

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

---

CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN  
CAMPUS BERLIN BUCH  
CAMPUS CHARITÉ – MITTE  
CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM

# **Workshop**

## ***Geschlechterforschung in der universitären Medizin Berlins***

**am 7. Juli 2003**

**Impressum:**

Herausgeberin: Zentrale Frauenbeauftragte der Freien Universität Berlin Mechthild Koreuber

Redaktion: Mechthild Koreuber, Annette Heppel, Sabine Rolf

Layout: Annette Heppel, Sabine Rolf

Freie Universität Berlin

Rudeloffweg 25/27

14195 Berlin

Tel.: 030/838 542 59

[frauenbeauftragte@fu-berlin.de](mailto:frauenbeauftragte@fu-berlin.de)

[www.fu-berlin.de/frauenbeauftragte](http://www.fu-berlin.de/frauenbeauftragte)

Juli 2003

**Inhalt:**

**Call for Paper**

**Einladung zum Workshop**

**Liste beteiligter Wissenschaftlerinnen und  
Wissenschaftler**

**Abstracts**

**Programm**



Prof. Dr. Joachim Dudenhausen  
Dekan der Medizinischen Fakultät



Prof. Dr. Martin Paul  
Dekan des Fachbereichs Humanmedizin

Medizinische Fakultät Charité  
Schumannstr. 20/ 21  
10117 Berlin

Fachbereich Humanmedizin/ UKBF  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin

Dienstag, 4. Juli 2003

Frauen- und Geschlechterforschung an den Berliner medizinischen Fakultäten

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Rahmen der Umstrukturierung der Berliner Universitätsmedizin ist die Gründung eines "Interdisziplinären Zentrums Geschlechterforschung in der Humanmedizin" im Sinne eines Querschnittsbereichs vorgeschlagen worden. Als ersten Schritt laden wir zu einem Workshop "Geschlechterforschung in der universitären Medizin" am Montag, den 07.07.03 ab 12:00 Uhr ein, mit dem Ziel einer Bestandsaufnahme und der Hoffnung auf Synergieeffekte für künftige Projekte.

Das Thema der geschlechtsspezifischen Gesundheits- und Krankheitsforschung wird an den beiden Fachbereichen/Fakultäten nach einer ersten Analyse von zahlreichen Arbeitsgruppen, Forscherinnen und Forschern bearbeitet, die diesen Bereich als relevanten Aspekt zukünftiger Forschungs- und Lehrstrukturen erachten. Darüber hinaus gibt es sowohl an der Charite als auch am UKBF bereits eine eingerichtete Professur, die sich schwerpunktmäßig diesem Thema widmet. Nun soll angestrebt werden, die vielen Einzelaktivitäten in einer neuen Organisationsform zusammenzuführen.

Alle interessierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Fachbereichs Humanmedizin der Freien Universität und der medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität sollen daher im Rahmen des geplanten Statusseminars die Gelegenheit haben, in Form kurzer Vorträge (ca. 10 Min. und nachfolgender Diskussion) gegenwärtige oder zukünftige Projekte zu präsentieren.

Wir bitten um Zusendung eines *abstracts* bis zum 16.06.03 an die Mailadressen der Sprecherinnen des Initiativkreises [vrz@DHZB.de](mailto:vrz@DHZB.de) und [martina.doeren@medizin.fu-berlin.de](mailto:martina.doeren@medizin.fu-berlin.de), um den äußeren Rahmen der Veranstaltung und ihre inhaltliche Struktur angemessen gestalten zu können. Ein Programm einschließlich genauer Zeit- und Ortsangaben wird Ihnen rechtzeitig zugesandt.

Wir freuen uns auf Ihre rege Beteiligung und eine konstruktive Diskussion.

Mit freundlichen Grüßen

Dekane

Prof. Dr. med. Martin Paul

Prof. Dr. med. Joachim Dudenhausen

Sprecherinnen des Initiativkreis zur Gründung eines "Interdisziplinären Zentrums Geschlechterforschung in der Humanmedizin"

Prof. Dr. med. Martina Dören

Prof. Dr. med. Vera Regitz-Zagrosek

Montag, 30. Juni 2003

**Workshop *Geschlechterforschung in der universitären Medizin Berlins*  
am 7. Juli. 2003**

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Rahmen der Umstrukturierung der Berliner Universitätsmedizin ist die Gründung eines "Zentrums Geschlechterforschung in der Medizin Berlin (GEM)" im Sinne eines Querschnittsthemas vorgeschlagen worden. In einem ersten Schritt dorthin haben wir mit unserem Schreiben vom 20. Mai 2003 Sie zu einem Statusseminar „Geschlechterforschung in der universitären Medizin Berlins“ eingeladen und Sie gebeten, Beiträge für mögliche Forschungsvorhaben einzureichen. Das Ergebnis hat unsere Erwartungen mehr als übertroffen. Nach dem Rücklauf auf unser Schreiben ist das Thema der geschlechtsspezifischen Gesundheits- und Krankheitsforschung zahlreichen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern präsent. Uns wurden insgesamt 37 Abstracts eingereicht. Eine Übersicht über die vorgeschlagenen Forschungsthemen finden Sie in der Anlage.

Wir bedanken uns für Ihre Bereitschaft, kurzfristig Ergebnisse Ihrer wissenschaftlichen Arbeit im Rahmen des Workshops „Geschlechterforschung in der universitären Medizin Berlins“ vorzustellen am

**Montag, dem 7. Juli 2003**

**von 10:30 bis 19:00 Uhr**

**Konferenzraum A, Campus Charité Mitte, Bettenhochhaus, Luisenstraße 65.I.**

In Anbetracht der großen Zahl der eingereichten Beiträge bitten wir Sie, bei Ihrer Präsentation den avisierten Zeitrahmen von max. 8 Minuten pro Vortrag (inklusive technisch bedingter Zeiten für Aufruf und Schließen von Dateien etc. sowie 2 Minuten Gelegenheit zu Rückfragen) strikt einzuhalten. Den Zeitpunkt Ihrer Präsentation entnehmen Sie bitte der Anlage. Beamer, Laptop und Overheadprojektor sind vorhanden; bitte reichen Sie Ihre Diskette/CD spätestens in der Pause vor Ihrer Präsentation ein.

Eine Evaluierung der vorgestellten Arbeitsergebnisse und Projekte durch die Dekane ist vorgesehen. Wir freuen uns auf Ihre Beteiligung und eine konstruktive Diskussion.

Mit freundlichen Grüßen, auch im Namen der Dekane

Prof. Dr. med. Martin Paul und Prof. Dr. med. Joachim Dudenhausen,

die Sprecherinnen des Initiativkreis zur Gründung eines „Zentrums Geschlechterforschung in der Medizin Berlin (GEM)“

Prof. Dr. med. Martina Dören Prof. Dr. med. Vera Regitz-Zagrosek

# Beteiligte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler<sup>1</sup>

1. Prof. Dr. Adelheid Kuhlmei  
Institut f. Medizinische Soziologie Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften  
*Demographischer Wandel und Geschlechterforschung in der Medizin*
2. Dr. Jutta Begenau  
Institut f. Medizinische Soziologie Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften  
*Gynäkologische Erkrankungen - ein in vieler Hinsicht für die Gesundheit von Frauen gerade zwischen 20 und 50 Jahren bedeutendes Thema der Frauengesundheitsforschung*
3. Prof. Dr. Frauke Zipp  
Campus Mitte, Institut für Neuroimmunologie  
*Die Immunantwort bei Multiple-Sklerose-Patientinnen in/nach der Schwangerschaft als Modell für den geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Prävalenz*
4. PD Dr. Margitta Worm  
Campus Mitte, Klinik für Dermatologie und Allergologie  
*Einfluss der spezifischen Immuntherapie auf die Lebensqualität und die Immunantwort in Abhängigkeit des Geschlechts*
5. PD Dr. Petra Arck  
Campus Mitte, Biomedizinisches Forschungszentrum  
*Stress, immunologische Entgleisungen und Schwangerschaftskomplikationen*
6. Dr. Chris E. Talsness, Dr. med. apl. Prof. M. Shakibaei, S. Kuriyama, C. de Souza,  
Dr. Konstanze Grote,  
Dr. med. vet.apl. Prof. I. Chahoud  
Campus Benjamin Franklin, Dept. of Toxicology  
*Ultrastructural changes in the ovaries and increased resorption rate in adult female offspring following a single maternal exposure to low dose 2,2, 4, 4,5-pentabromodiphenyl ether*
7. Dr. Konstanze Grote, Dr. Chris E. Talsness, Dr. med. J. Nowak, Dipl.- Math. C. Gericke,  
S. Kuriyama, apl. Prof. Dr. med. vet. I. Chahoud  
Campus Benjamin Franklin, Dept. of Toxicology  
*Effects of low Dose i n u t e r o exposure to bisphenol A on the ovary of female rat offspring*
8. Dr. rer. nat. Heike Kusserow, Dr. Ulrich Kintscher, Dr. Elena Kaschina,

---

<sup>1</sup> Wir bitten nicht ausgeschriebene Vornamen, falsch geschriebene Namen oder fehlende Titel zu entschuldigen.

Prof. Dr. Thomas Unger  
Campus Mitte, Pharmakologie und Toxikologie  
*Experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung von Östrogenen bei kardiovaskulären Erkrankungen*

9. Prof. Dr. Edeltraud Garbe  
Campus Mitte, Klinik Pharmakologie  
*Role of Gender in Pharmacotherapy*
  
10. Dr. Michael Boschmann, PD Dr. Jens Jordan, Stephanie Schmidt, Dipl. Ernährungsw.  
Frauke Adams, Prof. Dr. rer. nat. Susanne Klaus, Prof. Dr. Friedrich C. Luft  
Campus Buch, Franz-Volhard-Klinik und Deutsches Institut für Ernährungsforschung  
Potsdam  
*Gender-Specific Response to Interstitial Angiotensin II in Human White Adipose Tissue*
  
11. Jadranka Segaric, Prof. Dr. Dr. Joachim Klose  
Campus Virchow-Klinikum, Institut für Humangenetik  
*Analyse des Herzproteoms in Bezug auf Alter, Geschlecht und genetischer Variabilität*
  
12. Prof. Dr. Jürgen Scholze, Dr. Bozèna Rautenberg, PD Dr. Yvonne Dörffel,  
Prof. Dr. Thomas Unger, Dr. Ulrich Kintscher,  
Campus Mitte, Medizin. Poliklinik und Institut für Pharmakologie u. Toxikologie  
*Geschlechtsspezifische Wirkungsmechanismen von Diuretika and ACE-Hemmern/AT<sub>1</sub>-  
Antagonisten*
  
13. PD Dr. Yvonne Dörffel  
Campus Mitte, Medizin. Poliklinik  
*Genderspezifische Differenzierung des Aktivierungszustandes peripherer Monozyten von  
Patienten/innen mit arterieller Hypertonie*
  
14. Dr. Susanne Klaua, Prof. Dr. Jürgen Scholze  
Campus Mitte, Medizin. Poliklinik  
*Aufbau einer geschlechtsdifferenzierten Datenbank von Adipositaspatienten/innen mit  
phänomenologischer Charakterisierung*
  
15. Dr. Sven Diederich, Dr. rer. nat. Volker Bähr, Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer  
Campus Benjamin Franklin Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und  
Ernährungsmedizin  
*Pathogenese der androgenen und gynoiden Adipositas: Geschlechtsspezifische Regulation der 11β-  
Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1*
  
16. PD Dr. Verena Stangl, Dr. Nicoline Jochmann, C. Jung  
Campus Mitte, Kardiologie  
*Hereditäre Determinanten der Endothelfunktion als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse  
bei Frauen*

17. Dr. Hans B. Lehmkuhl, W. Albert, D. Kemper, M. Bettmann, Prof. Dr. Roland Hetzer  
DHZB, Campus Virchow-Klinikum  
*Geschlechtsspezifischer Verlauf vor und nach Herztransplantation*
  
18. Dr. Shokufeh Mahmoodzadeh, Dr. Anke Doller, S. Eder, J. Nordmeyer, N. Bethke,  
Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek  
Campus Mitte und DHZB, Frauengesundheitsforschung m. S. Herz-Kreislauf  
*Alters-, geschlechts- und krankheitsabhängige Regulation myokardialer Östrogenrezeptoren bei Menschen und in Tiermodellen*
  
19. Dr. Anke Doller, Dr. Shokufeh Mahmoodzadeh, Lars Roman Herda,  
Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek  
Campus Mitte und DHZB, Frauengesundheitsforschung m. S. Herz-Kreislauf  
*Effekte von Östrogen und Testosteron auf die Matrixsynthese*
  
20. Dr. Elke Lehmkuhl, Prof. Dr. Martina Dören, Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek  
Campus Mitte, Benjamin Franklin und DHZB  
*Geschlechtsspezifische Bedeutung von Herzinsuffizienz, Hormonstatus und psychosozialen Faktoren für die Prognose nach Bypass-Operation*
  
21. Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek  
Campus Mitte und DHZB, Frauengesundheitsforschung m. S. Herz-Kreislauf,  
*Präventionsprojekt zur Förderung der Frauengesundheit im Land Berlin – Nutzung des Berliner Programms zum Mammographiescreening*
  
22. Dr. Almut Tempka  
Campus Virchow Klinikum, Unfallchirurgie  
*Die patientinnenspezifischen Konsequenzen bei Einführung der DRG*
  
23. Dr. Erika Schulte, Prof. Dr. Gabriele Kaczmarczyk  
Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
*Geschlechtsspezifische Aspekte der Schmerztherapie*
  
24. Prof. Dr. Victoria Braun  
Campus Mitte, Allgemeinmedizin  
*Salutogene Ressourcen – genderspezifisch?*
  
25. Dipl. oec. troph. Roma Beitz, Prof. Dr. Martina Dören  
Campus Benjamin Franklin, Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit  
*Prävalenz und Determinanten der Anwendung von menopausaler Hormontherapie*



26. Dr. Monika Marcinkowski, apl. Prof. Dr. med. G. Stoltenburg-Didinger, B. Gerstner, Prof. Dr. Michael Obladen  
Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Neonatologie; Campus Benjamin Franklin, Abt. für Neuropathologie  
*Geschlechtsspezifische Unterschiede im Gehirn und Einfluss auf die Entwicklung und Prognose kleiner Frühgeborener*
27. Dr. Elisabeth Walch, J. Huemer, T. Scholz, Dr. Andrea Loui, Dr. C. Tiemann, Boris Metze,  
Prof. Dr. Michael Obladen, PD Dr. Ingrid Grimmer  
Campus Virchow-Klinikum, Neonatologie/Entwicklungsdiagnostik, Med. Fakultät der Univ. Wien  
*Geschlechtsspezifische Unterschiede der Entwicklung sehr untergewichtiger Frühgeborener (500-1499 g) im Alter von 20 Monaten*
28. Dr. Andrea Loui, Dr. Peter Köhne, K. Dick, H.-J. Schmelzele, Prof. Dr. Michael Obladen  
Campus Virchow Klinikum  
*Geschlechtsspezifische Unterschiede von Wachstumsfaktoren und Hormonen in der Muttermilch und deren Auswirkungen auf das Wachstum bei sehr kleinen Frühgeborenen*
29. Dr. Mario Rüdiger, Dipl. SP/SA Susanne Kruschwitz, Prof. Dr. Roland Wauer  
Campus Mitte, Klinik für Neonatologie  
*Das „Elternwerden“ vor dem erwarteten Termin – unterschiedliche Probleme, Erwartungen, Herausforderungen an Vater und Mutter*
30. PD Dr. Martina Rauchfuß  
Campus Charité Mitte Sozialmedizin und Gynäkologie  
*Gewalt und Gesundheit. Eine Untersuchung zu körperlichen und sexuellen Gewalterfahrungen und deren gesundheitliche Auswirkungen auf erwachsene Frauen*
31. Prof. Dr. Isabella Heuser, Prof. Dr. Heidi Danker-Hopfe  
Campus Benjamin Franklin, Universitätsklinik für Psychiatrie  
*Berliner Frauen-Gesundheitsstudie – Menopause: Beziehungen zwischen Schlafstörungen, psychischen Beeinträchtigungen und kognitiven Funktionen*
32. Dr. phil. Beate Schultz-Zehden  
Institut für Medizinische Psychologie, Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften – Universitätsmedizin Berlin  
*Frauengesundheit – Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Frauen in Abhängigkeit von psychosozialen Faktoren*

33. Dipl.-Psych. Isolde Daig  
Institut für Medizinische Psychologie, Zentrum für Human- und  
Gesundheitswissenschaften  
*Männergesundheit*
  
34. Dr. Kim Bloomfield, Dipl.-Polit. Stepanie Kramer, Ulrike Grittner  
Campus Benjamin Franklin, Institut f. medizinische Informatik  
*EU-konzierte Aktion: Geschlecht, Kultur und Alkohol – eine multinationale Studie*
  
35. Petra Wiedmer, Michael Boschmann, S. Klaus  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung und Campus Berlin Buch, Medizinische  
Klinik  
*Geschlechtsspezifische Regulation der Körpermasse in Mäusen*
  
36. Prof. Dr. Martina Dören, Dipl. oec. troph. Roma Beitz, C. Heitmann, E. Greiser  
Campus Benjamin Franklin, Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit  
*Entwicklung und Validierung eines Interventionsprogramms zur Gesundheitsförderung unter  
besonderer Berücksichtigung der Ernährung*
  
37. Prof. Dr. Johanna Bleker  
Campus Benjamin Franklin, Institut für Geschichte der Medizin und Zentrum für  
Human- und Gesundheitswissenschaften  
*Geschlecht und Medizin*

# Abstracts

## 1. Demographischer Wandel und Geschlechterforschung in der Medizin

**Adelheid Kuhlmei**

Der Diskussionsbeitrag befasst sich mit den Zusammenhängen zwischen dem Altern der Bevölkerung, den Lebensverläufen und der Gesundheit von Frauen und Männern. Dass es Unterschiede in der Lebensgestaltung von Frauen und Männern gibt, ist eine plausible Annahme. Welche Verknüpfungen zwischen weiblichen oder männlichen Biographien und Gesundheit bestehen, ist eine interessante Frage. Zum einen gibt es immer wieder Krankengeschichten, die beweisen, wie eng menschliche Gesundheit an (lebens-) geschichtliche und soziale Bedingungen geknüpft ist. Zum anderen verweist die medizinische Statistik auf das Paradoxon, demzufolge Frauen im Vergleich zu Männern eine wesentlich längere Lebenserwartung haben, diese sich aber nicht mit einer besseren Gesundheit, weniger Krankheiten oder einer geringeren Kontakthäufigkeit der Frauen ins Gesundheitssystem verbindet. Nicht zuletzt zeigt sich, dass es Lebensereignisse in den Biographien von Frauen und Männern gibt, die ihre Gesundheit je geschlechtsspezifisch belasten.

Kontakt:

Institut für Medizinische Soziologie Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften,  
Kuhlmei@Zedat.FU-Berlin.de

## 2. Gynäkologische Erkrankungen - ein in vieler Hinsicht für die Gesundheit von Frauen gerade zwischen 20 und 50 Jahren bedeutendes Thema der Frauengesundheitsforschung

**Jutta Begenau**

Die Ergebnisse der Frauengesundheitsforschung zeigen, dass sich Frauen in ihrem Krankheitsverhalten, den Krankheitsursachen, teilweise in den Krankheitsschwerpunkten oder auch in der Symptomatik von Männern so unterscheiden, dass von zwei unterschiedlichen Geschlechtergesundheitskulturen gesprochen werden kann.

Ein Beispiel aus lebensphasenspezifischer Sicht: Die Krankenhausstatistik von 1996 hat gezeigt, dass Frauen im fertilen Alter am häufigsten wegen Schwangerschaftskomplikationen oder einer gynäkologischen Störungen stationär behandelt wurden (Begenau (2001), Untersuchung zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland, Kapitel 6.5.). Bei den Männern derselben Alterskohorte dagegen waren dies am häufigsten die Unfälle. Zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr wechselten bei beiden Geschlechtern die Diagnosegruppen: Frauen wurden nun am häufigsten wegen eines Karzinoms stationär behandelt, die Männern dagegen wegen Herz-Kreislaufkrankungen.

Da gynäkologische Störungen oder auch Karzinome andere Entstehungszusammenhänge haben als Unfälle oder die Herz-Kreislaufkrankungen, sie auch andere therapeutische und rehabilitative Maßnahmen in Gang setzen oder auch andere Folgen für die Alltagsbewältigung haben, wird bereits auf dieser sehr einfachen Betrachtungsebene sichtbar, was der Begriff der Geschlechtergesundheitskultur meint.

Gutartige gynäkologische Krankheiten sind – das ließ sich erkennen – in vieler Hinsicht bedeutend gerade für die Gesundheit von Frauen zwischen 20 und 50 Jahren. Dennoch sind sie bisher meist nur Gegenstand klinischer Studien. Mit der Intititierung einer Untersuchung „Zur psychosozialen Situation von Frauen mit Zellveränderungen am Gebärmuttermund“ sollte einem von praktizierenden GynäkologInnen immer wieder berichteten Zusammenhang zwischen Partnerschaftskrisen und Zellveränderungen wissenschaftlich nachgegangen werden. Von 1998 bis 1999 wurden in einer Fall-Kontroll-Studie insgesamt 204 Frauen (97 Probandinnen mit und 107 ohne Befund) mittels eines Fragebogens retrospektiv untersucht. Zur Erfassung der psychosozialen Stressoren wurde eine Life – Events- Liste entwickelt. Vier ambulant und stationär operierende Einrichtungen und zwei gynäkologische Praxen wurden in die Studie einbezogen.

Die Ergebnisse liegen in Form einer Dissertation jetzt vor. Frauen mit suspektem Zervixbefund – so die Ergebnisse – geben signifikant häufiger als Frauen ohne Befund an, an einer disharmonischen Partnerschaftsbeziehung zu leiden. Interessant dabei war, dass beide Frauengruppen ähnlich viele körperliche oder seelische Krisen angaben, die Frauen der Fallgruppe aber offenbar Partnerschaftskrisen vor allem schwerer verarbeiteten. Konkret sah das so aus: 40 Frauen der Kontrollgruppe und 43 Frauen der Fallgruppe gaben Partnerschaftskonflikte an. Von den in der Kontrollgruppe betroffenen Frauen fühlten sich aber nur 28%, dagegen von denen aus der Fallgruppe über 61% ( $p= 0,004$ ) belastet. Weiterführende Analysen ergaben ein insgesamt erhöhtes Belastungsprofil bei den partnerschaftsbelasteten konisierten Frauen.

Die Studie erweitert das vorhandene Wissen bezüglich der gesundheitlichen Bedeutung der Partnerschaft für Frauen um einen wichtigen Aspekt. Die Ergebnisse fordern dazu auf, in der gynäkologischen Forschung und Betreuung den Lebenskontexten von Frauen mehr Beachtung zu schenken und die Partnerschaft insgesamt stärker ins Zentrum von Prävention und Betreuung von Frauen zu rücken.

#### Kontakt:

Institut f. Medizinische Soziologie, Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften,  
Jutta.Begenau@Charite.de

### **3. Die Immunantwort bei Multiple Sklerose Patientinnen in/nach der Schwangerschaft als Modell für den geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Prävalenz**

#### **Frauke Zipp**

Nach aktuellem Kenntnisstand zur Pathogenese der Multiplen Sklerose (MS) vermitteln vor allem proinflammatorische T-Zellen die Pathophysiologie dieser Erkrankung. Daher zielen Therapieansätze auf die Inhibition oder Regulation von Aktivierung, Proliferation und Zytokinproduktion dieser T-Zellen ab. Ein Zytokin, welches einen Einfluß auf die T-Zell-Antwort hat, ist TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand). Der Apoptose-Ligand TRAIL, der prinzipiell in der Lage ist, in nicht-transformierten Zellen, z.B. des ZNS, Zelltod hervorzurufen, wirkt gleichzeitig antiproliferativ auf T-Zellen, ohne Apoptose zu induzieren. Wir konnten zeigen, dass die Ursache für diese Proliferationshemmung von Antigen-spezifischen T-Zellen eine Blockade von *Calcium release-activated calcium* (CRAC)-Kanälen ist. Diese Funktion der löslichen Form könnte eine Erklärung für eine von uns beobachtete Hochregulation von TRAIL unter IFN-beta Therapie in MS-Patienten sein, die auf die Therapie ansprechen.

Epidemiologische Daten zur MS zeigen zum einen eine doppelt so hohe Prävalenz der Erkrankung bei Frauen im Gegensatz zu Männern. Zum anderen sinkt das Risiko der schubförmigen Behinderungen im letzten Trimester der Schwangerschaft und steigt dann postpartal deutlich an. Es gibt bereits einige Untersuchungen zu einem hormonellen Einfluss auf die Immunantwort, die Zusammenhänge sind jedoch unzureichend verstanden. Daten zu Charakteristika der Plazenta als immunprivilegiertes Organ belegen eine hohe TRAIL-Expression in postpartal erhaltenem Gewebe. Unser Ziel ist es daher, die T-Zell-Immunantwort sowie deren regulatorische Faktoren, hier insbesondere das antiproliferativ wirksame TRAIL, einerseits in Frauen versus Männern und andererseits in und unmittelbar nach der Schwangerschaft zu untersuchen. Von den Ergebnissen versprechen wir uns nicht nur Erkenntnisse zur Regulation der Immunantwort in der MS bei Frauen, sondern auch therapeutische Strategien, da zumindest das letzte Trimester der Schwangerschaft einen Schutzfaktor im Rahmen der MS bedeutet. Für diese Arbeit besteht eine Kooperation mit der Klinik für Geburtsmedizin unter der Leitung von Prof. Dr. J. Dudenhausen.

#### 5 ausgewählte Publikationen

1. Zipp, F., J. G. Weil, K.M. Einhäupl. No evidence for increased demyelinating diseases induced by hepatitis B vaccination. *Nature Medicine* 1999, 5: 964-965
2. Lünemann, J.D., S. Waiczies, U. Wendling, T. Kamradt, B. Seeger, F. Zipp. No tolerance induction but inhibition of proliferation in human antigen-specific T cells by TNF-related apoptosis inducing ligand. *Journal of Immunology* 2002, 168: 4881-8
3. Dörr J., I. Bechmann, O. Aktas, U. Wendling, H. Walczak, P.H. Krammer, R. Nitsch, F. Zipp. Lack of TRAIL but presence of its receptors in the human brain. *Journal of Neuroscience* 2002, 22: RC209 1-5
4. Aktas, O., S. Waiczies, A. Smorodchenko, J. Dörr, B. Seeger, T. Prozorovski, S. Sallach, M. Endres, S. Brocke, R. Nitsch, F. Zipp. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th 1 cells through atorvastatin. *Journal of Experimental Medicine* 2003, 197: 711-723
5. Wandinger, K.P., J. Lünemann, O. Wengert, J. Bellmann-Strobel, A. Orhan, A. Weber, E. Grundström, E. Ehrlich, K.D. Wernecke, H.D. Volk, F. Zipp. TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for IFN-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet* 2003, 361: 2036-2043

#### Kontakt:

Campus Mitte, Institut für Neuroimmunologie, [Frauke.Zipp@Charite.de](mailto:Frauke.Zipp@Charite.de)

## **4. Einfluss der spezifischen Immuntherapie auf die Lebensqualität und die Immunantwort in Abhängigkeit des Geschlechts**

### **Margitta Worn**

Allergien sind häufige Erkrankungen, sie betreffen bis zu 20% der Bevölkerung mit steigender Tendenz. Neben der Allergenkarenz und symptomatischer medikamentöser Therapie stellt die spezifische Immuntherapie die einzig kausale Therapieform zur Behandlung allergischer Erkrankungen dar. Es werden steigende Allergendosen subkutan appliziert und somit die immunologische Dysbalance im Sinne einer Toleranzinduktion normalisiert.

Sexualhormone wirken auf das Immunsystem modulierend, so dass geschlechtsspezifische Unterschiede vorkommen, die möglicherweise einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der spezifischen Immuntherapie haben. Hierzu liegen bislang keine Daten

vor. Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung weiß daraufhin, dass die Lebensqualität bei weiblichen Asthmatikerinnen im Vergleich zu Männern signifikant vermindert war. In einer eigenen Untersuchung konnten wir erstmals zeigen, dass die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis signifikant vermindert sind. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es daher, bei Patienten mit einer Typ-I Allergie die allergenspezifische Immunantwort vor und im Verlauf der Immuntherapie geschlechtsspezifisch zu analysieren. Gleichzeitig wird die Verträglichkeit der Behandlung erhoben und die Lebensqualität mittels standardisierter Erhebungsinstrumente erfasst.

Untersuchungskollektiv und Ablauf:

Patienten mit nachgewiesener Insektengiftallergie, die eine spezifische Immuntherapie erhalten. Als Untersuchungspunkte werden vor Therapie, nach Einleitungs- und Erhaltungstherapie gewählt. Folgende Parameter werden in die Untersuchung einbezogen:

1. Lebensqualität (SF36)
2. Dokumentation der Verträglichkeit
3. ex-vivo Analyse der allergenspezifischen Immunantwort mit Durchflusszytometrie
4. allergenspezifische Antikörper mittels ELISA und Westernblot (Profil)
5. Hauttestuntersuchungen mit Insektengift
6. Allergenspezifische Basophilenaktivierung mittels Durchflusszytometrie

Die Untersuchungen klären geschlechtsabhängige Einflüsse auf die allergische Immunantwort. Die Daten zur Lebensqualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit der spezifischen Immuntherapie werden zeigen, ob therapeutische Konsequenzen wie Dosisveränderungen dieser wirksamen Behandlung notwendig sind, um geschlechtsspezifische Einflüsse zu berücksichtigen.

#### Kontakt:

Charité Campus Mitte, Klinik für Dermatologie und Allergologie,  
Margitta.Worm@Charite.de

## **5. Stress, immunologische Entgleisungen und Schwangerschaftskomplikationen**

### **Petra Arck**

Frauen werden in ihrer Entwicklung durch biologische Faktoren, sowie durch geschlechtsspezifische, kulturell vorgegebene psychosoziale Faktoren und durch die Umwelt geprägt. Daraus ergeben sich geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz und dem Verlauf von Erkrankungen. Forschungsanstrengungen zu diesen frauenrelevanten Themen im Sinne einer *gender sensitive medicine* erfuhren in den letzten Jahren großen Bedeutungszuwachs in der Medizin und umfassten weitestgehend die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Diagnose, Verlauf und Therapie von koronaren, onkologischen, pulmonalen, gastrointestinalen, hepatobiliären und rheumatische Erkrankungen.

Ein Aspekt, der in geschlechtsspezifischen Erhebungen zu frauenrelevanten Themen bisher stark vernachlässigt wurde, ist der intensivere Fokus von Frauen auf eine erfolgreiche berufliche Karriere und damit verbunden eine zunehmende Stressexposition im Alltag und am Arbeitsplatz. Aus diesem verstärkten Fokus auf Ausbildung und Beruf resultiert ein höheres Alter, bis die Entscheidung getroffen wird, eine Familie zu gründen. Ein höheres Alter, insbesondere von Erstgebärenden, ist ursächlich für ein erhöhtes Risiko von Schwangerschaftskomplikationen. So haben Daten aus epidemiologischen Studien einen Zusammenhang zwischen berufsbedingter psychischer Belastung und Fehlgeburten

aufgezeigt. Interessanterweise ist eine allgemeine Erhöhung der Fehlgeburtenrate, parallel zur zunehmenden Berufstätigkeit der Frauen, nicht bekannt. Dies ist erklärbar durch die Verschiebung der Ursachen von Fehlgeburten von beispielsweise Infektionen, chronischen Erkrankungen oder Uterusanomalien, die heutzutage verbessert therapiert werden können, zu Stress-angefassten Fehlgeburten.

Infektionen, Erkrankungen und Uterusanomalien, die im Allgemeinen als Ursache von Fehlgeburten aufgeföhrt werden, lassen sich nur bei einem Bruchteil der von Fehlgeburten betroffenen Frauen nachweisen. Interessanterweise haben zahlreiche Studien aus den letzten 10 Jahren auf immunologische Entgleisungen als Auslöser von Fehlgeburten hingewiesen. So haben sich Reproduktionsimmunologen intensiv mit der Balance von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen im Serum bzw. an der feto-maternalen Grenzzone bei schwangeren Frauen beschäftigt und die Imbalance von erhöhten pro-inflammatorischen (Th1) und erniedrigten anti-inflammatorischen (Th2) Zytokinen als ursächlich für plazentare Abstoßungsreaktionen mit konsekutivem Schwangerschaftsverlust charakterisiert.

Wodurch die Imbalance von Th1 zu Th2 Zytokinen bei Stressexposition ausgelöst wird, ist Gegenstand intensiver Forschung unserer Arbeitsgruppe. Ergebnisse aus eigens zur Beantwortung dieser Fragestellung etablierten Mausmodellen deuten darauf hin, dass das aus der Schmerzforschung bekannte Neuropeptid Substanz P zur Aktivierung von Immunzellen an der feto-maternalen Grenzzone und dadurch zur Abnahme von schwangerschaftsprotektiven, Th2 Zytokinen und zur Zunahme von abortogenen Th1 Zytokinen führt.

Basierend auf diese Beobachtungen im Tiermodell konnte die eigentliche Fragestellung zum Einfluss von Stress bei humaner Schwangerschaft verfolgt werden. So wurden in einer klinischen Studie Patientinnen mit ätiologisch ungeklärten Fehlgeburten rekrutiert und die Stresswahrnehmung mittels etablierter Stressfragebögen erfasst. Wir beobachteten eine signifikant höhere Anzahl von Immunzellen an der feto-maternalen Grenzzone, sowie der Anstieg von Th1 Zytokinen bei Patientinnen mit hoher Stresswahrnehmung. Aufbauend auf diese Ergebnisse führen wir derzeit eine prospektive klinische Studie zu Stress und Schwangerschaftskomplikationen mit bereits über 1000 rekrutierten schwangeren Frauen durch. Immunologische, endokrinologische und psychometrische Erhebungen werden derzeit ausgewertet.

#### Kontakt:

Campus Mitte, Biomedizinisches Forschungszentrum, Petra.Arck@Charite.de

## **6. Ultrastructural changes in the ovaries and increased resorption rate in adult female offspring following a single maternal exposure to low dose 2,2, 4, 4,5-pentabromodiphenyl ether**

**Chris Elisabeth Talsness, Mehdi Shakibaei, Sergio Kuriyama, Cristina de Souza, Konstanze Grote, Ibrahim Chahoud**

#### Introduction

Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) are flame retardants added to textiles, electrical housings and foams. Human exposure to PBDEs is dramatically increasing. The total concentration of congeners in human breast milk samples obtained in Sweden has risen from 0.07 to 4.02 ng/g lipids in the period from 1972 to 1997<sup>1</sup>. PBDEs have the potential

to interact with the endocrine system in a variety of ways and purported actions include induction of estrogen receptor dependent gene expression<sup>2</sup>, activation of the aryl hydrocarbon receptor (AhR)<sup>3</sup> and disruption of thyroid hormone balance. Alterations in thyroid hormones may occur via competition with T4 for transthyretin, thereby affecting its transport to target tissues<sup>4</sup> and/or binding of the PBDE metabolites to  $\alpha$  and  $\beta$  thyroid hormone receptors leading to altered regulation of thyroid hormone dependent genes<sup>5</sup>. We examined possible effects of a single maternal exposure to one PBDE congener on the reproductive system of rat female offspring. The offspring received a prenatal exposure and a postnatal exposure (up to PND 22) via the milk because PBDE is a lipophilic substance. The congener, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99), was chosen because it has proved to be one of the most abundant in both human and environmental samples<sup>6</sup>. Environmentally relevant doses (low exposure) were employed to better assess possible risks for humans and because the rat is considered to be very sensitive to thyroid hormone-related effects.

### Methods and Materials

On gestational day 6, gravid Wistar dams were administered a single dose of either pharmacological grade peanut oil at 10ml/kg bw, 60  $\mu$ g/kg bw PBDE-99 or 300 $\mu$ g/kg bw PBDE-99 per gavage. The doses administered to the dams were derived from an equation previously described by our group<sup>7</sup> and are respectively, 100 and 500-fold greater than concentrations found in human breast milk. An additional group of animals was treated with 0.5% of the goitrogen, 6n-propyl-2-thiouracil (PTU), on gestation days 7-21 in the drinking water (approx. 940 $\mu$ g/kg bw/d). The female offspring were weaned on postnatal day 22 and necropsied in estrus (based on vaginal cytology) on approximately postnatal day 90. One ovary from one female offspring in each group was analyzed per transmission electron microscopy. To examine reproductive performance, the treatment was repeated in a separate experiment and 20 *in utero* exposed female offspring from each group were mated to non-exposed males for 14 consecutive days and sacrificed on gestation day 21 to evaluate resorption rate and other parameters.

### Results and Discussion

The ovaries of the PTU and PBDE-99 exposed offspring exhibited substantial amounts of vesicular structures with homogeneously dense granular material within the cytoplasm. The over abundance of vesicles appear to be liposomes and are compatible with non-specific or uncontrolled synthesis of steroid products. Degenerative changes were observed in the 300  $\mu$ g/kg exposed offspring and are suggestive of dissolution of the endoplasmic reticulum and tubular mitochondria which have lost their characteristic appearance. Exposure to low dose PBDE-99, therefore, may lead to altered mitochondrial regulation resulting in loss of controlled synthesis of cellular steroid products. Alterations in the mitochondria could lead to a cellular energy deficit and subsequent cell death.

Investigation of the gravid offspring revealed a 9% resorption rate (20 resorptions/219 implantation sites) in the control group vs. 12% (21/174), 15% (33/225) and 6% (8/139) in the 60 $\mu$ g/kg PBDE-99, 300 $\mu$ g/kg PBDE-99 and the PTU groups, respectively. A resorption rate up to 10% is considered to be within normal limits. The percentage of litters with resorptions were 47% in control vs. 69%, 72% and 50%, in the 60 $\mu$ g/kg PBDE-99, 300 $\mu$ g/kg PBDE-99 and the PTU groups, respectively.

The possibilities regarding the mechanisms of action on the ovary are numerous. There may be a direct effect of the compound or metabolites on the ovary or an indirect action via disturbance of the thyroid hormone balance during development. The dams from the PTU group exhibited changes in thyroid hormone concentrations on PND 1 and the PBDE groups on both PNDs 1 and 22 (unpublished data-Kuriyama). It is known that thyroid hormone receptors exist on the mitochondria and recently, it is suggested that they



may also serve as transcription factors, playing a role in regulating gene expression in the mitochondria<sup>8</sup>. Alterations in mitochondrial morphology have also been found in the cerebellum of offspring born to dams with chemically-induced hypothyroidism<sup>9</sup>. In addition, prepubertal hypothyroidism has been shown to alter the distribution of ovarian follicle types<sup>10</sup>. Depending on the concentration used in *in vitro* tests, PBDE-99 shows both agonist and antagonist activities for the AhR<sup>3</sup>. The physiological role of the AhR is unknown and it has been suggested that it plays a role in regulating the oocyte number by germ cell death during gametogenesis<sup>11</sup> or its involvement in the rate at which germ cells are surrounded by somatic cells and regulation of antral follicle formation has also been indicated<sup>12</sup>. We are in the process of examining whether the ultrastructural changes in the ovary following *in utero* administration of PBDE-99 observed per EM coincide with aberrations in ovarian follicle distribution. The basis of the increased resorption rates in the PBDE exposed offspring requires further investigation. Our next step is to evaluate uterine samples from exposed offspring per light microscopy.

#### Acknowledgements

We are grateful to H. Marburger, H. Stürje, B. Woelffel and for funding provided by the Umweltbundesministerium (29965221/04).

#### References

1. Meironyte D., Noren K. and Bergman A. (1999) J Toxicol Environ Health A 58(6), 329
2. Meerts I.A.T.M., Letcher R.J., Hoving S., Marsh G., Bergman Å., Lemmen J.G., van der Burg B. and Brouwer A. (2001) Environ Health Perspect 109(4), 399
3. Meerts I.A.T.M., Luijks E.A.C., Marsh G., Jakobsson E., Bergman Å. and Brouwer A. (1998) Organohalogen Compd. 37, 147
4. Meerts I.A.T.M., Marsh G., van Leeuwen-Bol I., Luijks E.A.C., Jakobsson E., Bergman Å. and Brouwer A. (1998) Organohalogen Compd. 37, 309
5. Marsh G., Bergman Å., Bladh L.-G., Gillner M. and Jakobsson E. (1998) Organohalogen Compd 37, 305
6. Eriksson P., Jakobsson E. and Fredriksson A. (2001) Environ Health Perspect. 109(9), 903
7. Kuriyama S., Fidalgo-Neto A., Mathar W., Palavinskas R., Friedrich K. and Chahoud I. (2003) Toxicology 186, 11
8. Yen P.M. (2001) Physiol Rev. 81(3), 1097
9. Singh R., Upadhyay G. and Godbole M.M. (2003) J Endocrinol. 176, 321
10. Dijkstra G., de Rooij D.G., de Jong F.H. and van den Hurk R. (1996) Eur J Endocrinol. 134(5), 649
11. Robles R., Morita Y., Mann K.K., Perez G.I., Yang S., T. Matikainen, Sherr D. H. and Tilly J. L. (2000) Endocrinol 141(1), 450
12. Benedict J.C., Lin T.M., Loeffler I.K., Peterson R.E. and Flaws J.A. (2000) Toxicol Sci. 56(2), 382

#### Kontakt:

Campus Benjamin Franklin, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology,  
Department of Toxicology and Institute of Anatomy, Talsness@Cipmail.UKBF.FU-  
Berlin.de

## **7. Effects of low Dose *in utero* exposure to bisphenol A on the ovary of female rat offspring**

**Konstanze Grote, Chris Elizabeth Talsness, Jean Nowak, Christine Gericke, Sergio Kuriyama and Ibrahim Chahoud**

### Introduction

Bisphenol A (BPA), an environmental estrogenic chemical, is used in many products, including food and liquid packaging and, therefore, is consumed by humans daily. The possibility that endocrine active chemicals cause low dose effects not seen at higher levels has resulted in further investigation of these compounds at doses well below the currently accepted no observed effect levels (NOELs). We investigated possible effects on the rat ovary following *in utero* exposure because the developing organism is sensitive to changes in hormonal milieu and the number of female gametes is established before birth.

### Materials and Methods

Gravid Sprague Dawley rats were treated from gestation days 6 through 21 per gavage with 2 µg/kg/d BPA, 2µg/kg/d 17-alpha ethinyl estradiol (EE) or cornstarch which served as control. The currently accepted NOEL for BPA is 5 mg/kg/d. The female offspring were sacrificed in estrus at approximately 4 months of age. The left ovary was excised (n= 4 to 5 for each group), the adipose tissue was removed and the ovary was placed in Bouin's fixative for 24 hours followed by increasing concentrations of ethanol and embedded in paraffin. The ovaries were cut in 6 µm serial sections and stained with hematoxylin and eosin. Follicular counts were performed according to a modification of the method (Plowchalk *et al.*, *Method Toxicol.*, 1993) by Pedersen and Peters (*J. Reprod. Fert.*, 1968). Follicles were categorized as either primordial, growing or antral.

### Results

The offspring exposed to BPA exhibited a reduction in primary follicle numbers and those exposed to EE showed an increase in primary follicle numbers when the mean number of follicle types per section were analyzed ( $p < 0.05$ , t-test). Ovarian follicular quantification is an extremely tedious process. In order to expedite future work, we performed an internal analysis to evaluate the minimum number of sections from each ovary which provides a representative sample of the whole ovary. We performed a linear regression analysis comparing the correlation between 30 sections from each ovary (n=19) with the mid 10 and 5 sections, respectively. Correlations of  $r^2 = 0.8876$  and  $r^2 = 0.8486$  were respectively obtained. We then compared groups using only the mid 5 and 10 sections from each ovary and the same statistically significant qualitative results were obtained.

### Conclusions

In our laboratory, five sections per ovary is sufficient to draw conclusions regarding the primary follicle population. Prenatal exposure to low doses of BPA may result in a reduction in primary follicle number in the rat which could lead to impairment of fertility and/or early reproductive senescence. We are in the process of analyzing 5 sections/ovary to increase the number of animals in each group in order to confirm these results.

### Acknowledgements

We are grateful to H. Marburger, H. Stürje and B. Woelffel and for funding by the BMBF (07HORO1/7)

### Kontakt:

Benjamin Franklin Medical Center, Freie Universität Berlin, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Toxicology, KonstanzeGrote@Medizin.FU-Berlin.de

## **8. Experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung von Östrogenen bei kardiovaskulären Erkrankungen**

**Heike Kusserow, Ulrich Kintscher, Elena Kaschina, Thomas Unger**

### Hintergrund

Zur Untersuchung der Östrogenrezeptoren (ER) und ihrer kardiovaskulären Funktion sollen existierende Tiermodelle verwendet werden: Mäuse mit einer Defizienz für den alpha- oder beta-ER (ER-Knockout-Mäuse, "ERKO"). Bisher sind an diesen Tieren kaum Untersuchungen mit kardialen und metabolischen Fragestellungen durchgeführt worden. Es konnte aber gezeigt werden, dass der alpha-ER einen kardioprotektiven Effekt nach Ischämie-induziertem Myokardschaden hat.

Die ERKO-Tiere sollen kardiovaskulären bzw. metabolischen Stressbedingungen unterworfen werden (Myokardinfarkt, Aortenstenose, Ernährungsmodifikation mit hohem Lipid-/Glucose-anteil), um die Rolle von Östrogenen in der Stressantwort zu beurteilen.

Neben den Untersuchungen am Tier sollen auch primäre Zellkultursysteme aus den ERKO-Mäusen etabliert werden, die molekularbiologisch charakterisiert werden sollen. Ebenso sind *in vitro*-Untersuchungen an z. B. kardialen Fibroblasten und Myozyten geplant.

### Eigene Vorarbeiten

Es liegen fundierte Erfahrungen und Kenntnisse in der kardiovaskulären Phänotypisierung transgener Mäuse auf funktioneller, morphologischer und molekularer Ebene vor. Techniken zur Erzeugung definierter Stressbedingungen sind etabliert.

Molekularbiologische Techniken und *in vitro*-Systeme werden routinemäßig angewendet und können auf die Fragestellung übertragen werden.

### Ziele und Fragestellungen

Der Einfluss der ER auf den Verlauf nach Myokardinfarkt, Remodeling, LV-Hypertrophie soll in den entsprechenden Maus-Modellen gezeigt werden. In primären Zellkulturen (Kardiomyozyten, kardiale Fibroblasten) sollen zugrundeliegende molekularbiologische Mechanismen aufgeklärt werden.

Die Interaktion der Sexualhormone mit dem Renin-Angiotensin-System, Endothelin-System und NO-System und dem Glucose- und Lipidstoffwechsel soll mittels pharmakologischer Intervention untersucht werden.

In *in vitro*-Systemen soll die Überexpression der ER-Rezeptoren an transfizierten Zellen und der totale Mangel der Rezeptoren an Primärkulturen aus den ERKO-Mäusen näher untersucht werden. Im Fokus dieser Modelle sollen ebenfalls die Interaktion mit zuvor genannten Systemen stehen.

### Arbeitsprogramm

Etablierung der Tiermodelle und der *in vitro*-Systeme im Center for Cardiovascular Research, CCM. Bestimmung der Unterschiede zwischen ERKO- und Wildtyp-Tieren in der Histologie und Molekularbiologie nach den geplanten Eingriffen (siehe oben). Untersucht werden Herzen und anderer Organe.

Weiterführende Experimente sollen anhand der Tiermodelle geschlechtsspezifische Unterschiede analysieren.

## Kooperationen

Prof. V. Regitz-Zagrosek

Prof. V. Stangl

## Kontakt:

Charité Universitätsmedizin Berlin, Center for Cardiovascular Research, Institut für Pharmakologie Toxikologie, Campus Charité Mitte, Heike.Kusserow@Charite.de

## **9. Role of Gender in Pharmacotherapy**

### **Edeltraud Garbe**

The role of gender in pharmacotherapy has not been investigated in great detail. A number of drugs is differentially metabolized in men and women, a number requires different dosing, and a number may have different effects in men and women for yet unknown reasons. Not only the response rate to pharmacotherapy, but also the incidence of adverse drug reactions may vary according to gender. E.g. a higher incidence of long QT-syndrome is observed in females following antiarrhythmic or other QT-prolonging drug treatment. Gender-related differences in the incidence of serious adverse drug reactions as for example the incidence of certain serious immune-mediated side effects have not been systematically investigated.

Sexual steroids and genetic factors could mediate the pharmacological effect of drugs. It has recently been hypothesized that sex-related differences in pharmacokinetics of CYP3A4 substrates may not be related to a higher CYP3A4 protein expression in women, but to a longer interaction of CYP3A4 with p-glycoprotein (of which women have less) in the liver (Cummins Nov 2002).

### Proposal:

- To systematically investigate gender-related differences in response rates to and side effects from different drug classes by means of a literature-based analysis
- To investigate possible gender-related differences in the incidence of immune-mediated blood dyscrasias
  - o using data from the Berlin Case-Control Surveillance of Serious Rare Blood Disorders (FAKOS) – principal investigator: E. Garbe
  - o using data from RISEB, a study of serious rare blood dyscrasia including hospitals all over Germany – principal investigator: E. Garbe
- To investigate possible pharmacogenetic risk factors for gender-related differences in long QT-syndrome making use of data from the EUDRAGENE project
  - o retrospective data collection of drug-induced long QT syndrome in several European countries will probably soon start (E. Garbe among the investigators)
- To investigate whether genetic variation in the MDR1-gene may differentially influence the pharmacokinetics of CYP3A4 and p-glycoprotein substrates in healthy males and females (cooperation with Prof. Roots)

### Kontakt:

Institute of Clinical Pharmacology, Charité Campus Mitte, Edeltraud.Garbe@Charite.de

## **10. Gender-Specific Responso to Interstitial Angiotensin II in Human White Adipose Tissue**

**Michael Boschmann<sup>1,2</sup>, Jens Jordan<sup>1</sup>, Stephanie Schmidt<sup>2</sup>, Frauke Adams<sup>1,2</sup>, Susanne Klaus<sup>2</sup>, Friedrich C. Luft<sup>1</sup>**

Angiotensin II is synthesized locally in various tissues; however, the role of interstitial angiotensin II in the regulation of regional metabolism and tissue perfusion has not been clearly defined yet. We characterized the effect of interstitially applied angiotensin II in abdominal subcutaneous adipose tissue of young, normal-weight, healthy men (n=8) and women (n=6) with the microdialysis technique. Adipose tissue was perfused with 0.01, 0.1, and 1  $\mu$ M angiotensin II. Dialysate concentrations of ethanol, glycerol, glucose, and lactate were measured to assess changes in blood flow (ethanol dilution technique), lipolysis, and glycolysis, respectively. Baseline ethanol ratio and dialysate lactate were significantly higher whereas dialysate glucose was significantly lower in men vs. women. In men, ethanol ratio and dialysate glucose, lactate and glycerol did not change significantly during perfusion with angiotensin II. In women, however, angiotensin II induced a significant increase in ethanol ratio and dialysate lactate and a decrease in dialysate glucose close to values found for men and this response was almost maximal at the lowest angiotensin II concentration used. Dialysate glycerol did not change significantly. We conclude that baseline blood flow and glucose supply and metabolism is significantly higher in women vs. men. In men, interstitial Ang II has only a minimal effect on adipose tissue blood flow and metabolism. In women, however, a high physiological concentration of interstitial angiotensin II can reduce blood flow down to values found in men. This is associated with an impaired glucose supply and metabolism. Additionally, lipolysis is inhibited by Ang II.

Kontakt: <sup>1</sup> Franz-Volhard-Klinik, Clinical Research Center, Campus Buch, <sup>2</sup>Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke, MBoschmann@Berlin.Helios-Kliniken.de

## **11. Analyse des Herzproteoms in Bezug auf Alter, Geschlecht und genetischer Variabilität**

**Jadranka Segaric, Joachim Klose**

### Hintergrund/Ziele und Arbeitsprogramm

Für die Analyse der Proteine bei Herzerkrankungen ist eine systematische Auftrennung, Identifizierung und Charakterisierung des normalen Herzens eine grundlegend wichtige Voraussetzung. Im Rahmen unseres Projektes werden die Proteine zunächst an der Maus als Modellorganismus studiert. Darüberhinaus werden vergleichende Untersuchungen am Herzen des Menschen (Untersuchung des Proteoms von Myokardproben von jungen und alten Probanden (gesunde Spenderherzen, Unfalltote aus Gewebebanken) durchgeführt. Die Proteine der Maus, Stamm Mus musculus (C57BL/6) werden geschlechtsabhängig durch die gesamte Embryonalentwicklung, wichtige postnatale Stadien und im hohen Alter analysiert. Parallel werden die Untersuchungen an einer anderen Mäusespezies, Mus spretus durchgeführt, um zu sehen in wie weit sich genetische Polymorphismen mit Entwicklung und Alter ändern. Auch von Bedeutung für dieses Projekt wird es sein, Proteinmuster eines Stammes, der eine hohe Lebensspanne aufweist (Mus musculus C57BL/6) mit dem Proteinmuster eines kurzlebigen Stammes (Mus musculus, DBA/1J) zu studieren.

Es sollen Grundlagen für das Verständnis krankheitsbedingter Veränderungen in den Geschlechtern, und in den verschiedenen Altersstadien begründet werden.

### Eigene Vorarbeiten und Ergebnisse

Wir haben *Mus musculus* und *Mus spretus* in Bezug auf Proteinpolymorphismen untersucht und stammbezogene Unterschiede gefunden. Der Vergleich der geschlechtsabhängigen adulten Altersstudie ( 14/100 Wochen alt ) an den C57BL/6 Mäusen brachte Unterschiede, die altersabhängig, geschlechtsabhängig sowie alters- und geschlechtsabhängig sind. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass das Apolipoprotein J nur im Proteinmuster der männlichen Tiere gefunden wurde, dagegen Carboanhydrase 2 nur in den Proteinmustern der weiblichen Tiere.

Ein Beispiel für einen alters- und geschlechtsabhängigen Proteinverlauf ist die Tatsache, dass die Proteine Serinproteaseinhibitor 1-3, Proteindisulfidomerase bei den männlichen Tieren über die Altersspanne konstant war, während diese bei den weiblichen Tieren über die Altersspanne nicht mehr nachweisbar waren. Weiterhin, konnte gezeigt werden, dass  $\alpha$ 1-Antitrypsin bei den männlichen Tieren im Alter herunterreguliert war und zeigte bei den weiblichen Tieren keine Veränderung.

Dieses Projekt wird unterstützt und gefördert durch das Graduiertenkolleg 754:

"Myokardiale Genexpression und Funktion – Myokardhypertrophie"

Kooperationspartner: Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek, DHZB

### Kontakt:

Campus Virchow-Klinikum, Institut für Humangenetik, Jadranka.Segarcic@Charite.de

## **12. Geschlechtsspezifische Wirkungsmechanismen von Diuretika and ACE-Hemmern/AT<sub>1</sub>-Antagonisten**

**Jürgen Scholze, B. Rautenberg, Yvonne Dörfel, Thomas Unger, Ulrich Kintscher**

### Hintergrund

Aktuelle Mega-trials zum outcome mit differentialtherapeutischem Ansatz (z.B. ALLHAT, ANBP-2) haben zu teilweise völlig unterschiedlichen Ergebnissen geführt, die ihre Ursache im Studiendesign, methodischen Besonderheiten, aber auch im unterschiedlichen geschlechtsspezifischen Verhalten haben dürften, da in der australischen ANBP-2 Studie beispielsweise nur bei Männern und nicht bei Frauen Unterschiede im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte unter Diuretika und ACE-Inhibitoren beobachtet wurden. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen bzw. pharmakologischen Mechanismen hierfür sind bisher völlig ungeklärt, wären aber für die klinische Praxis von großer Relevanz.

### Vorarbeiten

- Medizinische Poliklinik: Zahlreiche klinische Studien zur Therapie der Hypertonie (z.T. in Netzwerken mit niedergelassenen Ärzten) Studien zur Pathophysiologie der RR-Regulation bei Hypertonie und Adipositas, Inflammation in Frühphase Arteriosklerose)  
- Pharmakologie: Studien zur Charakterisierung der AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub>-Ang II-Rezeptoren und deren Wirkungen. Charakterisierung von PPARgamma und regulierende Zielgene unter verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen.

### Ziele und Fragestellungen

In einer prospektiven randomisierten klinischen Studie (PROBE-Design) soll untersucht werden, ob Inhibitoren des RAS (ACEI, AT<sub>1</sub>-Antagonisten) und Diuretika geschlechtsspezifisch unterschiedliche Wirkungen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-

System und die hämodynamischen Regulations-muster bei Hypertonikern der Schweregrade I/II WHO entfalten.

Folgende Parameter werden bei jeweils 30 weiblichen und männlichen Hypertonikern vor und unter der Therapie mit HCT und einem ACEI bzw. AT<sub>1</sub>-Antagonisten bestimmt: RR, ABDM, HR, HZVI, SV, RR-Int., TPRI, RR-LF/HF, LF/HF, Lebensqualität, Labor (Elektrolyte, Fettstatus, oGTT, BZ, HbA1c, Mikroalbuminurie, Us, CrP, Renin, Ang II, ACE, IL-6, TNFalpha, II-1beta, MMP-9 und PPARgamma). In ex-vivo Untersuchungen soll die Ansprechbarkeit auf PPARgamma Liganden (Glitazone) und Angiotensin II/AT<sub>1</sub>-Blocker charakterisiert werden. Hierfür werden die Zellen ex-vivo mit einem Glitazone, Angiotensin II oder AT<sub>1</sub>-Blocker behandelt, und die Expression der o.g. Gene sowie die PPARgamma Aktivität untersucht.

Geschlechtsunterschiede der fettgewebsspezifischen Genregulation unter der o.g. Therapie soll mittels der Analyse fettgewebsspezifischer Proteine im Plasma erfolgen. Es sollen Adiponektin- und Leptin-plasmaspiegel ermittelt werden.

#### Arbeitsprogramm

Exakte Ausarbeitung des Studiendesigns. Statistische Berechnung der notwendigen Patientenzahlen, Sponsorengenerierung, Rekrutierung der Patienten in der Med. Poliklinik CCM unter Einbeziehung eines Netzwerkes einweisender ambulant tätiger Kolleginnen und Kollegen, experimentelle Arbeiten im pharmakologischen Institut, hämodynamische Untersuchungen in der Med. Poliklinik.

Voraussichtlicher Abschluß: 12/04

#### Kontakt:

Campus Mitte, Medizinische Poliklinik und Institut für Pharmakologie und Toxikologie,  
Juergen.Scholze@Charite.de

### **13. Genderspezifische Differenzierung des Aktivierungszustandes peripherer Monozyten von Patienten/innen mit arterieller Hypertonie**

#### **Yvonne Dörffel**

Die arterielle Hypertonie gehört zu den führenden Risikofaktoren bei der Ausbildung arteriosklerotischer Gefäßwandläsionen. Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es seit Jahren, die funktionellen Eigenschaften von Monozyten zu ermitteln, um die Rolle dieser Zellen bei der essenziellen Hypertonie und der vorzeitigen Arteriosklerose dieser Patienten zu erfassen. Der Aktivierungszustand der peripheren Monozyten von Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu Normalkontrollen wurde anhand ihrer Zytokinsekretion untersucht. Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass die Monozyten von Patienten mit Hypertonie vermehrt die pro-entzündlichen Zytokine IL-1 $\beta$  und TNF-alpha sezernieren, verursacht durch eine transkriptionelle Hochregulation (1). Eine erhöhte Sekretion pro-entzündlicher Zytokine gilt als Hinweis für eine Aktivierung zirkulierender Monozyten (2). Neben den spezifischen pro-entzündlichen Mediatoren sezernieren die aktivierten Monozyten arterieller Hypertoniker ein Reihe unspezifischer Effektormoleküle, wie z.B. Sauerstoffsuperoxid (3). Die erhöhte Superoxidfreisetzung weist ein hohes pathogenetisches Potential auf, da die Superoxidradikale zur Bildung des atherogenen oxidierten LDL führen können, welches zytotoxisch gegenüber den Zellen der arteriellen Gefäßwand wirkt sowie entzündliche und thrombotische Prozesse stimuliert (4). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Hypothese generiert, dass den aktivierten Monozyten von Hypertoniepatienten eine entscheidende Rolle bei der Initiierung von Gefäßwandläsionen zu kommen könnte, welche die frühen atherosklerotischen Veränderungen bei diesen

Patienten im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung mitbegründen. Wir prüften daher die Adhäsion zirkulierender Monozyten von Hypertonikern an humane Endothelzellen, diese war im Vergleich zu den Kontrollen bereits spontan signifikant erhöht (3). Dabei scheint die vermehrte Expression des Tissue Factors eine ursächliche Rolle zu spielen (5). Die Befunde unterstützen die Hypothese einer inflammatorischen Genese der Atherosklerose.

Bekanntermaßen führt die arterielle Hypertonie zu einer vorzeitigen Abschwächung der endothelialen Dysfunktion. Prämenopausale Frauen weisen vermutlich u.a. durch ihr endogenes Östrogen ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko auf als die gleichaltrigen Männer (6). Unveröffentlichte Daten aus unserem umfangreichen Patientengut weisen daraufhin, dass die Monozyten der männlichen Hypertoniker neben einer vermehrten Superoxidproduktion und Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine im Vergleich zu den gleichaltrigen Frauen auch eine erhöhte Adhäsion an humane Endothelzellen aufweisen. Ob diese Ergebnisse lediglich differenten endogenen Östrogenwerten anzuschulden sind oder hier eine Vielzahl immunologischer bzw. genetischer Komponenten von Bedeutung sind, bleibt abzuwarten.

1. Dörffel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999;34:113-117
2. Fiotti N, Giansante C, Ponte E, et al. Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 1999;145:51-60
3. Dörffel Y, Franz S, Pruß A, et al. Preactivated monocytes from hypertensive patients as a factor for atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2001;157:151-160
4. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126
5. Dörffel Y, Wallukat G, Bochnig N, et al. Agonistic AT<sub>1</sub>-receptor autoantibodies and monocyte stimulation in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2003; in press
6. Viridis A, Ghiadoni L, Sudano I, et al. Endothelial function in hypertension: role of gender. *J Hypertens*. 2002;20:S11-16

#### Kontakt:

Campus Mitte, Medizinische Poliklinik, Yvonne.Doerffel@Charite.de

## **14. Aufbau einer geschlechtsdifferenzierten Datenbank von Adipositaspatienten/innen mit phänomenologischer Charakterisierung**

**Susanne Klaua, Jürgen Scholze**

### Background

Die Adipositas ist ein wichtiger, allgemein anerkannter Risikofaktor hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. In den vergangenen Jahren gewann dabei die Charakterisierung der Fettverteilung und des Fettgewebes sowie die Suche assoziierter Kandidatengene diesbezüglich zusätzliche Bedeutung.

Bisher sind sowohl der sich immanently beschleunigende Prozess der Adipositasinzidenz im Kindes- und Erwachsenenalter als auch die unterschiedlichen Auswirkungen auf kardiovaskuläre und metabolische Komplikationen ursächlich weitgehend unklar, was auch auf das differente Verhalten gegenüber verschiedensten Therapieoptionen zutrifft. Diskutiert werden neben genetischen Aspekten unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen, die u.a. sowohl hormongesteuert als auch geschlechtsspezifisch variierbar sein dürften.



## Ziel

Für die Untersuchungen von pharmakologischen und nichtpharmakologischen Therapieeffekten sowie gezielter pathophysiologischer Studien ist der Aufbau phänomenologisch, genetisch sowie prozesspathogenetisch charakterisierter Patientenstämme entscheidende Grundlage für die humane Adipositasforschung am Standort Charité. Dabei werden geschlechtsdifferenziert routinemässig Daten epidemiologischer Art, zum Ernährungszustand (7 day recall; Ruhenüchternumsatz; Körperzusammensetzung; Anthropometrie) und zur ergometriebezogenen Leistungsfähigkeit (physical activity level, hämodynamisches Kreislaufmuster) erfasst und auf einer Datenbank gespeichert, die allen Arbeitsgruppen der Charité, die sich mit dieser Problematik befassen (Pharmakologie, Physiologie, Kardiologie, Gynäkologie, Psychosomatik, Chirurgie etc.), zur Verfügung gestellt wird.

## Vorarbeiten

Beginn der Erfassung o.g. Datenstämme in laufenden bzw. abgeschlossenen klinische trials: Charmant-Studie, Sibutramin PMS- und Intervall-Studie, Ecopipam-trial, PCO-Studie, H.O.S.-Studie u.a. Dabei Kooperationen mit Chirurgie und Gynäkologie.

## Literatur

1. Provencher V, Drapeau V, Tremblay A, Despres JP, Lemieux S. Eating behaviors and indexes of body composition in men and women from the Quebec family study. *Obes Res.* 2003 Jun;11(6):783-92.
2. Tang M, Chen Y, Krewski D. Gender-related differences in the association between socioeconomic status and self-reported diabetes. *Int J Epidemiol.* 2003 Jun;32(3):381-5.
3. Pieroni L, Bastard J, Piton A, Khalil L, Hainque B, Jardel C. Interpretation of circulating C-reactive protein levels in adults: Body Mass Index and gender are a must. *Diabetes Metab.* 2003 Apr;29(2 Pt 1):133.
4. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Shepard J Jr, Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest.* 2003 May;123(5):1544-50.
5. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Navis G, De Zeeuw D, De Jong PE. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol.* 2003 May;14(5):1330-5.

## Kontakt:

Campus Mitte, Medizinische Poliklinik, Susanne.Klauer@Charite.de

## **15. Pathogenese der androgenen und gynoiden Adipositas: Geschlechtsspezifische Regulation der 11 $\beta$ -Hydroxysteroid- Dehydrogenase Typ 1**

**Sven Diederich, Volker Bähr, Andreas F. H. Pfeiffer**

### Hintergrund

Die 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (HSD1) bewirkt die Umwandlung von inaktivem Cortison in aktives Cortisol und ist daher ein wichtiger Prärezeptor-Regulator in sämtlichen Glucocorticoid-Zielorganen. Zahlreiche tierexperimentelle und klinische Daten haben die HSD1 zu einem wichtigen Kandidaten-Gen in der Pathogenese des Metabolischen Syndroms gemacht. Ein wichtiges Merkmal des Metabolischen Syndroms ist die zentrale bzw. androide Adipositas, die im Vergleich zur peripheren bzw. gynoiden Adipositas ein signifikant höheres kardiovaskuläres Risiko beinhaltet und entsprechend der Namensgebung eine starke Geschlechtspräferenz zeigt. Transgene Mäuse mit einer isolierten Überexpression der HSD1 im Fettgewebe entwickeln eine zentrale Adipositas

und weitere Symptome des Metabolischen Syndroms (Diabetes mellitus, Insulinresistenz, Hyperlipidämie). Da im Fettgewebe von adipösen Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen eine erhöhte HSD1-Aktivität zu messen ist und omentale Adipozyten eine stärkere HSD1-Reduktion als subcutane Adipozyten zeigen, wurde die zentrale Adipositas auch als „Cushing-Syndrom des omentum majus“ bezeichnet (Übersicht in Referenz 1).

Obwohl diese Daten eine Bedeutung der HSD1 in der Pathogenese der androgenen Adipositas nahelegen, ist die Regulation dieses Enzyms durch Geschlechtshormone bisher nicht hinreichend untersucht.

### Methodik/Fragestellung

Die Regulation der humanen HSD1 durch Geschlechtshormone soll mit bereits etablierten Methoden in verschiedenen Modellen untersucht werden.

1) HSD1-Aktivität bei Patienten vor und unter Substitution mit Geschlechtshormonen: Veränderungen der HSD1-Aktivität sind beim Menschen relativ einfach und valide zu beurteilen: Die Umwandlung von oral gegebenen Cortison zum Cortisol ist einfach zu messen und ein guter Marker für die hepatische HSD1-Aktivität (2). Die Bestimmung des Quotienten zwischen  $5\beta$ - und  $5\alpha$ -Tetrahydrocortisol ( $5\beta$ - und  $5\alpha$ -THF) und Tetrahydrocortison (THE) im 24h-Urin läßt Veränderungen der gesamten HSD1-Aktivität erkennen (3). Diese beiden Bioassays der HSD1 sollen vor und nach mindestens dreimonatiger Therapie in folgenden Kollektiven durchgeführt werden: a) Hypogonadale Männer unter Testosteron-Substitution. b) Ovarialinsuffiziente Frauen unter Östrogen/Gestagen- und nur Östrogen-Substitution. c) Nebennierenrindeninsuffiziente Männer und Frauen unter DHEA-Substitution.

2) Omentale und subcutane HSD1-Aktivität und -Expression bei Männern und Frauen: Die Fettgewebs-Proben werden nach Einverständniserklärung bei Patienten während einer Bauchoperation gewonnen: HSD1-Aktivität (4) und -Expression werden mit Geschlecht, anthropometrischen (waist-to-hip-ratio etc.), computertomographischen (subcutanes/viscerales Fett) und laborchemischen ( $5\beta$ - +  $5\alpha$ -THF/ THE, Serum-Testosteron, -Östradiol etc.) Daten korreliert.

3) Androgen- und Östrogen-abhängige Regulation in mit HSD1 transfizierten CHO-Zellen:

Eine entsprechende stabil mit HSD1 transfizierte Zelllinie ist etabliert (5) und muß für diese Versuche mit humanen Androgen- und Östrogen-Rezeptoren kotransfiziert werden.

### Literatur

1. Bähr V, Pfeiffer AF, Diederich S: The metabolic syndrome x and peripheral cortisol synthesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110:313-318.
2. Diederich S, Eigendorff E, Schöneshöfer M, Quinkler M, Oelkers W, Bähr V: In vivo evaluation of  $11\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenases in man. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:S18-S19.
3. Quinkler M, Troeger H, Eigendorff E, Maser-Gluth C, Stiglic A, Oelkers W, Bähr V, Diederich S: Enhanced  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in stress adaptation in the guinea pig. *J Endocrinol* 2003; 176:185-192.
4. Diederich S, Grossmann C, Hanke B, Quinkler M, Herrmann M, Bähr V, Oelkers W: In the search for specific inhibitors of human  $11\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenases ( $11\beta$ -HSDs): chenodeoxycholic acid selectively inhibits  $11\beta$ -HSD-I. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:200-207.
5. Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, Quinkler M, Bumke-Vogt C, Rochel M, Seidelmann D, Esperling P, Oelkers W, Bähr V:  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5695-5701.

### Kontakt:

Campus Benjamin Franklin, Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Sven.Diederich@Medizin.FU-Berlin.de

## **16. Hereditäre Determinanten der Endothelfunktion als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen**

**Verena Stangl, Nicoline Jochmann, Constanze Jung**

### Hintergrund

Es gibt klare Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich Verlauf und Prognose der koronaren Herzerkrankung. Vor allem in Situationen der prothrombotischen Aktivierung wie bei akuten koronaren Syndromen aber auch nach Katheterinterventionen ist die Komplikationsrate und Mortalität bei Frauen höher als bei Männern. Neben Unterschieden im Risikoprofil muss - insbesondere bei früher Manifestation - auch von einer hereditären Suszeptibilität ausgegangen werden.

### Eigene Vorarbeiten

Seit 1995 werden in unserer Arbeitsgruppe Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzerkrankung hinsichtlich des klinischen Phänotyps sowie des Genotyps systematisch charakterisiert und genetische Varianten von kardiovaskulär relevanten Kandidatengenen auf ihre Krankheitsbedeutung hinsichtlich Atherogenese untersucht.

Diese Untersuchungen wurden seit 2 Jahren insofern erweitert, dass nun mit besonderer Fokussierung auf geschlechtsspezifische Unterschiede die Endothelfunktion als integraler Parameter der Gefäßwandhomöostase zusätzlich erfasst wird und die endotheliale Dysfunktion als der früheste Prädiktor der Entwicklung der Atherosklerose und koronarer Ereignisse besonders gewertet wird.

### Publikation

M. Laule, C. Meisel, I. Prauka, I. Cascorbi, U. Malzahn, S.B. Felix, G. Baumann, I. Roots, K. Stangl, V. Stangl. Interaction of CA repeat polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase and hyperhomocysteinemia in acute coronary syndromes: evidence of gender-specific differences. J Mol Med 2003;81:305-309.

### Ziele und Fragestellungen

Das Projekt setzt sich zur Aufgabe, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Bedeutung genetischer Varianten für die Endothelfunktion als potentielle hereditäre Risikofaktoren für akute koronare Syndrome und klinische Ereignisse nach Koronarinterventionen Erkrankungen herauszuarbeiten.

### Arbeitsprogramm

Alle Patientinnen, die mit akuten koronaren Syndromen aufgenommen werden und/oder eine Koronarintervention erhalten, werden hinsichtlich therapeutischer, klinisch-funktioneller, laborchemischer, hämodynamischer, koronarmorphologischer, sowie hereditärer Parameter phänotypisiert und genotypisiert und mit einem männlichen Kollektiv verglichen. Bestimmt wird die endothelabhängige und -unabhängige Vasomotion am Unterarm mittels Venenverschlussphlethysmographie, die prospektiv auf ihre Bedeutung als Risikoprädiktor für zukünftige Ereignisse geprüft wird.

### Kontakt:

Campus Mitte, Kardiologie, Verena.Stangl@Charite.de

## **17. Geschlechtsspezifischer Verlauf vor und nach Herztransplantation**

**Hans B. Lehmkuhl, W. Albert, D. Kemper, M. Bettmann, Roland Hetzer**

### Hintergrund

Weltweit werden häufiger Männer als Frauen transplantiert. Einmal sind die zur TX führenden Grunderkrankungen bei Männern zumindest im jüngeren TX fähigen Alter häufiger; zum andern legen Untersuchungen aus anderen Bereichen nahe, daß Frauen und ihre betreuenden Ärzte eher zu konservativem Vorgehen neigen. Genvarianten im RAS und ET System könnten bei Männern und Frauen unterschiedliche Rollen spielen. Vor kurzem gab es Hinweise auf geschlechtsspez. Unterschiede in der Akzeptanz männlicher oder weiblicher Donorherzen. Myokardhypertrophie und Herzinsuffizienz weisen auf molekularer Ebene deutliche Unterschiede auf. Diese Unterschiede wollten wir am eigenen Krankengut verfolgen.

### Eigene Vorarbeiten

Der Verlauf von 1493 Patienten/innen nach Herztransplantation am DHZB wurde verfolgt. Eine isolierte Herztransplantation wurde bei 231 Frauen (18%) und 1027 Männern (82%) durchgeführt. Klinische Parameter vor und nach Transplantation zeigten, daß Frauen jünger waren, häufiger eine Kardiomyopathie als Grunderkrankung aufwiesen und eine Tendenz zu einem besseren postop. Verlauf aufwiesen.

Auch Spenderherzen waren meistens männlich (77 %). Die Kombination weibliche Spender/weibliche Empfänger wurde in 64,5 % der Fälle realisiert, die Komb. M/m in 72,9 %.

Die beste Überlebensrate wurde bei der Kombination weiblich/weiblich beobachtet.

Genotypisierungen wurden bei allen Kardiomyopathiepatienten begonnen und die Assoziation mit Überleben und intermediären Fragestellungen geprüft.

### Ziele und Fragestellungen

Geschlechtsspezifische Unterschiede in Grunderkrankungen, im Schweregrad bei Vorstellung, im prädiktiven Wert von Laborwerten, in der Medikation, in der Wertigkeit diagnost. Tests sollen systematisch ausgewertet werden. Geschlechtsspezifische Unterschiede im Verlauf: Abstossung, Infektion, Compliance, Neuropsychologische Variablen (Depression, Soziale Unterstützung, Selbstwahrnehmung, Körperwahrnehmung), Myokardhypertrophie, Funktion sollen ebenfalls erfasst werden. Für Pree- und postoperativen Verlauf sollen optimales Management für Frauen und Männer ermittelt werden.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in genetischen Grundlagen, dh unterschiedliche Assoziation von genetischen Polymorphismen mit Phänotypen soll geprüft werden.

### Arbeitsprogramm

Retrospektive Erfassung vorhandener klinischer und genetischer Parameter bei 600 Patienten, geschlechtsspez. Analyse ihrer Wertigkeit für den Verlauf.

Prospektive Erfassung von klinischen Parametern, von neuen Markern der Herzinsuffizienz und gender-spezifischen Variablen bei ca 700 Patienten/Jahr die mit der Frage Transplantation vorgestellt werden, geschlechtsspez. Analyse ihrer prognost. Bedeutung.

Bestimmung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Molekularbiologie der entnommenen Herzen, unterschiedliche Aktivierung hypertrophie-induzierender/hemmender Systeme und Mediatoren wie Calcineurin, NO, ANP, BNP Koop. (AG Regitz-Zagrosek)

Genotypisierung für Hypertrophie-, Fibrose- und Herzinsuffizienz-assoziierte Gene, Genotyp- und Haplotypanalyse für krankheitsassoziierte Polymorphismen.

Förderung durch DHZB

Kontakt:

DHZB, Campus Virchow-Klinikum, Hans.Lehmkuhl@Charite.de

## **18. Alters-, geschlechts- und krankheitsabhängige Regulation myokardialer Östrogenrezeptoren bei Menschen und in Tiermodellen**

**Shokufeh Mahmoodzadeh, Anke Doller, S. Eder, J. Nordmeyer, N. Bethke, Vera Regitz-Zagrosek**

Hintergrund

Das Auftreten von Herzerkrankungen ist abhängig von Alter und Geschlecht der Betroffenen. Frauen vor der Menopause sind wesentlich seltener davon betroffen als Männer vergleichbaren Alters. Das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko steigt jedoch bei Frauen nach der Menopause exponentiell an.

Tierexperimentelle Untersuchungen verweisen auf die mögliche Rolle von Östrogen in der Pathogenese der Herzerkrankungen. Diese Untersuchungen zeigen, dass ein Östrogendefizit in ovariectomierten Ratten z.B. die Herzhypertrophie fördert und eine Östrogensubstitution diesen Effekt moduliert. Es kann also davon ausgegangen werden, dass Östrogen einige kardioprotektive Wirkungen hat, wenn auch die Mechanismen, die diese Wirkungen hervorrufen, nicht genau bekannt sind.

Als Steroidhormone entfalten die Östrogene langanhaltende, genomische Wirkung über die intrazellulären Rezeptoren, und nichtgenomische Wirkung über membranständige Rezeptoren. Neuere Studien konnten die Existenz der Östrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$  auf mRNA- und Proteinebene in Kardiomyozyten des Menschen sowie in Kardiofibroblasten neonataler und adulter Ratten nachweisen.

Ziele

Da die Östrogene ihre Wirkung überwiegend durch die Aktivierung der Östrogenrezeptoren ausüben, ist es von Bedeutung zu untersuchen, wie diese Rezeptoren reguliert und welchen regulatorischen Mechanismen sie unterworfen sind. Um Antworten auf diese Fragen zu finden, untersuchen wir in unsere Arbeitsgruppe die folgenden Punkte:

1. Bestimmung der transkriptionellen Regulation der Östrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$  in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und Herzerkrankung auf mRNA- und Proteinebene.
2. Lokalisierung der Östrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$  und die Bestimmung ihrer Expressionsrate im normalen und erkrankten humanen Herz.
3. Vergleich der Regulation der Östrogenrezeptoren bei Druck- und Volumenbelastung im humanen Herz und in Tier-Modellen.
4. Untersuchung der Expressionsregulation der Östrogenrezeptoren in Kardiofibroblasten.
5. Untersuchung der Effekte verschiedener Stimuli auf kardiovaskuläre Östrogenrezeptoren.

Eigene Vorarbeiten und Arbeitsprogramm

1. Im humanen Herz konnten wir auf mRNA-Ebene eine Krankheits-, Geschlechts- und Altersabhängige Regulation der Östrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$  zeigen. Durch den Einsatz der Immunhistochemie können die Östrogen-rezeptoren im Herzen lokalisiert

werden. Der Östrogenrezeptor  $\beta$  ist noch zu lokalisieren. Es folgen, wie bei 2) Messungen auf Proteinebene und weitere Lokalisationsstudien.

2. Mittels PCR wurde eine signifikante Änderung des Expressionsmusters des Östrogenrezeptors  $\alpha$  in Ratten mit Aorta-caval-shunt sowie mit Aortic banding festgestellt.

3. Die vorläufigen Daten zur Östrogenrezeptorregulation  $\alpha$  und  $\beta$  in weiblichen und männlichen adulten Kardiofibroblasten lassen vermuten, dass das Expressionsmuster der Östrogenrezeptoren durch Östrogen reguliert wird. Dies muss bestätigt werden.

4. Estrogeffekte werden in isolierten kardialen Zellen von Mensch und Ratte getestet und ihre Interaktion mit Hypertrophie- und Fibrose-induzierenden Stimuli untersucht.

### Schlußfolgerung

Kardiale Östrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$  werden in Abhängigkeit von Herzerkrankungen, von Geschlecht und Alter unterschiedlich reguliert. Sie interagieren mit hypertrophieinduzierenden Stoffwechselwegen. Dies muss in Überlegungen zu Östrogenwirkungen bei Herzerkrankungen einbezogen werden.  
Förderung durch Graduiertenkolleg Myokardhypertrophie

### Kontakt:

Frauengesundheitsforschung m. S. Herz-Kreislauf, Campus Mitte und DHZB,  
Shokufeh.Mahmoodzadeh@Charite.de

## **19. Effekte von Östrogen und Testosteron auf die Matrixsynthese**

**Anke Doller, Shokufeh Mahmoodzadeh, L. Herda, Vera Regitz-Zagrosek**

### Hintergrund

Klinische und epidemiologische Daten zeigen, dass bei Frauen gehäuft eine diastolische Dysfunktion auftritt, im Vergleich zu der bei Männern häufigeren systolischen Funktionsstörung. Dies macht sich vor allem im Alter bemerkbar. Die Befunde sprechen für eine Regulation der kardialen Komposition und Funktion durch Sexualhormone. Da experimentelle Befunde für eine Regulation der Fibroblastenfunktion und Kollagensynthese durch Östrogen sprechen, sollen die Regulation der Matrixsynthese durch Östrogen und später durch Testosteron untersucht werden.

### Eigene Vorarbeiten

Aufbau von Zelllinien und Techniken (Zellkultur, RT-PCR, Westernblot, Zymographie) zur Untersuchung der Regulation der Matrixsynthese  
Untersuchungen der transkriptionellen und posttranskriptionellen Regulation der Kollagensynthese, und ihre Regulation durch MMP Aktivierung  
Untersuchungen der Effekte von Ang II, TGF $\beta$  und verschiedener anderer Stimulantien auf Matrixsynthese  
Erste Untersuchungen zur Rolle von Östrogen auf Matrixsynthese.

### Ziele und Fragestellungen

Es soll untersucht werden, ob Östrogen oder Testosteron

- Kollagen- Synthese und Degradation in isolierten Fibroblasten beeinflusst
- Kollagen- Synthese und Degradation in Tiermodellen (Aortenstenose (AS), Shunt und Infarkt) beeinflusst, bei denen die Kollagensynthese induziert ist. Um den Effekt von Östrogen oder Testosteron eindeutig differenzieren zu können, werden ovariectomierte Ratten benutzt, die mit Östrogen oder Testosteron behandelt werden.

- ob ein Knock-out von ER  $\alpha$  oder ER  $\beta$  die Matrixsynthese in entsprechenden Tiermodellen beeinflusst

### Arbeitsprogramm

Tiermodelle werden von kooperierenden AG generiert. Mittels bereits in der Arbeitsgruppe etablierten molekularbiologischen und proteinchemischen Techniken sollen geschlechtsspezifische Unterschiede in Zellkultur und Tiermodellen untersucht werden.

Erste histologische Untersuchungen sollen geschlechtsspezifischen Unterschiede in den entnommenen Herzen und ggf. anderer Organe festmachen, um die Zellkulturexperimente vorzubereiten. Expressionsprofile und Proteine der entnommenen Herzen sollen mittels Realtime-PCR und Westernblot bzw. ELISA untersucht werden.

In kardialen Rattenzellen, die mit Östrogen oder Testosteron ( $10^{-7}$ - $10^{-11}$  M) je nach verfügbarer Zellzahl für 2-24h stimuliert werden, sollen

- mRNA von Kollagen 1/3, MMP 1,2,3,8,9,13, TIMP 1-4, CTGF, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , hnRNPE1, hnRNPK und GAPDH mit Real Time PCR

- sezernierte und zellständige Proteine (Kollagen 1,3, MMP 2,9, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , hnRNPE1, hnRNPK und GAPDH, CTGF) im Westernblot bzw. ELISA und Enzymaktivitäten (MMP2, proMMP2, MMP9) mittels Zymographie quantifiziert werden.

In den aus den Tiermodellen isolierten Herzen (AS, Shunt, AMI und Knockout von ER $\alpha$  und ER $\beta$ ) sollen

- mRNA von Kollagen, MMPs, TIMPs, ER $\alpha$ , ER $\beta$  und GAPDH mit Real Time PCR

- zellständige Proteine (Kollagen, MMP, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , und GAPDH) im Westernblot bzw. ELISA quantifiziert werden.

Besonders wichtig erscheinen diese Untersuchungen an den ovariectomierten Ratten, um die Effekt von Östrogen oder Testosteron eindeutig zuordnen zu können.

Förderung durch Graduiertenkolleg 754 Myokardhypertrophie, DFG Re 662/3-5

### Kontakt:

Frauengesundheitsforschung m. S. Herz-Kreislauf, Campus Mitte und DHZB,  
Anke.Doller@Charite.de

## **20. Geschlechtsspezifische Bedeutung von Herzinsuffizienz, Hormonstatus und psychosozialen Faktoren für die Prognose nach Bypass-Operation**

**Elke Lehmkuhl, Martina Dören, Vera Regitz-Zagrosek**

### Hintergrund

Es ist bekannt, dass Frauen nach aortocoronarer Bypass-Operation (ACVB) einen ungünstigeren Verlauf haben als Männer. Dabei sind die geschlechtsspezifischen Prädiktoren des kurz- und langfristigen Verlaufs nach ACVB insgesamt noch unklar. Wir haben eine retrospektive Analyse an 17358 Patienten/innen durchgeführt und eine signifikante Übersterblichkeit der Frauen gefunden, die das höchste Ausmass bei den jüngeren Frauen (< 55 Jahren) erreichte. Nach Adjustierung für alle bekannten Risikofaktoren blieb immer noch die sign. Übersterblichkeit vor allem jüngerer Frauen erhalten, so dass nach weiteren Risikofaktoren zu suchen ist. Sie könnten in der geschlechtsspezifisch unterschiedlichen myokardialen Adaptation an Last oder Ischämie liegen oder auch in der unterschiedlichen Größe der Koronararterien. Da Hormone das kardiovaskuläre Risiko bei Frauen modifizieren, liegt es nahe, zu postulieren, daß Störungen der hormonellen Funktion auch den Verlauf nach ACVB bei Frauen beeinflussen. Neuere Daten

zum Verlauf nach ACVB und bei Herzinsuffizienz zeigen, daß beide wesentlich durch psychosoziale Faktoren beeinflusst werden und Depression und fehlende soziale Unterstützung dabei eine wichtige Rolle spielen. Sowohl hormonelle als auch psychosoziale Faktoren interagieren mit Herzinsuffizienz.

### Hypothesen und Ziele

Wir postulieren, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Bedeutung und den Mechanismen einer Herzinsuffizienz, hormonelle und psychosoziale Faktoren die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität ein und 3 Jahre nach ACVB-Operation wesentlich mitbestimmen. Dabei gehen wir davon aus, daß es eine sign. Interaktion zwischen Herzinsuffizienz, hormonellen und psychosozialen Variablen gibt und dass durch gezieltes und geschlechtsspezifisches Management der Verlauf verbessert werden kann

### Methoden

Es sollen in einer prospektiven Studie innerhalb von 3 Jahren ca 6000 konsekutive Patienten/innen nach ACVB-Operation des DHZB erfasst und über 1 bzw 3 Jahre verfolgt werden. Neben den routinemässig erfassten klinischen Parametern werden neue Variablen untersucht und auf ihre Relevanz für den Verlauf und ihre Interaktion getestet. Dazu gehören das Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit Markern der diastolischen Dysfunktion, molekulare Hypertrophiemarker im Myokard, die Koronargröße, der Einfluss gynäkologisch-endokrinologischer und hormoneller Variablen und **psychosozialer Variablen (PD. Dr. M. Sieverding)**, sowie genetische Mechanismen. Die Analyse wird zum Teil in der Gesamtgruppe, bei schwer oder aufwendig zu bestimmenden Parametern auch in Subgruppen geplant. Sofern Laboruntersuchungen größere zusätzliche Mittel erforderlich machen, sind sie noch nicht Gegenstand dieses Antrages. Im Rahmen dieses Projektes erfolgt jedoch auf jeden Fall die Asservierung von Bioproben (Serum und DNA und Myokard) die die späteren Analysen ermöglichen.

### Bedeutung

Wir postulieren, dass sich aus diesem Projekt spezifische Erkenntnisse über geschlechtsspezifische Mechanismen und Bedeutung der Herzinsuffizienz ergeben, die das Management von Frauen vor und nach ACVB Operation verbessern werden. Diese betrifft konkret die Behandlung der Frauen mit Herzinsuffizienz und den Umgang mit hormonellen und psychosozialen Risikofaktoren in der perioperativen Situation. Dies wird in einem späteren Stadium auch den Männern zugute kommen.

### Kooperation

Prof. Dr. med. Dören, Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit  
Dr. C Perschel, Fr. Schlatterer, Prof. Dr. R. Tauber, Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie, Charite, Campus UKBF  
PD. Dr. Monika Sieverding, FU Berlin

### Kontakt:

Frauengesundheitsforschung m. S. Herz-Kreislauf, Campus Mitte, Benjamin Franklin und DHZB, Lehmkuhl@DHZB.de



## **21. Präventionsprojekt zur Förderung der Frauengesundheit im Land Berlin – Nutzung des Berliner Programms zum Mammographiescreening**

**Vera Regitz-Zagrosek**

### Hintergrund

Auf Beschluss des Deutschen Bundestages ist auch für das Land Berlin beschlossen worden, ein qualitätsgesichertes Mammographiescreening-Programm für alle 50-69jährigen Frauen (n= 420.000) zu etablieren mit dem Ziel, Brustkrebs möglichst früh zu diagnostizieren und einer evidenzbasierten Behandlung zuzuführen. Dies soll in noch zu bestimmenden Mammazentren geschehen, unter Leitung durch ein Referenzzentrum.

Nach neuesten Erkenntnissen sind neben den frauenspezifischen Einflussfaktoren auch wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Alkoholkonsum, Depression gleichermaßen Risikofaktoren für Brustkrebs), ohne dass die kausale Beziehung ausreichend wissenschaftlich untersucht wäre. Gleichzeitig zeigen bevölkerungsrepräsentative Studien (Bundesgesundheitsurvey 1998, MONICA/KORA-Projekte in der Region Augsburg), dass nach dem 50. Lebensjahr von den Frauen kardiovaskuläre Präventionsangebote unzureichend und zunehmend weniger genutzt werden, obwohl das Erkrankungsrisiko für die Haupttodesursachen Herzinfarkt und Krebs nach der Menopause stark ansteigt. Über 50 % der betroffenen Frauen sind eigene pathologische Blutdruckwerte, Lipide und Blutzuckerwerte unbekannt; ebenso erniedrigte Gesamtcholesterin/HDL Quotienten, die mit hohem Krebsrisiko assoziiert sind. Dieses Defizit in der Wahrnehmung der Vorsorgeangebote in der ambulanten Versorgung sollte dazu führen, das Mammographiescreening nicht nur als Früherkennungsmaßnahme für Brustkrebs zu nutzen, sondern die wesentlichen Risikofaktoren nach einem standardisierten Programm mit zu erheben, um einen umfassenden Überblick über den Gesundheitszustand der teilnehmenden Frauen zu erhalten. Diese komplexe Sicht ist die Grundlage dafür, die Effekte des Mammographiescreeningprogrammes auf die Frauengesundheit in voller Stärke nachzuweisen und sie schaffen zum ersten Mal einem umfassenden bevölkerungsbasierten Datensatz zur Frauengesundheit, der den kardiovaskulären und gynäkologischen Bereich umfasst.

### Ziele und Arbeitsprogramm

Konzeption eines standardisierten Anamneserhebungs- und eines Untersuchungsprogrammes mit DV-basierter Dokumentation für Mammographie-Screening-teilnehmerinnen mit dem Ziel, prospektiv die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Entwicklung chronischer Krankheiten für die weitere Prognoseentwicklung im Rahmen mit berücksichtigen zu können. Frauen mit einem erhöhten Risikoprofil sollen einer effektiven Behandlung zugeführt werden. Einholung der Zustimmung zu späteren Nachbefragungen. Planung in enger Kooperation mit Referenzzentrum, Durchführung an allen Zentren.

### Liste der Variablen

Eigenanamnese, Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotin-, Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertonie), Kardiovaskuläre Vorerkrankungen, kardiovask. Interventionen, kardiovask. Leitsymptome (Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Arrhythmien), körperliche Aktivität, und psychosoz. Variablen (Depression, Soziale Unterstützung).

Frauenspezifische Anamnese (Menarche, Zyklus, Geburten und Alter bei 1. ausgetragener

Schwangerschaft, Stillzeiten, Menopause; Contraceptiva, Hormonersatzpräparate)  
Familienanamnese , Brustkrebs, andere Tumoren, Herzinfarkt/Schlaganfall;

#### Messgrößen

Systolischer und diastolischer Blutdruck, Gesamt- und HDL-Cholesterin, postprandiale Glukose, Größe, Gewicht, Taillenumfang

#### Nachbefragungen

per Fragebogen, zuerst nach 1 Jahr, dann nach 3 Jahren und alle 5 Jahre. Bei Kontaktverlust sollen Überlebensdaten über die Einwohnermeldeämter abgefragt werden.

#### Kooperationen

Dr. Hannelore Löwel, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Epidemiologie, Postfach 1129, 85758 Neuherberg bei München (Hannelore.Loewel@GSF.de)

Mammazentren - in Gründung,

Dr. Frank H. Perschel, Prof. Dr. R. Tauber, Inst klin. Chemie und Pathobiochemie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

#### Literatur

1. Mc Pherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast cancer. Breast Cancer – epidemiology, risk factors, and genetics, BMF 2000; 321: 624-628
2. Hense, H.W., Filipiak, B., Döring, A., Stieber, J., Liese, A., Keil, U.: Ten-year trends of cardiovascular risk factors in the MONICA Augsburg Region in southern Germany. Results from the 1984/85, 1989/90, and 1994/95 Surveys. CVD Prevention 1998; 1, 318-327
3. Rathmann W, Haastert B, Icks A et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA Survey 2000. Diabetologia 2003; 46: 182-189

#### Kontakt:

Frauengesundheitsforschung m. S. Herz-Kreislauf, Campus Mitte und DHZB,  
Vera.Regitz-Zagrosek@Charite.de

## **22. Die patientinnenspezifischen Konsequenzen bei Einführung der DRG`s**

### **Almut Tempka**

Wie wirken sich die „Gesundheitsreformen“ auf die medizinische und familiäre Versorgungsrealität von Frauen aus ?

Die zunehmende Industrialisierung und Pauschalisierung (DRG) des Gesundheitswesens bei gleichzeitiger Auflösung der Großfamilien und Mehrgenerationenfamilien führen zu einer enormen Belastung Einzelner bei der Versorgung von Kindern oder pflegebedürftigen Angehörigen. In der weit überwiegenden Anzahl sind es Frauen, die diese Betreuungsleistung erbringen. Der krankheitsbedingte „Ausfall“ dieser Frauen zieht somit eine Vielzahl von Versorgungsproblemen nach sich. Diese bereits häufig dramatischen Situationen verschärfen sich weiter wenn die stationären Therapiedauern unter dem Druck der G-DRG gesenkt werden und die erkrankten Frauen rund um die Uhr

selber versorgt werden müssen, gleichzeitig aber die fehlende Versorgung der Angehörigen zu zusätzlicher Behinderung der Genesung führen.

In einer Stichprobe mit 104 befragten Frauen (19 –76 Jahre) der Unfallchirurgischen Klinik am Campus Virchow stellte sich heraus, dass 31 Frauen selber überhaupt nicht häuslich versorgt sind. In 72 Haushalten war die Patientin für die Versorgung von Angehörigen und in 54 Haushalten für die Versorgung von Kindern bis 16 Jahre verantwortlich.

In anbetracht der weitestgehenden Streichung von 24 Stunden Haushaltshilfen und nur noch unzureichender Pflegeleistungen durch die Krankenkassen, besonders auch der Privaten, droht hier ein menschliches und gesellschaftliches Drama – vorrangig zu Lasten von Frauen.

Hier bedarf es dringlicher Versorgungsforschung, einerseits bezüglich des Ausmaßes der Unterversorgung, aber auch zur Frage ob und wie viele Männer ebenfalls betroffen sind, oder warum die Versorgungsleistungen eine derartige Frauendomäne sind.

#### Kontakt:

Campus Virchow Klinikum, Unfallchirurgie, Almut.Tempka@Charite.de

## **23. Geschlechtsspezifische Aspekte der Schmerztherapie**

### **Erika Schulte, Gabriele Kaczmarczyk**

#### 1. Phase: Stand der Literatur

Ziel der ersten Untersuchungsphase ist die Darstellung des aktuellen Standes der Forschung zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im Schmerzempfinden, der Schmerzverarbeitung und der Schmerztherapie.

#### Angewandte Methodik

Mittels systematischem Review der internationalen Literatur wurden klinisch relevante Aspekte sowohl der experimentellen als auch der klinischen Schmerzforschung dargestellt.

#### Ergebnisse

In den letzten zwei Jahrzehnten konnte in zahlreichen Tierexperimenten eine *höhere Schmerzsensitivität* weiblicher Versuchstiere belegt werden. Allerdings zeigte sich hierbei eine hohe Variabilität in Abhängigkeit vom verwandten Schmerzassay, dem Genotyp und dem Zykluszeitpunkt des Versuchstieres. Auch in klinischen Untersuchungen wurde eine höhere Schmerzsensitivität und eine geringere Schmerztoleranz bei Frauen festgestellt.

Die Antinociception beim Versuchstier unterliegt ebenso geschlechtsspezifischen Unterschieden. Insbesondere die *Potenz und Effektivität von  $\mu$ -Rezeptor-Opioiden* scheint bei *männlichen* Ratten und Mäusen *höher* zu sein. Die Abhängigkeit dieser Unterschiede vom Genotyp, dem Schmerzassay und anderen extrinsischen und intrinsischen Faktoren wird aufgezeigt sowie Erklärungsmodelle diskutiert.

Die geschlechtsspezifischen Untersuchungen zur Schmerztherapie beim Menschen beschäftigen sich vor allem mit der PCA ("Patient controlled analgesia"). In den fast 20 analysierten Studien zeigte sich bei postoperativen akuten Schmerzen durchgehend eine *höhere Abruftrate der  $\mu$ -selektiven Opioiden durch Männer*. Die Tatsache, dass diese Ergebnisse scheinbar im Gegensatz zu den Tierexperimenten stehen, wird diskutiert und die Limitationen der Studien erläutert.

Auffällige Geschlechtsunterschiede zeigten sich in klinischen Studien bei der Verwendung von *kappa-Rezeptor-Agonisten*. Als Analgetikum waren Pentazocin, Nalbuphin und Butorphanol sowohl

nach Weisheitszahnextraktion als auch bei akuten Schmerzen nach Trauma bei Männern und Frauen nicht äquipotent.

Abschließend werden Untersuchungen, wie sich das Geschlecht des Behandlers bzw. der Patienten/-innen auf die Schmerzbehandlung auswirkt, vorgestellt. So wird beispielsweise die Hypothese, dass Frauen weniger Schmerzmittel erhalten, im Lichte der derzeitigen Studienlage relativiert.

Themenbereiche der Schmerztherapie, die weiterer geschlechtsspezifischer Analysen bedürfen, werden genannt, um Forschungsbestrebungen in diesem Bereich auch auf nationaler Ebene zu implementieren. (*Literaturzitate auf Nachfrage*)

### Schlussfolgerungen

Bei der Behandlung von Schmerzpatienten spielt das Geschlecht ebenso eine Rolle wie beispielsweise das Alter und der soziokulturelle Hintergrund. Diese Tatsache sollte auch in Deutschland - wie es international schon seit mehreren Jahren der Fall ist - vermehrt in das Bewußtsein rücken und Anlaß für weiterführende Studien auch im deutschsprachigen Raum sein.

### 2. Phase: Eigene Projekte

Aufgrund der Literaturübersicht wurden drei Projekte auf dem Gebiet der geschlechtssensiblen Schmerzforschung initiiert:

I. Geschlechtssensible Analyse der Versorgungswege von Patienten/innen mit primär therapieresistenten subakuten und chronischen Schmerzen (BMBF gefördert)

Methode: Multizentrische standardisierte Interviews mit Patienten/innen in Speziellen Schmerzzentren mit einjährigem Follow-up (Beginn Juli 2003)

II. Geschlechtsunterschiede bei der postoperativen Akutschmerztherapie

Methode: prospektive klinische randomisierte Studie (Beginn Oktober 2002)

III. Visualisierung von Geschlechtsunterschieden mittels PET im Bezug auf unterschiedliche Schmerzgrenzen und Schmerztoleranz bei gesunden Probanden/innen

Methode: geplante klinische Studie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie (in Vorbereitung)

### Kontakt:

Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,  
Erika.Schulte@Charite.de

## **24. Salutogene Ressourcen – genderspezifisch?**

### **Victoria Braun**

Ausgehend von dem salutogenetischen Modell des israelischen Medizinsoziologen Aaron Antonovsky, der entgegengesetzt zu dem sonst üblichen medizinischen Forschungsansatz nach Krankheitsursachen und Krankheitsbekämpfung einen Perspektivwechsel einleitete und Ursachen des Gesundbleibens untersuchte, soll der Frage nachgegangen werden, ob es genderspezifische salutogene Ressourcen gibt. Bisher hat die etablierte Medizin gesundheitsfördernde Faktoren in der Ursachenforschung vernachlässigt, selbst in Fragebögen zur Lebensqualität wird Wohlbefinden über die Abwesenheit von Schmerzen und Behinderung definiert. Die Zuwendung zu dieser Problematik ist gerade für Hausärzte von besonderer Bedeutung, da sie auf der Grundlage ihrer jahrzehntelangen vertrauensvollen Beziehung zu den PatientInnen und in Kenntnis deren familiärer und beruflicher Situation am ehesten die Möglichkeit der Einflussnahme auf gesundheitsbildende Schutzfaktoren besitzen.

Bei dieser Fragestellung ist „dem Zerfall der Medizin in eine psychische und eine somatische Grundhaltung“ (Schaefer) entgegenzuwirken, da nur ein dynamisches Verständnis von Gesundheit ihre Komplexität abzubilden vermag. Es ist daher geplant, neben psychischen Indikatoren des Wohlbefindens auch körperliche objektive Parameter zu analysieren.

### Methodik

Auf der Grundlage des SOC (Sense of coherence) –Fragebogens von Antonovsky zur Lebensorientierung und des Fragebogens zur Erfassung körperlichen Wohlbefindens (FEW) werden Frauen und Männer einer noch biometrisch festzulegenden Anzahl zu ihren salutogenen Ressourcen befragt. Zusätzlich ist vorgesehen, in interdisziplinärer Kooperation objektive kardiovaskuläre, hämodynamische und metabolische Parameter bei diesen Personen zu bestimmen.

### Ergebnisse

Als Ergebnisse werden unterschiedliche salutogene Ressourcen bei Frauen und Männern erwartet. Zudem wird zu überprüfen sein, inwieweit Indikatoren objektiven und subjektiven körperlichen und psychischen Wohlbefindens miteinander korrelieren und ob es hierbei geschlechtsspezifische Unterschiede gibt.

### Schlussfolgerungen

Aus der Beantwortung dieser Fragestellungen werden sich Hinweise auf ggf. differenzierte geschlechtsabhängige Interventionen zur Gesunderhaltung ableiten lassen.

### Kontakt:

Campus Mitte, Institut für Allgemeinmedizin der Charité Berlin,  
Victoria.Braun@Charite.de

## **25. Prävalenz und Determinanten der Anwendung von menopausaler Hormontherapie**

### **Roma Beitz, Martina Dören**

Derzeit gibt es keine publizierten, repräsentativen, populationsbasierten Angaben zu Prävalenz und Determinanten spezifischer menopausaler Hormontherapien in Deutschland. Diese Pharmakotherapie ist eine der häufigsten bei Frauen über 45 Jahren. Im europäischen Vergleich wenden Frauen dieser Altersgruppe in Deutschland am häufigsten Sexualsteroid an. Mit Hilfe des Bundes-Gesundheits-surveys (Erhebung 1997 – 1999) sollen Prävalenzen von Hormonmedikationen und Komedikationen, soziodemografische Faktoren und Komorbiditäten analysiert werden. Der Bundes-Gesundheits-survey ist eine gesundheits-bezogene Befragung von 18-79 jährigen Frauen und Männern einer repräsentativen Stichprobe der Wohnbevölkerung der Bundesrepublik. Trendaussagen zur Veränderung von gesundheitlichen Risiken und Krankheiten sind durch wiederholte Erhebungen möglich.

Aus repräsentativen Untersuchungen in den USA und einigen europäischen Ländern ist bekannt, dass sich Frauen, die Östrogene/Gestagene anwenden, u. a. in gesundheitlichen, demografischen und sozioökonomischen Variablen von denen ohne Hormonanwendung unterscheiden. Analoge, belastbare Erkenntnisse für deutsche Frauen fehlen derzeit. Die Ergebnisse sollen Rückschlüsse auf die tatsächliche Versorgung mit Sexualhormonen erlauben.

Analoge arzneimittel-epidemiologische Auswertungen könnten auch für andere Pharmaka bei Frauen und Männern durchgeführt werden.

Kontakt:

Campus Benjamin Franklin, Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit,  
Martina.Doeren@Medizin.FU-Berlin.de

## **26. Geschlechtsspezifische Unterschiede im Gehirn und Einfluss auf die Entwicklung und Prognose kleiner Frühgeborener**

**Monika Marcinkowski, G. Stoltenburg-Didinger, B. Gerstner, Michael Obladen**

Hintergrund

Aus der Literatur sind geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der somatischen und psychomotorischen Entwicklung von Frühgeborenen bekannt. Abhängig vom Gestationsalter liegt die neonatale Mortalität bei männlichen Frühgeborenen (9,1%) höher als bei weiblichen (5,6%). Im ersten Lebensjahr ist die Mortalität bei extrem unreifen Frühgeborenen mit 60% für Jungen im Vergleich zu 38% bei Mädchen noch höher. Geschlechtsspezifische Unterschiede in kognitiven Fähigkeiten zeigen sich ebenfalls in einem besseren Outcome von weiblichen im Vergleich zu männlichen Frühgeborenen.

Östrogen spielt eine wichtige Rolle in der Regulation und Funktion des Gehirns. In verschiedenen Hirnarealen kann eine unterschiedliche Verteilung von Östrogenrezeptoren (alpha und beta) gefunden werden. Bei Ratten wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilungen von Östrogenrezeptoren in bestimmten Hirnarealen bereits gezeigt. Beim menschlichen Feten wurde bisher lediglich die unterschiedliche Verteilung in Geweben ausserhalb des Gehirnes untersucht.

In verschiedenen in vivo und in vitro Schädigungsmodellen durch Neurotoxine wie Hypoxie, Sauerstoffradikale und excitatorische Aminosäuren konnte der neuroprotektive Effekt von Östrogen gezeigt werden. In primären Zellkulturen wurden geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Überlebensrate und Signaltransduktion festgestellt. Zellen mit Östrogenrezeptor zeigen unter Östrogengabe ein vermehrtes Neuronenwachstum und grössere Vernetzungen. Proliferation und Differenzierung sowie Migration und neuronales Überleben sind ebenfalls Östrogenrezeptor vermittelt.

Zusammenfassend kann die neuroprotektive Wirkung von Östrogen 1. auf seine direkte Wirkung als Antioxidans, 2. seine Bindung an den Östrogenrezeptor und die damit verbundene Transkription neuroprotektiver Gene (z.B. für Erythropoietin) und 3. seine indirekt genmodulierende Funktion durch Einfluss auf Ebene der intrazellulären Signaltransduktion erklärt werden.

Auch im klinischen Bereich wurden Östrogen und Progesteron bereits in kontrollierten Pilotstudien bei Frühgeborenen eingesetzt. Dabei zeigt sich neben einer vermehrten Knochenmineralisierung und einer geringeren Inzidenz der Bronchopulmonalen Dysplasie eine bessere neurologische Entwicklung.

Hypothesen

Männliche und weibliche Feten haben eine unterschiedliche Östrogenrezeptorverteilung in verschiedenen Arealen des Gehirns. Dies beeinflusst die Expression endogener neuroprotektiver Mechanismen wie z.B. EPO, IGF-I. Die unterschiedliche Ausstattung mit Östrogenrezeptoren männlicher und weiblicher Feten beeinflusst das Schädigungsmuster, insbesondere bei Frühgeborenen.

### Untersuchungsdesign

Gehirne aus dem Kollektiv der in der Letalitätskonferenz (1980-2000) besprochenen verstorbenen Kinder werden - nach Geschlechtern, Reife und postnataler Überlebenszeit getrennt - in repräsentativen Schnittebenen des Großhirns und des Kleinhirns und Hirnstamms mit Hilfe der Immunhistochemie auf das Vorhandensein von Östrogenrezeptoren überprüft. Diese nukleäre Antigenpräsentation wird qualitativ und topographisch erfasst und in weiteren Untersuchungen mit der Expression von Wachstumsfaktoren (z.B. IGF-I, VEGF) und neuroprotektiver Gene (z.B. EPO), sowie antiapoptotischer Proteinen (z.B. bcl2) in Beziehung gesetzt. Das Untersuchungsgut ist vorhanden, einschließlich der fetalen Gehirne stehen über 1000 in Paraffin eingebettete Gehirne zur Bearbeitung zur Verfügung. Die Methoden sind etabliert, die Antikörper sind am formalinfixierten humanen Material verlässlich einsetzbar. Bisher ist humanes Gehirn in unterschiedlichen Entwicklungsstadien noch nicht mit der Fragestellung der geschlechtsspezifischen Unterschiede der Rezeptorausstattung untersucht worden.

### Kontakt:

Campus Virchow Klinik, Klinik für Neonatologie, und Campus Benjamin Franklin, Abt. für Neuropathologie, Monika.Marcinkowski@Charite.de

## **27. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Entwicklung sehr untergewichtiger Frühgeborener (500-1499 g) im Alter von 20 Monaten**

**Elisabeth Walch, Julia Huemer, Tristess Scholz, Andrea Loui, Christian Tiemann, Boris Metze, Michael Obladen, Ingrid Grimmer**

### Hintergrund

Mit zunehmender Überlebensrate sehr untergewichtiger Frühgeborener stieg die Anzahl von Nachuntersuchungen. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nach Angaben von Ornstein et al (1991) bei 28% dieser Untersuchungen berücksichtigt. Wenn Unterschiede festgestellt wurden, so zu Ungunsten der Jungen hinsichtlich Mortalität, Morbidität sowie psychomotorischer Entwicklung (Broothwood et al 1986). Auch jüngere Publikationen beziehen sich auf Untersuchungen aus der Vor-Surfactant-Ära, in der das Erkrankungsrisiko bei Jungen für Lungenunreife und Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) besonders hoch war (Hindmarsh et al, 2000). In welchem Maße die höhere Frühmorbidity (z.B. Atemnotsyndrom, BPD, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)) die ungünstigere psychomotorische Entwicklung der Jungen in der frühen Kindheit bestimmt und in wie weit das unreife Gehirn dieser sehr früh geborener Jungen besonders vulnerabel im Vergleich zu Mädchen ist, wurde kaum berücksichtigt. Nachuntersuchungen gesunder Reifgeborener zwischen 5 – 17 Jahren belegen ein um 10% größeres Volumen der corticalen grauen Substanz der Jungen als der Mädchen (Magnetresonanztomographie) sowie eine positive Korrelation zwischen Volumen der grauen Substanz des Cortex und dem IQ (Reiss et al). Bis zum korrigierten Alter von 20 Monaten zeigten sehr untergewichtig geborene Jungen in unserem follow-up einen geringeren GRIFFITHS-Gesamtentwicklungsquotienten als Mädchen. Zur Klärung, ob es sich um geschlechtsspezifische Unterschiede handelt und wenn ja, ob es ein für Jungen spezifisches Entwicklungsprofil gibt, müssen mögliche Einflussfaktoren auf die kindliche Entwicklung berücksichtigt und einer multifaktoriellen Analyse unterzogen werden.

### Hypothese

Sehr untergewichtig geborene Kinder zeigen im korrigierten Alter von 20 Monaten geschlechtsspezifische Unterschiede der Rehospitalisierungsrate und der psychomotorischen Entwicklung.

### Untersuchungsdesign

Prospektive Longitudinaluntersuchung von psychomotorischer Entwicklung, Neurostatus, Rehospitalisierung und anthropometrischen Daten.

*Einschlusskriterien:* Geburtszeitraum 6/1992 – 6/1998, alle sehr untergewichtig geborenen Einlinge deutschsprachiger Mütter, die in der Klinik für Neonatologie des Virchow-Klinikums stationär innerhalb der ersten 48 Stunden aufgenommen wurden.

*Arbeitsschritte:* Komplettierung der follow-up Datenbank, Definition der outcome-Kriterien, Multifaktorielle Analyse unter Berücksichtigung von soziodemographischen sowie pre-peri- und postnatalen Einflussgrößen. Erstellung eines Entwicklungsprofils getrennt für Jungen und Mädchen im korrigierten Alter von 20 Monaten.

### Literatur:

1. M. Ornstein, A. Ohlsson, J. Edmonds, E. Asztalos: Neonatal follow up of very low birth weight infants to school age: a critical overview. Acta Paediatr Scand, (80), 741-748, 1991.
2. M. Brothwood, D. Wolke, H. Gamsu, J. Benson and D. Cooper: Prognosis of the very low birthweight baby in relation to gender. Archives of Disease in Childhood, (61), 559-564, 1986.
3. G.J. Hindmarsh, M. J.O'Callaghan, H.A. Mohay, Y.M. Rogers: Gender differences in cognitive abilities at 2 years in ELBW infants. Early Human Development, (60), 115-122, 2000.
4. A.L. Reiss, M.T. Abrams, H.S. Singer, J.L. Ross and M.B. Denckla: Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. Brain, (119), Issue 5, 1763-1774, 1996.

### Kontakt:

Campus Virchow Klinik, Neonatologie/Entwicklungsdiagnostik, Medizinische Fakultät der Universität Wien, Michael.Opladen@Charite.de

## **28. Geschlechtsspezifische Unterschiede in Wachstumsfaktoren und Hormonen der Muttermilch und Serum und deren Auswirkungen auf das Wachstum bei Frühgeborenen < 1500 g Geburtsgewicht.**

**Andrea Loui, Petra Koehne, K. Dick, H.-J. Schmelzle, Michael Opladen**

### Hintergrund

Mit Muttermilch ernährte sehr unreife Frühgeborene zeigen häufig eine bessere neurologische Langzeitentwicklung. Der Vorteil der Muttermilch wird unter anderem seinem Gehalt an Wachstumsfaktoren, Hormonen und Spurenelementen zugeschrieben.

Muttermilch enthält IGF-1, IGF-2 und die Bindungsproteine IGFBP. In Zellkulturen und Tierexperimenten wurde ein fördernder Einfluß von IGF-1 und IGF-2 auf die Reifung immaturer intestinaler Zelllinien nachgewiesen (Hirai 2002, Burrin 1997). Dieses wird auch für die postnatale Adaptation des menschlichen Darmes angenommen. Außerdem wurde eine erniedrigte Proteolyse von IGFBP-2 durch eine spezifische Serinprotease in der



Muttermilch gezeigt, was eine höhere Bioverfügbarkeit von IGF-1 und IGF-2 bedingt (Elmlinger 1999).

Die Konzentration von Insulin in der Muttermilch ist unabhängig vom Gestationsalter und nimmt mit zunehmender Laktationsdauer ab (Shehadeh 2003). Tierexperimentell wurde ein trophischer Effekt von oralem Insulin auf die Darmmukosa gezeigt (Shehadeh 2003). Leptin ist bedeutsam für die Regulation der Nahrungsaufnahme über das Sättigungsgefühl bei Reifgeborenen. Die Konzentration von Leptin in der Muttermilch ist abhängig von der mütterlichen Leptinkonzentration im Plasma sowie von Gewicht und Body Mass Index der Mutter, aber nicht vom Insulinspiegel der Mutter (Houseknecht 1997). Im neonatalen Darm wurden Leptinrezeptor-Isoformen gefunden, sodaß der Leptintransport in den neonatalen Blutkreislauf möglich ist (Luoh 1997). Es wird vermutet, daß Leptin als potenzieller Wachstumsfaktor für die neonatale Entwicklung bedeutsam ist (Smith-Kirwin 1998).

VEGF ist ein Zytokin, das sich auf die Gefäßpermeabilität, die Angiogenese und die Monozytenmigration als Abwehrmechanismus des Darmepithels auswirkt (Sifakas 1999, Vuorela 2000). Somit scheint auch VEGF ein wesentlicher Faktor in der postnatalen Reifung des neonatalen Darmes zu sein. Zink ist als Spurenelement unter anderem bedeutsam für die Funktion von Wachstumshormon, Insulin und von zahlreichen Enzymen des Verdauungssystems. Zinkmangel führt u. a. zu einer Wachstumsretardierung und zu einer Störung der Immunabwehr.

Es wird vermutet, daß IGF-1, IGF-2, Insulin, Leptin, VEGF und Zink wesentliche Faktoren für die postnatale Reifung der Darmfunktion sind und somit Wachstum und Entwicklung günstig beeinflussen.

### Hypothese

Sehr untergewichtige Frühgeborene zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aufnahme von IGF-1, IGF-2, Insulin, Leptin, VEGF und Zink über die Muttermilch. Das bedingt Unterschiede im Wachstum bis zum errechneten Termin.

### Studiendesign

Prospektive Studie.

Einschlußkriterien: Frühgeborene < 1500g Geburtsgewicht, Einlinge

Ausschlußkriterien: Hypotrophie, schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die eine enterale Ernährung unmöglich machen.

### Ablauf

- Sammlung von Muttermilch am 3.-5. Tag, 21. Tag, 42. Tag der Laktation

- Blutentnahme von IGF-1, IGF-2, Insulin, Leptin im Serum der Frühgeborenen am 21. und

42. Tag der Laktation

- wöchentliche Messung von Körpergewicht, Kopfumfang, Körperlänge bis zur Entlassung

- Messung von Hautfaltendicke und Knemometrie mit 21 und 42 Lebenstagen

- Erfassung von Gewicht, BMI der Eltern

### Kontakt:

Campus Virchow Klinik, Klinik für Neonatologie, Andrea.Loui@Charite.de

## **29. Das „Elternwerden“ vor dem erwarteten Termin – unterschiedliche Probleme, Erwartungen, Herausforderungen an Vater und Mutter**

**Mario Rüdiger, Suszann Kruschwitz, Roland Wauer**

### Einleitung

Jedes Jahr kommen in Deutschland etwa 8000 Kinder sehr früh (d.h. vor der 32. Schwangerschaftswoche) zur Welt. In der Klinik für Neonatologie an der Charité Campus Mitte werden jährlich etwa 70 extreme Frühgeborene betreut.

Insbesondere diese Frühgeborenen sind gefährdet chronische Schäden zu entwickeln, welche die spätere Lebensqualität stark beeinträchtigen. Um die Beeinträchtigung der Entwicklung zu minimieren werden u.a. die Eltern so früh wie möglich in die Betreuung der Kinder integriert.

Um diese Betreuung zu optimieren und die mit der Frühgeburt verbundene Belastung der Eltern zu minimieren, ist eine intensive psychosoziale Betreuung der Eltern nötig.

Allerdings wurde der unterschiedliche Bedarf für Väter und Mütter an einer entsprechenden Unterstützung bisher nicht objektiv beurteilt.

### Hypothese

"Die frühzeitige (I), psychosoziale Eltern-Betreuung (II), welche auf den individuellen Bedarf (III) der Väter bzw. Mütter Frühgeborener eingeht, kann die Langzeitmorbidity (IV) von Frühgeborenen reduzieren."

### Projektskizze

Zum Beweis der gestellten Hypothese werden verschiedene (kursiv gedruckte) Aspekte untersucht, welche z.T. bereits bearbeitet werden bzw. noch in Planung sind.

#### I. Frühzeitig

- Definition des optimalen Zeitpunktes bzw. der optimalen Thematik zum jeweiligen Zeitpunkt; Unterschiede zwischen Vater und Mutter bezüglich Thematik und Zeitpunkt

#### II. Eltern-Betreuung

- welche Maßnahmen werden von wem gewünscht;
- wie sollten sie angeboten werden (aktive vs. passive Intervention);
- welcher Effekt kann durch welche Maßnahmen erwartet werden;
- wer sollte welche Intervention durchführen, welche Intervention wird von wem erwartet;
- psychosoziale vs. allgemeine Intervention, was kann die jeweilige Methodik leisten

#### III. Individueller Bedarf

- Welcher Unterschied besteht zwischen den Erwartungen der Väter und der Mütter;
- Welcher Beratungs- bzw. Interventionsbedarf besteht;

#### IV. Langzeitmorbidity

- welche Langzeitprobleme sind typisch, häufig, kostenintensiv;
- wie kann die Entlassung, nachstationäre Betreuung vorbereitet werden;
- wie sollen Eltern integriert werden;
- welche Optionen bestehen um zu intervenieren

### Zusammenfassung

Eltern zu früh geborener Kinder haben einen besonderen Unterstützungsbedarf. Für eine gezielte Intervention ist zu klären, welche Unterschiede zwischen beiden Elternteilen bestehen.

### Kontakt:

Campus Mitte, Klinik für Neonatologie, Mario.Ruediger@Charite.de

### **30. Gewalt und Gesundheit. Eine Untersuchung zu körperlichen und sexuellen Gewalterfahrungen und deren gesundheitliche Auswirkungen auf erwachsene Frauen**

**Martina Rauchfuß**

Häusliche Gewalt stellt ein ernsthaftes Gesundheitsproblem für die betroffenen Frauen dar. Die einzige repräsentative Studie in Deutschland zum Ausmaß von Gewalt in der Familie zeigte, dass 16,1% der Frauen über 16 Jahre innerhalb von fünf Jahren körperliche Gewalt erlebt hatten, 5,7% der Frauen waren im Laufe ihres Lebens von sexuellem Missbrauch betroffen. Gesundheitliche Folgen sind nicht nur Verletzungen, sondern auch chronische Schmerzsyndrome, Ängste, Depressionen, Essstörungen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit sowie Suizidalität können im Zusammenhang mit Gewalterfahrungen stehen.

In dieser Studie werden Prävalenzen körperlicher und sexueller Gewalterfahrungen unter Patientinnen niedergelassener Ärztinnen und Ärzte bestimmt, differenziert nach Schweregrad der Übergriffe und nach Beziehung zum Täter. Dem werden Daten zum Gesundheitszustand und wesentliche Kofaktoren wie Sozioökonomischer Status, soziale Unterstützung und Alkohol- oder Drogenmissbrauch gegenübergestellt. Ziel der Untersuchung ist es, Zusammenhänge zwischen Gewalterfahrungen und Gesundheitsstörungen sowie belastende und protektive Faktoren aufzudecken. Derartige Zusammenhänge in Diagnostik und Therapie zu berücksichtigen, ist von entscheidender Bedeutung, um eine angemessene Versorgung betroffener Frauen zu gewährleisten. Strukturierte Interviews vervollständigen die quantitativen Ergebnisse und beschreiben erfolgreiche oder fehlgeschlagenen Bewältigungsstrategien im Kontext von Gewalt und Gesundheit.

Kontakt:

Campus Charité Mitte Sozialmedizin und Gynäkologie, [Martina.Rauchfuss@Charite.de](mailto:Martina.Rauchfuss@Charite.de)

### **31. Berliner Frauen-Gesundheitsstudie – Menopause: Beziehungen zwischen Schlafstörungen, psychischen Beeinträchtigungen und kognitiven Funktionen**

**Isabella Heuser, Heidi Danker-Hopfe**

Neben depressiven Verstimmungen sind unter den peri- und postmenopausalen Beschwerden besonders insomnische Schlafstörungen bzw. ein häufiges nächtliches Erwachen häufige Klagen. Da die Erhebung objektiver Daten zur Schlafqualität mittels Polysomnographie im Schlaflabor sehr zeit- und kostenaufwendig ist, beziehen sich Angaben zum Schlaf in den meisten Untersuchungen auf eine subjektive Bewertung. Die Entwicklung eines einfach zu handhabenden ambulanten Gerätes zum Schlafstrukturscreening (QUISI®) erlaubt es, physiologische, d.h. EEG-basierte Informationen zur Schlafstruktur und Schlafqualität relativ schnell und kostengünstig an vergleichsweise großen Stichproben zu erheben. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass der Schlaf unter gewohnten häuslichen Bedingungen registriert werden kann, was die Compliance für eine Longitudinalstudie mit regelmäßigen Datenerhebungen über einen geplanten Zeitraum von 5 Jahren positiv beeinflussen dürfte. Der Einsatz von QUISI® ermöglicht es, erstmals auch objektive Daten zur Schlafqualität relativ problemlos über einen längeren Zeitraum erheben zu können. Zusammen mit den Resultaten kognitiver

Testungen, Informationen zu psychischen Beeinträchtigung, endokrinologischen Untersuchungen sowie Daten zu Lebensumständen und zur Lebenszufriedenheit erhoffen wir uns für den peri- und postmenopausalen Lebensabschnitt wegweisende Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Schlafqualität und psychischen Beeinträchtigungen einerseits sowie Schlafqualität und kognitiven Funktionen andererseits. Im einzelnen sollen u.a. folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Objektivierung der Schlafqualität mittels QUISI<sup>®</sup>, einem ambulanten Gerät zur Analyse der EEG-basierten Schlafstruktur an einer selektierten Gruppe peri- und postmenopausaler Frauen mit und ohne vasomotorische Symptomatik.
- Objektivierung der Schlafqualität mittels Polysomnographie im Schlaflabor an einer selektierten Gruppe peri- und postmenopausaler Frauen mit und ohne vasomotorische Symptomatik
- Analyse des Einflusses des Ausmaßes der psychischen Beeinträchtigungen auf die Schlafqualität zum Zeitpunkt  $T_0$ , d.h. bei Einschluss in die Studie.
- Analyse des Einflusses der Schlafqualität auf die kognitive Funktion zum Zeitpunkt  $T_0$ , d.h. bei Einschluss in die Studie.
- Veränderung der Schlafqualität, des Ausmaßes der psychischen Beeinträchtigung und der kognitiven Funktion über einen Zeitraum von 5 Jahren.
- Zusammenhang zwischen der Schlafqualität und dem Ausmaß der psychischen Beeinträchtigung im zeitlichen Verlauf.
- Zusammenhang zwischen der Schlafqualität und kognitiven Funktionen im zeitlichen Verlauf.

Kontakt:

Campus Benjamin Franklin, Universitätsklinik für Psychiatrie,  
Isabella.Heuser@Medizin.FU-Berlin.de

## **32. Frauengesundheit – Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Frauen in Abhängigkeit von psychosozialen Faktoren**

### **Beate Schultz-Zehden**

Vorgestellt werden soll ein in Kooperation laufendes Projekt, die „Deutsche Kohortenstudie zur Frauengesundheit“, sowie ausgewählte Ergebnisse. Seit 1998 konnte nahezu 20.000 Frauen in die Studie eingeschlossen werden. Die Kohorte setzt sich aus freiwilligen Teilnehmerinnen im Alter von 18-65 Jahren zusammen, deren Gewinnung über verschiedene Wege erfolgte. Zahlreiche Parameter werden erfasst, u.a.: Schwangerschaften, Gesundheits- und Krebsvorsorge, Zyklus- und assoziierte Probleme, Krankheiten, Medikamenteneinnahme und Hormonanwendung. In der zweiten Welle wurde in einer Teilbefragung die gesundheitsbezogene Lebensqualität in Abhängigkeit von psychosozialen Merkmalen genauer untersucht, wie das Rollenselbstbild, Sexualität und Fragen der Partnerschaftsbeziehung.

Im Gegensatz zum körperlichen und sexuellen Wohlbefinden, was mit zunehmendem Alter schlechter eingeschätzt wird, wird das psychische Wohlbefinden von den hier befragten Frauen mitzunehmendem Alter besser eingeschätzt. Dies lässt sich generationsspezifisch, aber auch entwicklungspsychologisch interpretieren. Im Bereich Sexualität lassen sich Veränderungen aufzeigen, bei denen der Zuwachs an mehr Freiheit, Selbstständigkeit und Unabhängigkeit der Frauen eine Rolle spielt. Es lassen sich vier verschiedene Frauenrollen-Typen beschreiben. Diese gefundenen Typen werden im Zusammenhang mit dem Alter, soziodemographischen Faktoren, dem körperlichen, psychischen und sexuellen Wohlbefinden dargestellt.

Die deutsche Kohortenstudie zur Frauengesundheit wird fortgesetzt wegen der vielen noch nicht beleuchteten Fragen von Frauengesundheit und Lebensqualität – besonders auch im höheren Lebensalter.

Kontakt:

Institut für Medizinische Psychologie, Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften – Universitätsmedizin Berlin, SchuZehd@Zedat.FU-Berlin.de

### **33. Männergesundheit**

#### **Isolde Daig**

Aufgrund der am Institut für Medizinische Psychologie schon bestehenden intensiven Forschung zur Frauengesundheit im allgemeinen und zur Menopause im speziellen von Frau Dr. Schultze-Zehden und Herrn Prof. Rosemeier wird gegenwärtig in Analogie ein Forschungsprojekt zur Männergesundheit geplant. Hierbei geht es vor allem um das geschlechtsspezifische gesundheits- und krankheitsverhalten des Mannes mit dem Fokus auf psychosoziale Einflussfaktoren. Von zentralem Interesse sind hierbei unter anderem das Rollenselbstbild des Mannes und sein Körpererleben. Es soll untersucht werden, inwiefern die Ausprägung solcher psychosozialer Faktoren als Prädiktoren für ein spezifisches gesundheits- und krankheitsverhalten herangezogen werden können. Die Stichprobe soll sowohl gesunde wie auch in medizinischer Behandlung befindliche Probanden umfassen. Die interessierende Altersspanne ist im mittleren und höheren Erwachsenenalter anzusiedeln.

Da das Forschungsvorhaben sich derzeit noch in der Planungsphase befindet, können zu diesem Zeitpunkt keine Ergebnisse vorgestellt werden.

Kontakt:

Institut für Medizinische Psychologie, Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften,  
Isolde.Daig@Charite.de

### **34. EU-konzerierte Aktion: Geschlecht, Kultur und Alkohol – eine multinationale Studie**

#### **Kim Bloomfield, Stefanie Kramer, Ulrike Grittner**

##### I. Projektbeschreibung

Das Geschlecht ist ein wichtiger sozialer, kultureller und biologischer Einflussfaktor in Bezug auf Alkoholkonsum, Trinkverhalten und alkoholbezogene Probleme. Unter Mitwirkung der WHO wird diese Studie die Unterschiede im Trinkverhalten zwischen Männern und Frauen aus 13 EU- und 2 Nicht-EU-Staaten untersuchen.

In erster Linie ist das Ziel des Projektes, vergleichbare Daten hinsichtlich geschlechtsspezifischer Trinkmuster und alkoholbezogener Probleme zu erheben. Basierend auf diesen Daten sollen in den Analysen neue Erkenntnisse über geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Gewalt unter Alkoholeinfluss, sozialer Ungleichheiten, sozialer Rollen sowie über die jeweiligen Zusammenhänge zum Alkoholmissbrauch gewonnen werden. Außerdem soll der Einfluss gesellschaftlicher und kultureller Faktoren auf das Trinkverhalten vertieft untersucht werden.

Die Ergebnisse der Studie sollten die Grundlage für Präventionsmaßnahmen gegen riskanten Alkoholkonsum in europäischen und außereuropäischen Ländern bilden, zum Beispiel durch die Identifizierung von Geschlechterunterschieden in Risiko-Untergruppen. Diese Informationen werden dazu beitragen, die Entwicklung einer Sozial- und Gesundheitspolitik in der EU voranzutreiben, die regionaler orientiert, kulturbezogener und geschlechtsspezifischer ist.

#### Forschungsaufgaben und Forschungsziele

- (1) Vergleich männlicher und weiblicher Trinkmuster innerhalb der Länder und Vergleich männlicher und weiblicher Trinkmuster zwischen den einzelnen Ländern.
- (2) Vergleich männlicher und weiblicher alkoholbezogener Probleme innerhalb der Länder, Vergleich der Prävalenz männlicher und weiblicher Alkoholprobleme zwischen den einzelnen Ländern sowie Geschlechterunterschiede bei der Prävalenz von Problemen.
- (3) Vergleich von Gewalt in Partnerschaften in und zwischen den einzelnen Ländern in Bezug auf männliches und weibliches Trinkverhalten.
- (4) Vergleich von Geschlechterunterschieden bei sozialer Ungleichheit in Bezug auf Alkoholkonsum bzw. -missbrauch und des Einflusses sozialer Rollenkombinationen bei hohem Konsum in und zwischen den einzelnen Ländern.
- (5) Analyse des Einflusses gesellschaftlicher Faktoren wie z.B. Gleichberechtigung der Geschlechter und Trinkkulturnormen auf männlichen und weiblichen Alkoholkonsum und alkoholbezogene Probleme in den jeweiligen Ländern.

#### II. Deutschlandspezifische Untersuchungen

Durch die Zentralisierung sämtlicher internationaler Datensätze wird ein wichtiger Beitrag zur deutschen Alkoholforschung geleistet. Dabei kann Alkoholkonsum in Deutschland in Hinsicht auf Konsummenge, Konsummuster und die dabei entstehenden körperlichen, psychischen und sozialen Folgen mit anderen Ländern verglichen werden.

Darüber hinaus wird die Forschung zum Alkoholkonsum in Deutschland durch weitere Untersuchungen verstärkt und gibt somit umfassendere Aufschlüsse über alkoholbezogene Probleme in Deutschland. Im Paper „Developments in Gender and Regional Differences in Alcohol Consumption in Reunited Germany“ wird z.B. die Entwicklung des Alkoholkonsums in Deutschland nach der Wende untersucht. Grundlage für die Analyse sind die Daten aus dem Bundesgesundheitsurvey und der Deutschen Herzkreislauf-Präventionsstudie (DHP).

Die ersten Ergebnisse dieser Analyse wurden bereits als Paper beim internationalen Alcohol Epidemiology Symposium der „Kettil Bruun Society“ im Juni 2003 in Krakau vorgetragen.

#### Zeitraumen

Januar 2002-Dezember 2004

#### Kontakt:

Campus Benjamin Franklin, Institut für medizinische Informatik,  
Bloomfield@Medizin.FU-Berlin.de

## 35. Geschlechtsspezifische Regulation der Körpermasse in Mäusen

**Petra Wiedmer, Michael Boschmann, S. Klaus**

### Hintergrund

Hormone und Neuropeptide beeinflussen über die Regulation von Energieaufnahme und Energieumsatz die Körpermasse. Für einige dieser Botenstoffe (z.B. Leptin, NPY, Insulin) sind die Regelmechanismen schon gut beschrieben. Die Frage nach der Existenz eines individuellen "set-points" für die Körpermasse ist jedoch noch nicht befriedigend beantwortet worden. Wir testeten deshalb die Hypothese, dass die Masse des Körpers *per se*, unabhängig von metabolischen Veränderungen in der Fettmasse oder der fettfreien Masse, die Körpermasse beeinflussen kann.

### Methoden

Mittels Implantation metabolisch inaktiver Gewichte wurde die Körpermasse männlicher und weiblicher Mäuse (FVB) künstlich erhöht. Adulte Tiere wurden schein-operiert (SO) oder erhielten Implantate mit der Masse von 2% (LO) oder 10% (HI) der Körpermasse. Körpermasse, Energieaufnahme und Energieumsatz wurden regelmäßig bis 3 Monate nach der Implantation gemessen.

### Ergebnisse

HI- Männchen reduzierten ihre Körpermasse um 3-5% im Vergleich zu SO- und LO-Männchen; die Energieaufnahme war unverändert. Im Gegensatz dazu zeigten die Weibchen keine Unterschiede in der Körpermasse, jedoch die Energieaufnahme war um 7% in LO und um 12% in HI gegenüber SO-Weibchen erhöht. Weibchen zeigten generell einen höheren Energieumsatz als die Männchen. Das zusätzliche Gewicht hatte jedoch aufgrund der hohen Schwankungsbreite keinen Einfluss auf den Energieumsatz. Dennoch scheinen Änderungen im Energieumsatz der Grund für unsere Beobachtungen zu sein.

### Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass offensichtlich nicht die Körpermasse *per se*, sondern die damit verbundenen Energiekosten vom Körper gemessen und ausgeglichen werden. HI-Weibchen paßten die Energieaufnahme an den erhöhten Energieumsatz an, der durch die zusätzliche Last bewirkt sein könnte, und erhielten damit ihre Körpermasse aufrecht. HI-Männchen veränderten ihre Energieaufnahme jedoch nicht und nahmen dadurch an Masse ab. Die Koppelung zwischen Energieaufnahme und Energieumsatz scheint daher stärker bei Weibchen als bei Männchen zu sein. Offensichtlich ist dieses Phänomen Ausdruck einer "evolutionären Programmierung" der Weibchen, immer über ausreichende Energiereserven zu verfügen und für das Austragen der Nachkommenschaft gerüstet zu sein. Auch beim Menschen gibt es Hinweise auf derartige Geschlechtsunterschiede. So berichten Stubbs und Mitarbeiter, dass bei Männern ein erhöhter Energieumsatz durch gezieltes 7-tägiges Fitness-Training nicht durch erhöhte Nahrungsaufnahme kompensiert wurde, während bei Frauen unter den gleichen Bedingungen eine partielle Kompensation durch erhöhte Nahrungsaufnahme zu beobachten war (Stubbs et al. Eur J Clin Nutr 56:129-140, 2002; Stubbs RJ et al. Int J Obes 26:866-869, 2002).

### Zukünftige Projekte

- Untersuchung der Regulation von Neuropeptiden , die Nahrungsaufnahme und Energieumsatz beeinflussen, mit Hilfe des oben beschriebenen Modells
- Untersuchung des Einflusses von Sexualhormonen auf den Geschlechts-Dimorphismus der Körpergewichtsregulation

- Untersuchungen an humanen Probanden: Einfluss von dauerhaft getragenen Gewichten auf den Energieumsatz und das Ernährungsverhalten von Männern und Frauen.

Kontakt:

Campus Buch und Deutsches Institut für Ernährungsforschung Bergholz-Rehbrücke,  
Wiedmer@Mail.DIFE.de

### **36. Entwicklung und Validierung eines Interventionsprogramms zur Gesundheitsförderung unter besonderer Berücksichtigung der Ernährung**

**Martina Dören, Roma Beitz, C. Heitmann, E. Greiser**

Ernährung ist ein untrennbarer Teil unserer Lebensweise. Laut WHO ist Übergewicht in den entwickelten Ländern der am weitesten verbreitete Risikofaktor mit steigender Tendenz. Etwa 30 % der Krebserkrankungen lassen sich offenbar auf eine falsche Ernährung zurückführen. Betrachtet man verschiedene Krebserkrankungen, ist das Übergewicht ein wichtiger Faktor auch für Mamma-, Endometrium- und kolorektale Karzinome. Auch die Bedeutung der ernährungsabhängigen Risikofaktoren für die Entstehung von atherosklerotisch bedingten Gefäßerkrankungen und Osteoporose ist belegt.

Als Beitrag zur Prävention dieser Erkrankungen können zielgruppenspezifische Maßnahmen für Frauen und Männer in verschiedenen Altersbereichen (und mit unterschiedlichem Gesundheitszustand) entwickelt und evaluiert werden. Entsprechende kontrollierte Studien können für Interventionsstrategien durchgeführt werden.

Im Rahmen einer 2jährigen Studie soll bei Frauen eine anhaltende Ernährungsumstellung erzielt werden. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe werden zwei verschiedene Modelle von Strategien eingesetzt, die sich durch unterschiedliche Instrumente und Intensität der Informationsvermittlung zur Änderung von Verhalten unterscheiden. Die Machbarkeit nicht-pharmakologisch fokussierter, kontrollierter, prospektiver, randomisierter Studien ist z. B. in entsprechenden amerikanischen Interventionsstudien dokumentiert worden. Verändertes Ernährungsverhalten kann sowohl mit Hilfe von validierten Instrumenten (z. B. food frequency questionnaires) als auch verschiedenen Biomarkern im zeitlichen Verlauf untersucht werden. Insbesondere Surrogatmarker, deren Wertigkeit als Risikofaktor bestimmter Erkrankungen validiert wurde, sind geeignet, die Wertigkeit einer Intervention im Hinblick auf die zu vermeidende Erkrankung abzuschätzen.

Kontakt:

Campus Benjamin Franklin, Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Universität Bremen,  
Martina.Doeren@Medizin.FU-Berlin.de



## **37. Geschlecht und Medizin.**

### **Einige Überlegungen zu einem keineswegs unkomplizierten Verhältnis.**

#### **Johanna Bleker**

Die Medizin betrachtet sich traditionell als die für Fragen des Geschlechts zuständige Disziplin. Medizintypische Assoziationen sind dabei Geschlechtskrankheiten, Geschlechtsorgane, Geschlechtschromosomen, Hormone u. Geschlechtsmerkmale etc. – kurz: für uns MedizinerInnen ist Geschlecht eine biologisch determinierte Kategorie. Dementsprechend tun wir uns schwer, den erweiterten Geschlechtsbegriff der Kultur- und Sozialwissenschaften auf medizinische Probleme anzuwenden.

Die im angelsächsischen Sprachraum inzwischen gängige Unterscheidung in Sex (biologisch fundiert) und Gender (kulturell geformt) hilft hier nur bedingt weiter. Denn zum einen erweisen sich biologisch fundierte Vorgänge (z.B. Menopause, Klimakterium) als höchst variabel. Zum anderen gehen nach neueren Erkenntnissen auch Geschlechtsunterschiede im biologischen Sinn weit über die ehemals angenommenen Bereiche hinaus. Dies stellt nicht nur die Gültigkeit u. das Zustandekommen traditioneller medizinisch-naturwissenschaftlicher Normen in Frage, sondern bedeutet auch eine Herausforderung für emanzipationsbewusste Medizinerinnen.

Vor 100 Jahren forderten gerade die Ärztinnen, die Betrachtung der „Frau als Weib“ auf den Bereich der Physiologie und Pathologie zu beschränken, der unmittelbar mit den weiblichen Geschlechtsfunktionen verbunden ist. In allen übrigen Bereichen des körperlichen, geistigen und gesellschaftlichen Lebens forderten sie hingegen die Betrachtung der „Frau als Mensch“. Denn: „Die Natur hat die Frau mit den gleichen Kräften ausgerüstet, wie den Mann und damit auch zu gleichen Leistungen bestimmt ... Die heutige Minderwertigkeit der Frau ist die Rache der Natur für die tausendjährige Missachtung ihres Willens.“ (Adams Lehmann 1896) Dem damaligen biologistischen Ansatz der Medizin folgend sahen sie in der kulturellen Prägung des Geschlechtscharakters ein Artefakt, dessen man sich entledigen mußte, um zur eigentlichen Natur des [männlichen oder weiblichen] Menschen zurückzufinden.. Heute wissen wir, daß der Mensch als Kulturwesen niemals allein durch die Biologie geformt wird, auch nicht dort, wo biologische Prozesse unzweifelhaft zugrunde liegen. Dementsprechend muß gerade eine medizinische Geschlechterforschung sich der Tatsache bewusst bleiben, daß wir bei der Durchführung geschlechtsspezifischer medizinischer Studien nicht nur biologische, sondern auch soziale und kulturelle Phänomene erfassen, d. h. Phänomene, die historisch durchaus variabel sind. [Ich verweise nur auf die Veränderungen, die die „normale“ Geburt in den letzten 20 Jahren erfahren hat, oder auf das in den letzten 100 Jahren völlig veränderte Bild des Klimakteriums.]

Und das heißt, daß medizinhistorische Fragestellungen bei der medizinischen Geschlechterforschung nicht nur ein schöngestriges Dekor sind, sondern bei sachgerechter Bearbeitung unmittelbar zu verwertbaren Erkenntnissen beitragen können.

#### Kontakt:

Campos UKBF, Institut der Geschichte der Medizin, Johanna.Bleker@Medizin.FU-Berlin.de

## Workshop *Geschlechterforschung in der universitären Medizin Berlins* am 7. Juli. 2003

- 10.30 Come together** Kaffee und Gespräche
- 11.00 Eröffnung** **Die Dekane der Charité – Universitätsmedizin Berlin**  
Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen  
Prof. Dr. Martin Paul
- 11.10 Grußworte** **Die zentralen Frauenbeauftragten**  
Mechthild Koreuber, Freie Universität Berlin  
Dr. Marianne Kriszio, Humboldt-Universität zu Berlin
- 11.20 Einführung** **Die Sprecherinnen des Initiativkreises für ein Zentrum Geschlechterforschung in der Medizin Berlin**  
Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek  
Prof. Dr. Martina Dören

<b>Sitzung I – Moderation Joachim W. Dudenhausen, Martin Paul</b>					
	<b>Zeit</b>	<b>Fachgebiet</b>	<b>Beteiligte WissenschaftlerInnen</b>	<b>Charité – Universitätsmedizin Berlin – Standort, Institut</b>	<b>Thema</b>
1.	11:30	Med. Soziologie	Adelheid Kuhlmeier	Institut f. Medizinische Soziologie Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften	Demographischer Wandel und Geschlechterforschung in der Medizin
2.	11:40	Med. Soziologie	Jutta Begenau	Institut f. Medizinische Soziologie Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften	Gynäkologische Erkrankungen - ein in vieler Hinsicht für die Gesundheit von Frauen gerade zwischen 20 und 50 Jahren bedeutendes Thema der Frauengesundheitsforschung
3.	11:50	Neuroimmunologie	Frauke Zipp	Campus Mitte, Institut für Neuroimmunologie	Die Immunantwort bei Multiple-Sklerose-Patientinnen in/nach der Schwangerschaft als Modell für den geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Prävalenz
4.	12:00	Allergologie	Margitta Worm	Campus Mitte, Klinik für Dermatologie und Allergologie	Einfluss der spezifischen Immuntherapie auf die Lebensqualität und die Immunantwort in Abhängigkeit des Geschlechts
5.	12:10	Psycho-Neuro-Immunologie	Petra Arck	Campus Mitte, Biomedizinisches Forschungszentrum	Stress, immunologische Entgleisungen und Schwangerschaftskomplikationen

2.	3. 12:20	4. Pharmakologie, 5. Toxikologie	6. Chris E. Talsness, M. Shakibaei, S. Kuriyama, C. de Souza, K. Grote, I. Chahoud	7. Campus Benjamin Franklin, Dept. of Toxicology	8. Ultrastructural changes in the ovaries and increased resorption rate in adult female offspring following a single maternal exposure to low dose 2,2, 4, 4,5-pentabromodiphenyl ether
9.	10. 12:30	11. Pharmakologie, 12. Toxikologie	13. Konstanze Grote, C. E. Talsness, J. Nowak, C. Gericke, S. Kuriyama, I.Chahoud	14. Campus Benjamin Franklin, Dept. of Toxicology	15. Effects of low Dose in utero exposure to bisphenol A on the ovary of female rat offspring
16.	17. 12:40	18. Pharmakologie, 19. Toxikologie	20. Heike Kusserow, U. Kintscher, E. Kaschina, Th. Unger	21. Campus Mitte, Pharmakologie und Toxikologie	22. Experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung von Östrogenen bei kardiovaskulären Erkrankungen
23.	24. 12:50	25. Pharmakologie, 26. Toxikologie	27. Edeltraud Garbe	28. Campus Mitte, Klinik Pharmakologie	29. Role of Gender in Pharmacotherapy
30.	31. 13:00	32. Klinische Pharmakologie	33. Michael Boschmann, J. Jordan, S. Schmidt, F. Adams, S. Klaus, F. C. Luft	34. Campus Buch, Franz-Volhard-Klinik und Deutsches Institut für Ernährungsforschung	35. Gender-Specific Responso to Interstitial Angiotensin II in Human White Adipose Tissue

**Pause 13.10 bis 13.30 – Imbiss**

**Sitzung II – Moderation Martina Dören**

11.	13:30	Humangenetik	Jadranka Segaric, J. Klose	Campus Virchow-Klinikum, Institut für Humangenetik	Analyse des Herzproteoms in Bezug auf Alter, Geschlecht und genetischer Variabilität
12.	13:40	Med. Poliklinik/ Pharm. u. Tox.	Jürgen Scholze, B. Rautenberg, Y. Dörffel, Th. Unger, U. Kintscher	Campus Mitte, Medizin. Poliklinik und Institut für Pharmakologie u. Toxikologie	Geschlechtsspezifische Wirkungsmechanismen von Diuretika and ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten
13.	13:50	Med. Poliklinik	Yvonne Dörffel	Campus Mitte, Medizin. Poliklinik	Genderspezifische Differenzierung des Aktivierungszustandes peripherer Monozyten von Patienten/innen mit arterieller Hypertonie
14.	14:00	Med. Poliklinik	Susanne Klaua, J. Scholze	Campus Mitte, Medizin. Poliklinik	Aufbau einer geschlechtsdifferenzierten Datenbank vor Adipositaspatienten/innen mit phänomenologischer Charakterisierung
15.	14:10	Ernährungs- forschung	Sven Diederich, V. Bähr, A. F. H. Pfeiffer	Campus Benjamin Franklin Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin	Pathogenese der androiden und gynoiden Adipositas: Geschlechtsspezifische Regulation der 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1
16.	14:20	Kardiologie	Verena Stangl, N. Jochmann, C. Jung	Campus Mitte, Kardiologie	Hereditäre Determinanten der Endothelfunktion als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen

17.	14:30	Kardiologie	Hans B. Lehmkuhl, W. Albert, D. Kemper, M. Bettmann, R. Hetzer	DHZB, Campus Virchow-Klinikum	Geschlechtsspezifischer Verlauf vor und nach Herztransplantation
18.	14:40	Frauengesundheitsforschung	Shokufeh Mahmoodzadeh, A. Doller, S. Eder, J. Nordmeyer, N. Bethke, V. Regitz-Zagrosek	Frauengesundheitsforschung m. S. Herzkreislauf, Campus Mitte und DZHB	Alters-, geschlechts- und krankheitsabhängige Regulation myokardialer Östrogenrezeptoren bei Menschen und in Tiermodellen
19.	14:50	Frauengesundheitsforschung	Anke Doller, S. Mahmoodzadeh, L. Herda, V. Regitz-Zagrosek	Frauengesundheitsforschung m. S. Herzkreislauf, Campus Mitte und DZHB	Effekte von Östrogen und Testosteron auf die Matrixsynthese
20.	15:00	Frauengesundheitsforschung	Elke Lehmkuhl, M. Dören, V. Regitz-Zagrosek	Frauengesundheitsforschung m. S. Herzkreislauf, Campus Mitte, Benjamin Franklin und DZHB	Geschlechtsspezifische Bedeutung von Herzinsuffizienz, Hormonstatus und psychosozialen Faktoren für die Prognose nach Bypass-Operation
21.	15:10	Frauengesundheitsforschung	Vera Regitz-Zagrosek	Frauengesundheitsforschung m. S. Herzkreislauf, Campus Mitte und DZHB	Präventionsprojekt zur Förderung der Frauengesundheit im Land Berlin – Nutzung des Berliner Programms zum Mammographiescreening
22.	15:20	Unfallchirurgie	Almut Tempka	Campus Virchow Klinikum, Unfallchirurgie	Die patientinnenspezifischen Konsequenzen bei Einführung der DRG

**Pause: 15:30 bis 15:50**

**Sitzung III – Moderation Roland Wauer**

23.	15:50	Anästhesie	Erika Schulte, G. Kaczmarczyk	Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin	Geschlechtsspezifische Aspekte der Schmerztherapie
24.	16:00	Allgemein-medizin	Victoria Braun	Campus Mitte, Allgemeinmedizin	Salutogene Ressourcen – genderspezifisch?
25.	16:10	Frauengesundheitsforschung / Epidemiologie	Roma Beitz, M. Dören	Campus Benjamin Franklin, Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit	Prävalenz und Determinanten der Anwendung von menopausaler Hormontherapie
26.	16:20	Neonatologie	Monika Marcinkowski, G. Stoltenburg-Didinger, B. Gerstner, M. Obladen	Campus Virchow Klinik, Klinik für Neonatologie, und Campus Benjamin Franklin, Abt. für Neuropathologie	Geschlechtsspezifische Unterschiede im Gehirn und Einfluss auf die Entwicklung und Prognose kleiner Frühgeborener
27.	16:30	Neonatologie	Elisabeth Walch, J. Huemer, T. Scholz, A. Loui, C. Tiemann, B. Metze, M. Obladen, I. Grimmer	Campus Virchow Klinik, Neonatologie/Entwicklungsdiagnostik, Med. Fakultät der Univ. Wien	Geschlechtsspezifische Unterschiede der Entwicklung sehr untergewichtiger Frühgeborener (500-1499 g) im Alter von 20 Monaten
28.	16:40	Neonatologie	Andrea Loui, P. Koehne, K. Dick, H.-J. Schmelzle, M. Obladen	Campus Virchow Klinik, Klinik für Neonatologie	Geschlechtsspezifische Unterschiede von Wachstumsfaktoren und Hormonen in der Muttermilch und deren Auswirkungen auf das Wachstum bei sehr kleinen Frühgeborenen

29.	16:50	Neonatologie	Mario Rüdiger, S. Kruschwitz, R. Wauer	Campus Mitte, Klinik für Neonatologie	Das „Elternwerden“ vor dem erwarteten Termin – unterschiedliche Probleme, Erwartungen, Herausforderungen an Vater und Mutter
<b><u>Pause: 17:00 - 17:20</u></b>					
<b>Sitzung IV – Moderation Vera Regitz-Zagrosek</b>					
30.	17:30	Sozialmedizin Gynäkologie	Martina Rauchfuß	Campus Charité Mitte Sozialmedizin und Gynäkologie	Gewalt und Gesundheit. Eine Untersuchung zu körperlichen und sexuellen Gewalterfahrungen und deren gesundheitliche Auswirkungen auf erwachsene Frauen
31.	17:40	Psychiatrie	Isabella Heuser, H. Danker-Hopfe	Campus Benjamin Franklin, Universitätsklinik für Psychiatrie	Berliner Frauen-Gesundheitsstudie – Menopause: Beziehungen zwischen Schlafstörungen, psychischen Beeinträchtigungen und kognitiven Funktionen
32.	17:50	Med. Psychologie	Beate Schultz-Zehden	Institut für Medizinische Psychologie, Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften – Universitätsmedizin Berlin	Frauengesundheit – Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Frauen in Abhängigkeit von psychosozialen Faktoren
33.	18:00	Med. Psychologie	Isolde Daig	Institut für Medizinische Psychologie, Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften	Männergesundheit
34.	18:10	Epidemiologie	Kim Bloomfield, S. Kramer, U. Grittner	Campus Benjamin Franklin, Institut f. medizinische Informatik	EU-konzertierte Aktion: Geschlecht, Kultur und Alkohol – eine multinationale Studie
35.	18:20	Ernährungs- forschung	Petra Wiedmer, M. Boschmann, S. Klaus	Deutsches Institut für Ernährungs- forschung und Campus Berlin Buch, Medizinische Klinik	Geschlechtsspezifische Regulation der Körpermasse in Mäusen
36.	18:30	Frauengesund- heitsforschung / Präventivmedizin	Martina Dören, R. Beitz, C. Heitmann, E. Greiser	Campus Benjamin Franklin, Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit	Entwicklung und Validierung eines Interventionsprogramms zur Gesundheitsförderung unter besonderer Berücksichtigung der Ernährung

**18:40 Schlusswort**

**Die Sprecherinnen des Initiativkreises**