

# Klimakterium und Postmenopause



**Prof. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel**

UFK Düsseldorf

# Klimakterium und Menopause

---

- Definitionen
- Epidemiologie
- Symptome und Pathophysiologie
- Therapie

# Definitionen

# Definitionen

---

## Klimakterium

- Phase, während der sich der langsame Übergang vom reproduktiven Alter in die Periode der reproduktiven und hormonellen Ruhe der Ovarien vollzieht
- Statistisch gesehen zwischen dem 45. und 65. LJ

# Definitionen

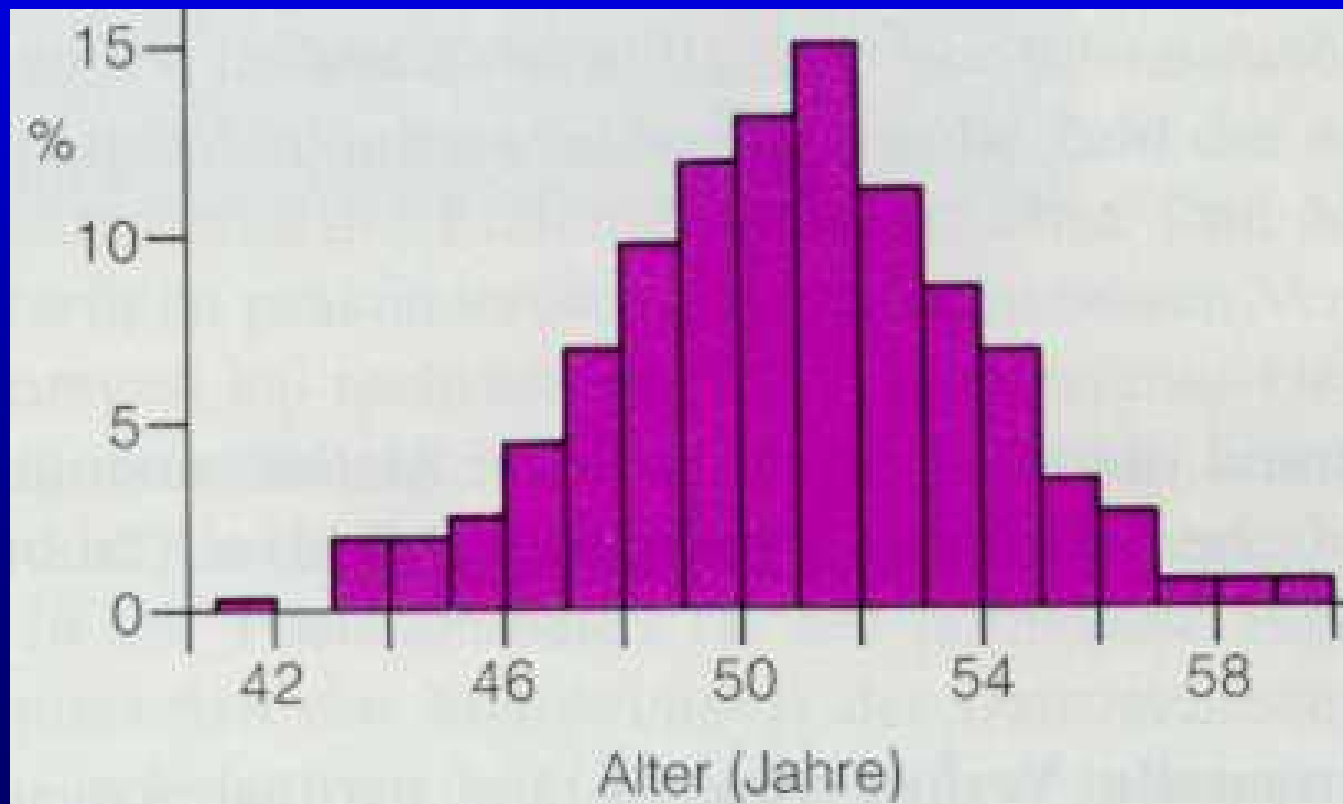
---

## Menopause

- Zeitpunkt der letzten, von den Eierstöcken gesteuerten Menstruationsblutung
- Mittleres Menopausenalter (Mitteleuropa):  $51 \pm 3$  Jahre
- Heute erleben >90% aller Frauen in den westlichen Industrieländern die Menopause, vor 100 Jahren waren es ca. 30%.

# Definitionen

## Altersverteilung der Menopause



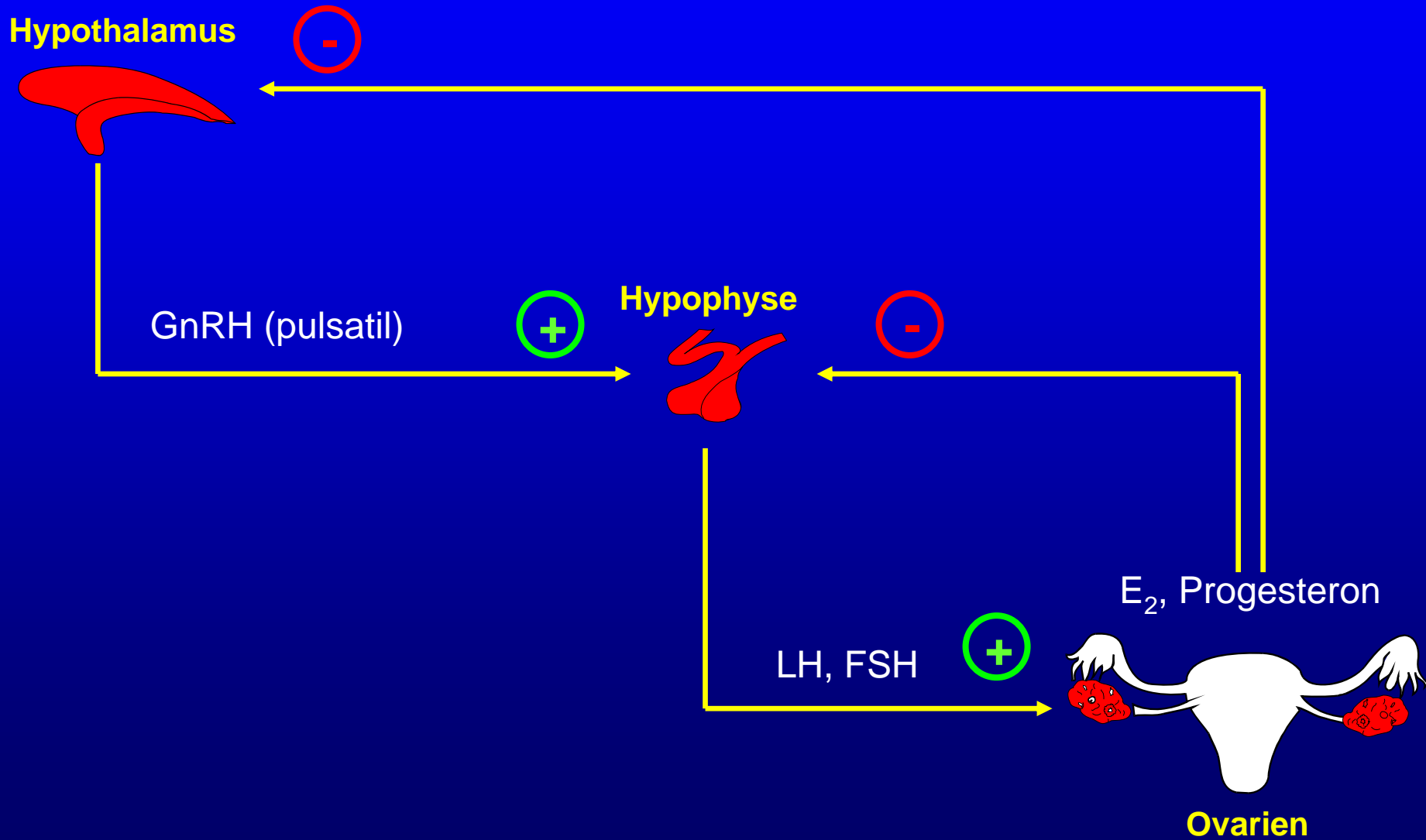
# Definitionen

---

## Prämenopause

- Zeitraum von ca. 5 Jahren vor der Menopause
- Symptome:
  - Dysfunktionelle Blutungen aufgrund von Follikelreifungsstörungen, verspäteter Ovulation oder Anovulation mit Gelbkörperinsuffizienz
  - Beginn von vegetativen Störungen
- Hormonelle Situation:
  - Mangel an Östrogenen und **Gestagenen**, beginnender Anstieg der Gonadotropine (FSH > LH)

# Definitionen

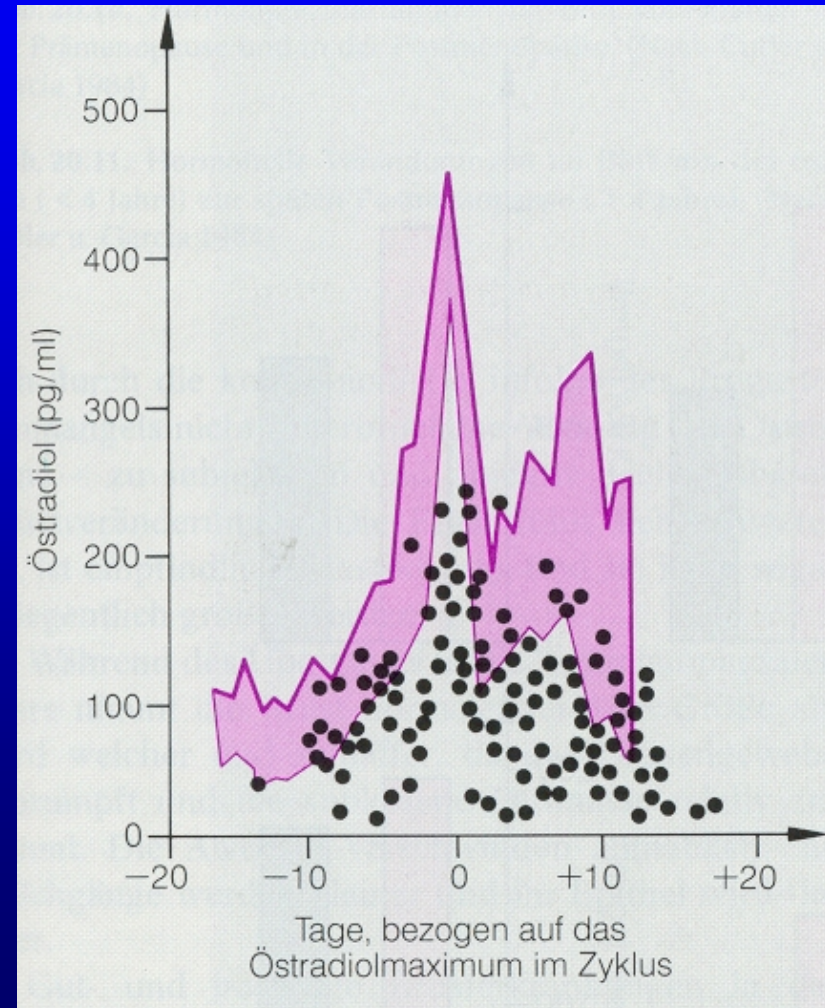




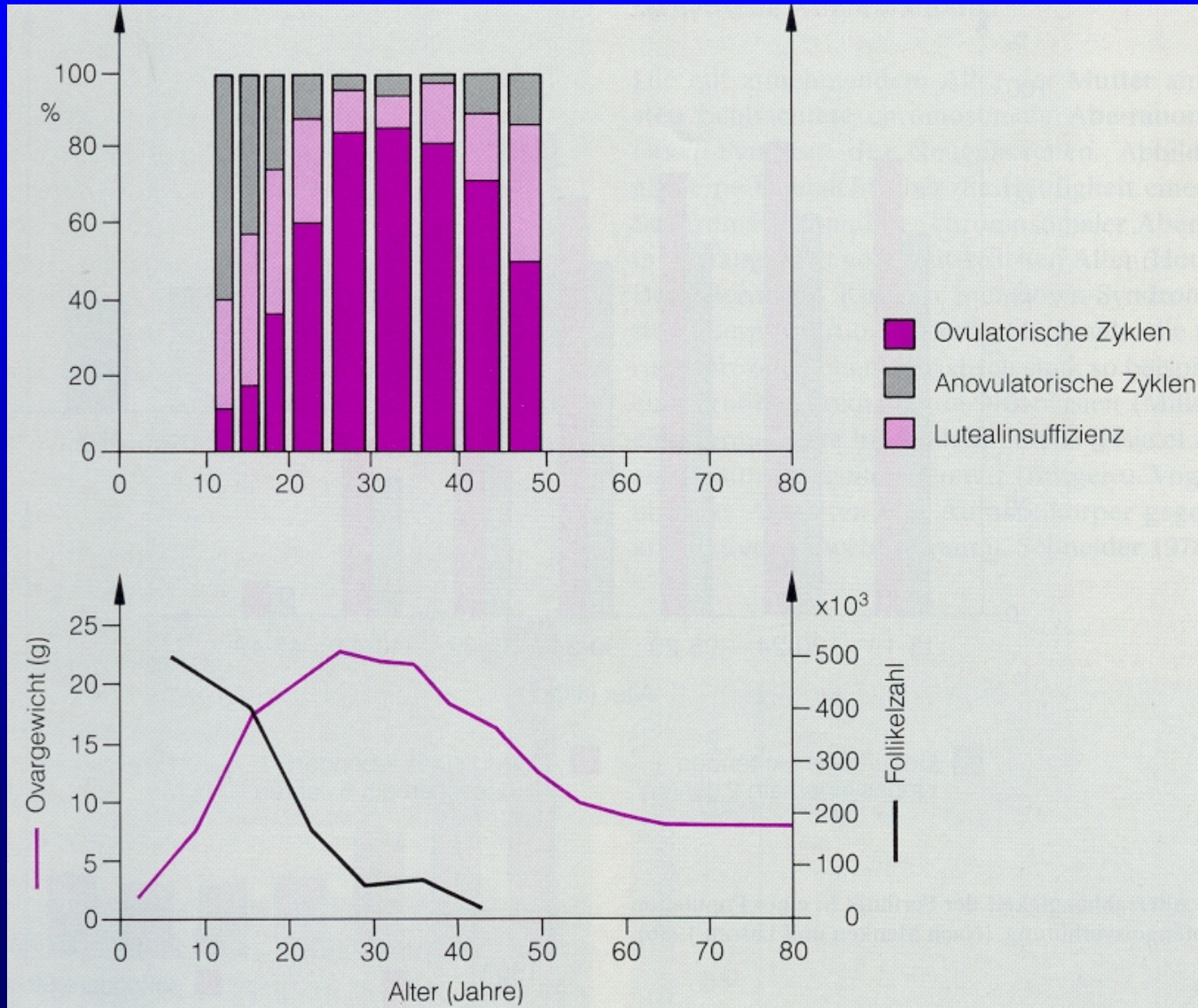
# Definitionen

## Prämenopause

Östradiolkonzentration in ovulatorischen Zyklen prämenstrueller Frauen (schwarze Punkte) im Vergleich zu jüngeren Frauen (Rot)



# Symptome im Klimakterium



# Definitionen

---

## Postmenopause

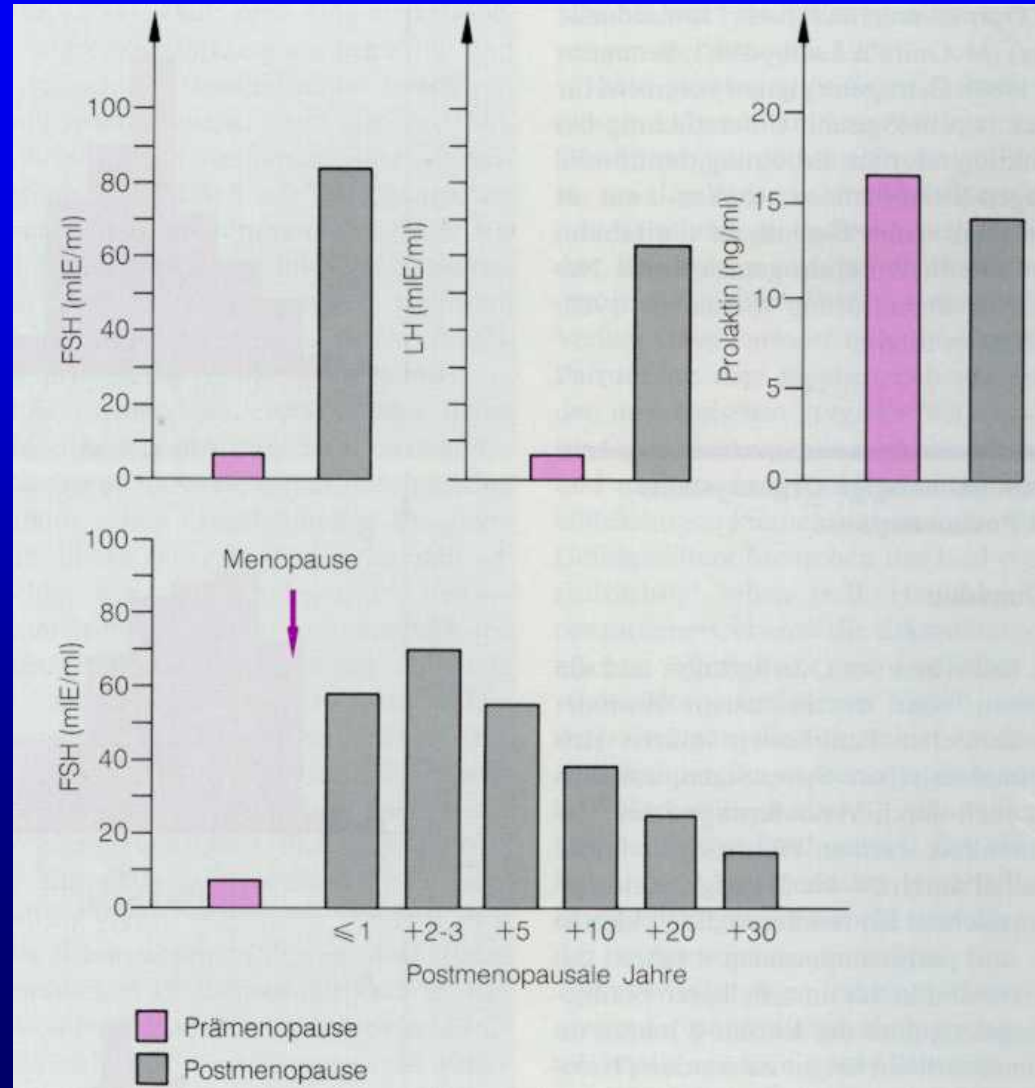
- Zeitraum von ca. 5 Jahren nach der Menopause
- Symptome:
  - Blutungsstop, neurovegetative Störungen, beginnende Osteopenie
- Hormonelle Situation:
  - Mangel an **Östrogenen**, deutlicher Anstieg der Gonadotropine FSH und LH
- Ab dem 65. LJ beginnt das Senium

# Definitionen

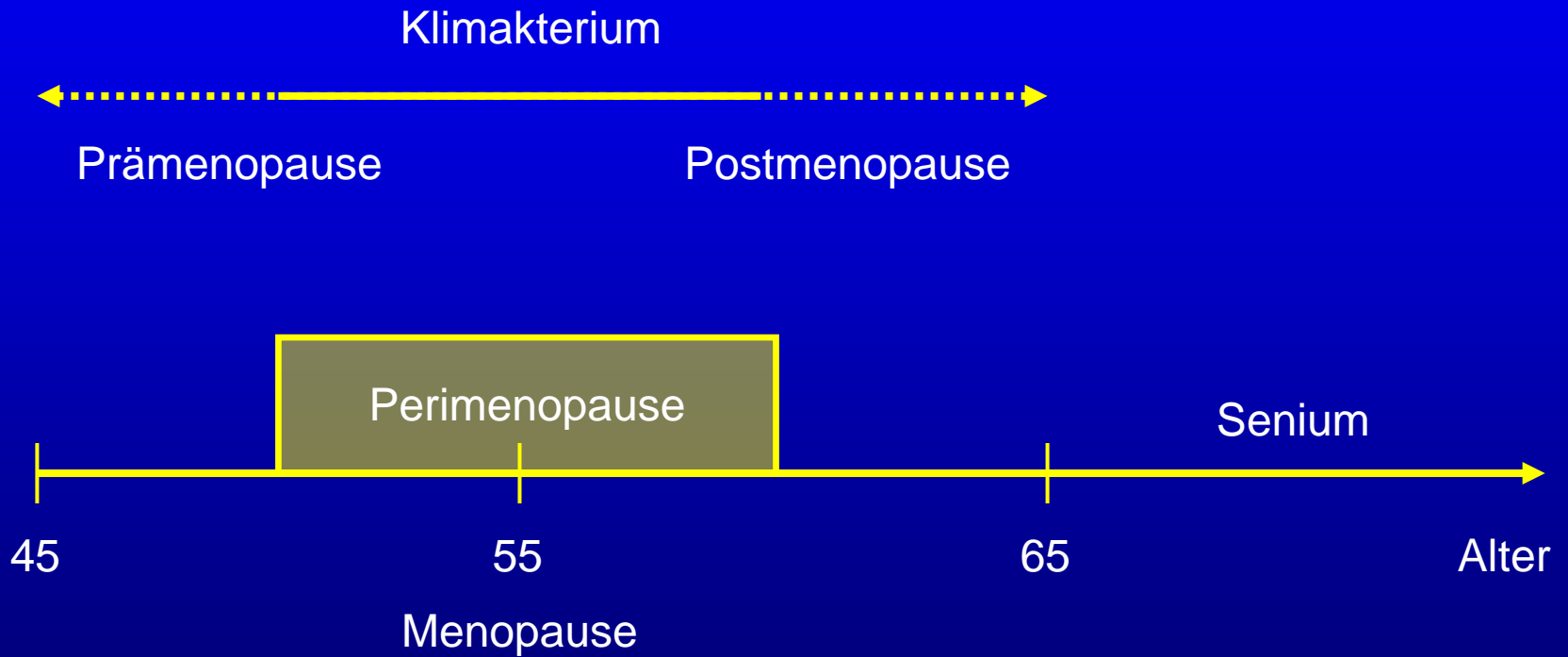
## Postmenopause

Konzentrationen der  
Hypophysenhormone

FSH, LH und Prolaktin in Prä-  
und Postmenopause



# Definitionen



# Epidemiologie

# Epidemiologie

---

- Ca. 12-15 Mio. Frauen in Deutschland sind im Alter von 45-65 Jahren (Klimakterium)
- Durchschnittliche Lebenserwartung von Frauen in Deutschland liegt bei ca. 80 Jahren, d.h. ca. 30 Lebensjahre liegen in der Postmenopause oder im Senium
- 60 – 85% der Frauen haben klimakterische Beschwerden
- Während eines großen Teils ihres Lebens befindet sich die Frau daher im Stadium des Östrogenmangels

# Epidemiologie

---

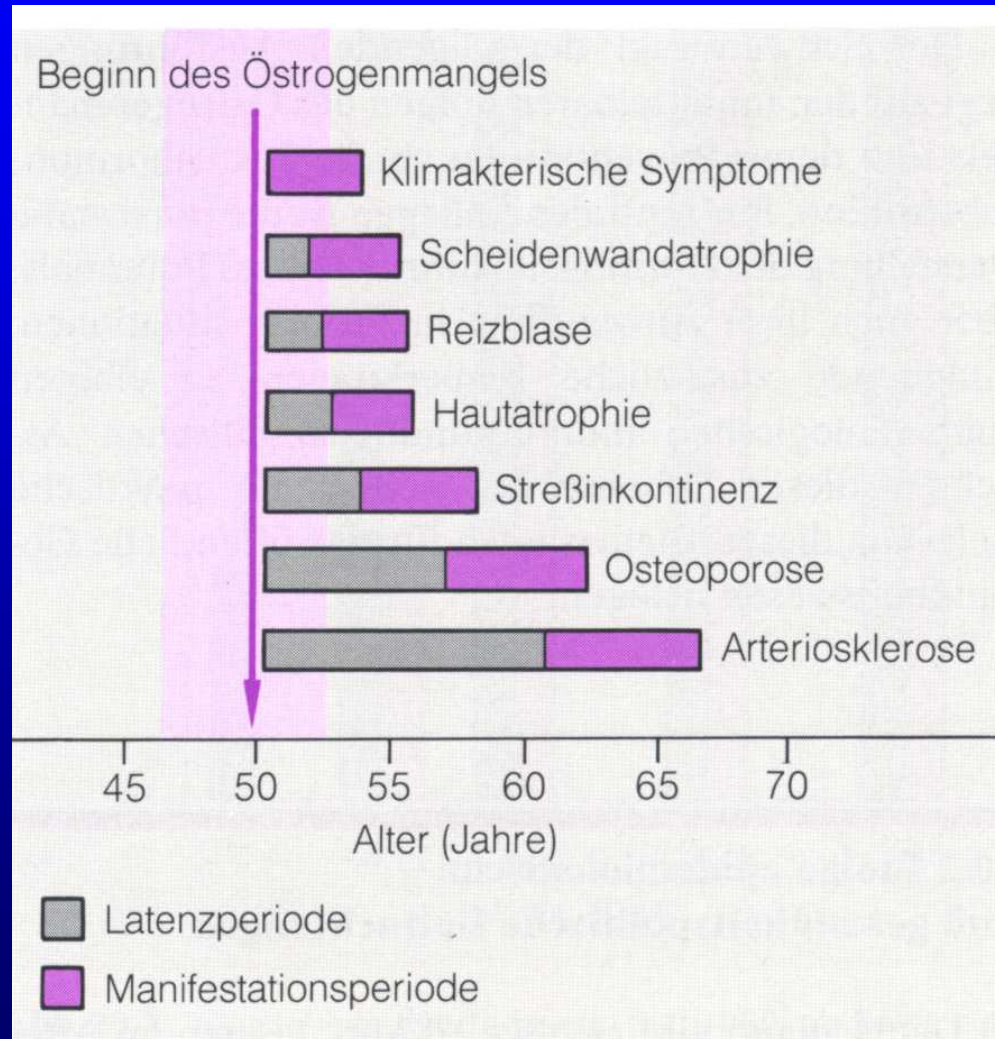
## Soziologische Lage der Frau im Klimakterium

- Beginnende Alterserscheinungen
- Unwiderrufliches Ende der Fortpflanzungsfähigkeit
- Kinder verlassen das Haus
- Gedanken über Alter, Krankheit, Lebensende
- Oft sterben Eltern in diesem Zeitraum
- **Ausmaß, Intensität und Häufigkeit klimakterischer Beschwerden ist auch abhängig von soziokulturellen Gegebenheiten**

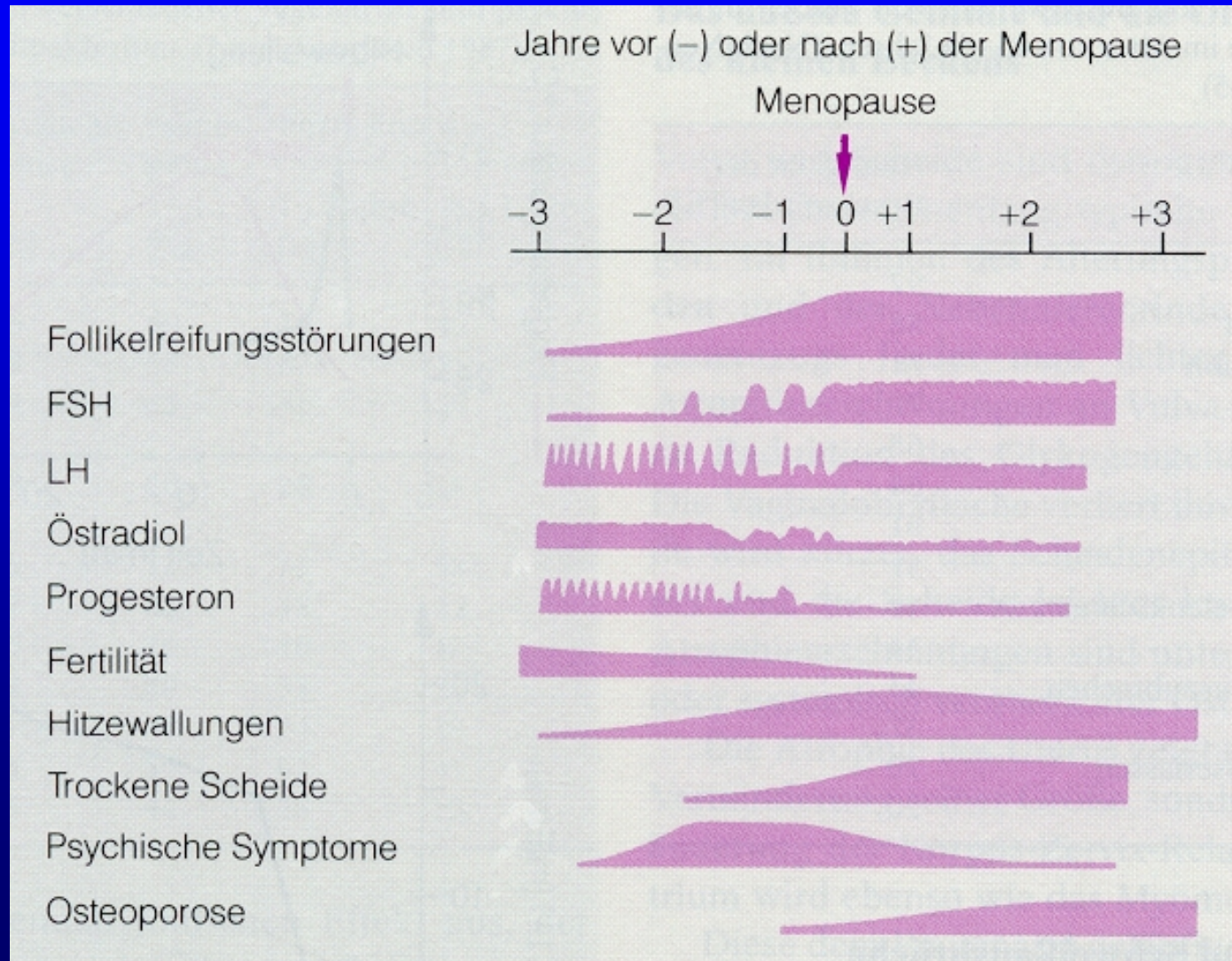


**Symptome  
und  
Pathophysiologie**

# Symptome im Klimakterium



# Symptome im Klimakterium



# Symptome im Klimakterium

---

- Vegetatives Menopausensyndrom
- Psychisches Menopausensyndrom
- Partnerschaft und Sexualität
- Organisches Menopausensyndrom

# Symptome im Klimakterium

---

## Vegetatives Menopausensyndrom

- Hitzewallungen (80-100%)
- Schweißausbrüche (80-100%)
- Reizbarkeit (80-100%)
- Tachycardie (40-50%)
- Schwindel (40-50%)
- Nervosität, Einschlafstörungen (30-50%)
- Kopfschmerzen (30-50%)

# Symptome im Klimakterium

---

## Hitzewallungen

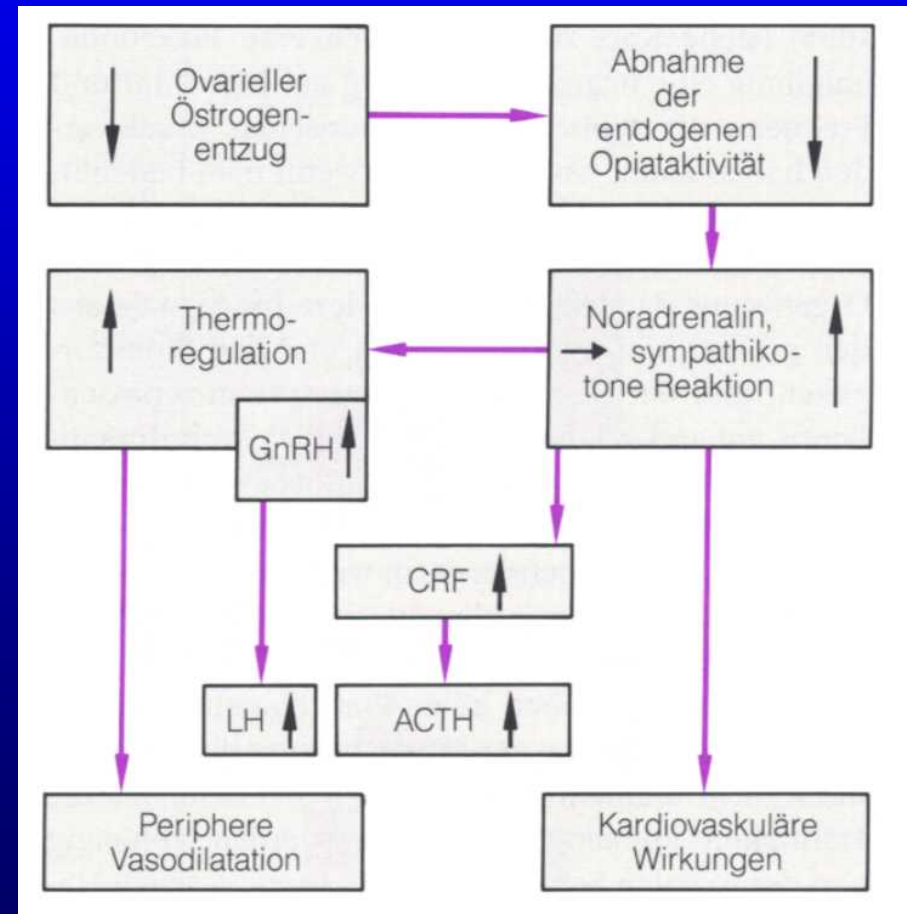
- Plötzlich an Gesicht, Hals, Nacken, Brust, Rücken und Oberarmen auftretendes Wärmegefühl, oft mit Rötung einhergehend
- Ca. 80% der klimakterischen Frauen leiden länger als 1 Jahr unter den vasomotorischen Beschwerden
- Bei ca. 30% bestehen Beschwerden länger als 5 Jahre
- Dauer der Hitzewallungen von 30 sec. bis 3 min.
- Häufigkeit der Hitzewallungen zwischen 1 – 30 mal pro Tag

# Symptome im Klimakterium

Hitzewallungen, Schweißausbrüche

Ursache:

- Östrogenmangel bedingt Mangel an endogenen Opiaten
- **Sympatiktone** Reaktion durch vermehrte Bildung von Noradrenalin im Zwischenhirn



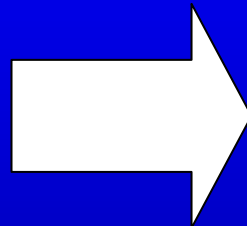
# Symptome im Klimakterium

## Psychisches Menopausensyndrom

Antriebsarmut

Reizbarkeit/Nervosität

Depressive Verstimmung



Östrogenmangel ⇒

Tryptophanmangel

Ähnliche Situation wie im Wochenbett:

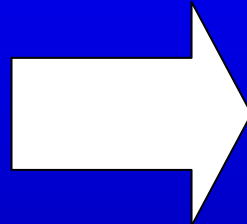




# Symptome im Klimakterium

## Psychisches Menopausensyndrom

Antriebsarmut  
Reizbarkeit/Nervosität  
Depressive Verstimmung



Östrogenmangel ⇒  
Tryptophanmangel

Schlaflosigkeit



Östrogenmangel ⇒  
Serotoninmangel

Psychosomatische  
Probleme



Verlust der Weiblichkeit  
und Sexualität,  
Persönlichkeitsverlust.  
Suizidgefährdung möglich

# Symptome im Klimakterium

---

## Partnerschaft und Sexualität

- Organische Veränderungen
  - Atrophische Veränderungen im Genitalbereich
  - Dyspareunie
- Abnahme sexueller Beziehungen aufgrund:
  - Zärtlichkeitsdefizit
  - Stimulationsmangel
  - Libidoverlust
  - Beziehungsdefizit
  - Tod des Partners

# Symptome im Klimakterium

---

## Partnerschaft und Sexualität

- Verändertes Geschlechtsverhältnis im Alter:
  - 55. LJ: 100 Männer : 120 Frauen
  - 65. LJ: 100 Männer : 160 Frauen
  - 75. LJ: 100 Männer : 210 Frauen
  - 80. LJ: 100 Männer : 250 Frauen

# Symptome im Klimakterium

---

## Organisches Menopausensyndrom

Durch Östrogenmangel bedingte organische Veränderungen und Beschwerden infolge

- verminderter Durchblutung
- vermindertem Gewebeturgor
- Veränderung des Lipid- und Kalziumstoffwechsels

➤ Entsprechende Folgen für Gefäße und Knochensystem

# Symptome im Klimakterium

---

## Organisches Menopausensyndrom

- Epidermis:
  - Hautdicke und Elastizität nehmen ab.
  - Relatives Überwiegen der Androgene
    - Akne, Seborrhoe, Haarausfall

# Symptome im Klimakterium

---

## Organisches Menopausensyndrom

- Vulva:
  - Schrumpfung der kleinen Schamlippen
  - Verengung des Introitus
  - Austrocknung
  - Lichen sclerosus
    - Dyspareunie, Juckreiz, Wundheitsgefühl
- Vagina:
  - Atrophie
  - Trockenheit
    - Brennen, Kohabitationsbeschwerden



# Symptome im Klimakterium

---

## Harntrakt

- Östrogenmangel führt zu Epithelatrophie
- Das zwischen Schleimhaut und Muskelschicht gelegene Bindegewebe wird schlechter durchblutet und kann seiner Funktion als Dichtungsring beim Harnröhrenverschluss nur noch eingeschränkt nachkommen
- Normaler Alterungsprozess: Nachlassen der Integrität des neuro-muskulären Systems und senkungsbedingte Verlagerungen der Organe
  - Harninkontinenz, rezidivierende Blasenentzündungen



# Symptome im Klimakterium

---

## Brustdrüse

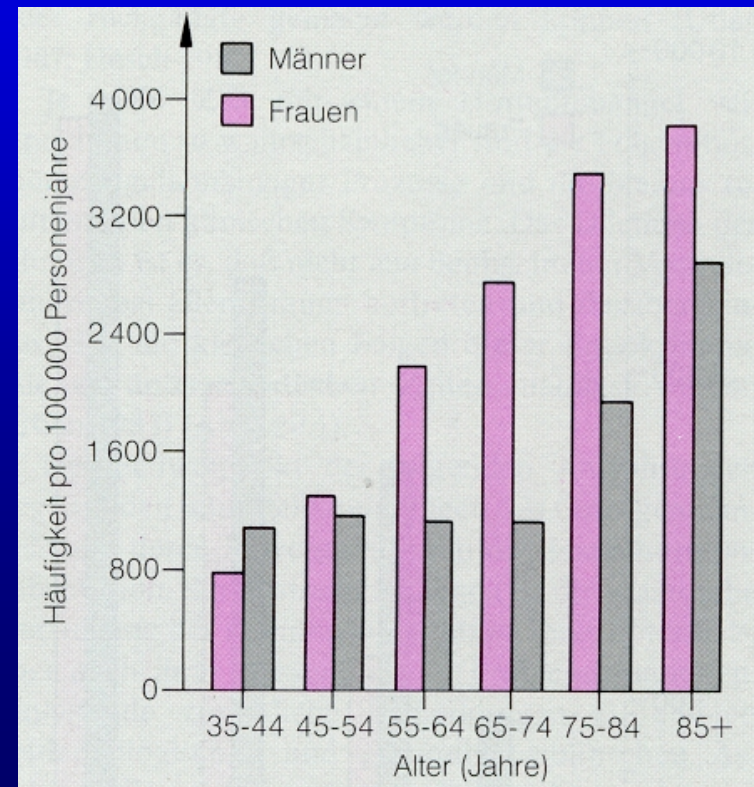
- Prämenopause:
  - Kontinuierliche, infolge Progesteronmangels nicht unterbrochene Wirkungen der Östrogene bedingen Schweregefühl und zunehmende Empfindlichkeit der Brüste (Mastodynie)
- Postmenopause:
  - Östrogenmangel bedingt Größenabnahme der Brüste, die weicher und schlaffer werden, da das Drüsengewebe schrumpft und die subcutane Fettmasse relativ zunimmt

# Symptome im Klimakterium

## Knochenmasseverlust (KMV)

- Absinken der radiologisch nachweisbaren Knochendichte mit Neigung zu Knochenbrüchen

Altersabhängige Häufigkeit aller Gliedmaßenfrakturen



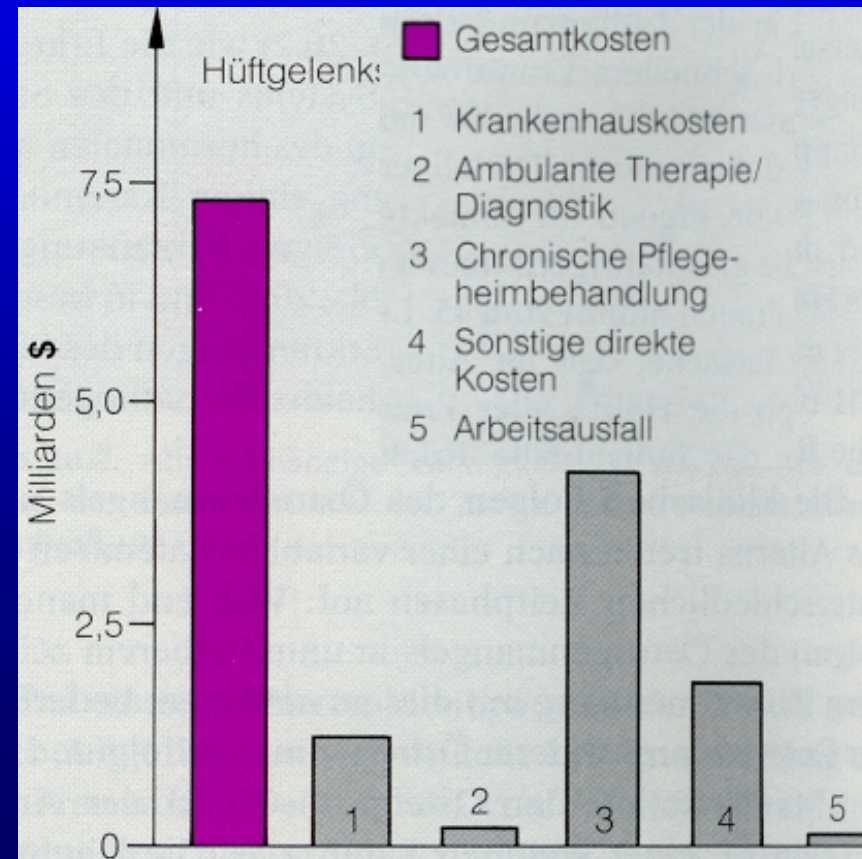
# Symptome im Klimakterium

## Knochenmasseverlust (KMV)

- Absinken der radiologisch nachweisbaren Knochendichte mit Neigung zu Knochenbrüchen
- Volkswirtschaftliche Implikationen

Jährlicher volkswirtschaftlicher Aufwand in den U.S.A. für Hüftgelenksfrakturen

(alle Frakturen: ca. 18 Mrd. US\$)



# Symptome im Klimakterium

---

## Knochenmasseverlust (KMV)

- Prämenopause: 0,5% KMV / Jahr
- Postmenopause 2% KMV / Jahr, „fast looser“: > 5% / Jahr
- Schneller KMV kann durch Östrogene gebremst werden, langsamer KMV nicht
- KMV ist in den ersten 3-6 Jahren nach der Menopause am ausgeprägtesten

# Symptome im Klimakterium

---

## Östrogenmangel und Osteoporose

- Östrogenmangel führt zum Überwiegen der osteoklastischen (=abbauenden) Prozesse
  - Östrogene antagonisieren Parathormon  $\Rightarrow$  bei Östrogenmangel erhöhte  $\text{Ca}^{++}$  und  $\text{Mg}^{++}$  - Freisetzung aus dem Knochen
  - Östrogenmangel führt zum sinken des Calcitoninspiegels
  - Östrogenmangel senkt die Synthese von Vitamin D im Darm  $\Rightarrow$  verminderte Kalziumabsorption
- **Abbau von Knochenmasse durch Osteoklasten**

# Symptome im Klimakterium

---

Artherosklerose, kardiovaskuläre Erkrankungen

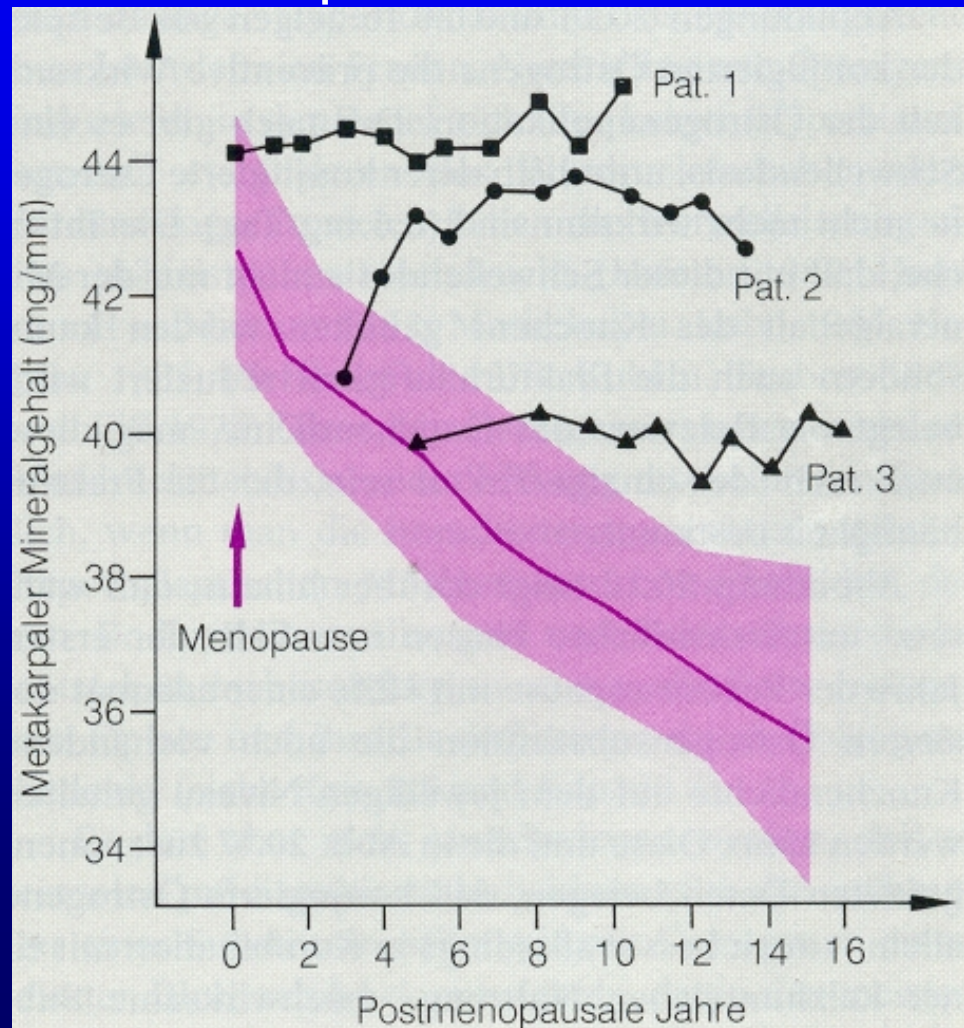
- Geschlechtsreife:
  - Schutzwirkung der Östrogene vor Koronarsklerose, Herzinfarkt und zerebrovaskulären Zwischenfällen
  - Frauen haben 5-20fach geringeres Risiko als Männer
  - Frühe Kastration hebt Schutzwirkung auf
- Postmenopause
  - Inzidenz dieser Erkrankungen gleicht sich bei Frauen und Männern an

**Therapie**

# Therapie

## Therapie der Osteoporose

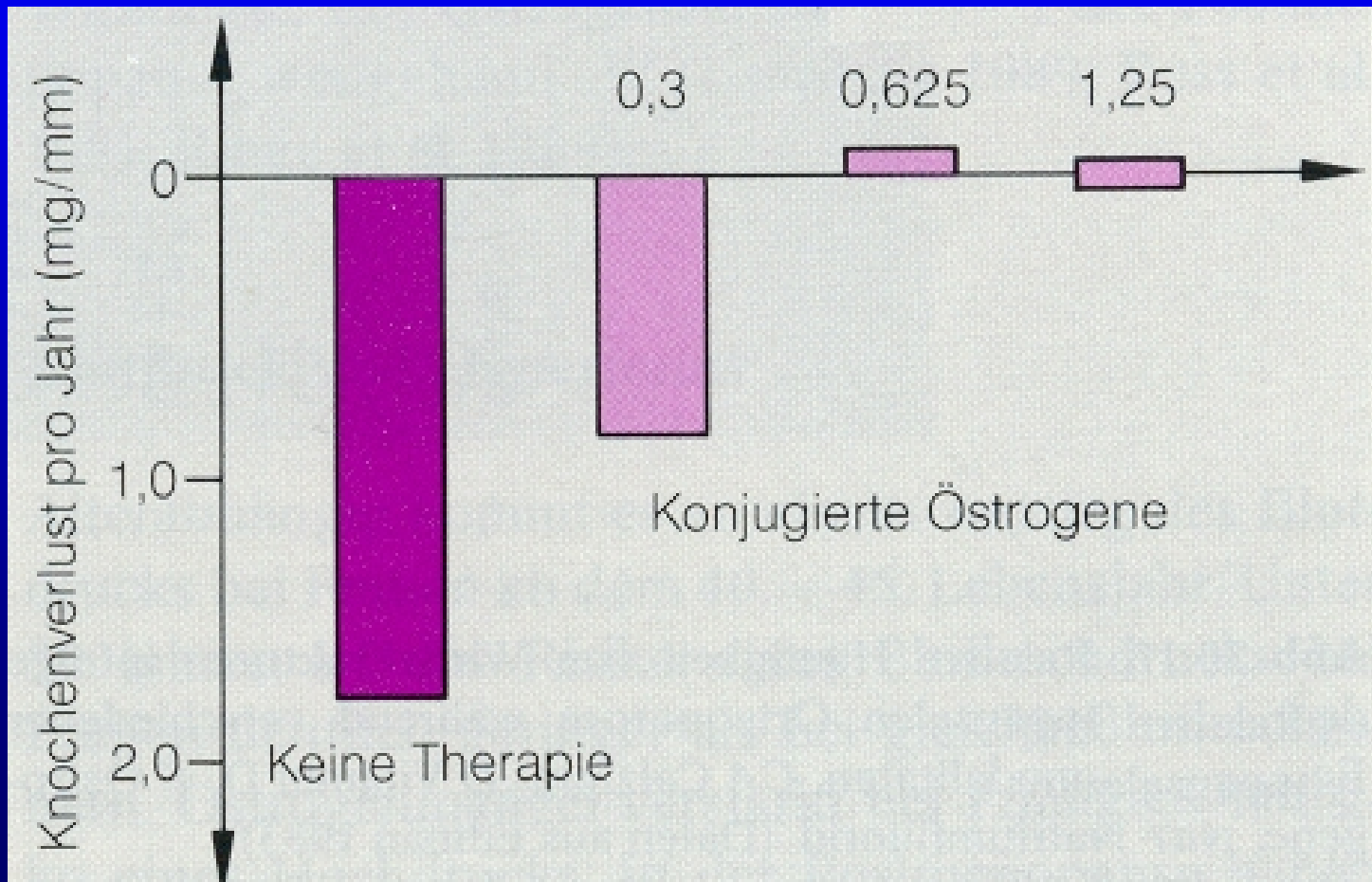
Behandlungsbeginn:  
so früh wie möglich





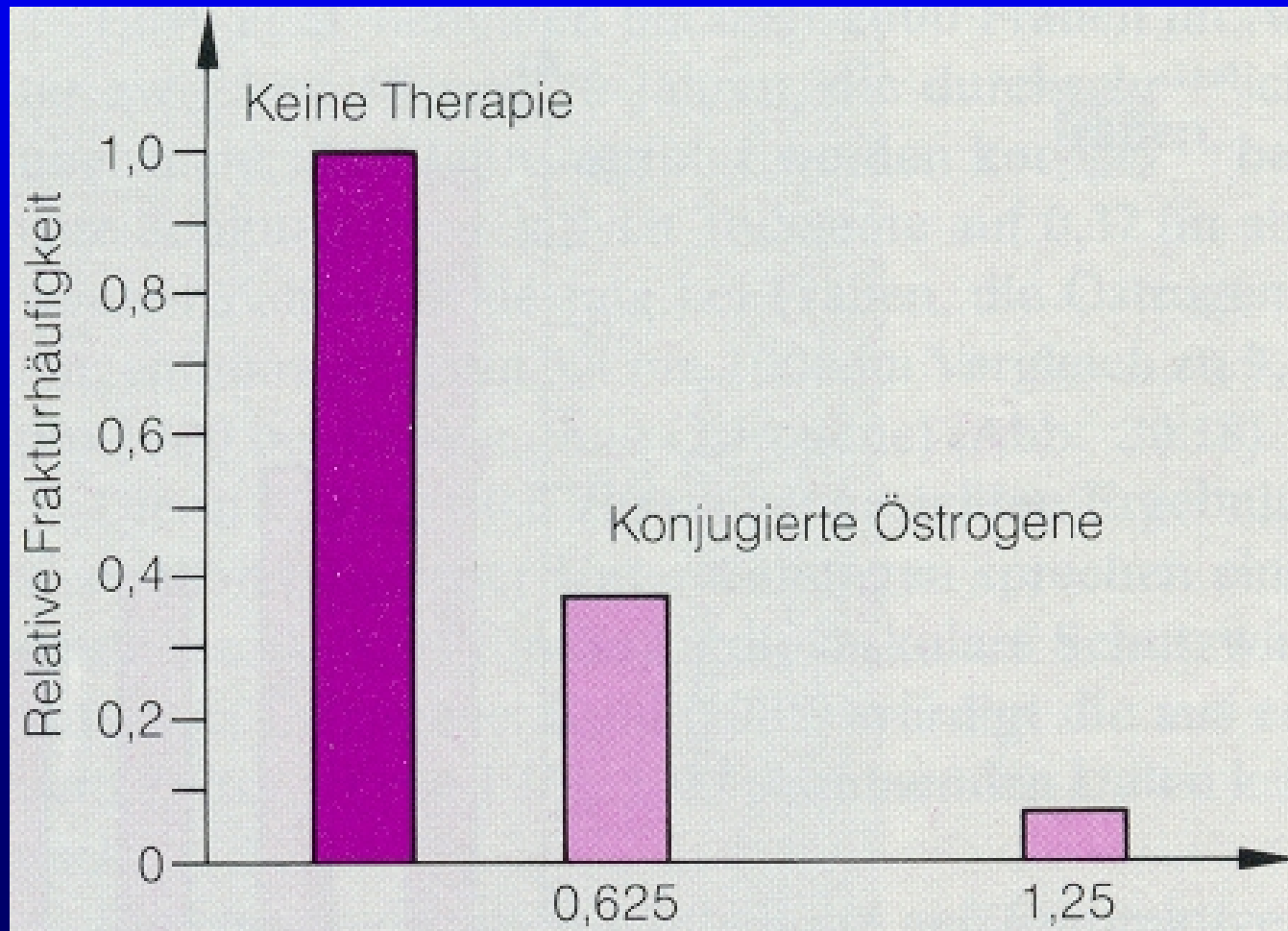
# Therapie

## Therapie der Osteoporose



# Therapie

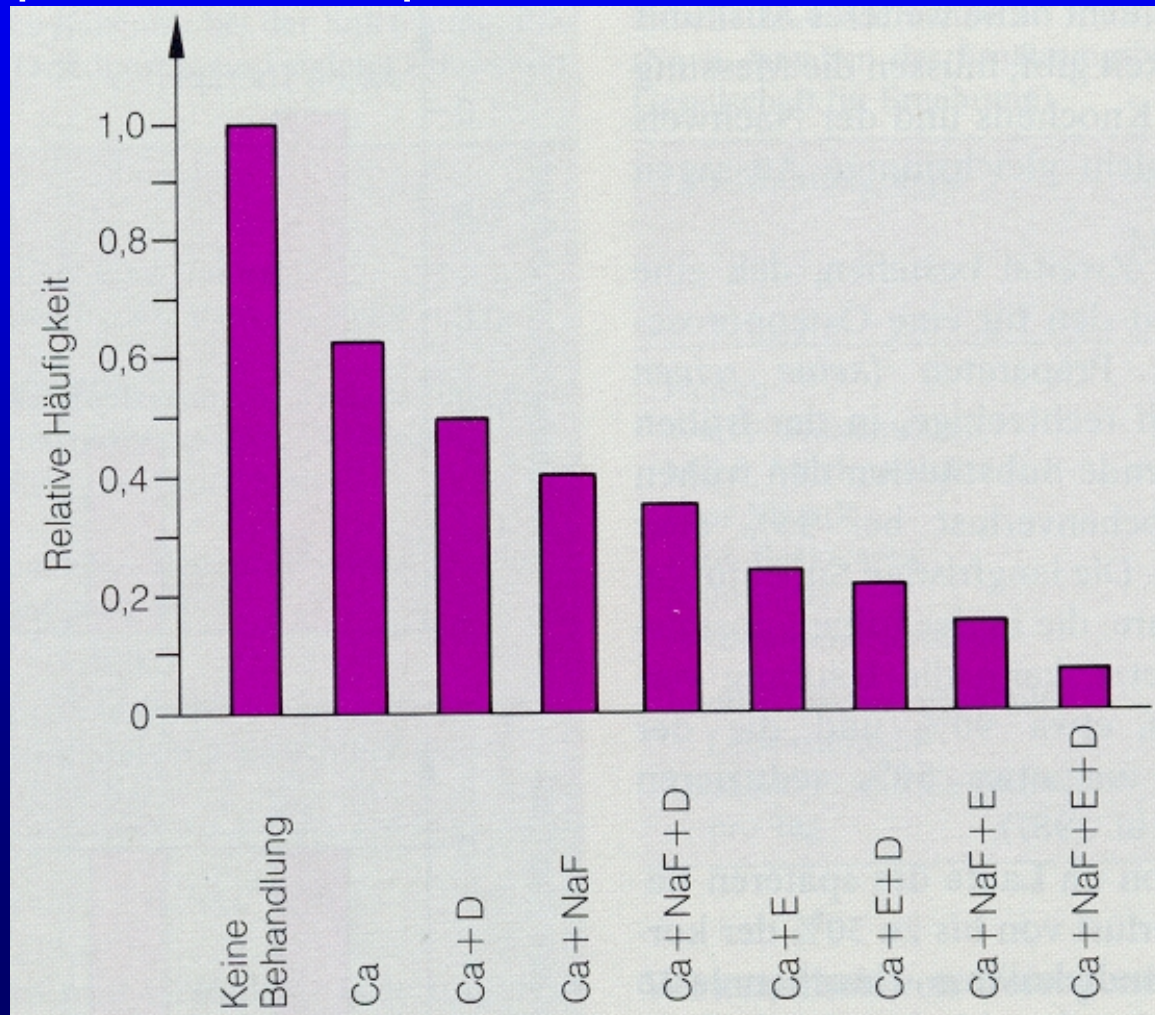
## Therapie der Osteoporose



# Therapie

## Therapie der Osteoporose

Relative Häufigkeit von Wirbelfrakturen infolge postmenopausaler Osteoporose unter verschiedenen Behandlungsregimen



# Therapie

---

Therapie der Osteoporose

Abnahmen von  
Knochenmasseverlust und Frakturhäufigkeit  
korrelieren mit der Östrogendosis,  
der Dauer der Therapie  
und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns

# Therapie

---

## Hormonsubstitution: Ziele

- Regulierung des Zyklus
- Beeinflussung der vegetativen und psychischen Symptome
- Prävention bzw. Minderung des Knochenmasseverlustes

# Therapie

---

## Hormonsubstitution: Ziele

- Schutz vor Urogenitalatrophie
- Günstige Wirkung auf Haut und Schleimhäute
- Verbesserung der Lebensqualität
- Erhaltung der Arbeitsfähigkeit

# Therapie

---

## Hormonsubstitution: Kontraindikationen

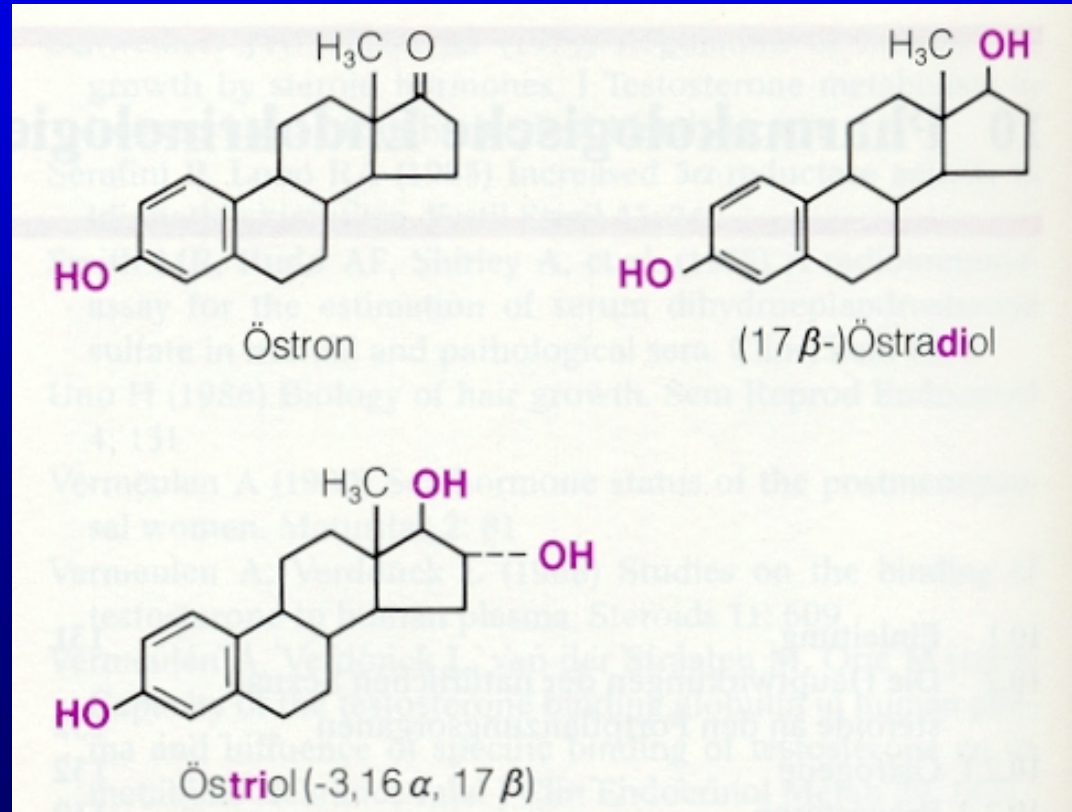
- Akute Lebererkrankungen oder schwere Leberschädigungen
- Bestehende Thrombose / Embolie
- Endometrium-Carzinom (je nach Stadium)
- Mamma-Carzinom (je nach Stadium und Rezeptorstatus)

# Therapie

## Hormonsubstitution: verschiedene Östrogene

### Natürliche Östrogene

- Östradiol ist das am stärksten wirksame natürliche Östrogen
- Östron und Östriol wirken hpts. durch Umwandlung in Östradiol





# Therapie

---

Hormonsubstitution: verschiedene Östrogene

## Synthetische Östrogene

- Ethinylöstradiol (Ankopplung eines Ethinylrests an Östradiol), vor allem als Verhütungsmittel
  - Östradiolvalerat (verestertes Östradiol)
  - Konjugierte Östrogene (Mischung aus Östradiol und Östron, an Trägersubstanzen gebunden), z.B. aus Pferdeurin
- **Wirksamkeit nach Umwandlung in Östradiol**

# Therapie

---

Hormonsubstitution: verschiedene Östrogene

Einsatz von Östriol:

- Gute lokale Wirkung (Urogenitaltrakt, Vaginalepithel)
- Selten Durchbruchs- / Entzugsblutung
- **Cave: Ist am Knochen nicht wirksam, somit:**
- **Keine Osteoporoseprophylaxe / -therapie möglich**

# Therapie

---

## Hormon-“Substitution“: SERMs

Selective estrogen receptor modulators:

- Bindung an Östrogenrezeptoren
- Unterschiedliche östrogene Partialwirkung (Gewebspezifisch, Rezeptorspezifisch)
- z.B. antiproliferativ an der Brustdrüse aber Verminderung von Hitzewallungen (Tamoxifen)

# Therapie

---

Hormonsubstitution: Kombination mit Gestagenen

Sinnvoll weil:

- Bei nicht hysterektomierten Patientinnen sollte immer ein Gestagenzusatz (zyklisch oder kontinuierlich) stattfinden, um der Entwicklung eines Endometrium-Carzinoms vorzubeugen
- Antidepressiver Effekt bekannt
- Blutdruck kann evtl. gesenkt werden
- Diurese wird gefördert
- Venöser Tonus wird erhöht

# Therapie

---

## Hormonsubstitution: Applikationsarten

- **Transdermal** (Gel, Pflaster):
- Vorteil
  - First-pass-Effekt der Leber entfällt
  - Auch lokal gute Wirkung
- Nachteil
  - Unter Umständen lokale Reizung

# Therapie

---

## Hormonsubstitution: Applikationsarten

- **Parenteral** (i.m.-Injektion, Depotpräparate):
- Vorteil
  - First-pass-Effekt der Leber entfällt
- Nachteil
  - Unphysiologisch hohe Dosen zu Therapiebeginn
  - Therapie kann nicht jederzeit unterbrochen werden

# Therapie

---

## Hormonsubstitution: Applikationsarten

- **Oral** (Tabletten):
- Vorteil
  - Dosisänderung und Absetzen jederzeit möglich
  - Kombination mit Gestagenen (auch zyklisch) möglich
- Nachteil
  - Leberbelastung, first-pass-Effekt
  - Wegen der Umwandlung von Östradiol zu Östron in der Darmwand sind hohe orale Dosen nötig

# Therapie

---

## Hormonsubstitution bei bösartigen Tumoren

- Mamma-Carzinom:
  - Entstehung durch HRT unwahrscheinlich, aber bis dato nicht sicher geklärt
- Therapie nach Mamma-Carzinom:
  - Individuell in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus und Stadium / LK-Befall, aber
  - Anwendung von SERMs (selective estrogen receptor modulators) wie Tamoxifen oder Raloxifen bevorzugt



# Literaturnachweis

---

- Leidenberger: Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer, 2000
- Diedrich et al.: Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, 2000
- Kirkman und Scott: Baby Blues. Contemporary books, 1991
- <http://www-public.rz.uni-duesseldorf.de/~kruessel/>