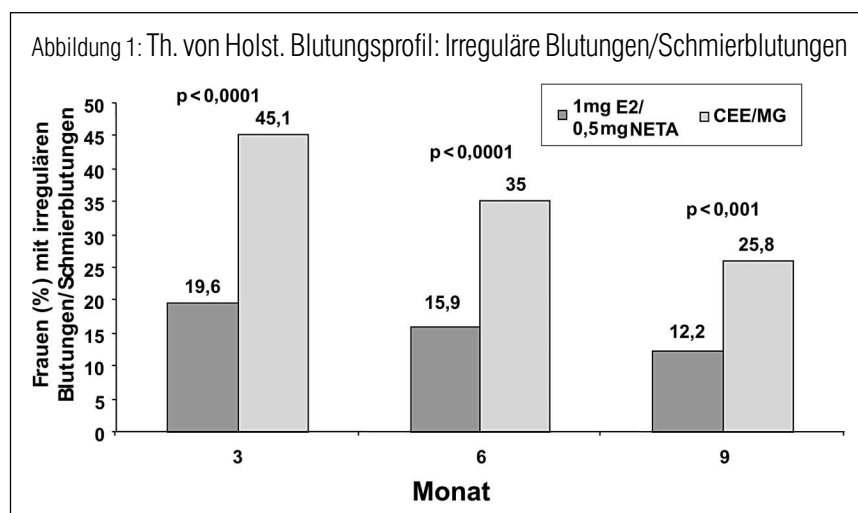


Tabelle 1: Th. von Holst: Therapieabbrüche und Gründe

	Behandlung			
	1 mg E2/0,5 mg NETA		CEE/MG	
	N	%	N	%
Studie beendet (gesamt)	200	89,7	172	77,1
Studienabbrüche (gesamt)	23	10,3	51	22,9
Unerwünschte Ereignisse (ohne Blutungen)	12	5,4	20	9,0
Blutungen	1	0,4	8	3,6
Unwirksame Therapie	1	0,4	1	0,4

Tabelle 2: Th. von Holst: PMS Activelle: Blutungsfreiheit: Untergruppenauswertung nach Vortherapie

	N	%
1 mg E2	280	94,6
2 mg E2	506	93,2
0,6 mg CEE	252	94,7

Wenn Frauen dieser Altersgruppe auf eine Sequenztherapie eingestellt sind, ist eine wichtige Frage: Was ist bei der Umstellung auf eine blutungsfreie Therapie zu erwarten?

Mehr als 1600 Frauen nahmen an einer PMS teil, die belegen sollte, daß Frauen von einer sequentiellen Therapie schnell und problemlos auf eine niedrigdosierte blutungsfreie Therapie (1 mg E2 in Kombination mit 0,5 mg NETA) umgestellt werden können. Weder die sequentielle Vortherapie, noch das Alter der Frauen sprechen gegen eine Umstellung. Patientinnen können ohne Probleme von einer sequentiellen Therapie auf die niedrigdosierte blutungsfreie Therapie umgestellt werden (**Tab. 2 u. 3**).

DER EINFLUSS EINER HORMONERSATZTHERAPIE AUF DIE MAMMOGRAPHISCHE DICHTEN

H. Junkermann
Bremen

Die hormonelle Stimulation des Brustgewebes kann zu einer Dichtezunahme auf den mammographischen Bildern führen. Diese Zunahme verschlechtert die Möglichkeit der Mammographie, kleine Verdichtungen zu entdecken, welche einen frühzeitigen Hinweis auf ein Brustkarzinom darstellen können. Die niedrigere Sensitivität der Mammographie in der durch Hormone stimulierten Brust ist

Tabelle 3: Th. von Holst: PMS Activelle: Dauer bis zur Blutungsfreiheit

	N	%
≤ 3 Zyklen	918	72,6
≤ 6 Zyklen	1171	92,6
≤ 9 Zyklen	1189	94,0
Gesamt	1448	100

wahrscheinlich der Hauptgrund für die geringere Wirksamkeit des Mammographiescreenings bei jüngeren Frauen. Hormoninduzierte Verdichtungen könnten als verdächtig auf eine bösartige Brusterkrankung interpretiert werden und zusätzliche Untersuchungen zur Beurteilung erforderlich machen; damit wird auch die Spezifität des Mammographiescreenings verringert.

Die radiologisch dichte Brust einer mit Hormonen nicht behandelten Patientin korreliert mit einer höheren Inzidenz maligner Brusttumore. Ein Zusammenhang zwischen einer durch HRT induzierten Brustdicke und malignen Brusttumoren ist nicht ausreichend belegt. Unter anderem könnte eine Dichtezunahme ein diagnostisches Problem darstellen.

Retrospektive Analysen der Dichtezunahme bei Frauen unter einer HRT erweckten den Eindruck, kontinuierlich kombinierte Präparate hätten, verglichen mit Östrogen-Mono- oder zyklischen HRT-Schemata, eine besondere Wirkung auf die Dichte. Außerdem wurde vermutet, daß Gestagene aus androgenen Vorstufen eine größere Wirkung auf die radiologische Brustdicke haben als 17-Hydroxyprogesteronderivate, die sog. „reinen Gestagene“.

In einer randomisierten Studie mit einem niedrig dosierten kontinuierlich kombinierten HRT-Präparat (1 mg Estradiol

plus 0,5 mg NETA) und einem weit verbreiteten Sequenzpräparat (0,625 mg konjugierte Östrogene plus 5 mg Medrogeston von Tag 15 bis 28) wurde die Wirkung dieser zwei Präparate auf die radiologische Brustdicke verglichen. Mammographische Bilder wurden vor Beginn der HRT sowie am Ende der 9-monatigen Behandlung aufgenommen. Die Bilder wurden paarweise analysiert, wobei der Untersucher nicht wußte, welche Bilder vor und während der HRT gemacht wurden und welches Präparat angewandt wurde. Bei jedem Bilderpaar wurde ausgewertet, ob es keine, eine leichte oder eine deutliche Änderung der Brustdicke gegeben hatte. Die Ergebnisse zeigten im wesentlichen identische Änderungen der Dichte (30–32 % Dichtezunahme insgesamt, aber nur 10–14 % deutliche Dichtezunahme) für beide Präparate (**Tab. 4, Abb. 2**).

Die Ergebnisse zeigen, daß die Dichtezunahme unter einer HRT mehr von der Dosis abhängt, als vom angewandten Applikationsschema oder dem Gestagentyp. Die Dichteänderungen unter einer niedrig dosierten kontinuierlich kombinierten Substitution waren ähnlich wie unter einem sequentiellen Präparat.

Tabelle 4: H. Junkermann: Starke Dichtezunahme (protokollgerecht)

	Activelle		Presomen	
	N	%	N	%
Robl/ml	18	12,1	17	13,6
Lobl/ml	18	11,8	14	10,9
Rcc	19	12,8	17	13,6
Lcc	17	11,5	16	12,5

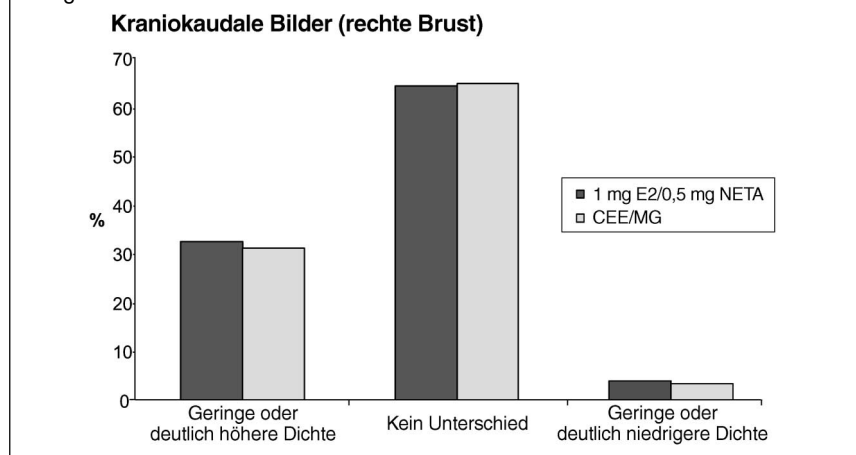
IV. Wissenschaftliche Sitzung „Hormonstimulation vs. Hormonsubstitution“

ZUR GESCHICHTE DER PHYTOESTROGEN-FORSCHUNG

C. Lauritzen
Ulm

Die Erforschung der Pflanzenestrogene begann von 1926 bis 1933 in Deutschland. Eine Übersicht über die zahlreichen Nahrungsmittel mit Estrogenaktivi-

Abbildung 2: H. Junkermann: Mammographische Dichte, festgestellt durch Bildervergleich



gleich zur Menopause der Frau weniger scharf definiert. Mit „Somatopause“ versucht man ein klinisches Syndrom zu beschreiben, das mit einer mit fortschreitendem Lebensalter abfallenden Wachstumshormon (STH, GH) -Produktion und/oder -Wirkung assoziiert sei. Während der STH-Mangel infolge eines strukturellen hypophysären Prozesses, z. B. Hypophysentumor, eine anerkannte Krankheitsentität ist, gibt es große Uneinigkeit in der Bewertung niedriger STH- und IGF-1-Werte (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 1) im höheren Lebensalter ohne evidente hypothalamisch-hypophysäre Störung. Das klinische Bild mit Dyslipidämie und Zunahme des Körperfetts, insbesondere zentripetal, Abnahme der fettfreien Körpermasse (Muskulatur), des Extrazellulärvolumens, der Knochendichte, der kardialen Leistung, der Vitalität und Lebensqualität ist nicht pathognomonisch für einen manifesten STH-Mangel. Eine labormäßige Abklärung ist zwingend, wenn ein Therapieversuch erwogen wird, da die subkutane STH-Gabe eine extrem teure Pharmakotherapie darstellt.

Die Bestimmung einzelner STH-Werte ist wegen der pulsatilen Sekretion sinnlos; ein 12- oder 24-Stunden-Profil übersteigt die ambulanten Möglichkeiten. Das in der Leber gebildete IGF-1 gilt als Integral für die STH-Wirkung. Leider sind altersabhängige Normbereiche auch für IGF-1 nur unscharf definiert. Im unteren Bereich gibt es erhebliche Überschneidungen mit noch normaler bzw. klar verminderter STH-Reserve. Auch Pathologien wie Diabetes mellitus, Hypothyreose, Nierenversagen, Leberschaden, Mangelernährung oder Trainingsmangel vermindern die IGF-1-Spiegel. Immerhin ist ein relativ niedriger IGF-1-Wert ein erster Baustein für die Diagnose Wachstumshormonmangel. Nur im Kindesalter ist die Wertigkeit der IGF-Bindungsprotein-Bestimmung IGF-BP-3 nachgewiesen, die Messung der säurelabilen Untereinheit ALS ist nicht hilfreich. Dynamische Tests wurden etabliert, um die stimulierbare STH-Reserve zu bestimmen. Der Goldstandard, wenn auch aufwendig und nicht völlig gefahrlos, ist der Insulin-Hypoglykämie-Test mit Messung der gegenregulatorischen STH-Ausschüttung. Die intravenöse Kurzinfusion von L-Arginin-HCl führt normalerweise ebenfalls zu einem vergleichbaren STH-Anstieg. Auch pharmakologisches supra-maximales GHRH (1 µg/kg KG), das leider teuer ist, und ein noch nicht routine-

tät und Daten über ihren quantitativen biologischen Estrogengehalt gaben Diczfalussy und Lauritzen 1961. Es wurden aus Pflanzen isoliert: Estron, Estradiol, Estriol, aber vor allem aus Soja: Genistein, Daidzein, Formononetin, Coumestrol, Biochenin A und B, Zeaxanin und Sitosterol, Metaresinol, Secoisolariciresinol.

Die Substanzen gehören zu den Isoflavonen oder Liganen und zeigen Triterpen- und Stilbestrol-ähnliche Strukturen. Sie werden zum Teil als Vorstufen aufgenommen und im Darm durch die Mikroflora zu stärker wirksamen Substanzen verstoffwechselt. Die Ausscheidung geschieht im Stuhl und Urin als Enterolaktone und Enterodiol (Lignane) und als Equol-Angolensin und p-Ethylphenol (Isoflavone).

In westlichen Ländern nimmt man mit der üblichen gemischten Nahrung etwa 40–50 µg Estronäquivalent auf. In Ländern mit hohem Pflanzen- und Sojaverzehr in der Nahrung beträgt diese Menge das 6–10-fache. Ein eindrucksvolles Beispiel für die Bedeutung des Verzehrs pflanzlicher Estrogene sind Bevölkerungen in Ländern mit geringer Inzidenz von Atherosklerose und Mammakarzinom, wie die Bantu-Stämme in Afrika und die Studien an Japanern, die nach Hawaii oder Australien ausgewandert sind und dort einen westlichen Lebensstil annahmen.

Pflanzenestrogene haben eine schwache Wirkung auf die typischen klimakterischen Beschwerden, bewirken eine estrogene Proliferation der Vagina, eine schwache günstige Wirkung auf die Lipide und die Knochendichte. Die antiatherosklerotische Wirkung wurde

auch am Cynomolgus-Menschenaffen nachgewiesen.

Da Daidzein und Genistein vor allem an die β -Estrogen-Rezeptoren binden, werden Endometrium und Brustepithel nicht stimuliert. Sie verursachen daher keine uterinen Blutungen und es wird vermutet, daß sie eine präventive Wirkung auf die Entwicklung von Endometrium- und Mammakarzinom haben könnten. Es liegen inzwischen klinische Studien über positive Wirkungen einer Soja-Diät auf die klimakterische Symptomatik vor. Von der Pharmaindustrie wurde eine Reihe wirksamer Phytoestrogen-Präparate entwickelt, die eine wirksame Behandlung ermöglichen.

Künftige Untersuchungen müssen zeigen, ob es sich hier um eine echte Alternative für Frauen handelt, die pflanzliche Präparate vorziehen, Kontraindikationen gegen die herkömmlichen Estrogene haben, ein hohes Risiko für ein Genital- oder Mammakarzinom aufweisen oder eine Hormonsubstitution nach einer Krebsbehandlung benötigen.

V. Wissenschaftliche Sitzung „Somatopause“

DIAGNOSTIK DER SOMATOPAUSE

R. Finke
Berlin

Die Begriffe Andropause und Somatopause für das Versagen der jeweiligen hormonellen Produktion sind im Ver-

mäßig verwendeter STH-Rezeptor-Stimulator, Hexarelin, führen nach iv.-Gabe zu einem starken STH-Anstieg. Aus der Pädiatrie sind weitere Tests zur STH-Stimulierbarkeit bekannt, die Clonidin, L-Dopa mit oder ohne Propranolol, Glukagon oder GHRH in Kombination mit anderen Peptiden (GHRP-2, -6) verwenden. Allen Tests gemeinsam ist die Messung des maximalen STH-Peaks, der je nach Definition von Normalität bzw. signifikantem Mangel > 3, 6 oder 10 ng/mL erreichen sollte.

Wenn auch etwas aufwendig, so ist die adäquate Labordiagnostik Voraussetzung für die sehr teure STH-Substitutionstherapie. Zwar ist IGF-1 ein verlässlicher Zielparameter für die Pharmakotherapie, jedoch besteht Uneinigkeit über das anzustrebende Niveau (Altersmittel oder mittlere Werte von jüngeren Personen). Tests zur Messung der klinischen Symptomverbesserung, z. B. Fettmasse, Knochendichte usw., und der Lebensqualität (QOL) sind unter der Therapie zwar unverzichtbar, die Ergebnisse sind aber oft unzuverlässig. Zu fordern ist ein Therapiemonitoring mittels eigens für diesen Zweck konzipierten Fragebögen, welche gegenwärtig von mehreren Autoren erarbeitet werden.

KRITISCHE BETRACHTUNG DER THERAPIE ZUR SOMATOPAUSE

V. Büber
Berlin

Patienten mit dokumentiertem Wachstumshormonmangel werden als substituitionsbedürftig angesehen, wenn es darum geht, die durch den Wachstumshormonmangel verursachten Krankheits-symptome zu beseitigen.

Bei älteren Menschen kommt es zu einem Abfall der IGF-1-Spiegel, die durch einen Mangel von Wachstumshormon entsprechen können. Die korrekte Zuordnung von biochemischen Parametern zu klinischem Beschwerdebild erfordert besondere Kenntnisse in der Physiopathologie der endokrinen Regulation und der Methodik der Analyse.

Die Substitution mit STH ist in der Somatopause nicht zugelassen. Es handelt sich also um einen individuellen Behandlungsversuch, bei dem gewisse Regeln einzuhalten sind. Die Deutsche

Gesellschaft für Angewandte Endokrinologie hat einen Expertenkonsensus mit dem Ziel publiziert, daß Anwendungsbeobachtungen nach möglichst einheitlichem Schema dokumentiert und ausgewertet werden, damit Erfahrungen gesammelt werden. Ob altersassoziierte Symptome, wie dünne, trockene Haut, verminderte extrazelluläre Flüssigkeit, vermehrtes Körperfett mit Stammfett-sucht, verringerte fettfreie Körpermasse, Hyperlipidämie, herabgesetzte Fibrinolyse, niedrige Knochendichte, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit und vermindertes psychisches Wohlbefinden, letztendlich auf die verminderte IGF-1-Produktion zurückzuführen sind – wie es ja beim jungen Menschen mit nachgewiesenem STH-Mangel der Fall ist – und sich durch Wachstumshormonsubstitution beheben oder zumindest bessern lassen, muß erst noch bewiesen werden. Die Resultate einiger gut dokumentierter Studien geben Anlaß zu Optimismus.

Freitag, 12. Oktober 2001

I. Wissenschaftliche Sitzung „Osteoporose“

ULTRASCHALL VERSUS DENSITOMETRIE

S. Grampp
Abt. f. Osteologie, Universitätsklinik für
Radiagnostik Wien

Die Grundlage der modernen Osteoporosediagnostik bilden die konventionelle Röntgenuntersuchung, die Zwei-Spektren-Absorptiometrie (DXA) (an Femur und LWS), sowie die quantitative Computertomographie (QCT) (an der LWS). Das konventionelle Skelettröntgen besitzt eine relative geringe Sensitivität und kann daher als Screeningverfahren nicht eingesetzt werden. Seine Bedeutung liegt im wesentlichen in der Erfassung anderer generalisierter und lokalisierter Knochenerkrankungen und in der Erkennung degenerativer Veränderungen, welche die computerunterstützten Densitometrien beeinflussen können.

Aus ökonomischer Sicht und aufgrund der Strahlenexposition hat die densitometrische Abklärung mittels DXA die größte praktische Relevanz. Nach Erhebung des lokalen radiologischen LWS-

Befundes sollte entweder eine DXA der LWS (bei Patienten bis 65 und ohne signifikante Spondylarthropathie) oder der Hüfte (bei Patienten über 65 oder bei degenerativen WS-Veränderungen) durchgeführt werden.

Bei speziellen Fragestellungen oder bei Verfügbarkeit eines CT kann die primäre Durchführung einer QCT der LWS gerechtfertigt sein. Dies mag besonders in Fällen, wo eine DXA der LWS nicht verwertbar ist, notwendig sein.

Die Datenlage für den Einsatz von densitometrischen Messungen mittels quantitativem Ultraschall (QUS) des Fersenbeines läßt derzeit noch keine generellen Empfehlungen zur Diagnostik zu. Diese Methodik sollte derzeit lediglich als additives Meßverfahren angewendet werden. Die Eignung der QUS zum Vor-screening ist jedoch bereits nachgewiesen. Die Methode kann beim Vorscreening mit guter Sicherheit Gesunde identifizieren, die keiner weiteren Abklärung bedürfen, eine Identifizierung von Kranken kann jedoch nicht erfolgen.

HORMONELLE VERSUS NICHT HORMONELLE OSTEOPOROSETHERAPIE

F. E. Alenfeld, D. Felsenberg
Zentrum für Muskel- und Knochen-
forschung, Klinikum Benjamin Franklin,
Berlin

Osteoporose ist eine häufige Erkrankung, ausgedrückt wird dies u.a. durch das Lebenszeitrisiko einer 50-jährigen Frau, eine Fraktur zu erleiden, das um 40 % liegt. Somit stellt die Therapie bzw. Prävention der Osteoporose-bedingten Fraktur nicht zuletzt aus finanzieller Sicht ein weltweites Problem der Gesundheitssysteme dar. Aus diesem Grunde hat die WHO Richtlinien zur Therapie der Osteoporose verfaßt, in diesen Richtlinien wird eine Therapie der Osteoporose mit Medikamenten empfohlen, deren Wirksamkeit in *doppelblind, placebokontrollierten Studien* belegt ist. Nicht für alle derzeit zugelassenen Osteoporosetherapeutika liegen Daten in geforderter Studienform vor, das Spektrum der einsetzbaren Medikamente würde wie folgt aussehen: Die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat, der selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator Raloxifen, Vitamin D-Gabe und der Einsatz von Hüft-

Protektoren bei institutionalisierten Patienten. Die Hormontherapie mit Östrogenen fielen somit unter die Kategorie der aus Evidenz-basierter Sicht nicht empfohlenen Medikamente, dies, obwohl zahlreiche Daten u.a. aus Kohortenstudien vorliegen, die die Wirksamkeit der Therapieform belegen. Eine weitere Problematik der Östrogentherapie stellt das möglicherweise erhöht liegende Mammakarzinomrisiko dar. Nicht zuletzt aus diesem Grunde kann eine Hormontherapie als Osteoporosetherapie nicht mehr uneingeschränkt empfohlen werden, zur Prävention des postmenopausalen Knochenmassenverlustes hat die Hormongabe – kurzfristig verabreicht – ebenso wie in der Kombination mit anderen Antiresorptiva ihren Stellenwert. Zusammenfassend stehen zur Therapie der Osteoporose von hormoneller Seite primär das Medikament Raloxifen, von nicht hormoneller Seite die Bisphosphonate Alendronat und Risedronat zur Verfügung.

II. Wissenschaftliche Sitzung „Andropause“

DEPRESSION BEIM MANN

*S. Kaspar
Klinische Abteilung für Allgem. Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie Wien*

Aus epidemiologischen Untersuchungen ist ersichtlich, daß die Depression bei Männern etwa halb so häufig vorkommt wie bei Frauen. Neuere Forschungsergebnisse haben jedoch aufgezeigt, daß die Symptome der Depression beim Mann andere sind als die bei der Frau und deswegen weitgehend unerkannt bleiben. Die Charakteristika der Depression beim Mann beinhalten geringe Stress-Toleranz, erhöhte Risikobereitschaft, vermehrtes Ausagieren, d. h. Aktionen setzen, geringe Impulskontrolle, antisoziales Verhalten und Irritiertheit verbunden mit Unruhe und Unzufriedenheit. Depressive Denkinhalte werden von den Patienten meistens nicht im ersten Gespräch angeführt. Substanzmißbrauch ist häufig bei Männern gegeben. Aufgrund dieser Symptomatologie wird die Depression beim Mann seltener erkannt als bei Frauen, was sicherlich dazu beiträgt, daß die Suizidrate bei

Männern doppelt so hoch ist wie bei Frauen. Die wenigen verfügbaren Studien haben gezeigt, daß sowohl psychotherapeutische als auch pharmakotherapeutische Richtlinien zu einer deutlichen Verbesserung der Depression führen. Eine Aufklärung über die Symptomatologie der Depression und die daraus resultierende Behandlung wird in nächster Zeit Gegenstand systematischer Untersuchungen sein.

ZUR ENDOKRINPHARMAKOLOGIE DES ÄLTEREN MANNES

*M. Oettel
Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena*

Die Bezeichnungen männliches Geschlechtshormon (für Testosteron) und weibliches Geschlechtshormone (für Estrogene) sind nicht zutreffend, weil beide Hormongruppen bei beiden Geschlechtern wichtige physiologische Funktionen zu erfüllen haben und im extragenitalen Bereich sowohl die Androgen- als auch die Estrogeneffekte keine Geschlechtsspezifität aufweisen. Es werden zwei epidemiologische Studien zum Altersgang verschiedener Hormongruppen und deren klinische Relevanz diskutiert. Darüber hinaus wird das therapeutische Potential von Testosteron-undecanoat i.m. und von nicht-feminisierenden Estrogenen erläutert.

IV. Wissenschaftliche Sitzung „PEDAM“

DIAGNOSTIK UND THERAPIE PRAXISRELEVANTER HORMONVERÄNDERUNGEN BEIM MANN – STATE OF THE ART

*G. Lunglmayr
Abteilung für Urologie, A. ö. Krankenhaus Mistelbach/Zaya*

Ältere Männer entwickeln nicht regelmäßig ein Androgendefizit. Die Testosteronspiegel von älteren Männern liegen häufig innerhalb des Normbereiches von 20- bis 40-jährigen gesunden Probanden. Beim Mann über dem 60. Lebensjahr sind Informationen über das bioverfügbare Testosteron vordergründig, da der altersassozi-

ierte Anstieg des SHBG zu einer Abnahme der bioverfügbaren Fraktion führen kann. Messungen des Gesamttestosterons sind daher weniger aussagekräftig.

Nur bei jedem vierten älteren Mann ist ein partielles Testosterondefizit (PADAM) festzustellen. Die Indikation zur Supplementierung erfordert den Nachweis einschlägiger Symptome in Kombination mit einem Testosterondefizit. Die Behandlung ist nur bei strenger Indikationsstellung von Nutzen und gerechtfertigt. Positive Effekte auf das Skelettsystem, die Muskulatur und kognitive Funktionen wurden festgestellt. Die Testosterontherapie erfordert strenge Kontrollen. Vordergründig ist das Prostatarisiko. Die bisherigen Erfahrungen basieren auf wenigen Studien mit relativ kurzen Beobachtungszeiträumen und bieten daher für eine großzügige Indikationsstellung noch keine ausreichende Grundlage. Trotzdem müssen an Patienten mit Leidensdruck therapeutische Empfehlungen gegeben werden.

Eine sorgfältige Diagnostik und Überwachung des Patienten ist obligat. Das Prostatakarzinomrisiko ist vordergründig, daher ist der Urologe mit dieser Problematik zu befassen. Der Einsatz von DHEA und Östrogenen beim älteren Mann steht noch auf dem Prüfstand. Die hormonelle Supplementierung des älteren Mannes ist ein interessantes, zukunftsorientiertes Gebiet und eine vordringliche wissenschaftliche Aufgabe.

TESTOSTERON UND PROSTATAKARZINOM

*W. Höttl
Urologische Abteilung, Kaiser Franz-Josef-Spital Wien*

Das Problem der Testosteronsubstitution des älteren Mannes beschäftigt die Urologen seit Jahrzehnten. Die stets genannte Gefahr der Progression eines latent vorhandenen Prostatakarzinoms (PCa) ist erst in den letzten Jahren genauer beleuchtet worden. Es ist bekannt, daß ein manifestes PCa durch Verabreichung von Testosteron im Wachstum angeregt wird. Es gibt allerdings keinen wissenschaftlichen Beweis, daß die Substitution eines hypogonaden Mannes im physiologischen Bereich ein latentes (mit den üblichen Methoden der Vorsorgeuntersuchung: PSA, DRE) nicht erfassbares PCa propa-

gieren könnte. Bisherige Studien an hypogonaden Männern zeigen bei kurzzeitiger Gabe von Testosteron weder eine Größenzunahme der Prostata noch eine Veränderung des PSA-Wertes. Eine objektive Risikoeinschätzung des einzelnen Mannes im Hinblick auf die Propagation eines bislang unentdeckten PCa ist zur Zeit nicht möglich.

DER UROLOGE ALS MÄNNERARZT

Ch. Kratzik
Wien

Das Fachgebiet der Urologie umfaßt auch die Andrologie und das ist definitionsgemäß die Männerheilkunde. Sie umfaßt

die Lehre von Bau und Funktion der männlichen Geschlechtsorgane sowie von den einschlägigen Erkrankungen. Da die Hoden die Hauptproduktionsstätte der männlichen Geschlechtshormone sind, welche wiederum auf eine Vielzahl von Organen Auswirkungen haben, sind natürlich auch andere Fachgebiete involviert. Hormone beeinflussen aber auch Erektionsfähigkeit, Libido und Fortpflanzungsfähigkeit, welche für die meisten Männer wesentliche Punkte nicht nur bezüglich der Lebensqualität, sondern auch hinsichtlich ihres Männlichkeitsempfindens darstellen. Impotenz ist altersabhängig und kann in der 7. Lebensdekade bis zu 46 % betreffen [MMAS 2000]. Hormonelles Zielorgan ist aber auch die Prostata. Eine klinisch relevante, benigne Prostatahyperplasie betrifft 33,5 % aller

Männer in der 7. Lebensdekade [Meigs 2001] und das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Mannes geworden. Die zuvor genannten Erkrankungen sind aber integrale Bereiche des Fachgebietes der Urologie, sodaß der Urologe mit Fug und Recht als Männerarzt bezeichnet werden kann.

Samstag, 13. Oktober 2001

III. Wissenschaftliche Sitzung

DIE ANDROGENSUBSTITUTION IN DER PERI- UND POSTMENOPAUSE

W. Urdl

Klinische Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin an der Geburtshilflich-Gynäkologischen Universitätsklinik Graz

Die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer Androgensubstitution in der Peri- und Postmenopause der Frau ist Gegenstand kontroversieller Diskussionen.

Die Ovarialfunktion der Frau in der Postmenopause (PMP) ist charakterisiert durch die deutliche Abnahme der ovariellen Östrogenproduktion; das dominierende, zirkulierende Östrogen ist nun das Östron. Dieses wird durch die extraglanduläre Konversion aus adrenalem (70 %) und ovariellen (30 %) Androstendion gebildet (Abb. 3). Durch den Produktionsausfall von Inhibin in den Granulosazellen des Ovars resultiert ein hypergonadotroper Status. Im Vordergrund der ovariellen Steroidproduktion steht nun die durch Gonadotropine gesteuerte Synthese von Androgenen. In **Tabelle 5** sind die Produktionsraten der Steroidhormone bei der Frau in der Geschlechtsreife, bei der Frau in der Postmenopause und bei Frauen nach beidseitiger Ovarektomie angeführt [Longcope et al., 1981]. Besonders hinzuweisen ist auf die bei Frauen nach bilateraler Ovarektomie deutlich verminderte Produktionsrate von Androstendion und Testosteron.

Positive Effekte androgenwirksamer Steroide

Knochen: Im Knochen wird Testosteron zu Dihydro-Testosteron (DHT) umgewandelt. Es sind 1.) direkte und 2.) indi-

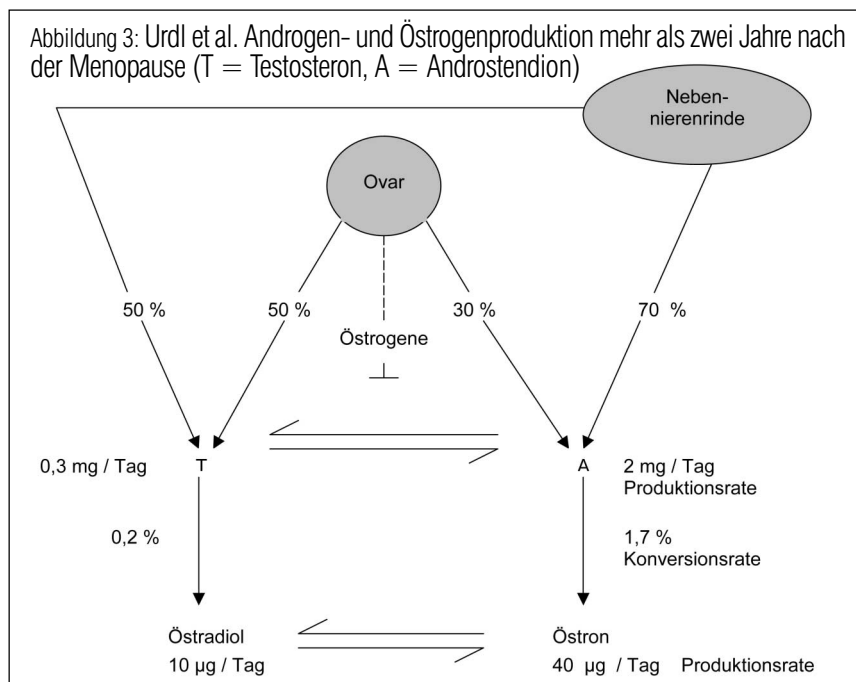


Tabelle 5: Urdl et al. Produktionsraten der Steroidhormone (nach [Longcope et al., 1981])

	Geschlechtsreife mg/24 h	Postmenopause mg/24 h	nach Ovarektomie mg/24 h
Androstendion	2–3	0,5–1	0,4–0,8
DHEA	6–8	1,5–4,0	1,5–4,0
DHEA-S	8–16	4–9	4–9
T	0,2–0,25	0,05–0,1	0,02–0,07
Östrogene	0,35	0,045	0,045

rekte Androgeneffekte zu unterscheiden.
Ad 1: Androgene wirken anabol auf den Knochenstoffwechsel, üben eine simulierende Wirkung auf die Osteoblastenfunktion aus, die Androgenrezeptoren aufweisen. Dadurch kommt es insbesondere zu einer Zunahme der Spongiosa. Androgene erhöhen am Knochen die Sensibilität für Calcitonin und Wachstumshormon [Colvard et al., 1989; Lindsay, 1991; Girasole et al., 1992].
Ad 2: Eine indirekte Wirkung auf den Knochen ist durch die androgenbedingte Erhöhung der Konzentration des Insulinlike-Growth-Factors-1 (IGF-1) gegeben. Dieser Wachstumsfaktor fördert die Ausdifferenzierung und Aktivitätssteigerung von Osteoblasten. Bedeutungsvoll ist die indirekte, östrogenvermittelte Androgenwirkung: Nach extraglandulärer Konversion von Androstendion zu Östron, sowie Testosteron zu Östradiol, insbesondere im Fettgewebe, resultiert eine östrogenbedingte Hemmung des Knochenabbaues.

Haut: Das wirksame Androgen stellt in der Haut das 5 α -DHT dar, das aus Testosteron unter Mitwirkung der 5 α -Reduktase metabolisiert wird. 5 α -DHT fördert die Kollagensynthese und Mitoserate der Keratinozyten, ein Umstand, der zur Erhöhung der Kornifikationsrate führt. Im weiteren steuert 5 α -DHT die Schweißdrüsenaktivität und begünstigt die Reduktion des Unterhautfettgewebes mit gleichzeitiger Vernetzung der Bindegewebssepten. Dieser Androgeneffekt wirkt der Entwicklung der sogenannten „Cellulite“ („Peau d'orange“) entgegen. Androgene weisen, topisch verabreicht, exzellente Wirkung bei Pruritus vulvae und Lichens sclerosus et atrophicus auf [Brincat et al., 1985].

Intellektuelle Leistung, Psyche und Sexualität: Im Gehirn wird Testosteron zu 17- β -Östradiol metabolisiert. Somit werden Androgene im Zentralnervensystem indirekt, über Östrogene, wirksam. Androgene üben einen günstigen Einfluß auf Merkfähigkeit und Kombinationsgabe aus, vermögen Stimmungsschwankungen auszugleichen, vermindern die Rate an Depressionen und steigern die Libido [Sherwin, 1985, 1988; Myers et al., 1990].

Fettgewebe: Für die Körperkomposition der Frau ist die Wirkung der Androgene auf die Fettverteilung von besonderer Bedeutung. Androgene wirken synergistisch mit Wachstumshormon lipolytisch

durch Mobilisation der Fettreserven in der Subkutis. Derartige Steroide begünstigen die Vermehrung von β -3-adrenergen Rezeptoren in den Adipozyten und bewirken über die Suppression der Aktivität der Lipoproteinlipase zusätzlich eine Lipolyse. Androgene fördern die Apposition von Muskelgewebe. Sie steigern die Leptinsekretion und führen damit zu einer Verminderung der Wirksamkeit des Neuropeptids Y im Zentralnervensystem, ein Umstand, der zu einer Abnahme des Hungergefühls führt.

Immunologie: Androgene wirken positiv auf immunologische Prozesse. Sie bewirken eine Suppression der Produktion des nukleären Faktors κ B. Daraus resultiert eine Verminderung der Zytokin-Konzentrationen im Serum (Interleukin 1, Interleukin 6, Tumornekrosefaktor α). Dieser Umstand erklärt die größere Häufigkeit von Autoimmunerkrankungen bei Frauen, im Vergleich zu Männern, bzw. deren Verschlechterung bei Androgenmangelzuständen (z. B. Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Mb. Hashimoto).

Knochenmark und haemopoetisches System: In diesem Organsystem ist das wirksame Androgen das 5 α -DHT, das aus Testosteron metabolisiert wird [Cummings, 1996]. Unter Androgeneinfluß kommt es zu einer Steigerung der renalen Erythropoetinsynthese [Polan et al., 1995].

Stoffwechsel: Androgene weisen durch Senkung erhöhter Lipoprotein-a-Spiegel und durch die Senkung der Triglyceridspiegel antiatherosklerotische Effekte auf.

Risiken und unerwünschte Nebenwirkungen

Stoffwechsel: Lipidparameter: Anstieg des Gesamtcholesterins, Anstieg der LDL-Cholesterinfraktion, Abfall der HDL-Cholesterinfraktion. Bei Männern fand sich hingegen eine positive Korrelation zwischen Testosteron- und HDL-Spiegeln [Gutai et al., 1981]; Verschlechterung der Leberfunktion; Verstärkung einer Insulinresistenz. Diese negativen metabolischen Effekte sind insbesondere bei langfristiger, oraler Androgensubstitution zu erwarten und erhöhen das Atheroskleroserisiko (erhöhte Rate an Herz-Kreislaufkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Apoplexie u. a. m.).

Mammakarzinom: In der Literatur gibt es Hinweise, daß bei Langzeitsubstitution mit Androgenen das relative Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, erhöht sei [Grattarola et al., 1975; Zumoff, 1982]. Hierzu fehlen jedoch die Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien.

Kosmetik: Bei Langzeit-Androgensubstitution kann es zur Ausbildung von Hirsutismus, Alopezie, Akne, Klitorishypertrophie und zu allgemeinen Vermännlichungs-Erscheinungen kommen.

Stimmlage: Vielfach wird ein Tieferwerden der Stimmlage beobachtet.

Psyche: Die Möglichkeit der psychischen Abhängigkeit von androgenwirksamen Substanzen und eine ev. unerwünschte Libidosteigerung ist in Betracht zu ziehen.

Indikation zur Androgensubstitution

Eine Androgensubstitutionstherapie ist bei Vorliegen einer Androgenmangelsymptomatik zu diskutieren. Diese ist bei Verminderung der Belastbarkeit und Abnahme der kognitiven Leistung gegeben. Derartige Symptome sind häufig kombiniert mit Stimmungsschwankungen (Depressionen) und einer Verminderung der Libido. Androgenmangelsymptome finden sich in erster Linie bei Frauen mit Zustand nach beidseitiger Ovariectomie bzw. bei Frauen mit vorzeitiger Menopause. In der Regel sind hochgradig verminderte Spiegel des gesamten wie auch des freien Testosterons nachweisbar.

Richtlinien für die adjuvante Gabe von Androgenen in der Peri- und Postmenopause [Plouffe and Cohen, 1994]

1. Bei Vorhandensein zumindest eines der folgenden Symptome:
 - Abgeschlagenheit, verminderte Belastbarkeit
 - Abnahme der kognitiven Leistung, depressive Verstimmung
 - Abnahme der Libido
2. Keine Besserung der Beschwerden unter herkömmlicher Hormonersatztherapie, nach Verabreichung verschiedener Gestagene und unterschiedlicher Applikation.
3. Kein Anhalt für eine andere Endokrinopathie (insbesondere Hypothyreose, Hyperprolaktinämie).

4. Kein Anhaltspunkt für eine aktive psychiatrische Störung (endogene Depression, Angstzustände).
5. Basisuntersuchungen vor Therapiebeginn: Hormonstatus inklusive Androgene, Blutbild mit Thrombozyten, Nüchternblutzucker, Leberfunktion, Fettstoffwechsel, Blutgerinnung.
6. Die Androgensubstitution sollte bevorzugt transdermal oder transvaginal durchgeführt werden und ausschließlich in Kombination mit einer adäquaten Östrogensubstitution erfolgen. Monatliche klinische Kontrollen (Androgenisierung?) und Basisuntersuchungen nach zwei, sechs und zwölf Monaten sind erforderlich. Die Androgensubstitution sollte auf ein Jahr beschränkt werden.

Präparate zur Androgensubstitution in der Peri- und Postmenopause

Oral: Testosteronundecanoat (Andriol Tbl. à 20 mg)
Mesterolone (Proviron Tbl. à 25 mg)
(1x1 Tbl. jeden 2. Tag oder 1x1 Tbl. 7 Tage vor einer Gestagengabe)

Transdermal: Testosteron Pflaster (Testoderm), 2 %ige Testosteron-Propionatsalbe, Androstanolongel.

Vaginal: Testosteronglobuli à 20 mg (1x1 Globulum jeden 2. Tag oder 1x1 Globulum 7 Tage vor einer Gestagengabe)

Parenteral: 200 mg Prasteronnanthant + 4 mg Östradiolvalerat (Gynodian Depot) alle 4–6 Wochen 1 Ampulle i.m.
90 mg Testosteronnanthant + 4 mg Östradiolvalerat alle 4–6 Wochen 1 Ampulle i.m.
25 mg Deca-Durabolin alle 4–6 Wochen 1 Ampulle i.m. + 1 mg Östradiolvalerat täglich 1 Tbl. oral

Implantate: 50–100 mg Testosteronkristall + 25–50 mg Östradiolkristall

Zusammenfassung

Die adjuvante Substitution mit Androgenen in der Peri- und Postmenopause stellt insbesondere bei Frauen nach Exstirpation beider Ovarien und, bei erhaltenen Eierstöcken, bei Vorliegen einer typischen Androgenmangelsymptomatik (z. B. bei vorzeitiger Menopause) unter strenger Berücksichtigung von Nebenwirkungen, Risiken und Kontraindikatio-

nen eine Bereicherung der therapeutischen Palette dar.

17-BETA-ÖSTRADIOL, ÖSTRON, ÖSTRIOL IN DER THERAPIE DER POSTMENOPAUSE

G. Tscherne
Graz

Die naheliegende Maßnahme zur Kupierung von klinischen Symptomen und Zuständen als Folge des Verlustes der Ovarialfunktion in der Postmenopause ist der Ersatz der natürlichen Östrogene. Seit Jahrzehnten wird diese Strategie mit großem Erfolg praktiziert. Durch die Weiter- und Neuentwicklung von Substanzen, Dosierungen, Applikationsformen und Hormonkombinationen sind individualisierte, angepaßte Regime der Substitution ermöglicht worden. Aus bekannten Gründen ist die Östrogenmonotherapie (ERT) weitgehend durch eine mit Gestagenen kombinierte Form des Hormonersatzes (HRT) abgelöst worden, was allerdings gewisse negative Begleiterscheinungen mit sich gebracht hat.

Gesicherte erwünschte Effekte: Positive Beeinflussung vasovegetativer Beschwerden und psychischer Alterationen des Postmenopausesyndroms; positive Auswirkungen auf das körperliche Erscheinungsbild (Brust, Haut, Haare); Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen; Prävention der Osteoporose; Verbesserung von kognitiven Leistungen im Alter und Beeinflussung eines potentiellen Morbus Alzheimer; Verhinderung von atrophischen Veränderungen im urogenitalen Bereich.

Mögliche negative Auswirkungen und Folgen: störende Nebenwirkungen (Gewichtszunahme); Blutungsanomalien; erhöhtes Risiko thromboembolischer Erkrankungen (VTE); Endometriumkarzinom-Risiko; erhöhtes Risiko betreffend Mammakarzinom.

Maßnahmen, die für eine individuell angepaßte Strategie getroffen werden können: Änderungen der Dosierung und Applikationsform; Wechsel des HRT-Präparates; Östrogenmonotherapie; Hormonanalysen; in Zukunft Erfassung genetisch angelegter Risikofaktoren durch Erkennung von Mutationsträgerinnen mit verschiedenen Polymorphismen mittels Chip-Analyse.

**V. Wissenschaftliche Sitzung
„Dermatologie und Hormone“**

Die Wirkung der Sexualhormone in der kosmetischen Dermatologie

J. Schmidt
Abt. f. spezielle Dermatologie u. Umweltdermatosen, Universitätsklinik für Dermatologie Wien

Vom Säuglingsalter bis in die Postmenopause werden zahlreiche Hautfunktionen und damit das äußere Erscheinungsbild wesentlich von den Wirkungen der Sexualhormone an den einzelnen Strukturen der Haut mitbestimmt. Die Effekte der Androgene, deren stimulierender Einfluß auf die Talgdrüsen zur Seborrhoe führt und damit Akne initiieren kann, sind nicht nur in der Pubertät relevant, sondern können auch in der Perimenopause in einer ersten Phase relativer Imbalance zwischen Androgenen und Östrogenen zu Seborrhoe oder Effluvium führen. Beachtenswert ist auch die Rolle der Gestagene für den Hautzustand. Talgdrüsenaktivierende Wirkungen und die Aggravierung von Effluviolen werden gelegentlich als Nebenwirkungen der Gestagenkomponente einer Hormonsubstitution (HRT) beobachtet. Der Auswahl der Gestagenkomponente der HRT kommt deshalb gerade bei anamnestisch disponierten Frauen besondere Bedeutung zu. Andererseits fördern Gestagene durch Hemmung der kollagendegradierenden Metalloproteinasen die im Hautalterungsprozeß reduzierte Hautdicke. Vor allem sind es aber die Wirkungen der Östrogene, die den Hautzustand von Frauen in der Peri- und Postmenopause beeinflussen. Ein Leitkriterium des Hautalters ist die Reduktion der Hautdicke.

Signifikante Korrelationen zwischen reduzierter Knochendichte und reduzierter Hautdicke, die bereits wenige Monate nach der Menopause nachweisbar ist, reflektieren die fehlenden Wirkungen der Östrogene auf die Epidermis und das dermale Stützgewebe. Andererseits nimmt die Hautdicke bereits nach sechs Monaten HRT signifikant zu – ein Hinweis auf die restaurierenden Effekte der Östrogene auf die Haut. Klinisch manifestiert sich das postmenopausale Hautaltern besonders in der Zunahme der Hauttrockenheit und im Verlust der Hautfestigkeit, welcher u. a. zum Verlust ei-

ner klaren Gesichtskontur und absackenden Gesichtszügen, aber auch zum Verlust der Hautfestigkeit am Körper im Abdominalbereich, an Oberarmen, Gesäß und Oberschenkeln führt. Internationale Studien zeigen die benefiziellen Wirkungen der HRT auf den Hautzustand postmenopausaler Frauen, die sich vor allem in Zunahme der Hautfeuchtigkeit und Hautfestigkeit zeigen.

Östrogencremen für die Lokaltherapie der Gesichtshaut bewirken darüber hinaus in vielen Fällen auch Reduktionen der Faltentiefe, die sich bei systemischer HRT allerdings nur in katamnesticen Langzeit-Untersuchungen nachweisen ließ. Bei der lokalen Behandlung der Gesichtshaut mit Hormoncremen sollten die Östrogen-Konzentrationen und die Applikationsmengen beachtet werden, um systemische Hormon Nebenwirkungen zu vermeiden.

Bei hormonellem Hautaltern können Östrogencremen – mit überwiegend gutem Erfolg eingesetzt werden, um innerhalb einiger Monate eine Besserung von Hautfalten zu erzielen. Die Langzeit-Hormonsubstitution bessert ebenfalls Symptome des hormonellen Hautalterns, ihre Effekte für die Haut sind aber vor allem in der Langzeitprophylaxe zu sehen, wie der europäische Vergleich der Haut von Patientinnen, die seit vielen Jahren HRT erhalten, mit hormonell unsubstituierten Frauen zeigt. Die Haut hormonell substituierter Frauen ist im Alter wesentlich glatter und jugendlicher.

MOLEKULARE MECHANISMEN DES PHOTOAGING

F. Trautinger

Abt. f. spezielle Dermatologie u. Umweltdermatosen, Universitätsklinik für Dermatologie Wien

Die ultraviolette Strahlung des Sonnenlichtes und künstlicher Strahlenquellen bewirkt in der menschlichen Haut akute und chronische Veränderungen, deren Art und Ausmaß von der Spektralverteilung und Intensität der Strahlung sowie der Dauer und Häufigkeit der Exposition abhängt. Akute makroskopisch erkennbare Reaktionen der Haut auf UV sind Erythem, Pigmentierung, die Ausbildung der Lichtschwielen und immunologische Veränderungen. Spätfolgen sind Photokarzinogenese und chronische Licht-

schäden der Haut (extrinsische Hautalterung, Photoaging). Diese Veränderungen sind klinische Manifestationen molekularer und biologischer Prozesse, die durch die Absorption der Energie der ultravioletten Strahlung durch bestimmte Moleküle (Chromophore) im Gewebe ausgelöst werden. Die am besten untersuchten Chromophore der Haut sind Nucleinsäuren, Aminosäuren, 7-Dehydrocholesterol, Urokaninsäure und Melanin. UV-bedingte Veränderungen der DNA (Cyclobutyl-Dimere, 6-4 Photoprodukte, Strangbrüche) sind für viele der beobachteten Effekte verantwortlich. DNA-Schäden entstehen entweder durch direkte Absorption der Strahlungsenergie (hauptsächlich UVB) oder durch oxidative Prozesse (hauptsächlich UVA). Diese Schäden können entweder repariert werden oder sie führen zu UV-induziertem Zelltod (Apoptose, sunburn cell formation). Bei fehlerhafter Reparatur kann es zum Auftreten von Mutationen kommen, die, wenn sie zur Inaktivierung von Antionkogenen (z. B. p53) führen, die molekulare Basis der Photokarzinogenese bilden. Effiziente DNA-Reparatur und Elimination von geschädigten Zellen durch Apoptose bilden daher wichtige protektive Mechanismen zur Verhinderung der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen, Basaliomen und möglicherweise auch von Melanomen. Das Verständnis der Molekularbiologie dieser Prozesse und die Entwicklung von Techniken zu ihrer pharmakologischen Modifikation könnte zur Verbesserung bestehender und zur Entwicklung neuer photoprotektiver Substanzen beitragen. Die Untersuchung der Funktion von Hitzeschockproteinen in der Haut dient als Beispiel für einen derartigen Forschungsansatz: Durch experimentelle Untersuchungen *in vivo* und *in vitro* konnte gezeigt werden, daß Vorbehandlung mit erhöhten Temperaturen den UV-induzierten Zelltod unterdrücken kann. Für diesen Effekt sind sogenannte Hitzeschockproteine (HSP, Stressproteine) verantwortlich, die durch die Hyperthermie vorübergehend induziert werden. Die Familie der HSP ist eine große, heterogene Gruppe von intrazellulären, hochkonservierten Proteinen, die in allen Zellen und Lebewesen nachgewiesen werden können. Ihre Expression schützt die Zellen vor Schädigung durch verschiedene toxische Umwelteinflüsse. Ihre Funktion liegt hauptsächlich im Schutz anderer Proteine vor Denaturierung. Außerdem konnte gezeigt werden, daß be-

stimmte HSP in die Reaktionskaskade der Apoptose eingreifen und deren Ablauf blockieren können. HSP dürften auch bei Alterungsvorgängen eine Rolle spielen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß mit zunehmendem Alter die Fähigkeit des Gewebes zur Produktion von HSP abnimmt. Man nimmt an, daß dadurch die Widerstandskraft alternder Gewebe gegen toxische Umwelteinflüsse abnimmt und Alterungsvorgänge begünstigt werden.

Die intrazelluläre Konzentration der HSP kann nicht nur durch Hyperthermie, sondern auch durch UV und durch verschiedene Pharmaka erhöht werden. Derzeit laufende Studien beschäftigen sich daher mit der Frage, ob die Erhöhung der HSP-Expression mit einer photoprotektiven Wirkung verbunden ist und daher zur Verhinderung der beschriebenen UV-bedingten Hautschäden angewendet werden kann.

PANNIKULUS ADIPOSUS UND HRT

D. M. Gruber, Ch. J. Gruber
Klin. Abteilung für gynäkolog. Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung,
Universitäts-Frauenklinik Wien

Die Gewichtszunahme der Frau und die Veränderung der Körpersilhouette ist sowohl hormonell gesteuert als auch altersabhängig. Neben der Balance zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch spielen fein abgestimmte endokrine Regelkreise und die Interaktion mit speziellen Hormonrezeptoren eine entscheidende Rolle. An der Entstehung einer gynoiden und androgenen Fettverteilung sind Progesteron und Östradiol, aber auch Cortisol, DHEA, Testosteron sowie das somatotrope Hormon beteiligt. Als wichtiger parakriner Faktor ist das Produkt des ob-Gens, Leptin, zu nennen. Des Weiteren sind für die Energieversorgung die sog. Entkoppelungsproteine von entscheidender Bedeutung. Ein neuer Aspekt im Problemkreis Hormone und Adipositas scheint dabei das Entkoppelungsprotein II zu sein, welches wie das Entkoppelungsprotein I im braunen, weniger aber im weißen Fettgewebe vorkommt. Das braune Fettgewebe unterscheidet sich vom weißen dadurch, daß es wesentlich mehr Mitochondrien besitzt, die die oxidative Phosphorylierung ermöglichen. Das braune Fett ist damit

das direkte Substrat für die Thermogenese, während das weiße Fettgewebe die oxidative Phosphorylierung nicht selbst vornimmt. Durch den Elektronenfluß in den Mitochondrien entsteht ATP, welches für Energieverbrauch, aber auch zur Synthese von Fettdepots verwendet werden kann. Durch die Übertragung des Elektrons auf Sauerstoff wird das entsprechende Proton in die äußere mitochondriale Membran transportiert, von wo es rückdiffundiert und aus ATP ADP herstellt. Die Rückkehr des Protons kann allerdings von der ADP-Produktion entkoppelt und mit Wärmebildung verbunden werden. Dadurch reduziert sich das ATP, die Fettreserven werden nicht mehr vergrößert. Das Entkoppelungsprotein II ist demnach für das Gleichgewicht zwischen Wärmeentwicklung und Fettzellenvergrößerung verantwortlich und wird möglicherweise auch von den Sexualsteroiden beeinflusst.

Poster

THERAPIE KLIMAKTERISCHER BESCHWERDEN MIT *CIMICIFUGA RACEMOSA* – ERFahrungen IN DER HAUSÄRZTLICHEN PRAXIS

N. Boblitz
Internistische Praxis, Hannover

Sehr oft wird von Patientinnen der Wunsch nach einer „natürlichen“ Therapiemöglichkeit klimakterischer Beschwerden geäußert. Gründe hierfür sind die Angst vor Nebenwirkungen, Verunsicherungen durch die jüngsten Diskussionen über Brustkrebsrisikoerhöhung und in Frage gestellten Benefit bezüglich kardiovaskulärer Prävention durch die Hormonersatztherapie (HRT). Grundsätzlich ist die Entscheidung über die einzuschlagende Therapie Ergebnis der Diskussion zwischen informierter Patientin und Arzt. Als „natürliche Alternative“ kann der Patientin zur Behandlung neurovegetativer und psychischer klimakterischer Symptome Traubensilberkerzen-Extrakt empfohlen werden. Vorteile dieser Heilpflanze sind neben langjähriger praktischer Erfahrung („well-established use“) auch Wirksamkeitsbelege anhand seit fast einem halben Jahrhundert publizierter Erfahrungsberichte, offener, randomisierter und kontrollierter (gegen Placebo und Vergleichstherapien) Studien, bisher aus-

schließlich durchgeführt mit dem standardisierten Traubensilberkerzenextrakt im Präparat Remifemin® (Schaper & Brümmer, Salzgitter, Deutschland). Neben der erwiesenen Wirksamkeit ist die Nebenwirkungsarmut (gelegentliche Magenbeschwerden) herauszustellen. Wichtig ist, die Patientin darauf hinzuweisen, daß es zwei bis vier Wochen dauern kann, bis erste Therapieerfolge zu verzeichnen sind. Hinsichtlich etwaiger Effekte auf den Knochenstoffwechsel sowie das kardiovaskuläre System sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine klinischen Daten verfügbar. Dennoch ist die Therapie mit Traubensilberkerzen-Extrakt eine gut dokumentierte und wertvolle Option zur Behandlung neurovegetativer und psychischer Symptome, die sich guter Akzeptanz unter den Patientinnen erfreut.

HORMONERSATZTHERAPIE (HRT) AKTIVIERT DAS RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEM (RAAS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM ACE-GENOTYP

S. Claudi-Boehm, C. Brucker, B. Winkelmann, K. E. Siegler, V. Maier, S. Schilling, B. O. Boehm
Universitäts-Frauenklinik Ulm, Herzzentrum Ludwigshafen und Sektion Endokrinologie, Ulm

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind Hauptursachen für Morbidität und Mortalität postmenopausaler Frauen. Postuliert wurde, daß HRT präventiv bezüglich dieser Komplikationen ist. Überraschenderweise erbrachte die Verbesserung klassischer kardiovaskulärer Risikomarker durch HRT jedoch keine Risikoreduktion in Sekundärinterventionen. Die dafür verantwortlichen Mechanismen konnten bisher nicht geklärt werden.

Ziel der Studie: Als Erklärung postulieren wir einen Einfluß von HRT auf das RAAS in Abhängigkeit von Genotypen des RAAS.

Methoden: Querschnittsuntersuchung der LURIC-Studie; Kohortenstudie von Frauen mit manifester Makroangiopathie; N = 109 (mit HRT; Alter: $66,7 \pm 8,5$ Jahre; BMI: $27,3 \pm 4,6$) und N = 796 (ohne HRT, Alter: $66,4 \pm 7,9$ J; BMI: $27,4 \pm 4,3$). RR-Messungen nach WHO, Angiotensinogen mittels rekombinanten humanem Renin, Aldosteron über RIA sowie ACE-Genpolymorphismen (I = inser-

tion, D = deletion Genotypen) mit PCR-Analytik.

Ergebnisse und Diskussion: HRT erhöhte signifikant die Spiegel von Angiotensinogen, dem entscheidenden Präkursormolekül im RAAS-System ($2599 \text{ pmol/ml} \pm \text{SD } 1447$ [HRT] vs. 1442 ± 669 [ohne HRT]; $P < 0,001$). Der diastolische Blutdruck erhöhte sich im Trend unter HRT ($80,8 \text{ mmHg} \pm \text{SD } 11,2$ vs. $79,7 \pm \text{SD } 11,2$; $P = 0,25$). Bei Betrachtung der Datensätze („generalized linear model“) ergab sich nur unter HRT eine signifikante Beziehung zwischen der Höhe des Angiotensinogenspiegels und den ACE-Genotypen. HRT übte einen signifikanten Effekt auf das wichtige, die Frequenz kardiovaskulärer Erkrankungen entscheidend mitbestimmende RAAS aus. Dieser Einfluß war in direkter Abhängigkeit vom ACE-Genotyp, mit den höchsten Angiotensinogen- und auch Aldosteron-Werten für die sog. ID- und DD-Genotypen unter HRT ($P = 0,021$). In zukünftigen Betrachtungen zu den kardiovaskulären Effekten von HRT sollten pharmakogenomische Konzepte Eingang finden, um positive sowie negative kardiovaskuläre Effekte der HRT in Abhängigkeit von den jeweils vorliegenden Genotypen des RAAS zu analysieren. (Gefördert durch SFB 518 [BOB]).

TRANSKULTURELLE ASPEKTE DER MENOPAUSE

M. David, T. Borde, H. Kantenich
Universitätsklinikum Charité, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Berlin

Fragestellung: Gibt es Unterschiede zwischen deutschen Frauen und türkischstämmigen Migrantinnen beim Wissen über Erkrankungsrisiken, die im Zusammenhang mit den Wechseljahren auftreten können, oder bei der Bewertung des Klimakteriums als Umbruchphase? Welche sozialen, ethnischen oder transkulturellen Faktoren haben möglicherweise Einfluß?

Methodik: In diesem Jahr werden in Berlin bei 200 deutschen Frauen und 200 türkischstämmigen Migrantinnen der 1. Generation zwischen 45 und 60 Jahren mit einem Fragebogenpaket neben soziodemographischen Daten Angaben zum Menopausenstatus, das Basiswissen über weibliche Körperfunktionen sowie Kenntnisse und Meinungen über Wech-

selbjahre und Menopause erfragt. Mit einem Teil der Frauen werden kurze vertiefenden Interviews geführt. Es erfolgt ein Gruppenvergleich nach Ethnizität (Signifikanzniveau $p < 0,01$).

Ergebnisse: Erste Ergebnisse zeigen, daß nach Meinung von ca. 15 % der befragten Deutschen, aber fast 70 % der befragten türkischen Frauen keine Erkrankungsrisiken mit der Menopause verbunden sind. Generell weisen die Antworten auf Fragen nach weiblichen Körperfunktionen und -aufbau, Präventionsmaßnahmen und Kontrazeption in unserer Studie auf deutlich geringere Kenntnisse der türkischen gegenüber den deutschen Frauen hin, und zwar auch bei gleicher Schulbildung. Von den meisten Frauen beider Gruppen wurden die gleichen Beschwerdesymptome als mögliche Begleiterscheinung der Wechseljahre genannt, wenngleich deutlich mehr türkische Frauen der Altersgruppe über 50 Jahre keine Symptome angaben. Hinsichtlich einer Bewertung der Wechseljahre sahen mehr deutsche Frauen das Älterwerden auch als eine Chance der Neuorientierung (ca. 50 % vs. 12 %). Für die türkischen Frauen spielte hingegen vor allem die nachlassende Leistungsfähigkeit in den Wechseljahren eine große Rolle (ca. 25 % vs. 12 % der deutschen Frauen), was wahrscheinlich mit ihrer stärkeren familiären Belastung und den häufig ungünstigeren Arbeitsbedingungen zusammenhängt.

Schlußfolgerungen: Im Rahmen der aktuellen Diskussion über die Hormonsubstitution spielen Selbstbestimmung und Entscheidungsfähigkeit der Frauen eine große Rolle. Damit sich eine Frau aber überhaupt für oder gegen eine solche Substitution entscheiden kann, muß sie über das Für und Wider, über die medikamentösen und nichtmedikamentösen Möglichkeiten informiert sein. Der Informationsstand ist bei den betroffenen türkischen Frauen relativ schlecht.

HORMONERSATZTHERAPIE (HRT) UND TIERETHIK

Fabian Friedrich¹, Florian Friedrich²,
E. Rammer³

¹Vier Pfoten-Stiftung für Tierschutz,

²Waldviertelklinikum Horn (Österreich);

³Gesundheitszentrum Baden (Schweiz)

Schon I. Kant erklärte die Auswirkungen der Tierquälerei für den Menschen als

sittliche Verrohung und erhob deswegen den Tierschutz zu einer Tugendpflicht des Menschen. Der Philosoph P. Singer geht einen Schritt weiter und möchte die Interessen des Menschen und des Tieres gleichermaßen miteinbezogen wissen. Humanmedizinisch therapeutische Entscheidungen sind stets ethisch motiviert und somit sind tierethische Überlegungen legitim. Wie von uns vor Ort recherchiert, ist die Gewinnung nicht genuiner Östrogene aus dem Harn trächtiger Stuten mit einer immensen Tierleidimension verbunden. Die Haltung und der Umgang mit den in den Produktionsprozeß involvierten Pferden wird den modernen Anforderungen an den Tierschutz nicht gerecht. Aus medizinischen und ethischen Gründen wurden nach ärztlichen Gesprächen in den Jahren 1999 und 2000 60 Frauen von Pferdeöstrogenen (Premarin®) auf genuine Östrogene als HRT während der Perimenopause umgestellt. Die Akzeptanz dieser Maßnahme zeigt sich darin, daß nur 1 Frau ihr altes Präparat nach erfolgter Umstellung wieder haben wollte. In der Literatur [1] ist belegt, daß der Einsatz genuiner Östrogene in seiner Wirkung dem Premarin® zumindest gleichwertig ist. Somit erscheint es uns gerechtfertigt, die genuinen Östrogenpräparate den nicht-genuinen, die unter Tierleid hergestellt werden, bei der Medikation vorzuziehen.

1. Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. Am J Obstet Gynecol 2001; 255–63.

IST DER BODY-MASS-INDEX (BMI) MIT DER MENOPAUSE VERKNÜPFT?

R. Gass, P. Suter
Institut für Sozial- und Präventivmedizin,
Universität Zürich

Einleitung: Welche Faktoren sind für das Übergewicht verantwortlich?

Methode: In einer repräsentativen Stichprobe haben 4200 Schweizerinnen im Alter von 45 bis 54 Jahren mit Wohnsitz in der Stadt Zürich erhebliche Fragen über ihre Gesundheit und ihren gewohnten Lebensstil beantwortet. Die multivariate Analyse, die den BMI als abhängige Variable in der multiplen oder logistischen Regression einsetzt, kann die entscheidenden echten Faktoren aufdecken, die den BMI beeinflussen.

Resultate: Bei einem BMI-Mittelwert von 23,2 kg/m² dieser Kohorte nimmt der Anteil übergewichtiger Frauen (≥ 25 kg/m²) mit zunehmendem Alter linear zu (von 21 % der 45- bis 46-jährigen auf 35 % der 53- bis 54-jährigen Frauen; $p < 0.0001$). Aber altersspezifisch nach Status der Menopause untersucht (prä-, peri- und postmenopausal), unterscheiden sich die Prävalenzen übergewichtiger Frauen nicht signifikant. Die idealgewichtigen Frauen (BMI 19 bis 21 kg/m²) besitzen häufiger eine gute berufliche Ausbildung, sie sind körperlich aktiver (im Alltag oder pflegen wöchentlich eine Sportart), sie ziehen die fleischarme Kost vor und trinken seltener Kaffee. Im Gegensatz zur Hormonersatztherapie sind die Hysterektomie, die bilaterale Ovarrektomie und die medikamentöse Antikonzepktion mit dem BMI nicht assoziiert. Das Rauchen wirkt übergewichtshemmend, aber unter den idealgewichtigen Frauen sind die Nie-Raucherinnen stärker vertreten. Ein erhöhtes Risiko, übergewichtig zu sein, tragen Frauen mit drei oder mehr Lebendgeburten und jene, die den Alkohol meiden.

Schlußfolgerungen: Maßgebend für die beobachtete Gewichtszunahme im Klimakterium ist nicht der Status der Prä-, Peri- und Postmenopause, sondern das kalendarische Alter. Diäten allein versagen häufig, weil bei zu Übergewicht Neigenden nur ein ganzheitliches Vorgehen in salutogenetischer Richtung zum Erfolg führen kann.

EFFECTS OF LOW DOSE HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON MARKERS OF INFLAMMATION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

D. B. Georgiev, A. Goudev*
Sheinovo Maternity Hospital, Sofia,
*Preventive Cardiology Clinic, Department of Internal Medicine 2, Medical University Sofia, Bulgaria

Concentrations of soluble cellular adhesion molecules (sCAM), C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) are predictive for future cardiovascular events in postmenopausal women. Serum levels of intracellular adhesion molecules (ICAM-1), vascular cell adhesion molecules (VCAM), P-selectin, CRP and SAA were measured at baseline and after 12 weeks of treatment with continuous combined HRT containing 1 mg micronized 17-beta-

estradiol and 0,5 mg norethisterone acetate. The concentrations of total cholesterol, triglycerides and HDL-c were measured as well. The studied low dose combination significantly reduced the concentration of sICAM, VCAM and P-selectin. A non-significant increase in the concentration of CRP and SAA was registered as well. A statistically significant decrease in the triglycerides and TC/HDL-cholesterol ratio has been found. The outcomes of the presented trial suggest that the effects of the studied low-dose continuous combined HRT on sICAM, serum cholesterol fractions and CRP did not differ significantly from results from other trials. To our best knowledge this is the first study evaluating the course of changes in the concentrations of SAA during HRT.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY WITH
ESTRADIOL VALERATE AND DIENOGEST ON MAMMO-
GRAPHIC DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

D. B. Georgiev, N. A. Manassiev
Sheinovo Maternity Hospital, Sofia,
Bulgaria, and *Medical Services Centre,
Corbet Hospital, Stourbridge, West
Midlands, England*

Aim of this study was to evaluate the changes in the mammographic breast density during long term continuous combined HRT with two different preparations. 15 patients received the study-medication Klimodien® (containing 2 mg estradiol and 2 mg dienogest E2/dienogest). 4 patients received the control medication Kliogest® (2 mg estradiol and 1 mg norethisterone acetate-E2/NETA). All were followed with yearly mammographies for 4 years. In three women (20 %) of the group receiving the E2/dienogest combination a moderate increase in the mammographic breast density was observed during the first year of therapy. This was maintained until the end of the trial without further increase. Long-term therapy with continuous combined HRT containing 2 mg estradiol and 2 mg dienogest increases the breast density in 20 % of the patients.

ERGEBEN SICH PROBLEME BEI DER POSTOPERATI-
TIVEN ANWENDUNG TRANSDERMALER PFLASTER?

*G. Göretzlehner, W. Ackermann,
K. Angelow, G. Bergmann, O. Kliem
Torgau, Leipzig*

Fragestellung: Bekannt ist, daß unter Streß-Situationen auch die Haut anders reagiert als unter normalen Bedingungen. Nachdem wir beobachtet hatten, daß bei einer Frau mit einem klassischen Sheehan-Syndrom nach Applikation eines transdermalen Estradiolpflasters das Wohlbefinden nicht erreicht werden und bei richtigem Sitz des Pflasters nur niedrige Estradiolspiegel gemessen werden konnten, die offensichtlich Folge einer Resorptionsstörung waren, interessierte uns, ob postoperativ nach Applikation unterschiedlicher transdermalen Pflaster ausreichende Estradiolspiegel erreicht werden können.

Methode: 13 Frauen zwischen 42 und 75 Jahren, die sich 1–29 Jahre in der Postmenopause befanden und bei denen eine vaginale Hysterektomie mit Adnektomie und Kolporrhaphia anterior et posterior vorgenommen worden war, erhielten vom 5. postoperativen Tag an transdermale Pflaster, die tgl. 50 µg Estradiol abgaben und auf den rechten oder linken Oberschenkel geklebt wurden. Nach 3½ oder 7 Tagen wurden je nach Wirkzeit die Pflaster durch neue ersetzt. Der Sitz der Pflaster wurde regelmäßig kontrolliert. Vor der Applikation sowie am 1., 3., 5., 7., 9., 11. und 13. Tag nach Behandlungsbeginn erfolgten Blutentnahmen zur Bestimmung von Estradiol.

Ergebnisse: Die Estradiolkonzentrationen schwankten sehr stark. Nur am 3. Tag nach transdermalen Applikation kam es zu einem Anstieg von Estradiol. Danach fielen die Werte wieder ab, um sich am 13. Tag 20 pg zu nähern. Die möglichen Ursachen für diese niedrigen Estradiolspiegel sind mannigfaltig. Die „technischen“ Schwierigkeiten wie das Abgehen und erneute Ankleben des Pflasters konnten durch die wiederholten täglichen Kontrollen und die Befragung der Anwenderinnen ausgeschlossen werden. Die temporär gestörte transdermale Resorption postoperativ, bedingt durch Temperaturerhöhungen, starkes Schwitzen oder Allergien (Urticaria durch Wäsche, Obst etc.), kommt als Ursache für die niedrigen Werte in Frage.

Schlußfolgerungen: Postoperativ ist der „Zustand“ der Haut für die transdermale Applikation von Estradiol wahrscheinlich streßbedingt nicht optimal. Nach oraler Estradiolapplikation sind effektive Blutspiegelwerte auch nach Operationen zu erzielen. Es sollte daher vor der Anwendung von transdermalen Systemen *post operationem* eine kurze orale Behandlungsphase von 2–3 Tagen vorgeschaltet werden, um an der Haut für die transdermalen Systeme bessere Voraussetzungen zu erreichen, damit diese effektiven Systeme nicht fälschlicherweise in Mißkredit geraten.

DIE EXPRESSION VON ÖSTROGENREZEPTOR
α UND β, PROGESTERONREZEPTOR UND
CO-FAKTOREN BEIM MAMMAKARZINOM

*G. Hudelist, C. F. Singer, E. Marton,
K. Czerwenka*, E. Kubista
Abt. für Spezielle Gynäkologie/Gynäko-
pathologie*, Universitäts-Frauenklinik
Wien*

Hintergrund: Das Mammakarzinom ist in seinem Wachstum einer hormonellen Kontrolle unterworfen. Östrogene und Gestagene aktivieren über ihre Rezeptoren die Transkription, wobei verschiedene co-repressive und co-aktivierende Faktoren diesen Mechanismus regulieren und somit die Hormonwirkung beeinflussen. Um Aufschluß über die Expressionsverhältnisse zu erhalten, wurde in dieser Studie die Expression ausgewählter Co-Aktivatorproteine (SRC1, TIF2, p300/CBP, AIB1), eines der beiden Co-Repressoren (NCoR), sowie der Rezeptorstatus untersucht.

Material und Methoden: Gefriermaterial von jeweils 25 normalen Mammagewebe und invasiven Karzinomen (derselben Patientinnen) wurde immunhistologisch untersucht und mit Hilfe eines semiquantitativen Punktesystems ausgewertet. Als Positivkontrolle wurden MCF-7 und T47D Tumorzelllinien verwendet. Statistische Methoden: Pearson Korrelation ($p < 0,05$).

Ergebnisse: Im Tumorgewebe korrelierte der Östrogenrezeptor α (ERα) signifikant mit dem Progesteronrezeptor (PgR; $r = 0,61$, $p = 0,001$), jedoch nur schwach mit NCoR ($r = 0,4$, $p = 0,043$) und keinem der Co-Aktivatoren. ERβ, der in 72 % ($n =$

18) der Karzinome nachgewiesen wurde, wies jedoch eine signifikante Korrelation mit SRC1 ($r = 0,68$, $p < 0,001$), TIF2 ($r = 0,64$, $p < 0,001$) und NCoR ($r = 0,48$, $p = 0,014$) auf. Wichtig ist, daß 20 % der ER β -positiven Tumoren der ER α -negativen Gruppe zuzuordnen sind. Weiters scheint die Expression von AIB1 an jene von p300/CBP gebunden zu sein ($r = 0,54$, $p = 0,006$), erklärbar durch ihren gemeinsamen Wirkungsmechanismus. Im Vergleich zum Normalgewebe wurden p300/CBP (28 % vs. 8 %) und AIB1 (28 % vs. 0 %) verstärkt exprimiert. Veränderungen der Expressionsverhältnisse für SRC1, TIF2 und NCoR wurden nicht beobachtet. TIF2 wurde signifikant in Lymphknoten-positiven Tumoren exprimiert ($r = 0,49$, $p = 0,025$).

Schlußfolgerung: Der Nachweis dieser Co-Aktivatoren/Repressorproteine, vor allem im Zusammenhang mit ER β , sowie die teilweise veränderten Expressionsverhältnisse der Co-Aktivatoren AIB1 und p300/CBP (bei annähernd unveränderten Verhältnissen für NCoR) unterstreichen eindeutig die hormonelle Abhängigkeit des Mammakarzinoms, sowie die Beeinflussung hormonell induzierter Wachstumsprozesse durch Co-Regulatoren. Der genaue Wirkungsmechanismus dieser Proteine ist noch immer unklar und Gegenstand intensiver Forschung.

BEHANDLUNG DER KLIMAKTERISCHEN SYMPTOME MIT MELBROSIA

G. Kolarov, B. Nalbanski, Z. Karnenov, M. Orbetzova, S. Georgiev, A. Nikolov, B. Marinov
Klinik für Endokrinologie, Medizinische Universität Sofia, Bulgarien

Bei Frauen im Klimakterium mit Kontraindikationen, Angst oder Widerwillen zur Hormonersatztherapie, sowie in Fällen, in denen das Risiko den Nutzen überschreitet, ist die Anwendung von Phytoöstrogenen passend, die der neurovegetativen Symptomatik besonders gut entgegenwirken. Ziel dieser randomisierten prospektiven Untersuchung ist, die Möglichkeiten zur Bekämpfung des klimakterischen Syndroms durch Melbrosia zu definieren, sowie ihren Effekt auf die einzelnen Symptome in Hinsicht auf die Individualisierung der therapeutischen Entscheidung zu präzisieren.

Patienten und Methoden: 3 Monate lang wurden 2 Gruppen von Frauen mit klimakterischen Beschwerden beobachtet und in eine Kontrollgruppe ($n = 32$) und eine Behandlungsgruppe ($n = 34$) eingeteilt. Die Klimakteriumssymptomatik wurde am Anfang und am Schluß der Studie mit Hilfe des Menopause-Index von Kupfermann (MIK) objektiviert. Es wurden die Werte von FSH, LH, Estradiol und die Parameter des Lipidstoffwechsels kontrolliert.

Ergebnisse: Im Unterschied zur Kontrollgruppe (anfangs $27,4 \pm 3,4$; schließlich $26,3 \pm 4,1$) wurde eine signifikante Senkung ($28,4 \pm 2,8$ bzw. $19,5 \pm 4,6$, $p < 0,001$) des MIK in der Behandlungsgruppe festgestellt. In beiden Gruppen wurden keine signifikanten Veränderungen der Gonadotropen Hormone, Estradiol und den Kennziffern des Lipidstoffwechsels beobachtet.

Schlußfolgerungen: Das Präparat Melbrosia übt auf die neurovegetativen, klimakterischen Symptome einen guten therapeutischen Effekt aus, der sich am deutlichsten hinsichtlich Nervosität, Spannung, Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Hitzewallungen äußert.

Die Bedeutung der Endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) für das venöse Gefäß-System beim alternden Menschen

H. Lass, F. Wieser, D. Bonderman*, Ch. Adlbrecht*, F. Stonek, Ch. Schneeberger, J. Huber, I. Lang*
Abteilung für Gynäkolog. Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und *Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH Wien

Einleitung: Die Hauptaufgaben des venösen Gefäßsystems sind die Speicherung von Blut- und Flüssigkeitsvolumina, Erfüllung von Transportfunktionen, Widerstands- und Thermoregulation. Eine Insuffizienz des Venensystems im Bereich der Beinvenen, Varikosis, ist häufig und ein prädisponierender Faktor für die Entstehung von Thrombosen und Embolien. Als Ursache für die Entstehung variköser Venen werden die unterschiedlichsten Theorien, den Ideen der Mechanik folgend, aufgestellt. Unser Ziel war und ist es, mögliche Ursachen für die Entstehung

variköser Venen auf molekular-biologischer und genetischer Ebene zu finden.

Methodik: Wir untersuchten variköse Venen von 24 Patienten (Alter in Jahren: $56,1 \pm 4$) und gesunde Venen von 12 Patienten (Alter in Jahren: $56,4 \pm 3,5$) auf die Expression von eNOS mittels immunhistologischer Methoden. Zusätzlich wurde die eNOS-Enzymaktivität von Endothelzellen dieser Gefäße mit Hilfe eines Aktivitätsassays bestimmt. Mittels Polymerase-Kettenreaktion wurde der eNOS-Polymorphismus (Intron 4) von Blutproben von 111 Patienten (51 Patienten mit varikösen Venen, 60 mit gesunden Venen) untersucht, wobei zwischen Patienten ohne Mutation von eNOS im Intron 4, dem Wildtyp (wt/wt), Patienten mit heterozygoter Mutation (wt/mu) und Patienten mit homozygoter Mutation (mu/mu) unterschieden wurde.

Ergebnisse: In varikösen Venen zeigte das luminal Endothel eine deutliche Verminderung von eNOS, sowohl bei der immunhistologischen Untersuchung ($1,1 \pm 1,0$ versus $7,0 \pm 2$ bei gesunden Venen, Einheit semiquantitativ: 0 = keine Expression bis 10 = maximale Expression), als auch bei der Aktivitätsbestimmung ($138,3 \pm 109,8$ versus $968,3 \pm 900$ bei gesunden Venen, Einheit: pmol Citrullin/g Protein/min). Der Polymorphismus im Intron 4 des eNOS-Gens war sowohl bei Patienten mit varikösen Venen, als auch bei Patienten mit gesunden Venen in ähnlicher Allelfrequenz nachweisbar. Das Wildtyp-Allel zeigte sich in 71,8 % der Patienten mit varikösen Venen versus 71 % der Patienten mit gesunden Venen, die heterozygote Mutante in 23,9 % versus 24,6 % und die homozygote Mutante in 4,3 % versus 4,4 % der Patienten mit Varikosis versus Patienten ohne Varikosis.

Schlußfolgerung: Diese Daten zeigen den Verlust von eNOS in varikös veränderten Venen beim alternden Menschen. Durch den Verlust von eNOS kommt es zu einer Einschränkung der vasomotorischen Aktivität und erhöhter Thromboseneigung. Ein eNOS-Polymorphismus im Intron 4 als Ursache für den Verlust der eNOS-Expression in varikösen Venen scheint aufgrund unserer Daten unwahrscheinlich, wengleich bereits laufende Untersuchungen schon bald den Verlust der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase in varikösen Venen klären könnten.

CIMICIFUGA RACEMOSA UND HYPERICUM
PERFORATUM IN DER GYNÄKOLOGIE

E. Liske

Schaper & Brümmer GmbH & Co KG,
Salzgitter

Extrakte aus dem Wurzelstock der Traubensilberkerze, Cimicifuga racemosa (CR), in Kombination mit Johanniskraut-Extrakt (CR + HP) werden mit sehr gutem Erfolg bei der Therapie des klimakterischen Syndroms eingesetzt. In zahlreichen klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen an über 2000 Patientinnen wurde für den CR-Extrakt Remifemin® ein therapeutisch relevanter Einfluß auf die vasomotorischen und neurovegetativen klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche demonstriert. Die Therapiedauer betrug bis zu 18 Monate. Klimakterische Beschwerden können auch durch eine betont psychische Symptomatik gekennzeichnet sein, was die aus Compliance-Gründen fixe Kombination aus CR und HP begründet. Eine kürzlich abgeschlossene randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte klinische Studie an 179 Patientinnen mit vordergründig psychischer Symptomatik zeigte nach 6-wöchiger Therapie mit der fixen Arzneimittelkombination aus CR + HP-Extrakten (Remifemin® plus) im Vergleich zu Placebo eine signifikante und klinisch-relevante Reduktion im Kupperman-Index ($p < 0,001$). Auch die Symptome Angst, Antriebsstörung, depressive Verstimmung, Nervosität und Reizbarkeit wurden signifikant unter der Kombination gebessert ($p < 0,001$). Somit ist je nach individueller Ausprägung der klimakterischen Symptomatik eine auf die Patientin zugeschnittene Phytotherapie mit medizinisch-wissenschaftlich belegten Arzneimitteln möglich.

BLUTUNGSKONTROLLE, COMPLIANCE UND
VERTRÄGLICHKEIT VON DREI KONTINUIERLICHEN
HORMONERSATZ-THERAPIEREGIMEN

L. A. Mattsson¹, S. O. Skouby²,
J. Heikkinen³, R. Vaheri⁴, J. Mäenpää⁴,
U. Timonen⁴

¹Gotenburg, Schweden, ²Kopenhagen,
Dänemark, ³Oulu, Finnland, ⁴Espoo,
Finnland

Zielsetzung: Vergleich der Effekte verschiedener kontinuierlicher Hormonerersatz-Therapieregime.

Methoden: In einer offen randomisierten Studie wurden 393 postmenopausale Frauen (mittleres Alter 57,4 J.) in den ersten sechs Monaten wie folgt behandelt: 1 mg E2V + 2,5 mg MPA (n = 131), 1 mg E2V + 5 mg MPA (n = 130) (Indivina®, Orion Pharma), und 2 mg E2 + 1 mg NETA (n = 132) (Kliogest®, Novo Nordisk).

Ergebnisse: siehe **Tabelle 6**. Alle drei Therapieregime führten bereits im ersten Zyklus zu einer deutlichen Symptomreduktion. Zusammenfassung: Mit 1 mg E2V kombiniert mit 2,5 oder 5 mg MPA wurde eine bessere Blutungskontrolle, Verträglichkeit und Compliance im Vergleich zu dem 2 mg E2/1 mg NETA-Regime erzielt.

Schlußfolgerung: Die Ergebnisse unterstreichen die Vorteile einer niedrig dosierten Hormonerersatztherapie, insbesondere im Hinblick auf die Compliance der Patientinnen.

DIE PILLE FÜR DIE FRAU ÜBER 40

K. Umbreit
Köln

Die perimenopausale Verhütung mit ausschließlich natürlichen Östrogenen in einer Pille seit 1992.

AKUPUNKTUR UND POSTMENOPAUSE

H. Zeisler, M. O. Sator, T. Brunner,
P. Husslein, J. C. Huber
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Wien

Fragestellung: Die Empirie zeigt, daß die Hormonsubstitution in der Postmenopause eine deutliche Steigerung des Wohlbefindens und der Lebensqualität induzieren kann. Ziel dieser Pilotstudie war die Evaluation, inwieweit die Akupunkturbehandlung die Beschwerden in der Postmenopause lindern bzw. zum Verschwinden bringen kann.

Material und Methode: Eingeschlossen wurden 10 Frauen (FI-FX) in der Menopause ohne zusätzliche internistische oder neurologische Erkrankungen. Bis Minimum 4 Wochen vor Einschluß durfte die Patientin keine Hormonsubstitution einnehmen. Das Beschwerdebild wurde anhand eines standardisierten Fragebogens evaluiert (Klimax-Score, Metka et al. 1993): 10–19 Punkte mildes Syndrom (n = 4), 20–34 Punkte mittleres Syndrom (n = 6). Die Körperakupunktur (API-APX) wurde 10-mal (1 x wöchentlich) durchgeführt. Folgende Punkte wurden verwendet: Lu7, H7, Di11, KG4, N3, N6, Le3.

Resultate: Der Medianwert des Klimax-Scores vor Akupunktur war 21 Punkte, nach 10 Behandlungen 8 Punkte. Der Unterschied war statistisch hochsignifikant ($p = 0,0001$). In 9/10 Fällen wurde eine deutliche Beschwerdeverbesserung bzw. Beschwerdefreiheit erreicht, wobei in 7/10 Fällen der Effekt hochsignifikant war. FI-API : APX 10/8, $p = 0,36$; FII-API : APX 10/1, $p = 0,004$; FIII-API : APX 34/18, $p = 0,01$; FIV-API : APX 23/9; $p = 0,0001$; FV-API : APX 26/16, $p = 0,09$; FVI-API : APX 26/13, $p = 0,04$; FVII-API : APX 24/8, $p = 0,0009$; FVIII-API : APX 17/0, $p = 0,0001$; FIX-API : APX 23/8, $p = 0,001$; FX-API : APX 12/5, $p = 0,12$.

Schlußfolgerung: Die Akupunktur ist in der Lage, die Beschwerden in der Postmenopause effektiv zu behandeln und stellt daher eine mögliche Behandlungsalternative dar.

Tabelle 6: Mattsson L. A. et al.

Parameter in %	1 mg E2V + 2,5mg / 5 mg MPA	2 mg E2 + 1 mg NETA	Signifikanz
Abbruchrate wegen:			
– Blutungen	2,7 %	9,1 %	P = 0,010
– Brustschmerzen	0 %	7,6 %	P < 0,001
Pat. m. Blutungsfreiheit	90–93 %	73 %	P = 0,002
Compliance bis 6 Monate	89 %	74 %	p < 0,001

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

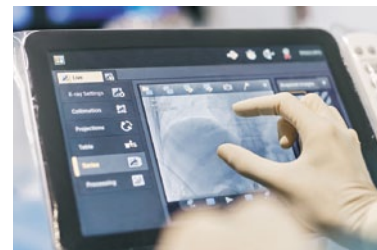
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)