

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Nowak

Einfluss einer einjährigen Hormontherapie mit Östrogenen und Gestagenen auf häufige  
Beschwerden postmenopausaler Frauen

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Michaela Ulrike Lentz

aus  
Fürstenfeldbruck

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Privatdozent Dr. med. P. Angerer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. C. J. Thaler
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	17.02.2005

MEINEM MANN SEBASTIAN



## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1	Definition der Menopause .....	1
1.2	Prinzipien der Hormontherapie (HT) .....	1
1.3	Indikation zur Hormonsubstitution .....	2
1.4	HT und Palpitationen .....	3
1.5	HT und Gelenkbeschwerden .....	4
1.6	HT und Harninkontinenz .....	4
1.7	HT und sonstige Beschwerden .....	5
2.	Fragestellung der Arbeit .....	7
3.	Material und Methoden .....	8
3.1	Kollektiv .....	8
3.2	Studiendesign und Behandlung/ Bestimmung der Compliance .....	8
3.3	Randomisierung .....	10
3.4	Klinisch-körperliche Untersuchung .....	10
3.5	Labor .....	11
3.6	Erfassung der Beschwerden/ klinischer Verlauf .....	11
3.7	Datenverarbeitung/ Statistik .....	13
3.8	Ethik/ Qualitätsstandard .....	14
4.	Ergebnisse .....	15
4.1	Patientenkollektiv .....	15
4.2	Compliance .....	19
4.3	Unerwünschte Ereignisse .....	19
4.4	Veränderungen der Palpitationen unter HT .....	20
4.5	Veränderungen der Gelenkbeschwerden unter HT .....	21
4.6	Veränderungen der Inkontinenzbeschwerden unter HT .....	23
4.7	Veränderungen sonstiger Beschwerden unter HT .....	24
5.	Diskussion .....	29
5.1	Veränderungen der Palpitationen unter HT .....	29
5.2	Veränderungen der Gelenkbeschwerden unter HT .....	31

5.3	Veränderungen der Inkontinenzbeschwerden unter HT .....	35
5.4	Veränderungen sonstiger Beschwerden unter HT .....	36
5.5	Einschränkungen der Studie .....	42
5.6	Schlussfolgerungen .....	43
6.	Zusammenfassung .....	45
7.	Literaturverzeichnis .....	47
8.	Anhang .....	54
8.1	Abkürzungen .....	54
8.2	Fragebogen .....	55
9.	Danksagung .....	58
10.	Lebenslauf .....	59





## **1. Einleitung**

### **1.1 Definition der Menopause**

Das Klimakterium bezeichnet die Übergangsphase von der geschlechtsreifen Frau zum Senium und erstreckt sich in der Regel zwischen dem 45. bis 55. Lebensjahr. Die Menopause ist der Zeitpunkt der letzten Regelblutung, der dann mindestens ein Jahr keine weitere mehr folgt. Endokrinologisch ist diese Lebensperiode gekennzeichnet durch das Nachlassen der Ovarialfunktion. Dies bedeutet konkret einen allmählichen Abfall des Östrogenspiegels verbunden mit einer vermehrten extraovariellen Östrogenproduktion. Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel stimulierendes Hormon (FSH) [37] steigen in der Folge an, während der Progesteronspiegel sinkt. Es besteht ein relatives Übergewicht der Androgene.

Bestimmte im Klimakterium auftretende klinische Beschwerden (s.u.) lassen sich auf das postmenopausale Östrogendefizit zurückführen. Etwa ein Drittel aller Frauen erlebt jedoch das Klimakterium ohne subjektive Symptome. Ein weiteres Drittel gibt subjektiv-vegetative Beschwerden an, in einem weiteren Drittel der Fälle sind die Beschwerden stärker ausgeprägt und können durchaus Krankheitswert erreichen [21].

Die Beschwerden der Prä- und Postmenopause werden unter dem Begriff des klimakterischen Syndroms zusammengefasst. Hierzu zählen vor allem vegetative Symptome, die Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Herzrasen beinhalten. Bekannterweise wirken Östrogene einem vermehrten Knochenabbau entgegen, der zu Osteoporose führen kann. Durch Wegfall der proliferationsfördernden Wirkung atrophiert die vaginale Schleimhaut. Es kommt vermehrt zu Blutungsstörungen, wie anovulatorische Blutungen und prämenstruellem Spotting. Auch psychische Probleme können durch die hormonelle Umstellung bewirkt werden mit Neigung zu depressiver Verstimmung, erhöhter Reizbarkeit, Aggressivität, erhöhter Empfindsamkeit und Verletzbarkeit einhergehend mit Stimmungsschwankungen [21].

### **1.2 Prinzipien der Hormontherapie (HT)**

Für die Substitutionsbehandlung, im folgenden Hormontherapie (HT) genannt, kommen natürliche Östrogene wie mikrogenisiertes Östradiol, Östradiolester oder konjugierte

Östrogene zum Einsatz. Die Östrogene können oral, parenteral oder transkutan verabreicht werden. Als suffiziente Tagesdosis werden 1-2 mg Östradiolvalerat oder mikrogenisierte Östrogene bzw. 0,6 mg konjugierte Östrogene empfohlen. Mit einer solchen Therapie lassen sich Beschwerden, die auf das Östrogendefizit zurückzuführen sind, mit hoher Effektivität behandeln [40]. Zur Vermeidung einer überschießenden Proliferation des Endometriums und des damit verbundenen Risikos eines Endometriumkarzinoms ist die zusätzliche Gabe von oral wirksamem Gestagen über einen Zeitraum von 12-14 Tagen notwendig.

### **1.3 Indikation zur Hormonsubstitution**

Während bis vor kurzem die Substitutionsbehandlung mit Östrogen und ggf. Gestagen zur Behandlung verschiedenster klimakterischer Beschwerden, seien sie vegetativer, psychischer oder somatischer Natur, empfohlen worden ist, wurde das Indikationsgebiet in jüngster Zeit auf die Behandlung von vasomotorischen Störungen und der Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie begrenzt. Die Prävention chronischer Erkrankungen ist mittlerweile keine Indikation mehr für eine HT; die HT ist nicht zur Primär- bzw. Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls geeignet [67, 83].

Die HT ist die derzeit effektivste zur Verfügung stehende Therapie menopausaler Beschwerden wie schweren vegetativen Störungen und atrophischen bzw. anderweitigen Veränderungen und Beschwerden im Urogenitalbereich. Die Indikation zur Hormonsubstitution klimakterischer Frauen sollte deshalb unter individueller Risikoabschätzung gestellt werden [40, 83].

Eine ebenfalls diskutierte Empfehlung ist die HT zur Prophylaxe und Therapie der peri- und postmenopausalen Osteoporose. Hier kann nachgewiesener Maßen nicht nur der Verlust an Knochendichte verringert werden, sondern auch eine bereits reduzierte Knochendichte wieder erhöht werden. Der typische Verlauf dieser Osteoporoseform ist durch einen hochgradigen Knochenabbau bei normalen Knochenaufbau gekennzeichnet. Bei manifester Osteoporose beobachtet man Veränderungen an den Wirbelkörpern mit massiver Demineralisierung und Einbrüchen an den Deckplatten sowie Keilwirbelbildungen. Dadurch kommt es zur Verkleinerung der Körpergröße mit Ausbildung von Kyphosen. Klinisch äußern sich osteoporotische Beschwerden in Wirbelsäulenbeschwerden und einer Zunahme von Frakturen an Unterarm, Wirbelkörper und Schenkelhals. Diese high-turnover Osteoporose kann durch

systemische Hormonsubstitution erfolgreich behandelt werden. Zur Identifikation von Risikopatientinnen wird neben der Anamnese die Knochenosteodensitometrie oder die quantitative Computertomographie eingesetzt [1, 56, 77]. Die HT ist prinzipiell zur Prävention der Osteoporose und osteoporosebedingter Frakturen geeignet. Da hierfür jedoch eine Langzeitanwendung erforderlich ist, die mit nicht unerheblichen Risiken verbunden ist, kann eine generelle Empfehlung nicht ausgesprochen werden [83].

#### **1.4 HT und Palpitationen**

Die Menopause ist mit einer zunehmenden Inzidenz von Palpitationen assoziiert, wobei die meisten durch supraventikuläre Arrhythmien hervorgerufen werden [62]. Obwohl supraventikuläre Arrhythmien typischerweise durch körperliche Anstrengung oder Stress getriggert werden, gibt es Hinweise auf geschlechtsspezifische Auslöser.

In einer Studie konnten bei der Befragung von 34 Frauen in Bezug auf auslösende Faktoren von Herzrhythmusstörungen hormonelle Veränderungen als ein Trigger identifiziert werden [41].

Die in der Menopause vermehrt auftretenden Palpitationen sind meist nicht behandlungsbedürftig und scheinen zum einen mit der durch die Menopause hervorgerufenen erhöhten sympathikotonen Aktivität, zum anderen aber auch mit dem veränderten Hormonprofil in Zusammenhang zu stehen [63-65].

Nachgewiesenermaßen beeinflussen Hormone den Ionenfluss an Zellmembranen, der genaue Mechanismus und das Ausmaß der Beeinflussung in vivo sind derzeit noch nicht hinreichend untersucht [25].

In vitro Studien haben zeigen können, dass Östrogene den Na- und Ca-Fluß durch die Membranen von glatten Muskelzellen und Myozyten beeinflussen. Sie haben weiterhin einen Einfluß auf die Katecholaminausschüttung und –Wiederaufnahme. Die Autoren interpretieren ihre Daten als Hinweis, dass sich bereits vorhandene Rhythmusstörungen durch ein Östrogendefizit verschlechtern könnten [62].

Im Rahmen einiger Studien wurde jedoch von den Frauen angegeben, dass sich die Beschwerden unter HT verbessert hätten (s.u.). Von Rosano et al. wurden 16

postmenopausale Frauen vor und 20 Minuten nach der Gabe von  $17\beta$ -Östradiol sublingual bzw. eines Placebos im Rechtsherzkatheter untersucht.  $17\beta$ -Östradiol beeinflusste die elektrophysiologischen Parameter signifikant. Somit kann man annehmen, dass Hormonsubstitution einen Einfluss auf das Auftreten von Palpitationen hat [62].

### **1.5 HT und Gelenkbeschwerden**

Eine erhöhte Knochendichte ist assoziiert mit einem erhöhtem Risiko für eine Osteoarthritis (OA) des Hüftgelenks bei älteren Frauen [11, 47]. Die Hypothese, dass die präventive Gabe von Östrogenen die Entwicklung einer OA fördert, wird durch Tiermodelle gestützt, in denen die Gabe von Östrogenen eine Knorpelschädigung begünstigt (s.u.).

Andererseits wird auch ein positiver Effekt einer HT auf den Verlauf von arthritischen Beschwerden diskutiert. Mehrere Studien beschäftigen sich mit dieser Fragestellung (s.u.).

### **1.6 HT und Harninkontinenz**

Harninkontinenz kann bei 15-50% aller postmenopausalen Frauen gefunden werden und kommt bei Frauen doppelt so häufig vor wie bei Männern. Man unterscheidet unter anderem Stress-Inkontinenz und Drang-Inkontinenz. Bei Symptomen der Harninkontinenz überlagern sich häufig die verschiedenen Formen und Ursachen. Unter Stress-Inkontinenz versteht man den unwillkürlichen Urinverlust infolge einer abdominellen Druck-(Stress-)steigerung aufgrund eines insuffizienten Sphinktermechanismus. Grad I beschreibt den Harnverlust beim Husten, Niesen und Lachen, Grad II beim Heben von Lasten oder beim Treppensteigen, Grad III bedeutet Harnverlust im Stehen, nicht aber im Liegen. Bei der Drang-Inkontinenz kommt es zu einem plötzlichen, imperativen Harndrang, Pollakisurie und/oder Nykturie [29].

Östrogen beeinflusst die urethralen Muskeln, die glatte Muskulatur und den  $\alpha$ -adrenergen Tonus. Der Östrogenmangel führt zu einem Abfall des Urethraverschlußdrucks, einer Atrophie des Urethraepithels und entsprechenden Vorgängen in der Blasenwand (atrophische Zystitis). Dies legt den Schluss nahe, dass Östrogene eventuell auch den Sphinktertonus und die Blasenkontrolle bei Inkontinenz beeinflussen können [4, 39].

Obwohl in der Therapie der Harninkontinenz meist die Verhaltenstherapie an erster Stelle steht, kommt oft auch eine medikamentöse Therapie, zumindest als Ergänzung, hinzu. Die verwendeten Medikamente beheben die Detrusorüberaktivität normalerweise nicht vollständig, verbessern jedoch meist die Inkontinenz. Am häufigsten wird der Wirkstoff Oxybutinin als Medikation verwendet – ein Medikament mit direktem spasmolytischem Effekt durch die Inhibition der Acetylcholinwirkung an der glatten Muskulatur [74].

Auch trizyklische Antidepressiva wie z.B. Imipramin können zur Therapie der Harninkontinenz verwendet werden. Sie werden jedoch nicht bei älteren Patienten empfohlen, da hier die anticholinergischen Effekte und eine orthostatische Hypotension ernstzunehmende Nebenwirkungen darstellen können.

Bei postmenopausalen Frauen mit vaginaler/urethraler Atrophie beinhaltet die medikamentöse Therapie der Harninkontinenz oft lokale und systemische Östrogentherapie, der Erfolg dieser Therapie ist jedoch nach wie vor fraglich. Kontrollierte Studien haben einen Nutzen bisher nicht nachweisen können [16, 31].

## **1.7 HT und sonstige Beschwerden**

Da die Sexualsteroiden eine Reihe von extragenitalen Funktionen haben, werden eine Reihe weiterer Symptome als Folge des Hormonmangels diskutiert. Dazu zählen Hitzewallungen, Schlafstörungen, Leistungsabfall, Nervosität und Reizbarkeit.

Das häufigste Symptom der Menopause sind Hitzewallungen, unter denen bis zu 75% der Frauen leiden. Hitzewallungen sind zentral gesteuerte Vorgänge, bei denen das Hormon LH eine zentrale Rolle spielt, wie sich aus dem zeitlichen Zusammenhang zwischen der Ausschüttung von LH und dem Auftreten von Hitzewallungen schließen ließ (s.u.) [52, 75]. Das Auftreten ist meist selbstlimitierend – 75% der Frauen geben an, dass die Hitzewallungen nach 5 Jahren von allein wieder verschwinden.

Als eine Nebenerscheinung der Hitzewallungen treten Schlafstörungen auf. Da die Hitzewallungen häufig mehr als einmal pro Stunde auftreten, bedeuten sie für einige Frauen eine erhebliche Belastung. Diese Schlafstörungen können zu einer Reihe weiterer belastender Folgesymptome wie allgemeine Erschöpfung, Gereiztheit, depressiver Verstimmung,

Konzentrationsstörungen und anderen emotionalen und psychischen Symptomen führen, die mit der Menopause assoziiert werden [14].

In diesem Zusammenhang spricht man meist von einem klimakterischen Syndrom, vor allem deshalb, da zusätzlich auch dermatologische, ophthalmologische und psychosomatische Beschwerden während dieser Phase auftreten bzw. sich verstärken können: Arthritis, kognitive Einbußen, Atrophie der Haut, Katarakt, Depressionen [21]. Bei einer Reihe dieser, vor allem subjektiv als behandlungsbedürftig empfundenen klimakterischen Beschwerden wurde die HT in der gynäkologischen Praxis bisher gerne angeboten. Kontinuierliche Östrogen-Progesteron-Therapie hilft bei fast allen Frauen gegen Hitzewallungen und andere, meist in diesem Zusammenhang auftretenden, vasomotorischen Beschwerden wie zum Beispiel Nachtschweiß [19].

Bei kognitiven Symptomen ist der Einsatz von HT jedoch sehr umstritten. Als Teil der Women's Health Initiative (WHI) Studie wurde der Effekt von Östrogen plus Progesteron auf das Risiko, eine Demenz zu entwickeln bzw. leichtere, kognitive Einbußen zu beeinflussen, untersucht. Hier kam die Studie zu dem Ergebnis, dass eine Östrogen/Progesteron-Therapie das Risiko an Demenz zu erkranken, erhöhen, und auch weniger starke kognitive Beeinträchtigungen nicht positiv beeinflussen konnten [59, 72].

Einige Studien haben den Zusammenhang zwischen Menopause und dem Auftreten von Depressionen untersucht. Die Ergebnisse waren sehr widersprüchlich. Die Mehrzahl der longitudinalen Studien fand keine Assoziation [53]. Auf der anderen Seite berichtete eine Kohortenstudie, dass 51% der 477 menopausalen Frauen zumindest einmal während der 3jährigen Beobachtungsphase über depressive Symptome klagten. Familiärer Stress wurde jedoch als wahrscheinlichere Ursache der depressiven Verstimmungen angesehen [36]. Andere Studien fanden eine höhere Inzidenz von Depression bei menopausalen Frauen, die bereits in der Vorgeschichte Depressionen angegeben hatten [2, 32].

## **2. Fragestellung der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit soll in einer randomisierten, kontrollierten Studie an postmenopausalen Frauen die Effektivität der HT bei der Behandlung folgender Beschwerden untersucht werden. Die Fragestellungen lauten im einzelnen:

1. Beeinflusst HT das Auftreten und den Schweregrad von Palpitationen?
2. Verändern sich vorhandene Gelenkbeschwerden unter HT?
3. Lassen sich Inkontinenzbeschwerden durch HT beeinflussen?
4. Wie wirkt HT auf folgende Beschwerden: Hitzewallungen, Nachtschweiß, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität und Schwäche?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Kollektiv**

Zwischen März 1995 und September 1996 wurden altersmäßig in Frage kommende Frauen, die in und um München lebten, durch zahlreiche Medien (Zeitungsartikel, Radiosendungen, Vorträge) und durch persönlich adressierte Briefe auf die Studie aufmerksam gemacht. Nach ausführlichen telefonischen Vorgesprächen mit ca. 4000 Frauen wurden durch eine persönliche klinische Untersuchung von 1268 Frauen die Aufnahmekriterien der Studie überprüft (Screening-Untersuchung). Die Frauen gaben, wenn die Aufnahmekriterien erfüllt waren, nach mündlicher und schriftlicher Information schriftlich ihr Einverständnis. Sie wurden randomisiert, wenn sie innerhalb von 24 Stunden nach ihrer Screening-Untersuchung schriftlich einwilligten.

Die formalen Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren ein Alter zwischen 40 und 70 Jahren mit natürlicher oder chirurgisch herbeigeführter Menopause seit mindestens einem Jahr. Im Falle einer chirurgisch bedingten Menopause nach Hysterektomie wurden FSH-Werte über 40 IU/l gefordert. Die Intima-Media-Dicke hatte in mindestens einem definierten Abschnitt der extrakraniellen Carotisarterien über 1 mm zu liegen.

Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: koronare Herzerkrankung, die eine antiangiöse Behandlung erforderlich machte; Z.n. Myokardinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate; ischämischer Hirninsult oder transitorische ischämische Attacke in der Anamnese; Blutdruck über 200/110 mmHg; chronische Herzinsuffizienz; alle anderen Kontraindikationen gegen eine HT.

#### **3.2 Studiendesign und Behandlung, Bestimmung der Compliance**

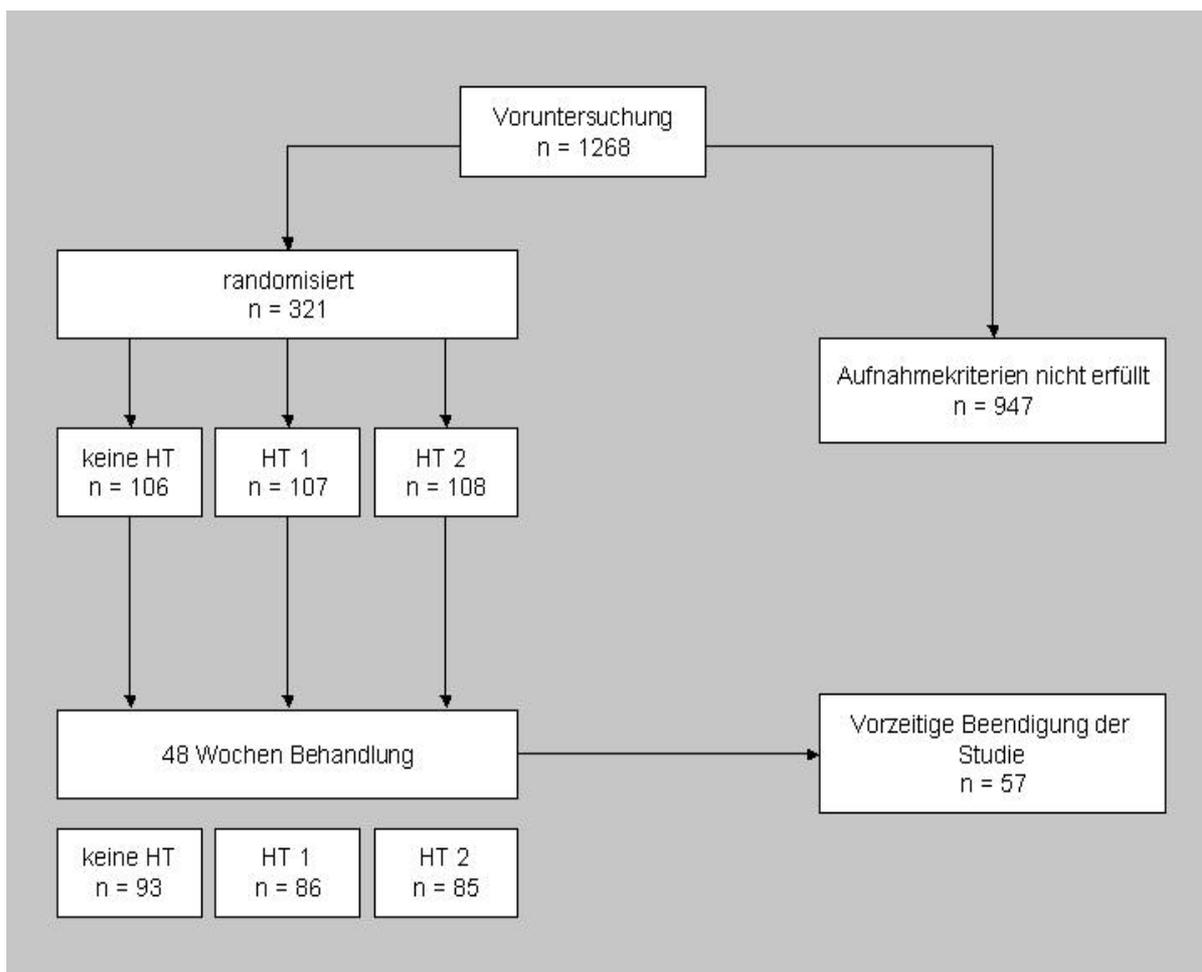
Die Studie war Teil der Untersuchung Postmenopausaler **HOR**mon-Ersatz gegen Atherosklerose (PHOREA), eine klinische, kontrollierte, randomisierte, Auswerter-verblindete, medikamentöse Interventionsstudie. Primäres Ziel der Studie war der Effekt der HT auf die Entwicklung der Atherosklerose, gemessen als Intima-Media-Dicke der Carotisarterien sowie auf Risikofaktoren atherosklerotischer Erkrankungen wie Blutdruck, Entzündungsparameter u.a..

Die Teilnehmerinnen wurden in 3 Gruppen randomisiert: 1) peroral 1mg 17 $\beta$ -Östradiol täglich für 48 Wochen, dazu von Tag 17 bis 28 jedes 4-wöchigen Zyklus 0,025 mg Gestoden (= HT 1, Standarddosis Gestoden); 2) peroral 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol täglich für 48 Wochen, dazu von Tag 17 bis 28 jedes dritten 4-wöchigen Zyklus 0,025 mg Gestoden (= HT 2, Niedrigdosis Gestoden); 3) ohne HT (Kontrolle).

Die Dauer der Therapie war 48 Wochen. Die Patientinnen wurden zu Beginn der Studie und in den Wochen 12, 22 und 48 einbestellt. Bei jedem Besuch wurden die genaue Anamnese, Medikation, persönliche Risikofaktoren und negative Vorkommnisse genauestens dokumentiert. Zusätzlich wurde eine Laboruntersuchung von einer Reihe von internistisch bedeutsamen Laborwerten vorgenommen.

Die Medikamente im Rahmen der Studie wurden bei den Untersuchungen zu Beginn der Studie, nach 12 und 22 Wochen verteilt, die Blister für den jeweiligen Behandlungszeitraum bei den folgenden Besuchen wieder eingesammelt und die verbleibenden Tabletten gezählt. Jede Patientin musste in einem Tagebuch die tägliche Tabletteneinnahme und eventuelle vaginale Blutungen dokumentieren. Nach Überprüfung der Daten auf Plausibilität und gegebenenfalls Rückfragen bei den Teilnehmerinnen, wurde diese Dokumentation zur Beurteilung der Compliance verwandt.

Abb. 1 Studienprofil



HT 1 hochdosiertes Gestagen  
HT 2 niedrigdosiertes Gestagen

### 3.3 Randomisierung

Die Teilnehmerinnen wurden anhand ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren (0 bis 2 oder mehr als 2) zwei verschiedenen Schichten zugeordnet um die gleichmäßige Randomisierung zu gewährleisten. Nach der Stratifizierung wurden die Patientinnen mit Hilfe eines Computerprogramms randomisiert, das vom Biometrischen Zentrum für Therapiestudien in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Universität München gestellt und überwacht wurde.

### 3.4 Klinisch-körperliche Untersuchung

Zu Beginn der Studie und nach 48 Wochen wurde eine umfassende internistische und orientierend neurologische Untersuchung durchgeführt und dokumentiert. Bei allen 4 Untersuchungen wurden jeweils Gewicht, Größe, Blutdruck und Ruhfrequenz festgehalten.

Vor Beginn und nach Beendigung der Studie wurde eine gynäkologische Untersuchung der Patientinnen durch deren eigenen betreuenden Gynäkologen durchgeführt.

### **3.5 Labor**

Sowohl die für die Gewährleistung der Medikamentensicherheit wichtigen Untersuchungen, als auch die Bestimmung der anderen Standardlaborwerte wurde im Zentrallabor der Medizinischen Klinik, Klinikum der Universität München, Innenstadt am jeweiligen Abnahmetag durchgeführt. Hierbei wurden etablierte Standardmethoden verwandt, das LDL-Cholesterin wurde nach der Friedewald-Formel berechnet.

### **3.6 Erfassung der Beschwerden/ Klinischer Verlauf**

Zu Beginn der Studie wurden neben der körperlichen Untersuchung und der allgemeinen Anamnese detailliert mittels einer strukturierten Anamnese anhand vorgegebener Fragen aktuelle Beschwerden erfragt und erfasst. Hierzu zählten allgemeine aktuelle Beschwerden, fühlbare sowie sicher diagnostizierte und behandlungsbedürftige Rhythmusstörungen in der Vorgeschichte, Inkontinenzbeschwerden und Gelenkbeschwerden. Das Vorhandensein der Beschwerden wurde zum einen kodiert erfasst (0=nein, 1=ja usw.), zum anderen wurde bei Vorliegen von Beschwerden detailliert nähere Angaben erfragt (z.B. zu Art und Lokalisation der Gelenkbeschwerden).

Während der letzten Untersuchung wurden die zu Beginn in Form des Fragebogens gestellten Fragen zu aktuellen Beschwerden wiederholt. Hierbei mussten die Patientinnen angeben, ob die Beschwerden unverändert geblieben waren bzw. sie sich verbessert oder verschlechtert hatten. Auch hier wurden gegebenenfalls wieder nähere Angaben zu Art und Umfang der Beschwerden erfasst (siehe Anhang 8.2).

In den Fällen, in denen die Patientinnen aus der Studie vor ihrer Beendigung ausschieden, wurden die Gründe erfragt und nach Möglichkeit eine abschließende Untersuchung durchgeführt.

Im Einzelnen wurde unter anderem nach folgenden Beschwerden detailliert gefragt:

## **Fühlbare Rhythmusstörungen**

Es wurde gefragt nach fühlbaren Unregelmäßigkeiten des Herzschlags. Diese können sich äußern als „Stolpern“, Aussetzer, Herzklopfen, Herzrasen, Herzflattern oder ein pulsierendes Gefühl im Hals [88]. In dem strukturierten Anamnesebogen wurden die Antworten als 0=nein, 1=unsicher, 2=ja und 3=nicht beantwortet erfasst. Im Falle einer positiven Antwort gab es noch die Möglichkeit, freien Text anzugeben. Am Ende der Behandlung wurde zusätzlich erfragt, ob sich die Beschwerden verbessert oder verschlechtert haben oder gleich geblieben sind.

## **Inkontinenzbeschwerden**

Hier wurde unterschieden zwischen Stress-Inkontinenz °I-°III, Drang-Inkontinenz (im Folgenden alternativ auch als Urge-Inkontinenz bezeichnet), kombinierten und anderen Formen (s.o.). Als kombinierte Formen wurde eine Vermischung von Stress- und Dranginkontinenz definiert. Andere Formen waren alle Inkontinenzformen, die nicht eindeutig einer der oben genannten Formen zugeordnet werden konnten [29]. Die Angaben wurden folgendermaßen erfasst: 0=keine, 1=Stress-Inkontinenz °I, 2=Stress-Inkontinenz °II, 3=Stress-Inkontinenz °III, 4=Drang-Inkontinenz, 5=kombinierte Formen, 6=andere und 9=nicht beantwortet. Im Falle einer Antwort 1-6 gab es wiederum ein Feld für weitere (freie) Angaben. Hier sollten besondere Angaben zu Auftreten und Häufigkeiten der Symptome gemacht werden. Am Ende der Behandlung wurde zusätzlich erfragt, ob sich die Beschwerden verbessert oder verschlechtert haben oder gleich geblieben sind.

## **Gelenkbeschwerden**

Diese wurden grundsätzlich nur mit 0=nein, 1=ja und 9=nicht beantwortet erfasst. Im Falle einer positiven Beantwortung wurden als freie Angaben nähere Angaben zu Lokalisation und Art der Beschwerden gemacht. Die Einteilung erfolgte aufgrund dieser Angaben in Beschwerden im Bereich der großen Gelenke (z.B. Hüfte und Knie), Beschwerden der kleinen Gelenke (z.B. Finger- und Zehengelenke), Polyarthritits (4 der 7 ARA-Kriterien müssen erfüllt sein: 1. Morgensteifigkeit über 1h Dauer länger als 6 Wochen, 2. Schwellung von 3 oder mehr Gelenken länger als 6 Wochen, 3. Schwellung von Hand-, Fingergrund- oder Fingermittelgelenken länger als 6 Wochen, 4. symmetrischer Gelenkbefall länger als 6

Wochen, 5. Rheumaknoten über Knochenvorsprüngen oder gelenknahen Streckseiten, 6. Nachweis von Rheumafaktoren, 7. entsprechende röntgenologische Veränderungen wie Gelenkspaltverschmälerung oder Subluxationen) und Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule. Am Ende der Behandlung wurde zusätzlich erfragt, ob sich die Beschwerden verbessert oder verschlechtert haben oder gleich geblieben sind.

### **Sonstige Beschwerden**

Des Weiteren wurde nach Hitzewallungen, Nachtschweiß, Schlafstörungen, Nervosität und oder Stimmungsschwankungen, Schwäche und oder Antriebslosigkeit und oder Erschöpfungszuständen gefragt: Es konnte mit 0=nein, 1=ja und 9=nicht beantwortet geantwortet werden.

### **3.7 Datenverarbeitung, Statistik**

Die Daten auf den Datenblättern wurden auf Übereinstimmung mit den Originalunterlagen überprüft, doppelt in die Datenbank eingegeben, und nach Plausibilitätskontrolle vom biometrischen Zentrum für Therapiestudien freigegeben. Die Daten zu subjektiven Beschwerden, die im folgenden dargestellt werden, wurden später separat, aber der gleichen Vorgehensweise folgend, der Datenbank hinzugefügt. Zunächst wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt. Vor statistischer Testung wurden die Daten - soweit sinnvoll - auf Normalverteilung und Homogenität der Varianzen überprüft. Die Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Ergebnisse Tab. 1 und 3) wurden durch den t-Test für unverbundene Stichproben, dem Wilcoxon Test, dem Chi-Quadrat-Test oder mittels ANOVA untersucht, je nach Zahl der Gruppen und Beschaffenheit der Daten. Die Unterschiede in den Zielparametern (Beschwerden) wurden jeweils zwischen HT 1 und ohne HT, und zwischen HT 2 und ohne HT mittels Chi-Quadrat Test untersucht. Signifikante Unterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  angenommen.

### **3.8 Ethik/ Qualitätsstandard**

Das Studienprotokoll war zuvor von der lokalen Ethikkommission (Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München) überprüft und genehmigt worden. Sie wurde nach den Grundsätzen der International Conference for Harmonisation-Guidelines for Good Clinical Practice (ICH-GCP) durchgeführt.

Das Biometrische Zentrum für Therapiestudien, München überwachte als unabhängige Organisation für klinische Studien die Einhaltung des Studienprotokolls, verifizierte alle Daten und war für den verifizierten Datensatz verantwortlich.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektiv**

Nach der Screening-Untersuchung konnten 321 der 1268 Frauen randomisiert werden. Die verbliebenen 947 Patientinnen wurden aus folgenden Gründen nicht randomisiert: 873 erfüllten nicht das Einschlusskriterien der  $IMD > 1\text{mm}$ , bei 12 konnten ein oder mehrere Ausschlusskriterien gefunden werden und 62 entschieden sich aus persönlichen Gründen gegen eine Teilnahme an der Studie. Von den 321 randomisierten Probandinnen blieben 264 in der Studie und unterzogen sich einer zweiten kompletten Untersuchung (inklusive Ultraschalluntersuchung der Carotiden) nach 48 Wochen.

Die Patientinnen, die die Teilnahme vorzeitig beendeten, unterschieden sich hinsichtlich ihrer Daten nicht von Patientinnen, die bis zum Ende der Studie teilnahmen, mit Ausnahme einer höheren Anzahl von Hysterektomien und einer höheren Quote an vorausgegangenen HT (siehe Tab.1).

**Tab. 1 Basisdaten (n=321)**  
**Teilnehmer (n=264)/Ausscheider (n=57)**

	<b>Teilnehmer</b>	<b>Ausscheider</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	59,2 ± 4,171	58,68 ± 5,064
<b>Größe (cm)</b>	163,8 ± 5,937	164,33 ± 5,177
<b>Gewicht (kg)</b>	70,2 ± 12,041	69,70 ± 13,150
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,2 ± 4,334	25,78 ± 4,491
<b>RR sys. (mmHg)</b>	145,3 ± 16,014	145,97 ± 18,216
<b>RR diast. (mmHg)</b>	85,2 ± 9,723	84,07 ± 9,715
<b>Frequenz (b/m)</b>	70,2 ± 9,707	68,23 ± 8,466
<b>Kinder (Anzahl)</b>	1,3 ± 1,185	1,51 ± 1,297
<b>Jahre postmenopausal</b>	12,6 ± 7,219	12,69 ± 7,520
<b>HT beendet seit (Monate)</b>	20,6 ± 46,755	17,90 ± 47,213
<b>Sport (h/Woche)</b>	2,1 ± 2,752	1,69 ± 2,772
<b>FSH 1 (IU/l)</b>	60,43 ± 29,533	56,12 ± 25,727
<b>BKS 1 (1.Stunde)</b>	13,97 ± 8,678	13,08 ± 10,763
<b>BKS 2 (2.Stunde)</b>	33,03 ± 15,426	30,42 ± 18,709
<b>Harnsäure (mg/dl)</b>	4,74 ± 1,055	4,80 ± 1,154
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	281,59 ± 54,981	258,27 ± 79,455
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	120,12 ± 102,410	119,72 ± 94,395
<b>alk. Phosphatase (U/l)</b>	104,34 ± 30,937	101,11 ± 35,155
<b>knochenspez. Phosphatase (U/l)</b>	34,30 ± 20,424	30,96 ± 15,781
<b>Östrogen i.S. (pg/ml)</b>	21,31 ± 26,749	22,95 ± 47,376
<b>Hysterektomie</b>	90 (34,1%)	27 (50%)
<b>Oophorektomie</b>	42 (15,9%)	11 (20,4%)
<b>HT zu Studienbeginn</b>	184 (69,7%)	38 (70,4%)
<b>ACE-Hemmer</b>	45 (17,1%)	4 (1,5%)
<b>Antidiabetika</b>	13 (4,9%)	3 (1,4%)
<b>Antihypertensiva</b>	75 (28,4%)	15 (27,8%)
<b>Raucher</b>	44 (16,7%)	20 (37,0%)
<b>Diabetes</b>	12 (4,4%)	4 (7,4%)
<b>Hypertonie</b>	110 (41,7%)	18 (33,3%)
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	7 (2,7%)	1 (1,9%)
<b>Palpitationen</b>	68 (25,8%)	14 (25,9%)
<b>Angina pectoris</b>	28 (10,6%)	7 (13,0%)
<b>Stressinkontinenz</b>	117 (44,3%)	21 (38,9%)
<b>Urgeinkontinenz</b>	12 (4,5%)	4 (7,4%)
<b>komb. Inkontinenz/ andere</b>	3 (1,1%)	1 (1,9%)
<b>Gelenkbeschwerden</b>	154 (58,3%)	33 (61,1%)
<b>Kopfschmerzen</b>	65 (24,6%)	19 (35,2%)
<b>Schwindel</b>	60 (22,7%)	22 (40,7%)
<b>Nervosität</b>	104 (39,4%)	24 (44,4%)
<b>Nachtschweiß</b>	106 (40,2%)	26 (48,1%)
<b>Schwäche etc.</b>	69 (26,1%)	20 (37,0%)
<b>Hitzewallungen</b>	151 (57,2%)	28 (51,9%)
<b>Harnwegsinfekte i. letzten Jahr</b>	15 (5,7%)	5 (9,3%)

p-Wert für Unterschiede zwischen den beiden Gruppen > 0,05

57 Patientinnen schieden vorzeitig aus der Studie aus, 13 davon aus der Gruppe ohne HT, 21 aus der Gruppe HT 1 und 23 aus Gruppe HT 2 (für die jeweiligen Gründe siehe Tab.2).

**Tab. 2 Gründe für vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie (n=57)**

	ohne HT	HT 1	HT 2
Vermutete Nebenwirkungen der HT (Brustschmerzen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, vaginale Blutung)	0	9	11
Menopausale Beschwerden (Hitzewallungen, Nachtschweiß)	6	0	0
Persönliche Gründe	2	9	8
Neuaufreten einer Krankheit, die als Ausschlußkriterium definiert war (Brustkrebs, Leukämie, Depressionen)	1	2	1
Nicht postmenopausal	1	0	0
zusätzliche HT	3	1	2
Tod (intracerebrale Blutung)	0	0	1
<b>Gesamt</b>	<b>13</b>	<b>21</b>	<b>23</b>

Die Basisdaten der teilnehmenden Patientinnen der einzelnen Therapiegruppen unterschieden sich nicht, mit Ausnahme von weniger Hysterektomien in der Gruppe ohne HT und HT 2 im Vergleich mit der Gruppe HT 1 (siehe Tab.3).

Alle Ergebnisse beziehen sich auf die 264 Probandinnen, die an der Studie bis zum Ende teilnahmen.

Tab. 3 Basisdaten Studienteilnehmer (n=264) verglichen nach Therapie (ohne HT/ HT1/ HT2)

	ohne HT	HT 1	HT 2
Alter (Jahre)	59,2 ± 4,2	58,8 ± 4,2	59,4 ± 4,2
Größe (cm)	163,5 ± 5,6	164,8 ± 6,1	163,1 ± 6,1
Gewicht (kg)	70,2 ± 12,3	70,8 ± 12,1	69,6 ± 11,9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 ± 4,6	26,1 ± 4,1	26,2 ± 4,3
RR sys. (mmHg)	144,6 ± 16,9	144,2 ± 16,4	147,2 ± 16,6
RR diast. (mmHg)	85,1 ± 10,9	86,1 ± 9,2	84,5 ± 8,9
Frequenz (b/m)	70 ± 10,2	70,5 ± 1,1	70,1 ± 9,6
Kinder (Anzahl)	1,3 ± 1,1	1,4 ± 1,3	1,2 ± 1,1
Jahre postmenopausal	11,6 ± 6,1	13,1 ± 6,8	13 ± 8,6
HT beendet seit (Monate)	25 ± 44,9	19,7 ± 45,4	17,2 ± 50,1
Sport (h/ Woche)	2,1 ± 2,5	1,8 ± 2,4	2,4 ± 3,3
FSH 1 (IU/l)	59,42 ± 26,5	62,97 ± 28,87	59,06 ± 33,43
BKS 1 (1.Stunde)	13,48 ± 8,32	14,61 ± 9,42	13,83 ± 8,34
BKS 2 (2.Stunde)	32,06 ± 15,2	33,92 ± 16,08	33,2 ± 15,12
Harnsäure (mg/dl)	4,78 ± 1,19	4,85 ± 1,09	4,59 ± 0,83
Fibrinogen (g/l)	271,31 ± 60,28	286,91 ± 46,92	287,14 ± 55,55
Ferritin (ng/ml)	119,94 ± 115,20	113 ± 74,22	127,26 ± 111,71
alk. Phosphatase (U/l)	105,03 ± 26,81	101,07 ± 26,19	106,82 ± 38,59
Knochenspez. Phosphatase (U/l)	35,1 ± 17,9	31,33 ± 14,31	36,32 ± 26,35
Östrogen i.S. (pg/ml)	20,99 ± 27,04	19,63 ± 21,91	23,16 ± 30,4
Knochen-Sialoprotein (ng/ml)	8,8 ± 4,15	10,55 ± 3,75	9,79 ± 4,31
Hysterektomie (*)	21 (22,6%)	41 (47,7%)	28 (32,90%)
Oophorektomie	4 (4,3%)	9 (10,5%)	7 (8,2%)
HT zu Studienbeginn	31 (34,4%)	30 (36,1%)	21 (25,0%)
ACE-Hemmer	22 (23,7%)	11 (12,8%)	12 (14,1%)
Antidiabetika	7 (7,5%)	3 (3,5%)	3 (3,5%)
derzeit Raucher	20 (21,5%)	12 (14,0%)	12 (14,1%)
Diabetes mellitus	5 (5,4%)	4 (4,7%)	3 (3,5%)
Hypertonie	39 (41,9%)	31 (36,0%)	40 (47,1%)
Koronare Herzerkrankung	5 (5,4%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Palpitationen	14 (15,1%)	9 (10,5%)	6 (7,1%)
Angina Pectoris	15 (16,32%)	12 (14,1%)	13 (15,3%)
Stressinkontinenz	34 (36,6%)	43 (43,0%)	46 (54,1%)
Urgeinkontinenz	7 (7,5%)	2 (2,3%)	3 (3,5%)
komb. Inkontinenz/ andere	1 (1,1%)	0	1 (1,2%)
Gelenkbeschwerden	60 (64,5%)	48 (56,5%)	46 (54,1%)
Kopfschmerzen	24 (25,8%)	17 (20,0%)	24 (28,2%)
Schwindel	18 (19,4%)	17 (20,0%)	25 (29,4%)
Nervosität	45 (48,4%)	27 (31,4%)	32 (37,6%)
Nachtschweiß	36 (38,7%)	34 (39,5%)	36 (42,4%)
Schwäche etc.	23 (24,7%)	19 (22,1%)	27 (31,8%)
Hitzewallungen	53 (57,0%)	45 (52,3%)	53 (62,4%)
Harnwegsinfekte i. letzten Jahr	4 (4,3%)	5 (5,8%)	6 (7,1%)

p-Wert für Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen > 0,05

(\*) mit Ausnahme Hysterektomie p = 0,00184 für ohne HT/HT2 gegenüber HT1

## **4.2 Compliance**

FSH verringerte sich um ca. 33% in den Gruppen HT 1 und HT 2 gegenüber einem nur kleinen Rückgang in der Gruppe ohne HT. Den Einträgen der Tagebüchern zufolge nahmen in HT 1 97,5% und in HT 2 97,6% der Studienteilnehmerinnen die Studienmedikation in  $\geq 44$  der 48 Wochen ein. Unter den Probandinnen, die der Gruppe ohne HT zugeordnet waren, benutzten 10,8% systemische oder topische HT zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie.

## **4.3 Unerwünschte Ereignisse**

Schwere unerwünschte Ereignisse sind in Tab. 4 aufgelistet.

In einem Fall kam es zu Tod infolge einer intracerebralen Blutung bei einer Teilnehmerin in der Gruppe HT 2 mit einer unzureichend behandelten schweren Hypertonie.

Ein Mamma-Ca wurde bei einer Probandin in der Gruppe ohne HT diagnostiziert. In der Gruppe ohne HT wurde eine Hysterektomie aufgrund eines Decensus uteri vorgenommen.

Es gab keinen Fall von tiefer Beinvenenthrombose, Thrombophlebitis oder Thrombembolie.

Brustbeschwerden und Blutungen waren signifikant häufiger in beiden HT-Gruppen.

Unterbauchbeschwerden waren häufiger in der Gruppe HT 1, jedoch nicht in Gruppe HT 2, verglichen mit der Gruppe ohne HT.

Tab. 4 Schwere unerwünschte Ereignisse

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Tod (infolge intracerebraler Blutung)</b>	0	0	1
<b>Krebs</b>			
Mamma-Ca	1	0	0
Haut (Basaliom)	0	1	0
Chronisch lymphatische Leukämie	0	0	1
<b>Benigne Neoplasien</b>			
Uterus	1	0	1
Mamma	0	2	1
Schilddrüsenadenom	2	0	1
Adenom der Nebenschilddrüse	0	0	1
<b>Kardiovaskuläre Erkrankungen</b>			
Herzkatheter	1	1	0
Hypertensive Krise	1	1	0
Supraventikuläre Tachykardie	0	0	1
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			
Manisches Syndrom	0	0	1
Versuchter Suizid	0	0	1
<b>Andere</b>			
elektive operative Eingriffe	4	5	2
Exogene Traumen	3	0	1
Infektion	1	1	1
Rückenbeschwerden	0	1	1
Hauterkrankung	1	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>14</b>

#### 4.4 Veränderungen der Palpitationen unter HT

Weder vor Beginn der Therapie noch am Ende der Therapie unterschieden sich die Gruppen ohne HT, HT 1 und HT 2 in der Häufigkeit fühlbarer Herzrhythmusstörungen (Palpitationen) (Tab. 5a und b).

Tab. 5a Palpitationen zu Beginn

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>keine Palpitationen</b>	71 (76,3%)	60 (69,8%)	66 (77,6%)
<b>Palpitationen</b>	14 (15,1%)	9 (10,4%)	6 (7,1%)
<b>nicht beantwortet</b>	8 (8,6%)	17 (19,8%)	13 (15,3%)

p-Wert für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2 > 0,05

Tab. 5b Palpitationen bei Ende

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>keine Palpitationen</b>	76 (81,7%)	65 (75,6%)	64 (75,3%)
<b>Palpitationen</b>	15 (16,1%)	20 (23,2%)	20 (23,5%)
<b>nicht beantwortet</b>	2 (2,2%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)

p-Wert für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2 > 0,05

Im Verlauf der Studie veränderten sich die Palpitationen nicht unterschiedlich in den 3 Gruppen (Tab. 6).

**Tab. 6 Veränderungen Palpitationen**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Verschlechtert</b>	3 (20%)	1 (5%)	4 (20%)
<b>Unverändert</b>	8 (53,3%)	10 (50%)	10 (50%)
<b>Verbessert</b>	4 (26,7%)	9 (45%)	6 (30%)

p-Wert für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2 > 0,05

#### 4.5 Veränderungen der Gelenkbeschwerden unter HT

Vor Beginn der Therapie und am Ende der Therapie unterschieden sich die Gruppen ohne HT, HT 1 und HT 2 nicht durch ihre Gelenkbeschwerden (Tab.7a und b).

**Tab. 7a Gelenkbeschwerden zu Beginn**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>keine</b>	33 (35,5%)	37 (43,0%)	39 (45,9%)
<b>Gelenkbeschwerden</b>			
<b>Gelenkbeschwerden</b>	60 (64,5%)	48 (55,8%)	46 (54,1%)
<b>nicht beantwortet</b>	0	1 (1,2%)	0

p-Wert für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2 > 0,05

**Tab. 7b Gelenkbeschwerden am Ende**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>keine</b>	30 (32,3%)	38 (44,2%)	36 (42,4%)
<b>Gelenkbeschwerden</b>			
<b>Gelenkbeschwerden</b>	63 (67,7%)	46 (53,5%)	49 (57,6%)
<b>nicht beantwortet</b>	0	2 (2,3%)	0

p-Wert für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2 > 0,05

Im Verlauf der Studie veränderten sich die Beschwerden bei den Teilnehmerinnen, die Gelenkbeschwerden angaben, in den 3 Gruppen unterschiedlich (Tab. 8): Aus der Gruppe ohne HT gaben mehr Frauen eine Verschlechterung und weniger Frauen eine Verbesserung der Beschwerden an, allerdings nur im Vergleich zur HT 2 Gruppe, wenngleich dieselbe Tendenz im Vergleich zur HT 1 Gruppe erkennbar ist (46% der Patientinnen gaben an, dass sich die Beschwerden sich verschlechtert hätten im Vergleich zu 30,4% in der Gruppe HT 1 und 22% in Gruppe HT 2. 19,6% in HT 1 und 12% in HT 2 hatten sich verbessert im Vergleich zu 9,5% ohne HT).

**Tab. 8 Veränderungen Gelenkbeschwerden alle (n=159)**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>verschlechtert</b>	29 (46%)	14 (30,4%)	11 (22%)
<b>unverändert</b>	28 (44,4%)	23 (50%)	33 (66%)
<b>verbessert</b>	6 (9,5%)	9 (19,6%)	6 (12%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1  $p > 0,05$

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 2  $p = 0,03$

Bei den Frauen, bei denen eine Differenzierung der Gelenkbeschwerden in die o.g. Kategorien möglich war (nach ihrer Lokalisation in große, kleine, polyarthritische und Rücken) (n=104) zeigte sich diese Tendenz ähnlich für alle Gelenklokalisationen außer für die Polyarthrititis, jedoch ohne Signifikanzniveau zu erreichen (Tab. 9-12).

**Tab. 9 Veränderungen Gelenkbeschwerden große Gelenke (n=60)**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Verschlechtert</b>	10 (43,5%)	5 (23,8%)	2 (12,5%)
<b>Unverändert</b>	10 (43,5%)	14 (66,7%)	10 (62,5%)
<b>Verbessert</b>	3 (13,0%)	2 (9,5%)	4 (25,0%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 10 Veränderungen Gelenkbeschwerden kleine Gelenke (n=13)**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Verschlechtert</b>	4 (66,7%)	0	0
<b>Unverändert</b>	2 (33,3%)	1 (50,0%)	4 (80%)
<b>Verbessert</b>	0	1 (50,0%)	1 (20,0%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 11 Veränderungen Gelenkbeschwerden Polyarthrititis (n=7)**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Verschlechtert</b>	0	0	2 (50%)
<b>Unverändert</b>	2 (100%)	1 (100%)	2 (50%)
<b>Verbessert</b>	0	0	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 12 Veränderungen Gelenkbeschwerden Rücken (n=24)**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Verschlechtert</b>	3 (33,3%)	2 (28,6%)	0
<b>Unverändert</b>	5 (55,6%)	4 (57,%)	7 (87,5%)
<b>Verbessert</b>	1 (11,1%)	1 (14,3%)	1 (12,5%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

## 4.6 Veränderungen der Inkontinenzbeschwerden unter HT

Es wurde unterschieden zwischen Stressinkontinenz Grad I-III, Drang-/Urgeinkontinenz und anderen oder kombinierten Inkontinenzformen.

Vor Beginn der Therapie unterschieden sich die Gruppen ohne HT, HT 1 und HT 2 durch keine dieser Formen von Inkontinenzbeschwerden. Am Ende der Behandlung gaben - im Vergleich zu keiner HT - mehr Frauen in der Gruppe HT 2 Inkontinenzbeschwerden an (Tab.13a und b).

**Tab. 13a Inkontinenzbeschwerden zu Beginn**

	ohne HT	HT 1	HT 2
Keine	51 (54,87%)	47 (54,7%)	34 (40,1%)
Stress-Inkontinenz	30 (32,3%)	31 (36,0%)	41 (48,2%)
Grad I			
Stress-Inkontinenz	3 (3,2%)	4 (4,7%)	3 (3,5%)
Grad II			
Stress-Inkontinenz	1 (1,1%)	2 (2,3%)	3 (3,5%)
Grad III			
Urge-Inkontinenz	7 (7,5%)	2 (2,3%)	3 (3,5%)
Kombinierte Formen/ andere	1 (1,1%)	0	2 (1,2%)
nicht beantwortet	0	0	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 13b Inkontinenzbeschwerden am Ende**

	ohne HT	HT 1	HT 2
Keine	58 (62,4%)	46 (53,5%)	29 (34,1%)
Stress-Inkontinenz	20 (21,5%)	31 (36,0%)	38 (44,7%)
Grad I			
Stress-Inkontinenz	5 (5,4%)	4 (4,7%)	3 (3,5%)
Grad II			
Stress-Inkontinenz	1 (1,1%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Grad III			
Urge-Inkontinenz	6 (6,5%)	1 (1,2%)	4 (4,7%)
Kombinierte Formen/ andere	3 (3,2%)	1 (1,2%)	10 (11,7%)
nicht beantwortet	0	2 (2,3%)	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1  $p > 0,05$

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 2  $p = 0,002$

Bei den 126 Frauen, die am Ende der Studie Inkontinenzbeschwerden berichteten, hatten sich die Beschwerden im Verlauf der Studie nicht unterschiedlich verändert in den 3 Gruppen (Tab. 14).

**Tab. 14 Inkontinenzbeschwerden Veränderungen nach 12 Monaten (n=126)**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Verschlechtert</b>	10 (28,6%)	8 (21,6%)	11 (20,4%)
<b>Unverändert</b>	21 (60%)	25 (67,6%)	39 (72,2%)
<b>Verbessert</b>	4 (11,4%)	4 (10,8%)	4 (7,4%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

Auch bei Beschränkung auf die vorherrschende Untergruppe der Stress-Inkontinenz konnte keine unterschiedliche Änderung der Beschwerden in den 3 Behandlungsarmen während der Studie beobachtet werden (Tab.15).

**Tab. 15 Stress-Inkontinenz Grad I-III Veränderungen nach 12 Monaten**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Verschlechtert</b>	5 (18,5%)	5 (15,6%)	5 (11,9%)
<b>Unverändert</b>	18 (66,7%)	24 (75,0%)	34 (81,0%)
<b>Verbessert</b>	4 (14,8%)	3 (9,4%)	3 (7,1%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

#### 4.7 Veränderungen sonstiger Beschwerden unter HT

Wir untersuchten die von Patientinnen oft geäußerten Beschwerden Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität und/oder Stimmungsschwankungen, Schwäche und oder Antriebslosigkeit und oder Erschöpfung. Hitzewallungen, Nachtschweiß sowie Schlafstörungen.

**Tab. 16a Kopfschmerzen zu Beginn**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>keine</b>	69 (74,2%)	68 (79,0%)	61 (71,8%)
<b>Kopfschmerzen</b>			
<b>Kopfschmerzen</b>	24 (25,8%)	17 (19,8%)	24 (28,2%)
<b>nicht beantwortet</b>	0	1 (1,2%)	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 16b Kopfschmerzen am Ende**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>keine</b>	70 (75,3%)	69 (80,2%)	56 (65,9%)
<b>Kopfschmerzen</b>			
<b>Kopfschmerzen</b>	23 (24,7%)	16 (18,6%)	29 (34,1%)
<b>nicht beantwortet</b>	0	1 (1,2%)	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

Weder vor Beginn noch am Ende der Behandlung unterschieden sich die Gruppen ohne HT, HT 1 und HT 2 in der Häufigkeit der Angabe von Kopfschmerzen (Tab. 16a und b).

Bei den Frauen, die am Ende der Studie Kopfschmerzen angaben, hatten sich diese Beschwerden im Verlauf der Therapie nicht unterschiedlich in den 3 Behandlungsgruppen verändert (Tab. 17).

**Tab. 17 Veränderungen Kopfschmerzen (n=68)**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Verschlechtert</b>	5 (21,7%)	5 (31,3%)	5 (17,2%)
<b>Unverändert</b>	15 (65,2%)	8 (50,0%)	14 (48,3%)
<b>Verbessert</b>	3 (13%)	3 (18,8%)	10 (34,5%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

Vor Beginn der Behandlung unterschieden sich die Gruppen ohne HT, HT 1 und HT 2 in der Häufigkeit der Angabe von Schwindel nicht. Am Ende der Behandlung gaben - im Vergleich zu keiner HT - mehr Frauen in der Gruppe HT 2 Schwindel an (Tab. 18a und b).

**Tab. 18a Schwindel zu Beginn**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>kein Schwindel</b>	75 (80,6%)	68 (79,1%)	60 (70,6%)
<b>Schwindel</b>	18 (19,4%)	17 (19,7%)	25 (29,4%)
<b>nicht beantwortet</b>	0	1 (1,2%)	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 18b Schwindel am Ende**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>kein Schwindel</b>	76 (81,7%)	68 (79,1%)	57 (67,0%)
<b>Schwindel</b>	17 (18,3%)	16 (18,6%)	27 (31,8%)
<b>nicht beantwortet</b>	0	2 (2,3%)	1 (1,2%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1  $p > 0,05$

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 2  $p = 0,03$

Bei den Frauen, die am Ende der Studie Schwindel angaben, hatten sich diese Beschwerden im Verlauf der Therapie nicht unterschiedlich in den 3 Behandlungsgruppen verändert (Tab.19).

**Tab. 19 Veränderungen Schwindel (n=60)**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>Verschlechtert</b>	7 (41,2%)	2 (12,5%)	5 (18,5%)
<b>Unverändert</b>	9 (52,9%)	9 (56,3%)	14 (51,9%)
<b>Verbessert</b>	1 (5,9%)	5 (31,3%)	8 (29,6%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

Vor Beginn der Behandlung klagten - im Vergleich zu den Frauen die in die Gruppe zu HT 1 randomisiert wurden - etwas mehr Frauen in der Gruppe ohne HT über Nervosität.

Am Ende der Behandlung unterschieden sich die Gruppen ohne HT, HT 1 und HT 2 in der Häufigkeit der Angabe von Nervosität nicht. (Tab. 20 a und b): in allen Gruppen hatte die Häufigkeit von Nervosität abgenommen.

**Tab. 20a Nervosität zu Beginn**

	ohne HT	HT 1	HT 2
keine Nervosität	47 (50,5%)	59 (68,6%)	52 (61,2%)
Nervosität	45 (48,4%)	27 (31,4%)	32 (37,6%)
nicht beantwortet	1 (1,1%)	0	1 (1,2%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1  $p = 0,04$

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 20b Nervosität am Ende**

	ohne HT	HT 1	HT 2
keine Nervosität	76 (81,7%)	75 (87,2%)	74 (87,1%)
Nervosität	17 (18,3%)	9 (10,5%)	11 (12,8%)
nicht beantwortet	0	2 (2,3%)	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

Weder vor Beginn noch am Ende der Behandlung unterschieden sich die Gruppen ohne HT, HT 1 und HT 2 in der Häufigkeit der Angabe von Schwäche, Antriebslosigkeit und Erschöpfung (Tab 21a und b). In allen Gruppen hatte die Häufigkeit der Beschwerden abgenommen.

**Tab. 21a Schwäche, Erschöpfung etc. zu Beginn**

	ohne HT	HT 1	HT 2
keine Schwäche, etc.	70 (75,3%)	67 (77,9%)	58 (68,2%)
Schwäche, etc.	23 (24,7%)	19 (22,1%)	27 (31,8%)
nicht beantwortet	0	0	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 21b Schwäche, Erschöpfung etc. am Ende**

	ohne HT	HT 1	HT 2
keine Schwäche, etc.	84 (90,3%)	77 (89,5%)	77 (90,6%)
Schwäche, etc.	9 (9,7%)	6 (7,0%)	8 (9,3%)
nicht beantwortet	0	3 (3,5%)	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

Vor Beginn der Therapie kamen Hitzewallungen und Nachtschweiß (nächtliche Hitzewallungen) in den Gruppen ohne HT, HT 1 und HT 2 gleich häufig vor (Tab. 22 a und b und Tab. 23 a und b). Am Ende der Behandlung hatten die Hitzewallungen in allen Gruppen abgenommen, jedoch erheblich stärker in der HT 1 und der HT 2 Gruppe als in der Gruppe ohne HT. Auch die Nachtschweiß-Beschwerden, die insgesamt zu Beginn etwas seltener berichtet wurden, nahmen in allen Gruppen in der Behandlungszeit ab, am Ende der Behandlung waren sie in beiden HT Gruppen im Vergleich zur Gruppe ohne HT vermindert (signifikant nur für den Vergleich HT 2 zu ohne HT).

**Tab. 22a Hitzewallungen zu Beginn**

	ohne HT	HT 1	HT 2
keine Hitzewallungen	40 (43,0%)	41 (47,7%)	31 (36,5%)
Hitzewallungen	53 (57,0%)	45 (52,3%)	53 (62,3%)
nicht beantwortet	0	0	1 (1,2%)

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 22b Hitzewallungen am Ende**

	ohne HT	HT 1	HT 2
keine Hitzewallungen	57 (61,3%)	77 (89,6%)	77 (90,6%)
Hitzewallungen	36 (38,7%)	7 (8,1%)	8 (9,4%)
nicht beantwortet	0	2 (2,3%)	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1  $p < 0,0000$

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 2  $p = 0,0001$

**Tab. 23a Nachtschweiß zu Beginn**

	ohne HT	HT 1	HT 2
kein Nachtschweiß	57 (61,3%)	52 (60,5%)	49 (57,6%)
Nachtschweiß	36 (38,7%)	34 (39,5%)	36 (42,4%)
nicht beantwortet	0	0	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 23b Nachtschweiß am Ende**

	ohne HT	HT 1	HT 2
kein Nachtschweiß	75 (80,6%)	75 (87,2%)	80 (94,1%)
Nachtschweiß	18 (19,4%)	8 (9,3%)	5 (5,8%)
nicht beantwortet	0	3 (3,5%)	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1  $p = 0,065$

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 2  $p > 0,007$

Vor Beginn der Therapie klagten gleich viele Frauen in den Gruppen ohne HT, HT 1 und HT 2 über Schlafstörungen. Am Ende der Behandlung hatten die Schlafstörungen in allen

Gruppen abgenommen, jedoch erheblich stärker in der HT 1 und der HT 2 Gruppe als in der Gruppe ohne HT (Tab. 24a und b).

**Tab. 24a Schlafstörungen zu Beginn**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>keine</b>	54 (58,1%)	51 (59,3%)	41 (48,2%)
<b>Schlafstörungen</b>			
<b>Schlafstörungen</b>	39 (41,9%)	35 (40,7%)	44 (51,8%)
<b>nicht beantwortet</b>	0	0	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1 bzw. ohne HT und HT 2  $p > 0,05$

**Tab. 24b Schlafstörungen am Ende**

	ohne HT	HT 1	HT 2
<b>keine</b>	58 (62,4%)	70	73 (85,9%)
<b>Schlafstörungen</b>			
<b>Schlafstörungen</b>	35 (37,6%)	14	12 (14,1%)
<b>nicht beantwortet</b>	0	2	0

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 1  $p = 0,002$

Für Unterschiede zwischen den Gruppen ohne HT und HT 2  $p = 0,0004$

Sowohl zu Beginn als auch am Ende der Behandlung bestand im gesamten Kollektiv ( $n=264$ ) eine enge Korrelation zwischen Nachtschweiß und Schlafstörungen (am Anfang  $r=0,56$ ,  $p < 0,001$ ; am Ende  $r=0,39$ ,  $p < 0,001$ ).

## 5 Diskussion

Die hier dargestellte randomisierte, kontrollierte, offene klinische Interventionsstudie mit 264 komplett teilnehmenden postmenopausalen Frauen zeigte, dass im Verlauf von 48 Wochen durch die Behandlung mit 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol plus Gestagen in 2 verschiedenen Dosierungen Hitzewallungen, Nachtschweiß und Schlafstörungen in den Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe abnahmen.

Im Gegensatz dazu blieben fühlbare Herzrhythmusstörungen („Palpitationen“), Kopfschmerzen, Nervosität und Schwächegefühl unbeeinflusst. Schwindel nahm in der HT Gruppe mit niedriger Gestagendosis im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe zu.

Die Häufigkeit von Gelenkbeschwerden war bei Behandlungsende insgesamt nicht unterschiedlich in den Behandlungsgruppen; Frauen mit Gelenkbeschwerden gaben aber - v.a. unter der HT mit geringer Gestagendosierung - eine stärkere Abnahme der Beschwerden an als die Frauen mit Gelenkbeschwerden in der Kontrollgruppe. Eine unterschiedliche Beeinflussung großer und kleiner Gelenke bzw. des Rückens war nicht erkennbar.

Harninkontinenzbeschwerden waren zu Behandlungsende häufiger in der HT Gruppe mit niedriger Gestagendosis im Vergleich zur Kontrollgruppe.

### 5.1 Veränderungen der Palpitationen unter HT

Harder und Coulson und Jing et al. konnten in vitro und in vivo (am Beispiel von Koronararterien von Hunden) zeigen, dass Östrogene den Na- und Ca-Fluss durch die Membranen von glatten Muskelzellen und Myozyten beeinflussen. Sie haben weiterhin einen Einfluss auf die Katecholaminausschüttung und -Wiederaufnahme und könnten so eine Rolle bei der Beeinflussung der elektrophysiologischen Aktivität des Herzens haben [25].

In einer klinischen Studie von Rosano et al. wurden 16 postmenopausale Frauen in 2 Gruppen randomisiert. Alle Frauen hatten keine strukturelle Herzerkrankungen, aber dokumentierte zeitweise supraventrikuläre Tachyarrhythmien. 8 der Frauen bekamen sublingual 1mg 17  $\beta$ -Östradiol appliziert, die Kontrollgruppe erhielt ein sublingual appliziertes Placebo. Während die Kontrollgruppe nach Placebo keine Veränderungen der elektrophysiologischen Parameter

zeigte, konnte bei der anderen Gruppe eine signifikante Erhöhung der atrioventikulären und intraventrikulären Erregungsleitung festgestellt werden. Die Autoren interpretieren ihre Daten als Hinweis, dass bereits vorhandene Rhythmusstörungen sich durch Östrogenmangel verschlechtern könnten [62].

Über die Rolle des Progesterons bei Herzrhythmusstörungen ist noch relativ wenig bekannt, es wird jedoch ein proarrhythmischer Effekt vermutet. Eine direkte Korrelation zwischen dem Progesteronspiegel und dem Auftreten von supraventrikulären Tachykardien konnte in einer vergleichenden Studie an 13 Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen nachgewiesen werden. Die Patientinnen unterzogen sich einem ambulanten 48h-EKG und der Plasmabestimmung von Progesteron und  $17\beta$ -Östradiol am Tag 7, 14, 21 und 28 ihres Menstruationszyklus. Es wurde eine signifikante positive Relation zwischen dem Plasmaprogesteronspiegel und der Anzahl und Dauer der supraventrikulären Tachykardien gefunden. Gleichzeitig wurde eine signifikante inverse Korrelation des Plasmaspiegels von  $17\beta$ -Östradiol und der Anzahl und Dauer der supraventrikulären Tachykardien dargestellt. Ein Östrogenmangel oder eine Imbalance der Östrogen/Progesteron Relation spielt also möglicherweise eine Rolle bei Veränderungen der Herzaktivität [62, 63].

Marchlinski konnte in einer vergleichenden klinischen Studie mit 47 Männern und Frauen mit supraventrikulären Arrhythmien zeigen, dass das Hormonprofil (prämenstruell, Schwangerschaft, perimenopausal, Einnahme von Ovulationshemmern) den häufigsten Trigger für rechtsventrikuläre Tachykardien bei 59% der Frauen darstellte, und bei 41% der Frauen sogar der einzig erkennbare Trigger war [41].

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Interventionsstudie an 71 gesunden postmenopausalen Frauen erhielten die Frauen transdermale Östrogen- oder Placebo, um die Effekte der HT und der Schlafqualität auf die autonome Herzregulation zu untersuchen. HT senkte die Herzfrequenz im Wachen und leichtem Schlaf, nicht jedoch im REM-Schlaf. HT senkt demnach den Vagotonus, zeigt aber keinen Einfluss auf die vagale Herzregulation [81].

Obwohl also die Mehrzahl der Studien zu dem Schluss kommen, dass Hormone einen Einfluss auf Herzregulation und Entstehung von Palpitationen haben, können die Ergebnisse unserer Untersuchungen nicht bestätigen, dass die verwendete HT einen Einfluss auf fühlbare Herzrhythmusstörungen klinisch herzgesunder postmenopausaler Frauen hat.

## 5.2 Veränderungen der Gelenkbeschwerden unter HT

Geschlechtshormone, insbesondere Östrogene werden als ein möglicher Faktor bei der Pathogenese einer Osteoarthritis (OA), vorwiegend bei Frauen, angesehen. Mehrere epidemiologische Beobachtungen unterstützen diesen Zusammenhang indirekt, wie z.B. der Anstieg der Prävalenz und Inzidenz von OA in der perimenopausalen Phase [45, 73]. Neuere Studien sehen jedoch eher einen Zusammenhang zwischen OA und anderen Risikofaktoren wie Alter, Adipositas und Gelenkverletzungen [17].

Auf der anderen Seite verhindern Östrogene den Verlust der Knochendichte nach der Menopause, und bei Frauen mit OA wurde eine erhöhte Knochendichte beobachtet. Somit könnte HT wiederum sekundär einen Risikofaktor für OA darstellen [26].

In vitro wie in vivo Studien zeigen ein knorpeldestruktiven Effekt von Östrogenen über einen Rezeptormechanismus. Der Nachweis von Östrogenrezeptoren in Kaninchen-, Hasen- und menschlichem Knorpel stützen diese Hypothese. Die Entdeckung von erhöhten Östradiolkonzentrationen in der Synovialis zusammen mit vermehrten Bindungen an Östrogenrezeptoren in menschlichen osteoarthritischem Knorpel lassen einen wichtigen Entstehungsmechanismus vermuten [78].

Es wird angenommen, dass Östrogen entweder direkt über Östrogenrezeptoren auf menschliche Chondrozyten oder indirekt über second-messenger auf Knorpelgewebe wirkt. Östrogen hat sowohl in vitro als auch in vivo einen nachweislichen Effekt auf Zytokine. Die Produktion von IL-6 durch humane Chondrozyten wird durch Östrogene beeinflusst, was einen möglichen Mechanismus vermuten lässt, durch den eine Schädigung des Knorpels zustande kommen könnte [23].

Bei ovariectomierten Affen erhöhte eine HT mit Östrogenen die synoviale Konzentration von IGF-1, IGF-2 und IGF-bindenden Proteinen 1 und 2. Dieser Effekt war geringer bei der Gruppe mit einer kombinierten HT und fehlte bei der Kontrollgruppe. Es konnte ein östrogenosisbezogener Effekt nachgewiesen werden. Die Studie demonstriert einen signifikanten Effekt der HT mit Östrogenen auf Bestandteile des IGF-Systems in Synovialflüssigkeit. Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis auf den potenziell stimulierenden Effekt von Östrogenen auf Knorpelgewebe in vivo sein, was eine Verbesserung von Gelenkbeschwerden durch HT plausibel machen könnte [18].

In Tiermodellen konnte jedoch ein destruktiver Effekt auf Knorpelgewebe von exogen zugeführtem Östrogen nachgewiesen werden [9]. Hier konnte auch gezeigt werden, daß Tamoxifen, ein Antiöstrogen, den destruktiven Einfluß des Östrogen reduzieren konnte [66, 78].

Rosner et al. behandelten eine Gruppe von Hasen mit einer durch Entfernung der Menisken induzierten Osteoarthritis mit Östradiol, die Kontrollgruppe mit Tamoxifen. Tamoxifen, ein Östrogenantagonist, verminderte die erosiven Veränderungen der Osteoarthritis, während die Gruppe unter Östrogentherapie sich verschlechterte. Diese Beobachtungen legen zumindest nahe, dass Knorpel ein geschlechtshormonsensitives Gewebe ist [66].

Tsai und Liu untersuchten den Effekt von hochdosierten intraartikulär appliziertem Östradiol bei ovariectomierten Hasen. In der Hochdosis-Gruppe konnte nach 9 Wochen ein Verlust der Oberflächenstruktur des Knorpels und Fissurenbildung beobachtet werden. In der 12. Woche erreichte die Knorpelerosion die kalzifizierte Schicht und legte den subchondralen Knochen frei. Bei der Niedrigdosis-Gruppe konnten keine signifikanten pathologischen Veränderungen beobachtet werden [79].

Turner et al. konnten in ihrer Studie an ovariectomierten Schafen diese Ergebnisse nicht bestätigen [80].

In der Chingford Studie, einer vergleichenden Querschnittsstudie, wurde an insgesamt 979 Frauen die Hypothese einer inversen Beziehung von Osteoporose und OA untersucht. Die Vergleiche wurden anhand von radiologischen Untersuchungen der Hände und Knie bzw. der Wirbelsäule und Knochendichtemessung vorgenommen. Alle Ergebnisse wurden in Hinblick auf Alter und BMI hin korrigiert. Alle Gruppen mit Osteoarthritis zeigten eine signifikant höhere Knochendichte als die Kontrollgruppen. Korrekturen in Hinblick auf andere Einflussfaktoren wie Rauchen, Alkohol, Sport, HT und sozialer Status konnten das Ergebnis nicht verändern. Somit scheint ein Zusammenhang der beiden Faktoren durchaus gegeben, wenn auch die Mechanismen weitestgehend unklar sind [26].

In der Framingham Studie, die erste prospektive Kohortenstudie, die diese Fragen untersuchte, wurde für Patientinnen, die sich einer HT unterzogen, ein diskreter, jedoch nicht

signifikanter protektiver Effekt in Bezug auf die Verschlechterung einer Arthritis des Kniegelenks festgestellt [87].

Samanta et al. untersuchten den Einfluss von hormonabhängigen Ereignissen und Rauchen auf die Entwicklung einer Osteoarthritis. In der Fallkontrollstudie wurden anhand eines Fragebogens insgesamt 174 Patienten mit OA befragt. Jedem Teilnehmer wurden 3 altersmäßig entsprechende Kontrollpatienten zugeordnet. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter und anderen definierten Einflussfaktoren. Es konnte kein Effekt von östrogenspezifischen Einflussfaktoren wie Schwangerschaft oder Menopause gefunden werden [68].

Die HERS-Studie, eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie an postmenopausalen Frauen mit koronarer Herzerkrankung, deren Hauptziel der Einfluss der HT auf den Verlauf der koronaren Herzerkrankung war, führte bei 929 postmenopausalen Frauen der Studie zusätzlich eine Befragung zu Kniebeschwerden durch. Häufige Knieschmerzen wurden anhand eines Fragebogens anamnestiziert. Es wurde dann eine Auswertung bezüglich des Zusammenhangs zwischen häufigen Beschwerden und der Behandlungsgruppe mit HT bzw. Placebo durchgeführt. Hier konnte keine signifikante Beeinflussung von Kniebeschwerden im Rahmen einer OA durch eine 4jährige HT beobachtet werden [46].

Auch die Ulm Osteoarthritis Studie, eine Querschnittsstudie mit 475 postmenopausalen Frauen, die einen Gelenkersatz in Hüfte oder Knie bekamen, untersuchte den Zusammenhang zwischen HT und Osteoarthritis. Die Teilnehmerinnen wurden anhand eines standardisierten Interviews vor allem hinsichtlich ihrer medizinischen und medikamentösen Historie befragt und radiologisch an den betroffenen Gelenken beidseitig untersucht. 11,6 % der Studienteilnehmerinnen unterzogen sich einer HT. Die Studie konnte die Hypothese, dass HT einen protektiven Effekt in Bezug auf eine OA hat, nicht bestätigen [13].

In einer Fall-Kontrollstudie von Oliveria et al. konnte kein Zusammenhang zwischen HT und der Inzidenz von OA der Hüfte, Knie und Hand gefunden werden. Eine hohe Inzidenz der OA konnte jedoch bei Patientinnen beobachtet werden, die gerade mit einer HT begonnen hatten. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass die Inanspruchnahme medizinischer Betreuung durch die Patientinnen aufgrund der neu begonnenen HT die Möglichkeit der Diagnose einer OA erhöhen [51].

Hannan et al. konnten im Rahmen der Framingham Studie an 831 postmenopausalen Frauen einen leichten, nicht signifikanten protektiven Effekt auf die radiologisch nachweisbare OA nachweisen. Die Subgruppenanalyse konnte keinen Zusammenhang zwischen OA und HT herstellen. Der Beobachtungszeitraum dieser Kohortenstudie betrug insgesamt 18 Jahre, die Kontrolluntersuchungen wurden in 2jährigem Abstand durchgeführt [24].

Nevitt et al. untersuchten 4366 postmenopausale Frauen, die an einer Kohortenstudie zum Frakturrisiko bei Osteoporose teilnahmen, dahingehend, ob postmenopausale HT das Risiko für radiologisch nachweisbare Osteoarthritis des Hüftgelenks reduziert. Die postmenopausale HT wurde anhand eines Fragebogens erhoben. Frauen, die zum Zeitpunkt der Befragung HT einnahmen, hatten ein signifikant erniedrigtes Risiko für eine OA des Hüftgelenks. Die Teilnehmerinnen, die HT für 10 oder mehr Jahre eingenommen hatten, zeigten weiterhin ein noch deutlich reduzierteres Risiko für OA. Die Autoren schlossen hieraus, dass HT einen protektiven Effekt auf die Entwicklung der Osteoarthritis des Hüftgelenks bei älteren Frauen haben könnte [44].

In einer Fall-Kontroll-Studie von Wluka und Davis an 120 Frauen (81 mit HT, 39 ohne HT) konnte anhand von CT-Bildern gezeigt werden, dass bei Frauen, die HT bekamen, mehr Knorpel im Kniegelenk nachgewiesen wurde als in der Kontrollgruppe mit Placebo. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass HT dem Knorpelverlust vorbeugt und dadurch einen positiven Effekt auf Gelenkbeschwerden hat [85].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass, wenngleich experimentelle in vitro-Untersuchungen und tierexperimentelle Studien Hinweise auf einen destruirenden Einfluss von Östrogenen auf Gelenke liefern, epidemiologische Untersuchungen postmenopausaler Frauen weder klar ein erhöhtes noch ein vermindertes Risiko einer OA erkennen lassen. Möglicherweise existiert ein protektiver Effekt auf das Hüftgelenk. Die einzige randomisierte Studie [37], in der Gelenkbeschwerden jedoch nur ein sekundärer Endpunkt waren, zeigte keinen Effekt auf das Kniegelenk.

Wir konnten mit unserer randomisierten Studie zwar eine generelle günstigere Entwicklung von Gelenkbeschwerden unter HT (vor allem mit niedriger Gestagendosis) bei Frauen mit Gelenkbeschwerden aufzeigen, bei der Differenzierung nach Lokalisation war jedoch keine eindeutige Aussage mehr möglich. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen einiger

der größeren o.g. epidemiologischen Studien. Der positive Effekt der HT auf den Verlauf von Gelenkbeschwerden kann bisher nicht ohne Zweifel nachgewiesen werden, es werden weitere Studien notwendig sein, um hier eindeutige Aussagen machen zu können.

### **5.3 Veränderungen der Inkontinenzbeschwerden unter HT**

Die Urethra und das Blasendreieck sind mit einem squamösen Epithel, das dem der Vagina ähnelt, ausgekleidet. Diese Gewebe enthalten Östrogenrezeptoren und reagieren auf Östrogene [3, 33]. In Tierversuchen an Pavianen konnte gezeigt werden, dass Östrogen Therapie den urethralen Verschlussdruck erhöht [7]. Dies könnte bedeuten, dass Hormonsubstitution einen effektiven Nutzen bei Therapie gegen Inkontinenz darstellen könnte.

Inkontinenz ist multifaktoriell bedingt, und die folgende Risikofaktoren werden derzeit mit der Entwicklung einer Inkontinenz assoziiert: nächtliches Einnässen in der Kindheit, starke körperliche Aktivitäten, Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Rauchen, chronische Bronchitis, Diabetes, Adipositas, TIA und Apoplex, Depressionen, Schwangerschaft und vaginale Geburt, Episiotomie, urogenitale Operationen, Strahlentherapie und Medikamente (sedative Hypnotika und alpha-Blocker). Die Rolle von Coffein, Alkohol, ethnische Herkunft und Bakteriurie ohne Dysurie konnte bisher nicht klar nachgewiesen werden [6, 76]. Diese Faktoren machen eine verlässlich reproduzierbare Besserung der Inkontinenz durch alleinige Hormonsubstitution unwahrscheinlich, die bisher durchgeführten Studien sind hierzu in ihren Ergebnissen uneinig.

Es gab mehrere frühe, randomisierte klinische Studien zur oralen Östrogen Therapie der Harninkontinenz [35, 69, 84]. Vier kleine Studien (< 100 Teilnehmerinnen) berichteten von keiner Verbesserung der Inkontinenzepisoden pro Woche [15, 34, 35, 84]. Eine Studie berichtet von einer subjektiven Verbesserung bei Frauen mit Dranginkontinenz, jedoch nicht bei Stressinkontinenz [69], während zwei Studien von einer höheren „Heilungsrate“ bei Frauen sprechen, die mit HT behandelt wurden im Vergleich zu der Placebogruppe. In einer der klinischen Studien wurden 83 postmenopausale Frauen mit wöchentlicher, dokumentierter Inkontinenz randomisiert zwei verschiedenen Behandlungsarmen zugeordnet (HT- und Placebo-Gruppe). Nach 3 Monaten Therapie waren die Veränderungen in den beiden Gruppen vergleichbar. Es war weder eine Verbesserung der Inkontinenzbeschwerden noch eine Verbesserung der Lebensqualität zu beobachten [15].

Diese Studien waren jedoch sehr klein und nur von begrenzter Dauer (1-6 Monate).

Im Gegensatz hierzu zeigten mehrere größere beobachtende Studien ein erhöhtes Risiko für Harninkontinenz bei älteren Frauen unter HT [6, 12, 76].

Auch die im Rahmen der randomisierten HERS-Interventionsstudie durchgeführte Untersuchung an 1525 Frauen, die zu Beginn der Studie angegeben hatten, mindestens eine Episode von Harninkontinenz zu haben, führte die tägliche kombinierte Gabe von Östrogen und Progesteron (n=768) zu einer vermehrten Anzahl von Inkontinenzepisoden verglichen mit der Placebogruppe (n=757). Die Autoren kommen demnach zu dem Schluss, HT nicht als Therapie der Harninkontinenz zu empfehlen [20].

Eventuell könnten vaginal applizierte Östrogene von größerem Nutzen sein. Bisher wurden hier jedoch lediglich kleine, unkontrollierte Studien vorgelegt, die eine Verbesserung berichteten [3, 4, 30].

In unserer Studie wurde Auftreten und den Typ der Inkontinenz durch die strukturierte Befragung der Patientinnen erfasst. Miktionstagebücher oder urodynamische Messungen wurden nicht verwendet. Erfasste Inkontinenzsymptome unterschieden sich leicht, jedoch nicht signifikant bei Studien, die anamnestisch arbeiteten und solchen, die Miktionstagebücher benutzten [86]. Und obwohl zwischen anamnestischer und urodynamischer Diagnose eine Korrelation besteht, ist die anamnestische Erhebung der Inkontinenzsymptome eine praktikablere Methode für epidemiologische Studien und kann eventuell sogar einen genaueren Einblick in das Erleben des einzelnen Patienten im Zeitverlauf geben, als eine einzige Messung in einer klinischen Umgebung.

Das Ergebnis dieser Studie, dass Inkontinenz unter HT (in diesem Fall beschränkt auf die Behandlung mit niedrig dosiertem Gestagen) zunimmt, wird v.a. durch die Erkenntnisse der oben zitierten HERS-Studie gestützt.

#### **5.4 Veränderungen sonstiger Beschwerden unter HT**

Während der Menopause leiden ca. 50-70% der Frauen an einer Reihe von Symptomen somatischer und psychischer Natur. Während die vasomotorischen und urogenitalen Beschwerden offensichtlich als eine direkte Folge der geringer werdenden

Östrogenproduktion angesehen werden, gibt es einige Kontroversen bezüglich der Spezifität der kognitiven, vegetativen und psychischen Symptome während der Phase des Klimakteriums [71]. Eine direkte Korrelation zwischen dem klimakterischen Östrogenmangel und diesen Symptomen konnte bisher nicht nachgewiesen werden [54]. Trotzdem wird nach wie vor eine HT zur Behandlung dieser Beschwerden verschrieben.

Studien konnten bisher nur den Nachweis des Nutzens einer postmenopausalen HT bei Hitzewallungen erbringen, obwohl die Ursachen für Hitzewallungen bisher noch weitestgehend unbekannt sind. Man nimmt an, dass es sich um eine thermoregulatorische Dysfunktion handelt, die auf Hypothalamusebene durch den Östrogenentzug ihren Ursprung hat [8]. Die Körperkerntemperatur ist zu Beginn der Hitzewallung normal und fällt danach unter die normale Temperatur ab, ein Indikator für schnellen Wärmeverlust. Hinweise für eine zentrale Temperatursteuerung kommen von Studien, die zeigten, dass Hitzewallungen gleichzeitig mit der Ausschüttung von LH auftraten. Die unmittelbare Nähe des thermoregulatorischen Zentrums und die hohe Dichte an Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH)-beinhaltenden Neuronen machen eine gleichzeitige Aktivierung einer GnRH-Ausschüttung und thermoregulatorische Veränderungen wahrscheinlich [52, 75].

Ein weiterer vermuteter Mechanismus für die Ursache der Hitzewallungen stellt die Theorie des endogenen Opioid-Entzug dar. Östrogene erhöhen die zentrale Opioid-Peptid-Aktivität und Östrogenmangel könnte demnach mit einer verringerten oder fehlenden endogenen zentralen Opioid-Aktivität assoziiert sein. Unterstützt wird diese Theorie durch Beobachtungen an Frauen, die unter dem Turnersyndrom leiden. Frauen mit dieser Krankheit, die niemals mit Östrogenen behandelt worden sind, leiden nicht unter Hitzewallungen. Wenn sie jedoch einmal mit Östrogenen behandelt worden sind, treten Hitzewallungen nach Beendigung der HT auf [61].

In der PEPI-Studie, einer multizentrischen, placebokontrollierten, klinischen Doppelblind-Studie an 875 postmenopausalen Frauen, konnte eine Beeinflussung der Hitzewallungen nachgewiesen werden, der Einfluss auf Nervosität, Konzentration und Affekt war jedoch äußerst gering. Die Beschwerden wurden anhand von Fragebögen erfasst und ausgewertet [22].

Auch Notelovitz konnte in seiner vergleichenden, placebokontrollierten Doppelblind-Studie mit 333 menopausalen Frauen eine signifikante Verbesserung der Hitzewallungen durch HT finden [48, 49].

Da Hitzewallungen bewiesener Maßen durch HT positiv beeinflusst werden, haben wir diesen Parameter als Positivkontrolle für unsere HT verwandt. Es wurde hierdurch bestätigt, dass beide benutzten HT, also sowohl HT 1 mit der üblichen Gestagendosis, als auch HT 2 mit niedriger Gestagendosis, vasomotorische Beschwerden günstig beeinflusst werden können.

Es ist bislang spekulativ, ob Frauen, die eine Reihe unspezifischer Beschwerden vorbringen, an den physischen Folgen des Östrogenmangels oder vielleicht doch eher an einer depressiven Verstimmung leiden. Wenn dies der Fall wäre, müsste man in Frage stellen, ob die Verordnung einer HT bei diesen Symptomen gerechtfertigt ist.

Maartens et al. konnten in einer vergleichenden Querschnittsstudie mit 5896 Patientinnen eine hohe Korrelation zwischen vegetativen und depressiven Beschwerden feststellen. Psychische Beschwerden wurden durch Fragebögen erhoben. Frauen, die keine HT nahmen, hatten zwar höhere Werte bei den vasomotorischen und urogenitalen Beschwerden, zeigten aber meist niedrigere Werte in der Subgruppe der kognitiv-vegetativen Einbußen. Die höchsten Werte in der letztgenannten Subgruppe erzielten die HT-Benutzerinnen. Die Autoren folgerten daraus, dass die abnehmende Östrogenproduktion zwar mit den vasomotorischen Symptomen des Klimakteriums assoziiert sind, jedoch kaum Einfluss auf kognitive und vegetative Symptome haben [38].

In Studien wurden die Frauen zum Auftreten und Schweregrad von Hitzewallungen, Parästhesien, Schlafstörungen, Nervosität, Depressionen, Schwindel, Müdigkeit, Gelenkbeschwerden, Kopfschmerzen und Palpitationen befragt. Hierzu wurde meist der vom gleichnamigen Autor in den fünfziger Jahren eingeführte Kuppermann-Score zur Quantifikation und Qualifikation der klimakterischen Beschwerden verwandt oder die Menopause Rating Scale (MRS), eine erweiterte Form des Kupperman-Index [27]. Die Score verringerte sich während Therapie signifikant [42, 43, 50, 60].

Frauen leiden insgesamt häufiger an Schlafstörungen als Männer. Zwar sind in jungen Jahren noch beide Geschlechter gleich häufig betroffen, aber mit zunehmendem Alter entwickeln Frauen eine deutlich höhere Anfälligkeit gegenüber Schlafstörungen. Erste Steigerungen

zeigen sich im Alter zwischen dem 35 und 40 Lebensjahr. Ein deutlicher Zuwachs ist dann mit Beginn der Wechseljahre festzustellen [10].

Um den möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von menopausalen Hitzewallungen und Aufwach-Episoden zu untersuchen, wurden in einer kleinen klinischen Studie neun postmenopausale Frauen mit schwerwiegenden Hitzewallungen mit 5 asymptomatischen prämenopausalen Frauen verglichen. Als verlässlicher Marker für Hitzewallungen wurde die simultane Veränderung der Fingertemperatur und Veränderungen des Hautwiderstandes über dem Sternum verwendet. Kumulativ wurden 47 Hitzewallungen während der Schlafperiode gemessen und 45 waren mit Aufwachphasen assoziiert, die polysomnographisch registriert wurden. Bei acht der neun postmenopausalen Probandinnen konnte eine signifikante Assoziation zwischen Hitzewallungen und den Aufwachphasen festgestellt werden, während bei den prämenopausalen kein solcher Zusammenhang hergestellt werden konnte. Die Gabe von Östrogenen resultierte in einem signifikanten Rückgang sowohl der Hitzewallungen als auch der Aufwachphasen [14].

Dieses Ergebnis konnte in einer weiteren klinischen Studie mit 7 postmenopausalen bzw. hysterektomierten Frauen bestätigt werden. Nach einer vierwöchigen HT mit Östrogen konnte sowohl eine statistisch signifikanter Rückgang der Anzahl von Episoden von Hitzewallungen, die mit Aufwachphasen assoziiert waren, als auch eine Verbesserung der Schlafqualität beobachtet werden [70].

In einer prospektiven, placebokontrollierten Doppelblindstudie in Finnland konnte ebenfalls eine Verbesserung der Schlafqualität unter transdermaler Östrogentherapie festgestellt werden. Hierzu wurden insgesamt 62 postmenopausale Frauen untersucht. Zum einen wurden polysomnographisch Daten zu Schlaf, Aufwachphasen und Schlafbewegungen im Schlaflabor gemessen, zum anderen wurden die klimakterischen Beschwerden anhand eines Fragebogens erfragt. Östrogentherapie verbessert objektiv die Schlafqualität durch einen Rückgang der nächtlichen Aufwachphasen. Zudem konnte eine Verbesserung der klimakterischen Symptome, insbesondere der vasomotorischen Symptome beobachtet werden. Auf die einzelnen Schlafphasen konnte kein Effekt nachgewiesen werden [55].

Diese Studien bestätigen durch objektive Messung des Schlafes im Schlaflabor die Ergebnisse unserer Studie, in der wir die Probandinnen subjektiv ihre Schlafqualität selbst einschätzen ließen.

Die große WHI-Studie bestätigte ebenfalls die signifikante Verbesserung der Schlafqualität durch HT anhand von Befragungen. Insgesamt nahmen 16.608 Frauen an dieser randomisierten klinischen Studie teil [28].

Da nächtliche Hitzewallungen häufige Aufwachphasen provozieren und so die Schlafqualität deutlich beeinflussen, wird die Schlafqualität durch HT erheblich verbessert, indem Hitzewallungen signifikant zurückgehen. Die Verbesserung der Schlafqualität ist demnach ein Resultat der verminderten Hitzewallungen

Während also die Beeinflussung von Hitzewallungen und Schlafstörungen durch HT in mehreren Studien klar nachgewiesen worden ist, bleibt die Behandlung kognitiver Störungen und anderer vegetativer Symptome weiterhin eine nicht belegte Indikation. Dies beruht nicht zuletzt darauf, dass die Entstehung dieser Beschwerden zwar zeitlich mit der Menopause in Zusammenhang steht, eine Kausalität des menopausalen Östrogenmangels aber nicht gezeigt werden konnte.

Die PEPI-Studie, eine klinische placebokontrollierte Doppelblindstudie mit insgesamt 875 Teilnehmerinnen konnte nur eine geringe Verbesserung der kognitiven Leistung unter HT beobachten [22].

Im Rahmen der Lebensqualitätstudie der WHI mit 16.608 Teilnehmerinnen konnte ebenfalls keine signifikante Veränderung der kognitiven Funktion unter HT feststellen [28].

Die Ursachen für diese Beschwerden im Klimakterium können im Sinne einer multifaktoriellen Ätiologie vielfältig sein und sich auch überlappen. Eine wichtige Rolle spielen hier vor allem soziokulturelle Faktoren wie die Bewertung des Fruchtbarkeitsverlustes und des Wechsels ins späte Erwachsenenalter durch die soziale Bezugsgruppe der Frau, das Fehlen bzw. Vorhandensein von sozialen Mustern für einen gelingenden Wechsel durch sozial positiv gewertete Funktionen, sowie das Ausmaß, in dem Fruchtbarkeit den „Wert als Frau“ bestimmt. Nicht zu unterschätzen sind vor allem auch die individuellen psychologisch-soziologischen Variablen, zu denen die soziale Schichtzugehörigkeit, das Ausmaß an Gesundheitssorgen, der Familienstand, Kenntnisse und Vorstellungen über Klimakterium und Altern zählen, und nicht zuletzt, ob realisierbare Lebensinhalte und -perspektiven für den folgenden Lebensabschnitt vorhanden sind.

Eine Studie über das menopausale Erleben thailändischer Frauen macht deutlich, wie groß vor allem der soziokulturelle Einfluss auf das Erleben der Menopause ist. Die erwarteten Symptome der Menopause beziehen sich bei thailändischen Frauen eher auf Veränderungen in ihrem Verhalten und Gefühlen, die jedoch bei weitem nicht die Mehrheit der Frauen betreffen. So lautet der thailändische Begriff für Menopause "leo cha pai – lom cha ma", was so viel bedeutet, wie "Das Blut geht – der Wind kommt", der jedoch nur für Frauen benutzt wird, die tatsächlich Veränderungen in Verhalten und Gefühlen erleben. Man erwartet diese Veränderungen jedoch nur gelegentlich und bei weitem nicht für alle Frauen.

In der Folge des Älterwerdens gewinnen Frauen in Thailand meist an Einfluss und Autorität innerhalb der eigenen Familie, ältere Frauen genießen aber auch im größeren Umfeld mehr Respekt. Nicht zuletzt aber auch der buddhistische Glaube, dem der überwiegende Teil der Bevölkerung angehört, beeinflusst das Erleben der Frauen. Das buddhistische Konzept der Endlichkeit des Lebens lässt Frauen das Älterwerden des Körpers mit Nachlassen seiner Funktionen eher als natürliche Vorgänge akzeptieren. Sie akzeptieren das Ende der Menstruation und die damit beginnende Periode des Alterns. Auf der anderen Seite erwächst auch ein gewisser Stolz auf den eigenen Körper und die Befreiung von Ängsten vor Schwangerschaft und der Last der Geburt [57, 58].

Nur wenige asiatische Frauen suchen Ärzte auf, was im Zusammenhang damit stehen könnte, dass viele Beschwerden als ein erwarteter Teil des Lebens angesehen werden. Frauen, die an mehr Beschwerden litten, hatten ein niedrigeres Bildungsniveau, keine bezahlte Anstellung oder eine Anstellung als Arbeiterin.

In einer anderen Studie wurde festgestellt, dass Frauen in höheren sozioökonomischen Schichten mehr Symptome aufwiesen, wobei hier der Fokus nicht auf somatischen Symptomen lag [82].

Die Inzidenz der angegebenen Beschwerden in einer Studie, die in sieben asiatische Länder durchgeführt wurde, war deutlich geringer als Beschwerden, die in Studien an westlichen Frauen beobachtet wurden [5].

Wir konnten in der hier dargestellten Studie einen Effekt von HT auf Hitzewallungen und Nachtschweiß nachweisen, sie zeigte jedoch keinen Effekt auf die weiter abgefragten Symptome Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität und Schwäche.

Ätiologisch, diagnostisch und therapeutisch muss bei den Beschwerden unterschieden werden zwischen primär klimakterischen (östrogenmangelbedingten) Beschwerden, sekundär klimakterischen (östrogenmangelbedingten) Beschwerden wie z.B. Tagesmüdigkeit und Leistungsverlust durch nächtliche Schweißausbrüche und nichtöstrogenmangelbedingten Beschwerden im Klimakterium. Dies setzt natürlich voraus, dass der behandelnde Arzt nicht alle Beschwerden im Klimakterium als östrogenmangelbedingt wertet und therapiert.

### **5.5 Einschränkungen der Studie**

Gegenstand der hier dargestellten Untersuchungen war das Beschwerdeempfinden der betroffenen Frauen, nicht die messbaren Veränderungen wie Herzrhythmusstörungen oder die urodynamischen Veränderungen. Um dennoch reproduzierbare und vergleichbare Aussagen zu erhalten, wurde hierzu ein strukturierter Anamnesebogen erarbeitet. Dieser sollte gewährleisten, dass jeder Probandin exakt die gleichen Fragen gestellt werden und interindividuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Studienärzten verringert werden. Die abgefragten Beschwerden waren genau definiert, wie unter „Methodik“ dargelegt wurde. Die Methode der strukturierten Anamnese bietet den Vorteil, individuelle Aussagen festzuhalten, und den starren Rahmen eines Fragebogens mit vorgegeben Antworten umgehen zu können. Man kann dennoch davon ausgehen, dass die Ergebnisse reproduzierbar sind ohne den Aspekt der Individualität zu vernachlässigen. Aus den so untersuchten Beschwerden können wir Schlüsse in Bezug auf die subjektiven Auswirkungen der HT ziehen, jedoch keine in Bezug auf den Wirkmechanismus, der hinter dem beobachteten Effekt steht.

Probandinnen und betreuende Ärzte waren in Hinblick auf die Therapie nicht verblindet, da HT häufig von typischen Nebenwirkungen begleitet wird, die eine gültige Verblindung behindern. Zudem bedürfen vaginale Blutungen verschiedener Therapien, je nach dem, ob sie während oder ohne HT auftreten, so dass in vielen Fällen eine Entblindung notwendig wäre. Wie oben ausgeführt unterliegen die untersuchten Beschwerden der subjektiven Wahrnehmung und sind daher von der Kenntnis der Therapie im Sinne eines Placeboeffektes beeinflussbar. Gegen einen hier wirksamen Placeboeffekt spricht, dass die meisten der unter

HT erwarteten bzw. erhofften Verbesserungen nicht berichtet wurden, so z. B. für Nervosität, Müdigkeit, Inkontinenzbeschwerden etc.. Dies stützt wiederum den Befund, dass HT die Gelenkbeschwerden positiv beeinflusst.

Typische urogenitale Beschwerden wie Dyspareunie waren nicht Gegenstand dieser Arbeit, so dass über „gynäkologische“ Effekte keine Aussage gemacht werden kann.

Die hier untersuchten Beschwerden schließlich waren nicht der Hauptzielparameter der Studie, die hier dargestellten Untersuchungen haben daher explorativen Charakter. Somit müssen auch die statistisch signifikanten Ergebnisse mit Zurückhaltung interpretiert werden.

Die Teilnehmerinnen hatten aufgrund der Einschlusskriterien primär kardiovaskuläre Risikofaktoren. Es war jedoch nicht zu erwarten, dass sie sich hinsichtlich anderer Erkrankungen wie z. B. Inkontinenz vom Altersdurchschnitt unterschieden. Bestimmte Beschwerden wie z. B. Palpitationen kommen daher selten vor. Inkontinenz und Gelenkbeschwerden betrafen aber mehr als die Hälfte der Frauen, so dass die statistische Aussagekraft in diesen Fällen gut war. Dies zeigt sich beispielsweise an dem klar signifikanten Effekt der HT auf den Nachtschweiß. Wenn Effekte übersehen worden wären, wären sie zumindest klein gewesen.

Unterschiede in Inkontinenzbeschwerden, Gelenkbeschwerden und Schwindel fanden sich in dieser Studie nur im Vergleich der Behandlungsgruppe mit niedrigerer Gestagendosis im Vergleich zur Kontrollgruppe, wenngleich sich dieselbe Tendenz jeweils auch in der HT Gruppe mit normaler Gestagendosis zeigte. Um die Frage zu beantworten, ob wirklich die verringerte Gestagendosis ursächlich für die Effekte ist, sind die Fallzahlen zu klein.

## **5.6 Schlussfolgerungen**

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Untersuchung weisen darauf hin, dass sich möglicherweise vorhandene Gelenkbeschwerden durch postmenopausale Hormontherapie bessern lassen. Vor dem Hintergrund der Diskussion über die Effekte der HT auf den Bewegungsapparat in der Literatur wäre ein möglicher Mechanismus der direkte oder indirekte Einfluss von Östrogenen auf Rezeptoren im Knorpelgewebe. Aufgrund der hier

verwendeten Methodik lässt sich aus den eigenen Daten über das Zustandekommen des Effektes keine Aussage machen.

Andere Beschwerden, die mit dem postmenopausalen Hormonmangel in Verbindung gebracht werden und sich vereinzelt in Berichten zufolge auf die Östrogengabe verbessern, wie Herzstolpern, Harninkontinenz, Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität und Schwäche besserten sich in dieser Untersuchung nicht, bei Inkontinenz und Schwindel weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass sogar eine Verschlechterung eintreten könnte. Die Ergebnisse werden unterstützt durch die jüngsten Erkenntnisse aus anderen randomisierten Studien wie der HERS und der WHI- Studie.

Hitzewallungen, Nachtschweiß und damit Schlafstörungen ließen sich in dieser Untersuchung durch die HT eindeutig bessern. Somit sprechen die hier dargestellten Daten nur dafür, HT zur Behandlung „vasomotorischer Beschwerden“ einzusetzen, wie es den aktuellen geänderten Leitlinien der deutschen und internationalen Fachgesellschaften entspricht.

## 6. Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Bedeutung einer Hormonsubstitution in der Menopause auf Beschwerden, die mit der Perimenopause assoziiert sind. Die Untersuchung war ein Teil der randomisierten, kontrollierten klinischen PHOREA-Studie, deren Hauptzielgröße die Veränderung der Intima-Media-Dicke bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko unter HT war. In der Studie wurden insgesamt 321 postmenopausale Frauen für jeweils 48 Wochen randomisiert einem Behandlungsarm zugeordnet. 106 Patientinnen erhielten keine Hormontherapie, 107 Patientinnen erhielten eine HT mit normal dosiertem Gestagen (Gestoden), 108 erhielten HT mit niedrig dosiertem Gestagen. Insgesamt nahmen 264 Patientinnen an der Studie bis zum Ende teil.

In der vorliegenden Auswertung wurde der Fokus auf Beschwerden der Menopause gelegt, die als Folgen der hormonellen klimakterischen Veränderungen angesehen werden und daher in der Vergangenheit als Indikationen für einer HT diskutiert wurden.

Insbesondere sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Beeinflußt HT das Auftreten und den Schweregrad von Palpitationen?
2. Verändern sich vorhandene Gelenkbeschwerden unter HT?
3. Lassen sich Inkontinenzbeschwerden durch HT beeinflussen?
4. Wie wirkt HT auf folgende Beschwerden: Hitzewallungen, Nachtschweiß, Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität und Schwäche?

Die genannten Beschwerden bzw. ihre Veränderung wurden zu Beginn und am Ende der Studie mittels einer standardisierten Befragung erfasst .

Nach 48 Behandlungswochen führten beide HT Formen im Vergleich zu keiner Behandlung zu einer deutlichen Abnahme von Hitzewallungen, Nachtschweiß und Schlafstörungen. Gelenkbeschwerden bei Frauen, die bereits zu Beginn über solche Beschwerden klagten, nahmen in beiden HT Gruppen, deutlicher jedoch unter der HT mit niedriger Gestagendosis ab im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe. Schwindel und Inkontinenzbeschwerden kamen am Ende der Behandlung unter der HT (mit niedriger Gestagendosis) tendenziell häufiger vor. Palpitationen, Kopfschmerzen, Nervosität und Schwäche änderten sich nicht unter HT. Diese Beobachtungen stehen im Konsens mit anderen aktuellen randomisierten Studien.

Es ist zu vermuten, dass es sich bei vielen Beschwerden, die mit der Menopause assoziiert sind, um ein multifaktorielles Geschehen handelt, in dem die hormonelle Veränderung keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Diese Untersuchung bestärkt die aktuellen Leitlinien, die nur vasomotorische Beschwerden, d.h. Hitzewallungen und die entsprechenden Folgen wie Schlafstörungen als Indikationen für eine therapeutische, nicht aber prophylaktische, Hormonbehandlung mit Östrogenen und Gestagenen in der Menopause angeben.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Aloia, J.F., et al., *Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss*. Ann Intern Med, 1994. **120**(2): p. 97-103.
2. Avis, N.E., et al., *A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study*. Ann Epidemiol, 1994. **4**(3): p. 214-20.
3. Bergman, A., M.M. Karram, and N.N. Bhatia, *Changes in urethral cytology following estrogen administration*. Gynecol Obstet Invest, 1990. **29**(3): p. 211-3.
4. Bhatia, N.N., A. Bergman, and M.M. Karram, *Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(1): p. 176-81.
5. Boulet, M.J., et al., *Climacteric and menopause in seven South-east Asian countries*. Maturitas, 1994. **19**(3): p. 157-76.
6. Brown, J.S., et al., *Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. Obstet Gynecol, 1996. **87**(5 Pt 1): p. 715-21.
7. Bump, R.C. and C.I. Friedman, *Intraluminal urethral pressure measurements in the female baboon: effects of hormonal manipulation*. J Urol, 1986. **136**(2): p. 508-11.
8. Casper, R.F. and S.S. Yen, *Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism*. Clin Endocrinol (Oxf), 1985. **22**(3): p. 293-312.
9. Chander, C.L. and F.M. Desa, *The effects of estrogens on cartilage degradation using in vivo and in vitro models*. Agents Actions, 1991. **34**(1-2): p. 282-4.
10. Collop, N.A., D. Adkins, and B.A. Phillips, *Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing*. Clin Chest Med, 2004. **25**(2): p. 257-68.
11. Cooper, C., et al., *Osteoarthritis of the hip and osteoporosis of the proximal femur*. Ann Rheum Dis, 1991. **50**(8): p. 540-2.
12. Diokno, A.C., et al., *Medical correlates of urinary incontinence in the elderly*. Urology, 1990. **36**(2): p. 129-38.
13. Erb, A., et al., *Hormone replacement therapy and patterns of osteoarthritis: baseline data from the Ulm Osteoarthritis Study*. Ann Rheum Dis, 2000. **59**(2): p. 105-9.
14. Erlik, Y., et al., *Association of waking episodes with menopausal hot flushes*. JAMA, 1981. **245**(17): p. 1741-4.
15. Fantl, J.A., et al., *Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The Continence Program for Women Research Group*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(5): p. 745-9.

16. Fantl, J.A., L. Cardozo, and D.K. McClish, *Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee*. *Obstet Gynecol*, 1994. **83**(1): p. 12-8.
17. Felson, D.T., *An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis*. *Radiol Clin North Am*, 2004. **42**(1): p. 1-9, v.
18. Fernihough, J.K., et al., *Estrogen replacement therapy modulation of the insulin-like growth factor system in monkey knee joints*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(10): p. 2103-11.
19. Frishman, G.N., *The hot flash: pathophysiology and treatment*. *R I Med*, 1995. **78**(5): p. 132-4.
20. Grady, D., et al., *Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*. *Obstet Gynecol*, 2001. **97**(1): p. 116-20.
21. Greendale, G.A., N.P. Lee, and E.R. Arriola, *The menopause*. *Lancet*, 1999. **353**(9152): p. 571-80.
22. Greendale, G.A., et al., *Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*. *Obstet Gynecol*, 1998. **92**(6): p. 982-8.
23. Guerne, P.A., D.A. Carson, and M. Lotz, *IL-6 production by human articular chondrocytes. Modulation of its synthesis by cytokines, growth factors, and hormones in vitro*. *J Immunol*, 1990. **144**(2): p. 499-505.
24. Hannan, M.T., et al., *Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study*. *Arthritis Rheum*, 1990. **33**(4): p. 525-32.
25. Harder, D.R. and P.B. Coulson, *Estrogen receptors and effects of estrogen on membrane electrical properties of coronary vascular smooth muscle*. *J Cell Physiol*, 1979. **100**(2): p. 375-82.
26. Hart, D.J., et al., *The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: the Chingford Study*. *Ann Rheum Dis*, 1994. **53**(3): p. 158-62.
27. Hauser, G.A., et al., *[Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale)]*. *Zentralbl Gynäkol*, 1994. **116**(1): p. 16-23.
28. Hays, J., et al., *Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(19): p. 1839-54.
29. Herzog, A.R. and N.H. Fultz, *Prevalence and incidence of urinary incontinence in community-dwelling populations*. *J Am Geriatr Soc*, 1990. **38**(3): p. 273-81.

30. Hilton, P. and S.L. Stanton, *The use of intravaginal oestrogen cream in genuine stress incontinence*. Br J Obstet Gynaecol, 1983. **90**(10): p. 940-4.
31. Huggins, M.E., N.N. Bhatia, and D.R. Ostergard, *Urinary incontinence: newer pharmacotherapeutic trends*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2003. **15**(5): p. 419-427.
32. Hunter, M.S., *Psychological and somatic experience of the menopause: a prospective study [corrected]*. Psychosom Med, 1990. **52**(3): p. 357-67.
33. Iosif, C.S., et al., *Estrogen receptors in the human female lower urinary tract*. Am J Obstet Gynecol, 1981. **141**(7): p. 817-20.
34. Jackson, S., M. James, and P. Abrams, *The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence*. Bjog, 2002. **109**(3): p. 339-44.
35. Judge, T.G., *The use of quinestradol in elderly incontinent women, a preliminary report*. Gerontol Clin (Basel), 1969. **11**(3): p. 159-64.
36. Kaufert, P.A., P. Gilbert, and R. Tate, *The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression*. Maturitas, 1992. **14**(2): p. 143-55.
37. Liang, W., et al., *The influence of ovariectomy and estrogen replacement on voiding patterns and detrusor muscarinic receptor affinity in the rat*. Life Sci, 2002. **71**(3): p. 351-62.
38. Maartens, L.W., et al., *Hormonal substitution during menopause: what are we treating?* Maturitas, 2000. **34**(2): p. 113-8.
39. Makinen, J.I., et al., *Transdermal estrogen for female stress urinary incontinence in postmenopause*. Maturitas, 1995. **22**(3): p. 233-8.
40. Manson, J.E. and K.A. Martin, *Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy*. N Engl J Med, 2001. **345**(1): p. 34-40.
41. Marchlinski, F.E., M.P. Deely, and E.S. Zado, *Sex-specific triggers for right ventricular outflow tract tachycardia*. Am Heart J, 2000. **139**(6): p. 1009-13.
42. Marslew, U., et al., *Bleeding pattern and climacteric symptoms during different sequential combined HRT regimens in current use*. Maturitas, 1994. **19**(3): p. 225-37.
43. Marslew, U., et al., *Two new combinations of estrogen and progestogen for prevention of postmenopausal bone loss: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism, climacteric symptoms, and bleeding*. Obstet Gynecol, 1992. **79**(2): p. 202-10.
44. Nevitt, M.C., et al., *Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. Arch Intern Med, 1996. **156**(18): p. 2073-80.

45. Nevitt, M.C. and D.T. Felson, *Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: epidemiological evidence*. Ann Rheum Dis, 1996. **55**(9): p. 673-6.
46. Nevitt, M.C., et al., *The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(4): p. 811-8.
47. Nevitt, M.C., et al., *Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(7): p. 907-16.
48. Notelovitz, M., et al., *Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms*. Obstet Gynecol, 2000. **95**(5): p. 726-31.
49. Notelovitz, M. and J.H. Mattox, *Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol*. Menopause, 2000. **7**(5): p. 310-7.
50. Obel, E.B., et al., *A two-year double-blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment*. Maturitas, 1993. **16**(1): p. 13-21.
51. Oliveria, S.A., et al., *Estrogen replacement therapy and the development of osteoarthritis*. Epidemiology, 1996. **7**(4): p. 415-9.
52. Park, S.J., L.T. Goldsmith, and G. Weiss, *Age-related changes in the regulation of luteinizing hormone secretion by estrogen in women*. Exp Biol Med (Maywood), 2002. **227**(7): p. 455-64.
53. Pearlstein, T., K. Rosen, and A.B. Stone, *Mood disorders and menopause*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1997. **26**(2): p. 279-94.
54. Pearlstein, T.B., *Hormones and depression: what are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy?* Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(2): p. 646-53.
55. Polo-Kantola, P., et al., *Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women*. Fertil Steril, 1999. **71**(5): p. 873-80.
56. Prince, R.L., et al., *Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy*. N Engl J Med, 1991. **325**(17): p. 1189-95.
57. Punyahotra, S. and L. Dennerstein, *Menopausal experiences of Thai women. Part 2: The cultural context*. Maturitas, 1997. **26**(1): p. 9-14.

58. Punyahotra, S., L. Dennerstein, and P. Lehert, *Menopausal experiences of Thai women. Part 1: Symptoms and their correlates*. *Maturitas*, 1997. **26**(1): p. 1-7.
59. Rapp, S.R., et al., *Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2003. **289**(20): p. 2663-72.
60. Raudaskoski, T.H., et al., *Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and endometrial responses*. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. **172**(1 Pt 1): p. 114-9.
61. Reid, R.L., M.E. Quigley, and S.S. Yen, *The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983. **57**(6): p. 1107-10.
62. Rosano, G.M., et al., *Acute electrophysiologic effect of 17beta estradiol in menopausal women*. *Am J Cardiol*, 2000. **86**(12): p. 1385-7, A5-6.
63. Rosano, G.M., et al., *Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women*. *Lancet*, 1996. **347**(9004): p. 786-8.
64. Rosano, G.M., et al., *Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women*. *Am J Cardiol*, 1997. **80**(6): p. 815-7.
65. Rosano, G.M., et al., *Palpitations: what is the mechanism, and when should we treat them?* *Int J Fertil Womens Med*, 1997. **42**(2): p. 94-100.
66. Rosner, I.A., V.M. Goldberg, and R.W. Moskowitz, *Estrogens and osteoarthritis*. *Clin Orthop*, 1986(213): p. 77-83.
67. Rossouw, J.E., et al., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. *JAMA*, 2002. **288**(3): p. 321-33.
68. Samanta, A., et al., *Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking?* *Br J Rheumatol*, 1993. **32**(5): p. 366-70.
69. Samsioe, G., et al., *Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-year-old female population*. *Maturitas*, 1985. **7**(4): p. 335-42.
70. Scharf, M.B., et al., *Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study*. *Clin Ther*, 1997. **19**(2): p. 304-11.
71. Schwingl, P.J., B.S. Hulka, and S.D. Harlow, *Risk factors for menopausal hot flashes*. *Obstet Gynecol*, 1994. **84**(1): p. 29-34.

72. Shumaker, S.A., et al., *Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial*. JAMA, 2003. **289**(20): p. 2651-62.
73. Silman, A.J. and J. Newman, *Obstetric and gynaecological factors in susceptibility to peripheral joint osteoarthritis*. Ann Rheum Dis, 1996. **55**(9): p. 671-3.
74. Szonyi, G., et al., *Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial*. Age Ageing, 1995. **24**(4): p. 287-91.
75. Tataryn, I.V., et al., *LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash*. J Clin Endocrinol Metab, 1979. **49**(1): p. 152-4.
76. Thom, D.H., S.K. van den Eeden, and J.S. Brown, *Evaluation of parturition and other reproductive variables as risk factors for urinary incontinence in later life*. Obstet Gynecol, 1997. **90**(6): p. 983-9.
77. Thomsen, K., et al., *Bone turnover in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy*. Gynecol Endocrinol, 1987. **1**(2): p. 169-75.
78. Tsai, C.L. and T.K. Liu, *Osteoarthritis in women: its relationship to estrogen and current trends*. Life Sci, 1992. **50**(23): p. 1737-44.
79. Tsai, C.L. and T.K. Liu, *Estradiol-induced knee osteoarthrosis in ovariectomized rabbits*. Clin Orthop, 1993(291): p. 295-302.
80. Turner, A.S., et al., *Biochemical effects of estrogen on articular cartilage in ovariectomized sheep*. Osteoarthritis Cartilage, 1997. **5**(1): p. 63-9.
81. Virtanen, I., et al., *The effect of estrogen replacement therapy on cardiac autonomic regulation*. Maturitas, 2000. **37**(1): p. 45-51.
82. Wasti, S., et al., *Characteristics of menopause in three socioeconomic urban groups in Karachi, Pakistan*. Maturitas, 1993. **16**(1): p. 61-9.
83. Wathen, C.N., et al., *Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care*. Cmaj, 2004. **170**(10): p. 1535-7.
84. Wilson, P.D., et al., *Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women*. Br J Obstet Gynaecol, 1987. **94**(6): p. 568-74.
85. Wluka, A.E., et al., *Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(4): p. 332-6.
86. Wyman, J.F., et al., *The urinary diary in evaluation of incontinent women: a test-retest analysis*. Obstet Gynecol, 1988. **71**(6 Pt 1): p. 812-7.

87. Zhang, Y., et al., *Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(10): p. 1867-73.
88. Zimetbaum, P. and M.E. Josephson, *Evaluation of patients with palpitations*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(19): p. 1369-73.

## 8. Anhang

### 8.1 Abkürzungen

CRP	C-reaktives Protein
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
gn-RH	gonadotropin-releasing hormone
HDL	High density lipoprotein
HT	Hormontherapie (Östrogene und/oder Gestagene)
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule type-1
IGF-1	Insuline-like-Growth-Factor
IMD	Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
LH	Luteinisierendes Hormon
LDL	Low density lipoprotein
MCP-1	Monocyte chemoattractant Protein-1
OA	Osteoarthritis
VCAM	Vaskular cell adhesion molecule type-1

## 8.2 Fragebogen

### Allgemein-internistische Anamnese

Aktuelle Beschwerden, allgemein :

---

---

---

Angina pectoris

0 keine	4 CCS IV
1 CCS I	5 untypische A.p.
2 CCS II	9 nicht beantwortet
3 CCS III	

wenn A.p., nähere Angaben:

---

---

koronare Herzkrankheit:

0 nein
1 unsicher
2 ja
3 nicht beantwortet

wenn unsicher oder ja, nähere Angaben:

---

---

wenn ja, Anzahl der Herzinfarkte: \_\_\_\_

*(Wenn unsicher, weiterführende Diagnostik, z.B. Ergometrie)*

fühlbare Rhythmusstörungen:

0 nein
1 unsicher
2 ja
3 nicht beantwortet

wenn ja, nähere Angaben:

---

---

sicher diagnostizierte und behandlungsbedürftige

Rhythmusstörungen in der Vorgeschichte:

0 nein
1 ja
9 nicht beantwortet

wenn ja, nähere Angaben:

---

---

andere kardiale Erkrankungen:

0 nein 1 ja 9 nicht beantwortet
---------------------------------------

wenn ja, nähere Angaben:

---

---

Schwindel, Synkope:

0 nein 1 ja 9 nicht beantwortet
---------------------------------------

wenn ja, nähere Angaben:

---

---

Symptome zerebraler Durchblutungsstörungen:

(Ohrensausen, Nachlassen intellektueller Funktionen etc.):

0 nein 1 ja 9 nicht beantwortet
---------------------------------------

wenn ja, nähere Angaben:

---

---

Kopfschmerzen:

0 nein 1 ja 9 nicht beantwortet
---------------------------------------

wenn ja, nähere Angaben:

---

---

Erkrankungen der Hirngefäße:

0 nein 1 ja 9 nicht beantwortet
---------------------------------------

wenn ja, nähere Angaben:

---

---

belastungsunabhängige Beinschmerzen  
(i.S. einer pAVK)

0 nein 1 Fontaine I 2 Fontaine IIa 3 Fontaine IIb 4 Fontaine III 5 Fontaine IV 9 nicht beantwortet
--

wenn ja, schmerzfreie Gehstrecke in Metern  
(wenn ja, Doppleruntersuchung durchführen!)

---

## Gynäkologische Anamnese

### Beschwerden, die im Zusammenhang mit der Menopause stehen können

Hitzewallungen: \_\_\_\_\_

Nachtschweiß: \_\_\_\_\_

Schlafstörungen: \_\_\_\_\_

Nervosität, Stimmungsschwankungen: \_\_\_\_\_

Schwäche, Antriebslosigkeit: \_\_\_\_\_

0 nein
1 ja
9 nicht beantwortet

Inkontinenzbeschwerden:

0 keine	
1 Stress-Inkontinenz °I	(beim Husten, Niesen, Lachen)
2 Stress-Inkontinenz °II	(beim Heben von Lasten, Treppensteigen)
3 Stress-Inkontinenz °IV	(im Stehen, nicht im Liegen)
4 Drang-Inkontinenz	(spont. Plötzlicher Harndrang, Pollakisurie, Nykturie)
5 kombinierte Formen	(Stress- und Drang-Inkontinenz)
6 andere	
9 nicht beantwortet	

wenn 1-6, nähere Angaben:

---

---

Anzahl der Harnwegsinfekte in den letzten 3 Monaten \_\_\_\_\_

Gelenkbeschwerden

0 nein
1 ja
9 nicht beantwortet

wenn ja, nähere Angaben:

---

---

## **9. Danksagung**

Herrn Professor Dr. Nowak danke ich für die Arbeitsmöglichkeiten am Institut und die fundierte klinische und wissenschaftliche Ausbildung, die ich während des PJ dort erfahren durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Angerer für die Überlassung des Themas. Seine jederzeit gewährte freundliche und hilfsbereite Unterstützung und nicht zuletzt seine großzügige Zeitbemessung haben das Entstehen dieser Arbeit erst möglich gemacht.

Annett Richter möchte ich danken für die Korrektur des finalen Textes und ihre stets freundliche und kollegiale Art der Zusammenarbeit.

Vor allem aber muss ich meinem Mann Sebastian danken, der geduldig und unermüdlich mit technischem und emotionalem Support zur Stelle war.

## 10. Lebenslauf

### Michaela Ulrike Lentz

30.11.1972 geboren in Fürstenfeldbruck

#### Schulbildung

---

1979-1982 Grundschule Eichenau  
1982-1983 All Saints Diocesan Elementary School Broken Arrow, Oklahoma USA  
1983-1992 Graf-Rasso-Gymnasium Fürstenfeldbruck, Abitur

#### Hochschulausbildung

---

1993-1996 Studium der Anglistik mit Nebenfächern Psychologie und Psycholinguistik an der LMU München

1996-2003 Studium der Humanmedizin an der LMU München

WS 98/99 Kursus Kardiovaskuläres System der Munich-Harvard-Educational-Alliance

SS 99 Kursus Infektiologie und Immunantwort der Munich-Harvard-Educational-Alliance

SS 00 Kursus Erkrankungen und Verletzungen des Muskuloskelettalen Systems der Munich-Harvard-Educational-Alliance

WS 00/01 Kursus Nervensystem und Verhalten der Munich-Harvard-Educational-Alliance

09/98 Physikum

09/99 1.Staatsexamen

09/01 2.Staatsexamen

05/03 3.Staatsexamen

#### Klinische Erfahrung

---

08-10/94 Pflegepraktikum im Behandlungszentrum Vogtareuth

04/99 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU München

99-01 Mitarbeit im Arbeitskreis Psychoonkologie des Klinikums Großhadern

09-10/99 Ambulanz der Chirurgischen Klinik der LMU München

08/00 Orthopädische Poliklinik der LMU München

03-04/01 Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU München

10/01-01/02 Arbeitsmedizinisches Praktikum im Gesundheitsdienst der BMW Group München

02-05/02 PJ Wahlfach Arbeitsmedizin Klinikum Innenstadt

06-09/02 PJ Chirurgisches Tertiätkrankenhaus München Schwabing

09-12/02 PJ Inneres Tertiätkrankenhaus München Schwabing

07/03-09/04 ÄiP im Gesundheitsdienst der BMW Group, München

seit 01.10.04 Weiterbildungsassistentin zum Facharzt für Arbeitsmedizin im Gesundheitsdienst der BMW Group, München