

**Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

**Beschwerden in der Perimenopause und ihr Zusammenhang mit weiblichen
Hormonen der zweiten Zyklushälfte/Lutealphase, Zyklusverlauf und Knochendichte
anhand der PEKNO (Perimenopausale Knochendichte und Ovulations) - Studie**

Bernadette Stefanie Schießl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Vanadin R. Seifert-Klauss

2. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe

Die Dissertation wurde am 09.05.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.02.2019 angenommen.

Meinem Vater

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Area under the curve
BE	Blutentnahme
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin releasing hormone
E3G	Estron-3-Glucoronid
FMP	final menstrual period
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
FU	Folgeuntersuchung
GnRH	Gonadotropine releasing hormone
KI	Kupperman Index
LH	Luteinisierendes Hormon
LWK	Lendenwirbelkörper
MRS	Menopause Rating Scale
MW	Mittelwert
PeKnO	Perimenopausale Knochen-und Ovulationsstudie
QCT	quantitative Computertomographie
SD	Standardabweichung
STRAW	Stages of Reproductive Aging Workshop
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VMS	Vasomotorische Symptome
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Gliederung

A. Einleitung	1
1. Begriffsdefinition	1
1.1. Menopause	1
1.2. Perimenopause	1
2. Perimenopausale Beschwerden	3
2.1. Symptome in der Perimenopause	3
2.2. Klassifikation anhand des Kupperman-Index	5
3. Physiologie der Perimenopause	6
3.1. Der weibliche Zyklus	6
4. Perimenopause und Osteoporose	8
5. Fragestellung der Arbeit.....	10
B. Material und Methoden	11
1. Studiendesign	11
2. Studienteilnehmerinnen	12
3. Zyklusdiagnostik	13
4. Fragebogen	16
4.1. Kupperman-Index.....	17
4.2. Lebensgewohnheiten	17
4.3. Sportliche Aktivität.....	18
5. Laborchemische Untersuchung	19
6. Knochendichtemessung mittels QCT.....	19
7. Statistische Auswertung	20
C. Ergebnisse	21
1. Studienverlauf.....	21
2. Basischarakteristika und statistische Auswertung	22
3. Charakterisierung der perimenopausalen Beschwerden	25
3.1. Einzelne Beschwerden - kategoriale Ausprägung und Häufigkeit.....	26

3.2.	Zusammenhang zwischen den einzelnen Beschwerde-Kategorien	28
4.	Einfluss der endokrinologischen Parameter auf perimenopausale Symptome	31
4.1.	Progesteron im Verlauf und Zusammenhänge mit Beschwerden	31
4.2.	17 β -Estradiol – Verlauf und Zusammenhang mit Beschwerden.....	35
4.3.	FSH - Verlauf und Zusammenhang mit Beschwerden	38
4.4.	LH-Verlauf und Zusammenhang mit Beschwerden.....	42
5.	Assoziation perimenopausaler Beschwerden mit der Knochendichte.....	44
6.	Einfluss des Zyklusgeschehens auf perimenopausale Symptome	47
7.	Doppelte Verläufe – Detail-Analyse und Kasuistiken über 4 Jahre.....	50
7.1.	Perimenopausale Symptome	52
7.2.	Knochendichteverlauf.....	53
7.3.	Hormonverlauf über 48 Monate.....	53
D.	Diskussion.....	55
1.	Diskussion der Methoden	55
1.1.	Studiendesign	55
1.2.	Studienkollektiv	56
1.3.	Zykluserfassung.....	57
1.4.	Serumhormone	59
1.5.	Evaluation perimenopausaler Beschwerden mittels Kupperman-Index....	59
1.6.	Messung der Knochendichte mittels QCT	63
2.	Diskussion der Ergebnisse	64
2.1.	Zusammenhang von Symptomen mit dem Körpergewicht.....	64
2.2.	Ausprägung der perimenopausalen Beschwerden.....	64
2.3.	Zusammenhang der einzelnen Beschwerden im Verlauf mit der Perimenopause.....	68
2.4.	Zusammenhang der Beschwerdesymptomatik mit den Hormonen	69
2.4.1.	17 β -Estradiol	69
2.4.2.	Progesteron.....	71

2.4.3. FSH	72
2.5. Zusammenhang von Knochendichteverlust und Beschwerdesymptomatik 73	
3. Zusammenfassung	75
E. Abbildungsverzeichnis	80
F. Übersicht der wichtigsten zitierten Studien dieser Arbeit	82
G. Literaturverzeichnis	91
H. Danksagung.....	110

A. Einleitung

1. Begriffsdefinition

Neben dem Beginn der reproduktiven Phase und dem Einsetzen der Menstruation, spielt auch deren Ende und damit das Ausbleiben der Menstruation, eine entscheidende Rolle im Leben der Frau. Im Zeitalter einer Gesellschaft mit immer mehr älteren Menschen rückt diese „zweite Lebensphase“ der Frau zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit. Es besteht jedoch oft Unklarheit und Ungenauigkeit bezüglich Definition, Einteilung und Klinik über die „postmenopausale“ bzw. „perimenopausale“ Phase der Frau im Gegensatz zur reproduktiven Phase, die sehr gut erforscht und klinisch eindeutig zu messen ist. Die Anzahl der Frauen, die als peri- und postmenopausal einzustufen sind, steigt von Jahr zu Jahr angesichts der geburtenstarken Jahrgänge der 60er Jahre. Aktuell leben in Deutschland ca. 17,5 Millionen Frauen über 50 Jahre.

1.1. Menopause

Die Menopause ist definiert als die letzte Menstruationsblutung im Leben der Frau und stellt einen Zeitpunkt dar. Dieser kann nur rückblickend als solcher bezeichnet werden, wenn über 12 Monate nach der letzten Periode (final menstrual period = FMP) keine weitere Blutung folgt [WHO 1996]. Nach der Menopause folgt die sogenannte Postmenopause für den restlichen Lebensabschnitt der Frau. Diese gliedert sich in die frühe (ersten 12 Monate nach der Menopause) und die späte (mehr als 12 Monate nach der Menopause) Postmenopause. In den Industrienationen der westlichen Welt sind Frauen zum Zeitpunkt der Menopause im Durchschnitt 51 Jahre alt [Deutsche Menopausengesellschaft, 2017]. Es besteht allgemein der Konsens, dass der genaue Zeitpunkt der Menopause neben den hormonellen Einflüssen von vielen anderen Faktoren beeinflusst wird, so z.B. Genetik, Erkrankung, Ernährung, Lebenswandel, Stress.

1.2. Perimenopause

Die Perimenopause, auch als Klimakterium oder umgangssprachlich „Wechseljahre“ bezeichnet, ist definiert als eine Lebensphase der Frau und spiegelt den Übergang vom reproduktiven zum nicht-reproduktiven Lebensabschnitt der Frau wider [Soares/Cohen et al, 2001]. Erstmals offiziell beschrieben wird dieser Begriff zu Beginn

der 90er Jahre von der WHO, erste Berichte über diesen Lebensabschnitt wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts veröffentlicht [Tilt et al, 1871].

Laut WHO-Definition ist unter dem Begriff Perimenopause der Zeitraum vor der Menopause, in dem bereits zyklische, endokrinologische und klinische Merkmale verändert sind, sowie das erste Jahr nach der Menopause zu verstehen [WHO Research on Menopause, 1996]. 95% der Frauen, die sich in dieser „menopausalen Transition“ befinden, sind zwischen 39 und 51 Jahre alt (Median 46). Diese Phase dauert 2-8 Jahre an und endet mit der Postmenopause [Leidenberger et al, 2014, Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, S. 517].

Als Goldstandard für die Definition der Perimenopause wird das „STRAW - (Stages of Reproductive Aging Workshop) staging system“ gesehen, als ein Ergebnis großer internationaler Studien und Arbeitsgruppen [Harlow SD et al, 2012]. Es wurde 2001 erstmals veröffentlicht und 2012 überarbeitet neu herausgegeben. Das Erwachsenenalter der Frau wird dort in 3 Phasen eingeteilt: die reproduktive (Phase 1, Beginn mit der Menarche), der menopausale Übergang (Phase 2, Beginn mit hormonellen und zyklischen Veränderungen) und die Postmenopause (Phase 3, Beginn nach der letzten Periode (FMP)).

Der menopausale Übergang („menopausal transition“, Phase 2), wird wiederum in zwei Gruppen eingeteilt: die frühe Phase (variable Zeitspanne) und die späte Phase (ca. 1-3 Jahre). Diese werden vor allem durch die Zyklusdauer definiert. Dauerhafte Veränderungen der Zykluslängen ≥ 7 Tage definiert dabei die frühe, variable Phase. Bei einem Zyklusintervall ≥ 60 Tage (Amenorrhoephasen) und einem erhöhten FSH von ≥ 25 IU/l sind bereits die Kriterien für die späte Phase erreicht.

Die Perimenopause bildet dabei eine Schnittstelle zwischen dem frühen und späten menopausalen Übergang (Phase 2) und der frühen Postmenopause (Phase 3) (siehe Abb.1). Die Amenorrhoephasen bzw. Zykluslängen von ≥ 60 Tagen sind laut Harlow et al das zuverlässigste und nützlichste Kriterium für den Beginn der anschließenden Menopause [Harlow DS et al, 2012]. Die späte Perimenopause beinhaltet die ersten 12 Monate nach der letzten Menstruation. Überlappend beginnt die Postmenopause für den restlichen Lebensabschnitt der Frau.

Final Menstrual Period (FMP)								
Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal Transition		Postmenopause		
	Early	Peak	Late	Early	Late*	Early*	Late	
Duration of Stage:	variable			variable		a 1 yr	b 4 yrs	until demise
Menstrual Cycles:	variable to regular	regular		variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amen. x 12 mos	none	
Endocrine:	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH		

*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms ↑ = elevated

Abbildung 1: STRAW Staging System, Aus: Harlow SD et al. STRAW, JCEM 2012 97(4); 1159-1168

Nach neueren Erkenntnissen kann die frühe Perimenopause bis zu 10 Jahre vor der eigentlichen Menopause beginnen. Laut Prior et al sind bereits Frauen ab 35 oder jünger, die bei noch normaler und regulärer Zyklendauer bereits Beschwerden wie Nachtschweiß, starke Menstruation oder Krämpfe beklagen, als früh perimenopausal einzustufen [Prior et al, 2013].

2. Perimenopausale Beschwerden

2.1. Symptome in der Perimenopause

20% der Frauen zwischen 45 und 60 Jahren berichten über perimenopausale Symptome und suchen deshalb medizinischen Rat [Prior et al, 2005]. Die Dunkelziffer derjenigen Frauen, die Symptome erleben, diese aber nicht als solche einstufen oder aus anderen persönlichen/psychologischen Gründen keinen medizinischen Rat suchen, ist jedoch wesentlich höher. In der Zeit bis zur frühen Postmenopause können fast alle Frauen über mindestens ein neuauftretendes Symptom berichten [Dennerstein et al, 2000, Blümel et al, 2012]. 35 % der Frauen im Alter 45-55 Jahren mit perimenopausalen Beschwerden berichten im Verlauf sogar über ≥ 5 neuauftretene Symptome im Bereich der Somatik, Sexualität und Psyche [Avis NE et al, 1993, Dennerstein et al, 1993]. Bei ca. 10% der betroffenen Frauen sind die Beschwerden so stark ausgeprägt, dass sie dadurch sogar arbeitsunfähig werden [Leidenberger et al, Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, 2014, S.516].

In der frühen Postmenopause werden die Beschwerden dabei insgesamt als am schwersten eingestuft. Prämenopausal sind die Beschwerden am mildesten [Blümel et al 2012, Neugarten et al, 1964]. Klinisch imponieren vor allem die vasomotorischen Symptome (VMS). 63%-80% aller perimenopausalen Frauen erleben Hitzewallungen im Zeitraum des menopausalen Übergangs [Shaver et al, 1998, Kronenberg et al 1994, Deecher et al, 2007]. Im Bereich der späten Perimenopause und der frühen Postmenopause ist der größte Peak an VMS zu beobachten [Rodstrom et al, 2002] und dauert im Mittel ein Jahr lang an [Moline et al, 2003]. Andere Autoren sprechen jedoch von einer durchschnittlichen Dauer von bis zu 10,2 Jahren bzw. 7 Jahren, in der die Frauen VMS erleben [Freeman et al, 2011, Avis NE et al, 2015].

Die Beschwerden lassen in Schweregrad und Ausprägung im Verlauf der Postmenopause nach [Guthrie et al, 1996, Neugarten et al, 1964]. Es gibt allerdings Patientinnen, die bis ins hohe Alter von diesen Beschwerden berichten [Rodstrom et al, 2002, Moline et al, 2003].

Die variable Ausprägung sowie die oft langanhaltenden Beschwerden führen nicht selten zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Es ist nachgewiesen, dass vasomotorische Beschwerden in signifikantem Zusammenhang mit verstärkten Schlafstörungen [Woodward/Freedman et al, 1994, Kronenberg et al, 1990, North American Menopause Society, 2004] und dem Auftreten von Depressionen [Cohen LS et al, 2006] stehen.

Aber neben den bekannten VMS gibt es noch viele weitere Symptome, die die betroffenen Frauen weit mehr beeinträchtigen, aber nur selten mit der Perimenopause in Verbindung bringen. Dazu zählen psychologische Faktoren, wie z.B. depressive Verstimmung, Schlaflosigkeit, Nervosität/Reizbarkeit, Ängstlichkeit und sinkende Konzentrationsfähigkeit [Zarate et al, 2002].

Am intensivsten wurde dabei der Symptomkomplex der Depression/Stimmungsschwankungen untersucht. Insgesamt besitzt die Depression bei Frauen eine Lebenszeitprävalenz von 10-23% [Bromberger JT et al, 2004, Noble et al, 2005]. Eine enge Assoziation zwischen dem menopausalen Übergang und dem Auftreten einer schweren depressiven Episode ist bekannt [Freeman EW et al, 2006]. Bei 8-40% der Frauen im „mittleren Alter“ werden depressive Symptome beschrieben, bis zu 75% beobachten Stimmungsschwankungen. [Avis et al 1993/2001]. Die Wahrscheinlichkeit eine schwere Depression zu entwickeln ist in der Perimenopause bzw. der frühen Postmenopause 2-4-mal so hoch als im Vergleich zu jeder anderen

Lebensphase der Frau [Bromberger et al, 2011]. Die Arbeitsgruppe von Schmidt et al konnte zeigen, dass die Perimenopause/der menopausale Übergang eine Phase von „größere depressiven Verletzlichkeit/Angreifbarkeit“ ist [Schmidt PJ et al, 2005]. Zudem werden Einbußen in der Kognition beschrieben, besonders im ersten Jahr nach der Menopause [Weber MT et al, 2013].

Besonders betroffen sind dabei Patientinnen mit depressiver Veranlagung/Vorerkrankung. Bei diesem Kollektiv gibt es einen engen Zusammenhang zwischen menopausalem Übergang und depressiver Symptomatik bzw. neu auftretender depressiver Störungen [Garcia-Portilla et al, 2009, Bromberger et al, 2004].

Ein weiteres wichtiges Symptom neben den VMS, das zunehmend auch in Hinblick auf die Perimenopause an Bedeutung gewinnt, ist der Muskel- bzw. Gelenkschmerz. In einigen Studien [Liu et al, 2013, Chedraui et al, 2007] konnte nachgewiesen werden, dass auch Muskel-/Gelenkschmerzen neben psychischen Symptomen in der Zeit des menopausalen Übergangs die mit am häufigsten angegebenen und/oder am stärksten ausgeprägten Beschwerden waren, noch vor den VMS.

2.2. Klassifikation anhand des Kupperman-Index

Frauen durchleben bereits Monate bis Jahre vor der Menopause Beschwerden, die vom Symptom wie auch vom Ausmaß sehr variabel sind und zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können. Erstmals wurde in den 50er Jahren versucht, menopausale Beschwerden durch den „Menopausal Index“ von Kupperman et al. zu klassifizieren. Dieser wurde später auch als der „Kupperman-Index“ bzw. „Blatt-Kupperman-Index“ bekannt und war die Grundlage und der Beginn der internationalen Forschung im Bereich der Menopause [Blatt MH und Kupperman HS et al, 1953].

Er beinhaltet die 11 häufigsten menopausalen Symptome:

vasomotorisch: Hitzewallungen, Schweißausbrüche;

psychologisch/neurologisch: depressive Verstimmung, Konzentrationsstörung, Schlafstörungen, Schwindel und Nervosität/Reizbarkeit;

somatisch: Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Herzklopfen.

Fragen zu Menstruations- oder Zykluseigenschaften, sexuelle/gynäkologische Veränderungen oder Gewichtsveränderungen werden in diesem Fragebogen nicht gestellt.

Die Probandinnen ordnen dabei den Schweregrad ihrer Beschwerden anhand eines vorgegebenen Bewertungsmusters (0-3; 0=keine Beschwerden, 3= starke Beschwerden) subjektiv ein. Vom Untersucher wird eine Multiplikation der Beschwerdeangaben nach vorgegebenem Muster durchgeführt. Auf diese Weise werden vegetative Symptome stärker gewichtet als andere Beschwerden.

Im Laufe der Jahre wurde der Kupperman-Index erweitert und ergänzt. So wurde 1964 durch Neugarten und Kraines der „Neugarten Menopause Symptoms instrument“ veröffentlicht, der bereits insgesamt 22 menopausale Symptome umfasste [Neugarten et al, 1964]. Danach wurde unter anderen der Women's Health Questionnaire [Hunter M. et al, 1992], die Greene Climacteric (Sub)scale [Greene JC et al, 1976] sowie der MRS (Menopause Rating Scale) [Hauser GA et al, 1994] veröffentlicht. Zahlreiche weitere individualisierte Fragebögen folgten und wurden auf Grundlage des Kupperman-Index bis heute entwickelt und werden bei Studien daher z.B. als „erweiterter Kupperman-Index“ angegeben [Liu et al, 2013].

3. Physiologie der Perimenopause

3.1. Der weibliche Zyklus

Im Zusammenspiel mit dem Ovar schaltet und reguliert der Hypothalamus die Hormonausschüttung während des weiblichen Zyklus. Über einen sogenannten GnRH-Pulsgenerator steuert der Hypothalamus über pulsatile Ausschüttung von GnRH den menstruellen Zyklus. Modulatoren sind dabei viele Hormone, wie z.B. Dopamin, Serotonin, CRH, Östrogen und Progesteron. Bei den Östrogenen, die zur Gruppe der C18 - Steroiden gehören, ist vor allem das 17 β -Estradiol von Bedeutung, da dies die höchste biologische Aktivität aufweist und von den Granulosazellen des reifen Follikels und des Corpus luteum gebildet wird und am Ende der Follikelphase - zum Eisprung hin - sein Maximum erreicht. Östrogen gilt als potenter Neuromodulator für Genexpression, Regulierung von Zellsignalwegen und ist involviert in die Synthese und den Abbau von Neurotransmittern [McEwen et al 1999, 2002]. Östrogenrezeptoren sind zudem in den Bereichen des ZNS lokalisiert, die für die Thermoregulation zuständig sind [Bethea et al, 1996, Osterlund et al, 2000].

Progesteron, ein Gestagen (C21-Steroid), wird in dem nur nach einer Ovulation entstehenden Gelbkörper (Corpus luteum) des Ovars gebildet. bzw. minimal in der Nebennierenrinde mit dem Ziel, den Körper auf eine Schwangerschaft vorzubereiten und diese zu erhalten. Daher wird auch während der Schwangerschaft in der Plazenta

größere Mengen an Progesteron produziert. Progesteron erreicht in der mittleren Lutealphase sein Maximum. Die Lutealphase wird mit einer Länge von ca. 10-16 Tagen angegeben und beginnt 2-3 Tage nach dem Serum-LH-Peak. Kurz vor der Menstruation fallen die Progesteron- und Östrogenwerte ab, wenn keine Schwangerschaft eingetreten ist und es kommt zur Menstruation, die einen neuen Zyklus einleitet. Richtung Menopause kommt es vermehrt zu anovulatorischen Zyklen, die Progesteronproduktion sinkt daher deutlich ab.

Die Gonadotropine LH und FSH werden im Hypophysenvorderlappen durch die Stimulation von GnRH pulsatil gebildet und entfalten ihre Wirkung über G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Ihre Hauptaufgaben sind dabei die Regulation der Ovarfunktion, die Follikelbildung sowie die Steuerung der follikulären Hormonsekretion.

In der Perimenopause kommt es zu einer verstärkten FSH-Sekretion. Der Anstieg des FSH geht dabei der Menopause deutlich voraus, und kann bei noch menstruierenden Frauen gefunden werden. Das Maximum des FSH-Spiegels wird in etwa ein Jahr nach der Menopause beobachtet [Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, Leidenberger et al. S.519].

Neuere Studien haben herausgefunden, dass der menopausale Übergang an sich ein komplexes Zusammenspiel der weiblichen Sexualhormone (Östrogen, Progesteron) wie auch der Gonadotropine (LH, FSH) und Peptide (Inhibin A und B) sowie dem Anti-Müller Hormon ist. Die hormonelle Variabilität, insbesondere des Östrogens, steht dabei im Vordergrund und ist ein Resultat von gestörtem ovariellen, hypophysärem und hypothalamischem Zusammenspiel. So konnte man belegen, dass in dieser Phase des Übergangs sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe Östrogenwerte vorkommen können [Prior et al, 2012, Santoro N et al, 2005].

Der Beginn der menopausalen Transition ist mit einem signifikanten Abfall des Inhibin B und einem Anstieg des FSH verbunden. Inhibin B und FSH sind dabei invers verbunden und man beobachtet bereits im Mittel 2 Jahre vor der FMP einen Anstieg des FSH [Burger H. et al, 2008, Landgren et al, 2004]. Zur Menopause hin ist ein Anstieg von FSH und LH zu beobachten. Eine FSH-Konzentration über 2 Standardabweichungen des Wertes von prämenopausalen Frauen ($FSH > 25$ IU/l) gilt als entscheidender Parameter für die späte Perimenopause [Harlow SD et al, 2012]. Durch den erhöhten FSH-Level kommt es zunächst zu einer größeren Anzahl an stimulierten Follikeln, die ihrerseits Östrogen produzieren. Dabei kann es zu einem

sogenanntem „LOOP-Event“ (luteal out of phase - Event) kommen. Darunter versteht man den Beginn eines neuen Zyklus während der Lutealphase eines bereits existierenden Zyklus und damit zu einem exorbitanten Anstieg des Östrogens [Prior et al, 2012] und als Resultat unter anderem ein von der Norm abweichendes Zyklusgeschehen. Im weiteren Verlauf der Perimenopause bleibt die Ovulation immer häufiger aus, da der ovarielle Follikelpool abnimmt und damit auch die Östrogenproduktion abfällt und die LOOP-Events seltener werden. Die Rate der ovulatorischen Zyklen sinkt dabei auf 5 % in den letzten 6 Monaten vor der Menopause [Prior et al, 1998], da auch der der LH-Peak, der letztlich die Ovulation auslöst, immer häufiger ausbleibt [Landgren et al, 2004]. Es ist ein Abfall der Follikelanzahl auf ca. 100 Primordialfollikel (mit einer hohen Variabilität) pro Ovar Richtung FMP zu beobachten [Burger et al, 2008]. Darüber hinaus weist die abnehmende Zahl an Follikeln eine progrediente Gonadotropinresistenz auf. In den letzten fünf Jahren vor der Menopause findet man einen zunehmenden Anteil an anovulatorischen Zyklen oder Zyklen mit einer Lutealinsuffizienz. Als Folge all dieser Veränderungen ist ein deutlicher Rückgang des Progesterons zu beobachten sowie ein kontinuierlicher Anstieg des FSH.

4. Perimenopause und Osteoporose

Die WHO zählt die Osteoporose zu den 10 wichtigsten Erkrankungen weltweit. Obwohl die Prävalenz hinsichtlich steigendem Alter zunimmt, unterschätzen doch 38% der behandelnden Ärzte diese Gefahr [Werner P. et al, 2005]. Beginnende Osteoporose wird auch „silent disease“ genannt, denn sie bietet keine objektive Klinik und kann erst durch asymptomatische Sinterungsfrakturen klinisch manifest werden. Knochenverluste werde im Rahmen der Perimenopause mit stark variierendem Östrogen, abfallendem Progesteron und steigenden Gonadotropinen in Verbindung gebracht. Dabei ist bekannt, dass der Knochenverlust während der Phase von irregulären Zyklen bzw. Amenorrhö beginnt bzw. in dieser Phase besonders schnell vorstättengeht. Dies beginnt im Mittel 2-3- Jahre vor der FMP aber ist vor allem im Bereich der späten Perimenopause bis frühen Postmenopause (12 Monate nach der FMP bis ca. 3-4 Jahre) objektiv zu messen [Prior et al, 2013, Crandall CJ et al, 2013]. Nach Riis et al haben 25% der Frauen in genau dieser Zeit einen verstärkten Knochendichteverlust über 3% pro Jahr – die sog. „Fast-loosers (schnelle Verlierer)“- und sind besonders gefährdet, eine postmenopausale Osteoporose und Fraktur zu

erleiden [Riis et al, 1996, Christiansen et al, 1987]. Was genau die Ursache des Knochendichteverlustes ist, ist bis heute nicht geklärt. Jedoch konnte man beobachten, dass vasomotorische Beschwerden, wie Hitzewallung und Nachtschweiß mit niedrigerer Knochendichte assoziiert sind [Crandall CJ et al, 2009].

5. Fragestellung der Arbeit

Nur wenige Arbeiten haben sich bisher prospektiv mit der Frage befasst, wie perimenopausale Beschwerden und ihr Zusammenhänge mit Hormonen, Knochendichte und Ovulation in der Perimenopause der zweite Zyklushälfte charakterisiert sind, die mit völlig anderen hormonellen Bedingungen als die zumeist untersuchte 1. Zykluswoche (Zyklustag 2-7) einhergeht. Das Ziel dieser Arbeit war es, diese Charakterisierung der zweiten Zyklushälfte in der Phase der Perimenopause vorzunehmen und die wichtigsten Beschwerden, ihre Ausprägung und Verteilung sowie ihre Entwicklung über den Verlauf von zwei Jahren zu beschreiben. Konkret sollten in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

- a. In welcher Ausprägung und welcher Verteilung gaben die Patientinnen im Verlauf von 2 Jahren der Perimenopause in der zweiten Zyklushälfte Beschwerden an?
- b. Sind Hormonverläufe in der zweiten Zyklushälfte mit der Stärke von Beschwerden assoziiert und gibt es Einzelbeschwerden, die in besonders enger Verbindung mit Hormonen/ Zyklus stehen?
- c. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Stärke der Einzelbeschwerden und der Knochendichte?
- d. Lassen die Ausgangsbeschwerden Aussagen über den weiteren Verlauf von Beschwerdesymptomatik, Hormonverläufe, Zykluseigenschaften und Knochendichte zu?
- e. Beeinflussen die Zyklusmuster (Dauer, Irregularität) die Symptomatik und die Stärke der Beschwerden?
- f. Wie verhalten sich die Beobachtungen über 2 Jahre in einer längeren Beobachtungszeit (Teilnehmerinnen mit mehr als einer Teilnahme)?

B. Material und Methoden

Die PEKNO-Studie untersuchte mittels einer prospektiven Beobachtungsstudie über 2 Jahre klimakterische Beschwerden, Hormonwerte und Knochenstoffwechselwerte, Ernährung, körperliche Aktivität und Knochendichte bei Frauen über 45 Jahren.

1. Studiendesign

Das Studiendesign bestand aus einer Anfangsuntersuchung mit Blutentnahme (laborchemische Ausgangsparameter) plus nachfolgender zyklusgerechter (Lutealphasen-) Blutentnahme, QCT und Anfangsfragebogen und weiteren 4 zyklusgerechten Blutentnahmen in den Monaten 6,12,18,24, Folgefragebogen und End-QCT (siehe Abb. 2).

Die Studie war zuvor von der Ethikkommission der Technischen Universität München positiv bewertet worden.

Die Anfangsuntersuchung umfasste neben der Einverständniserklärung eine Aufnahmeblutentnahme, mit der Bestimmung von Calcium, Prolaktin, TSH und Vitamin D3.

Einflussfaktoren wie eine Schilddrüsenerkrankung, Hypo/Hyperparathyreoidismus, Hyperprolaktinämie sowie eine Störung der Calciumhämostase und ein Mangel an Vitamin D konnten damit weitgehend erfasst und ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus erhielten die Patienten einen Zyklusmonitor (Clearplan™ Fertility Monitor (Unipath Diagnostics GmbH)) ausgehändigt, mit dessen Hilfe sie über die 2 Jahre ihren Zyklus mittels Messung des Morgenurins erfassen sollten. Dessen Funktionsweise und Gebrauch wurden sorgfältig erklärt.

Danach folgte die erste von vier zyklusgerechten Blutentnahmen in der Lutealphase, wobei im Anschluss an die erste und letzte Blutentnahme die Knochendichte mittels QCT bestimmt wurde. Bei den zyklusgerechten Blutentnahmen wurden neben den weiblichen Hormonwerten (17β-Östradiol, Progesteron, FSH, LH) auch die Knochenstoffwechselfparameter (Osteocalcin, BAP, Telopeptid) sowie das Stresshormon Cortisol bestimmt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Studienteilnehmerinnen morgens nüchtern erschienen und in der 2. Zyklushälfte oder Lutealphase waren, also am besten zwischen dem 19 und 22. Zyklustag (laut Monitor) bzw. 6-9 Tage nach Erscheinen des Eisprungsymbols am Monitor.

Zudem wurden über einen ausführlichen Fragebogen Beschwerden mittels Kupperman-Index, dazu Ernährung, Lebenswandel, sportliche Betätigung, Zyklusaktivität, internistische/chirurgische Erkrankungen und Risikofaktoren in Bezug auf Osteoporose abgefragt.

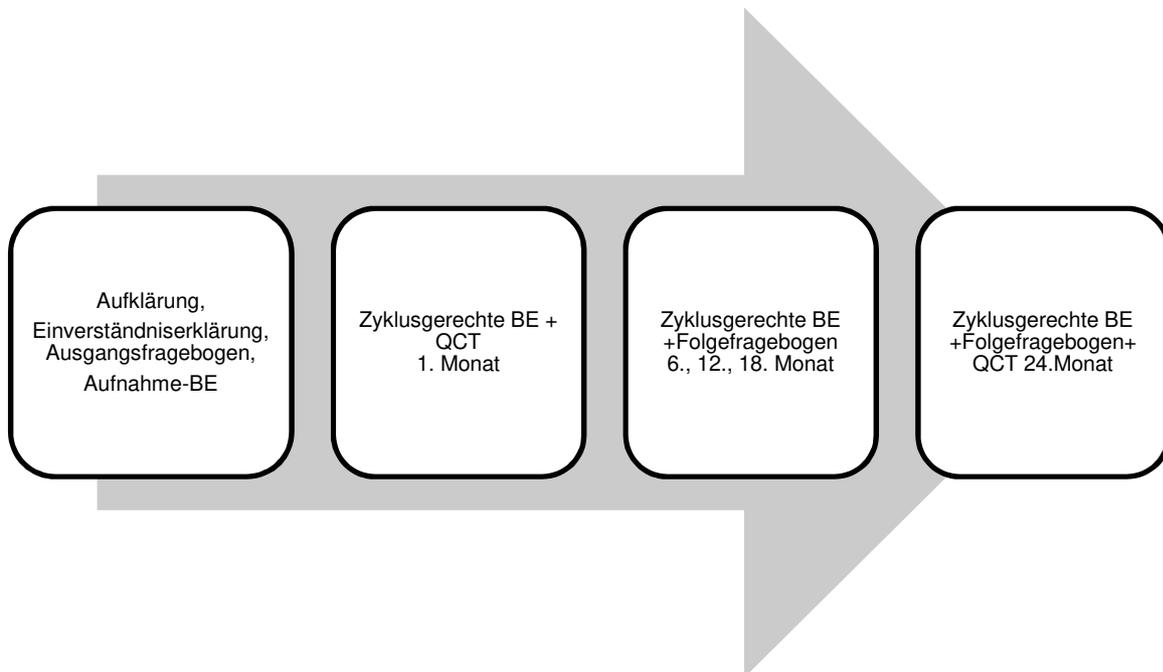


Abbildung 2 : Ablauf der Studie, BE= Blutentnahme

2. Studienteilnehmerinnen

Voraussetzungen für eine Teilnahme waren eine Zyklusdauer von weniger als 42 Tagen, ein Mindestalter von 45 Jahren und keine exogene Hormonsubstitution in den letzten 6 Monaten. Eine Schilddrüsenerkrankung, Hypo-/Hyperparathyreoidismus, Hyperprolaktinämie sowie eine Störung der Calciumhomöostase und ein Mangel bzw. eine Intoxikation an Vitamin D3 waren ebenfalls Ausschlusskriterien.

Mithilfe von externer Werbung und klinikinternen Anzeigen wurden die Patientinnen rekrutiert und nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in der Ambulanz der Frauenklinik der TU München (Direktorin Prof. Dr. M. Kiechle) in die Studie aufgenommen.

3. Zyklusdiagnostik

Mit Hilfe eines Clearplan™ Fertility Monitors (Unipath Diagnostics GmbH) (siehe Abb. 3) wurden Zykluslänge und Ovulationswahrscheinlichkeit, sowie der mutmaßliche Ovulationszeitpunkt erfasst, um die Blutentnahmen in der zweiten Zyklusphase zeitgerecht durchführen zu können. Die Patienten bekamen jeweils einen Monitor und Teststäbchen für zuhause. Das Gerät forderte ab dem sechsten Zyklustag Proben des Morgenurins an und maß mit Hilfe von Teststäbchen die Konzentrationen von Estron-3-Glucoronid (E3G) und dem luteinisierenden Hormon (LH) und berechnete daraus die Eisprungwahrscheinlichkeit.



Abbildung 3: Clearplan™ Fertility Monitor, (Unipath Diagnostics GmbH)

Der Monitor stellt mittels Balken und dem Eisprungsymbol die Ovulationswahrscheinlichkeit graphisch dar und zeigte numerisch den Zyklustag an (siehe Abbildungen 4-6). Ein Balken bedeutet geringe Ovulationswahrscheinlichkeit (Abb. 4), 2 Balken= mittlere Wahrscheinlichkeit (Abb.5) und 3 Balken mit Ovulationssymbol= hohe/maximale Wahrscheinlichkeit (Abb. 6). Stieg die Estron-3-Glucoronid Konzentration nicht an, interpretierte der Monitor dies als geringe Wahrscheinlichkeit einer Ovulation in dem gesamten Zyklus und das Ovulationssymbol blieb aus. Eine hohe Wahrscheinlichkeit zeigte der Monitor bei einer E3G-Konzentration zwischen 20-30 ng/ml sowie einer LH-Konzentration von über 30 IU/l an.

Eine Zykluslänge von 20 bis 42 Tagen wurde als normal, Zyklen <20 Tage wurden als verkürzt und Zyklen >42 Tage als verlängert gewertet



Abbildung 4: Zyklustag 3, geringe Ovulationswahrscheinlichkeit



Abbildung 5: Zyklustag 12, mittlere Ovulationswahrscheinlichkeit (zwei Balken sichtbar)



Abbildung 6: Zyklustag 15, sehr hohe/maximale Ovulationswahrscheinlichkeit (3 Balken sichtbar)

Anhand einer Zyklusgrafik konnte man die einzelnen Zyklen systematisch darstellen und mittels computergestützter Software auswerten (Abb.7). So war es möglich, Zyklusdauer, Ovulation und zyklusgerechte Blutentnahme nachzuvollziehen und übersichtlich darzustellen. Auch die Compliance der Teilnehmerinnen konnte daran nachvollzogen werden, da der Monitor genau darüber Aufschluss gibt, ob der angeforderte Test auch wirklich durchgeführt wurde (Test Done/Not Done).

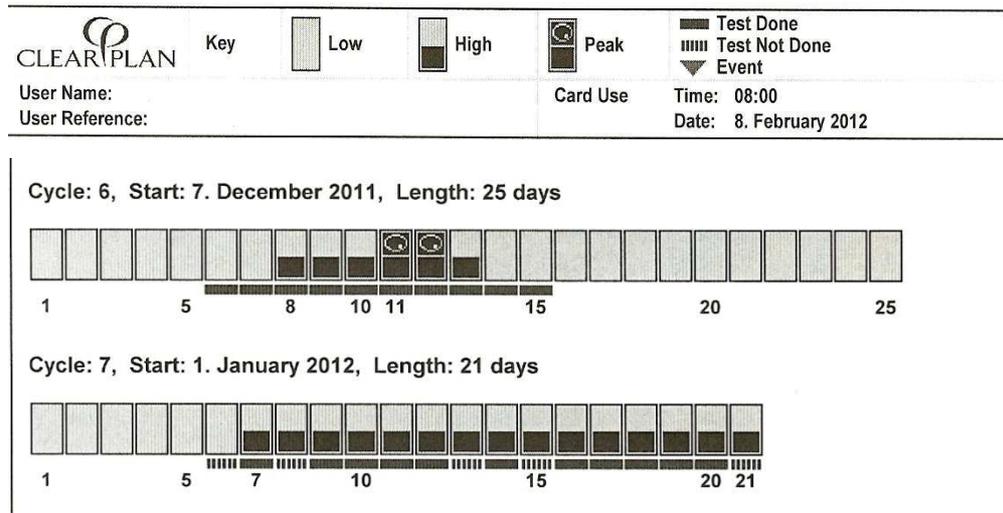


Abbildung 7: Zyklus 6 (ovulatorisch, Test durchgeführt wie angefordert); Zyklus 7 (anovulatorisch, an den Tagen mit gestricheltem Unterstrich wurde der Test nicht, wie angefordert, durchgeführt)

4. Fragebogen

Der Fragebogen bestand aus zwei Teilen - dem Basis - und dem Folgefragebogen. Mithilfe des 6-seitigen Basis - und Folgefragebogens wurden verschiedene Faktoren (s.u.) hinsichtlich der letzten 6 Monate abgefragt. Die Fragebögen waren identisch bis auf die Anamnese, die am Anfang ausführlicher war.

Der Fragebogen beinhaltete:

- Alter der Patienten (nur Baseline)
- Aktuelles Gewicht
- Gewicht mit 25 Jahren (nur Baseline)
- Aktueller Blutdruck und Puls
- Internistische und chirurgische Anamnese
- Familiäre Risikofaktoren für Osteoporose
- Risikofaktoren einer sekundären Osteoporose: Medikamenteneinnahme, internistische Erkrankungen
- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Gynäkologische Anamnese und Zykluseigenschaften
- Lebensgewohnheiten (Alltägliche Aktivität, sportliche Betätigung, Sonnenexposition, Nikotinabusus)
- Aktuelle Medikation und Einnahme von Mineralstoff- und Vitaminpräparaten
- Beschwerden mittels Kuppermann-Index
- Ernährung (Alkohol, Milchprodukte, Kaffee, Wasser/Mineralwasser, Fleisch/Wurstwaren)

4.1. Kupperman-Index

Die Ausgangssituation sowie neuauftretene bzw. persistierende Beschwerden der Studienteilnehmerinnen wurden mittels Kupperman-Index erfasst (Tabelle 1) und ausgewertet entsprechend der Originalarbeit [Kupperman et al, 1953].

Der dabei abgefragte zeitliche Rahmen umfasste jeweils die Ausgangssituation bzw. die jeweils letzten 6 Monate.

Dabei wurden die Beschwerden hinsichtlich der Ausprägung nach „nicht vorhanden“, „leicht“, „mittel“ und „stark“ klassifiziert. Je nach Art der Beschwerden wurden die Ausprägungen mit einem vorgegebenen Raster multipliziert und daraus der Einzelindex berechnet. Am Ende wurde der Gesamtindex aus der Summe der Einzelindices gebildet (siehe Tabelle 1). Maximal 48 Punkte waren summarisch möglich.

Tabelle 1: Kupperman Index Fragebogen

Kupperman-Index (0=nicht vorhanden, 1= leicht, 2= mittel, 3=stark):

	Ausprägung		Einzelindex	Bemerkungen
Hitzewallung		X4		
Schweißausbrüche		X2		
Schlafstörungen		X2		
Nervosität/Reizbarkeit		X2		
Depressive Verstimmung		X1		
Schwindelgefühl		X1		
Konzentrationsschwäche		X1		
Gelenkschmerzen		X1		
Kopfschmerzen		X1		
Herzklopfen		X1		

Gesamtindex: _____

4.2. Lebensgewohnheiten

Hierbei wurden Sonnenexposition, Nikotinabusus und die Einnahme von Vitamin- und Mineralstoffpräparaten abgefragt.

Die Sonnenexposition wurde in 3 Kategorien (So wenig wie möglich, gelegentlich, häufig) unterteilt.

Beim Nikotinabusus wurde sowohl der aktuelle Konsum in Anzahl der Zigaretten/Tag als auch der Nikotinkonsum der Vergangenheit abgefragt und daraus die Summe der Jahre (pack years) berechnet.

4.3. Sportliche Aktivität

Die Aktivität wurde in vier Faktoren unterteilt.

Diese waren:

- Überwiegend sitzend
- Überwiegend stehend/laufend
- Ausgewogen
- Körperlich stark belastend

Die sportliche Aktivität wurde mithilfe des Aktivitätsindex quantifiziert, der bereits in mehreren Studien dieser Arbeitsgruppe benutzt wurde [Ehle 2010]. Dabei wurden die Wochenstunden an sportlicher Betätigung mit dem entsprechenden Faktor multipliziert. Bei unregelmäßiger sportlicher Betätigung wurde der Faktor einfach multipliziert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Sportliche Aktivität Fragebogen

	Gar nicht	unregelmäßig	2h/ Wo	2-4h/ Wo	>4h/W o	Multiplikations - Faktor
Gymnastik						x1,5
Tanzen						x2,5
Joggen/Aerobic						x3
Radfahren						x1
Schwimmen						x1
Tennis/Volleyball						x3
Wandern/Berg steigen						x2,5
Spazieren gehen/Walken						x2
Anders						

5. Laborchemische Untersuchung

Die Messungen der Proben fanden im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar statt (Direktor: Prof. Dr. J. Ruland, vormals - zur Zeit der Durchführung der Studie - Prof. Dr. D. Neumeier).

Die Serumproben wurden vormittags nüchtern venös entnommen und zeitnah ins Institut für Klinische Chemie gebracht. Dort erfolgten die Messungen, wobei für die Knochenstoffwechsel-Marker Serum eingefroren und später batchweise gemessen wurde. Details zur Analytik wurden in früheren Promotionen aus der PEKNO-Studie ausführlich beschrieben [Ehle 2011, Wimmer 2013].

Bestimmt wurden Thyreoidea-Stimulierendes Hormon (TSH), Prolaktin, Calcium und 25-OH-Vitamin D3 (nur Baseline), sowie im Verlauf bei weiteren 4 zyklusphasengerechten Blutentnahmen jeweils FSH (Follikel-stimulierendes Hormon), LH (Luteinisierendes Hormon), 17- β -Estradiol, Progesteron, Cortisol, sowie die Knochenaufbaumarker Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP) Osteocalcin, und als Knochenabbauparameter C-Terminales Telopeptid (CTX).

6. Knochendichtemessung mittels QCT

Jeweils zu Beginn und am Ende der Studie wurde bei den Teilnehmerinnen ein QCT am Radiologischen Institut des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt (Direktor Prof. Dr. Rummeny).

Die Patientinnen wurden über die Strahlenbelastung von zweimalig 0,06 mSV aufgeklärt und willigten schriftlich in die Studie ein.

Die Untersuchung fand an einem Computertomographen (Somatotom plus 4) statt. Untersucht wurde dabei die Lendenwirbelsäule (LWK 1-3), die für perimenopausale Frauen die sensitivste Region für einen Knochenverlust darstellt [Cosman et al, 2014] jeweils zu Beginn und am Ende der Studienteilnahme.

Das QCT ist ein dreidimensionales Verfahren, bei dem die Bestimmung der physikalischen Knochendichte (Masse pro Volumen in mg/cm³) und zudem eine getrennte Messung von trabekulärem (hormonsensitiven) und kortikalen (randsaumbildenden) Knochen möglich ist. Die trabekuläre Knochendichte, angegeben in mg Ca-Hydroxyl-Apatit/ml, wird nach Felsenberg et al in Normalbefund, Osteopenie und Osteoporose eingeteilt [Felsenberg D. et al. 1999]: Werte über 120

mg Ca-HA/ml entsprechen einer normalen Knochendichte, zwischen <120 und 80 mg Ca-HA/ml einer Osteopenie und unter 80mg ca-HA/ml einer Osteoporose.

7. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden anonymisiert und tabellarisch mittels Excel 2007 erfasst.

Die statistische Auswertung erfolgte über SPSS (IBM SPSS 20®). Eine Beratung bezüglich statistischer Möglichkeiten bei der Auswertung der Ergebnisse erfolgte am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums Rechts der Isar (Direktor Prof. Dr. K. Kuhn, Dipl.Stat. Ina Rondak).

Graphisch wurden die Auswertungen mittels SPSS (IBM SPSS 20) sowie Microsoft Word 2007/Microsoft Excel 2007 dargestellt, womit auch die Texte und Tabellen erstellt wurden.

Für die Gesamtheit der auswertbaren Studienteilnahmen (n=53) sowie für die einzelnen Gruppen wurde jeweils die deskriptive Analyse verwendet (Häufigkeit, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum/Maximum).

Um Zusammenhänge zu berechnen, wurde die Korrelation nach Spearman angewandt und als Signifikanzniveau $p < 0,05$ angenommen. Darüberhinaus wurde als nicht-parametrischer Test der Kruskal-Wallis Test angewandt.

Zuletzt wurde die Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) der Hormonverläufe berechnet und mittels Spearman-Rho eine mögliche Korrelation zu berechnet.

C. Ergebnisse

1. Studienverlauf

Im Zeitraum vom 31.03.2005 bis 14.01.2013 wurden insgesamt 78 Frauen rekrutiert. 40 Teilnehmerinnen absolvierten den kompletten Verlauf und schlossen die Studie mit dem zweiten QCT ab. Die Frauen waren zwischen 45 und 56 Jahren alt, im Mittel 48 Jahre \pm 2,3. Bei 13 Studienteilnehmerinnen wurde aus unterschiedlichen Gründen (persönlich, hormonell, zyklusabhängig) nicht der komplette Verlauf absolviert, es fehlten jedoch maximal 2 Blutentnahmen. Die QCTs zu Beginn und am Ende wurden von allen 53 Teilnehmerinnen durchgeführt. Diese 13 unvollständigen Verläufe wurden in den Berechnungen berücksichtigt.

21 Teilnehmerinnen sind als sog. Drop-outs zu klassifizieren. Es fehlten hierbei mehr als 2 Verlaufsteilnahmen bzw. die Abschlussuntersuchung und das 2. QCT. Diese unvollständigen Daten wurden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen. 4 Teilnehmerinnen nahmen im Laufe der 8 Jahre mehrmals an der Studie teil. Dabei wurde nur die erste Teilnahme in der Gruppenanalyse ausgewertet. Die zweite Teilnahme-Runde wurde in einer getrennten Beobachtung berücksichtigt. Abb. 8 zeigt zur Übersicht das Consort-Diagramm.

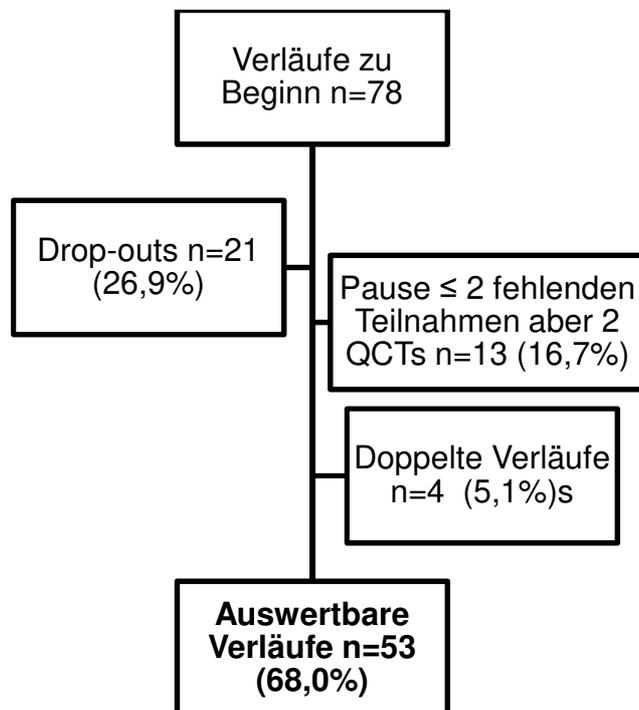


Abbildung 8: Übersicht Studienverlauf (Consort-Diagramm)

2. Basischarakteristika und statistische Auswertung

Die folgenden Angaben beziehen sich auf das Kollektiv mit Beginn- und End-QCT (n=53). Um die Verläufe noch genauer zu untersuchen, wurden sie in drei Gruppen aufgeteilt (Abb.9) und diese Einteilung wurde auch für alle weiteren Berechnungen beibehalten.

Die erste Gruppe, waren Teilnehmerinnen, die bereits in der Ausgangsuntersuchung wenigstens in einem Bereich schwere Beschwerden angegeben hatten (32,1%) (n=17). Die zweite Gruppe der Teilnehmerinnen zeigte im Verlauf bei mindestens einer Beschwerde einen schweren Verlauf (30,2%) (n=16). Die letzte Gruppe zeigte weder zu Beginn noch im Verlauf starke Beschwerden (37,7%) (n=20).

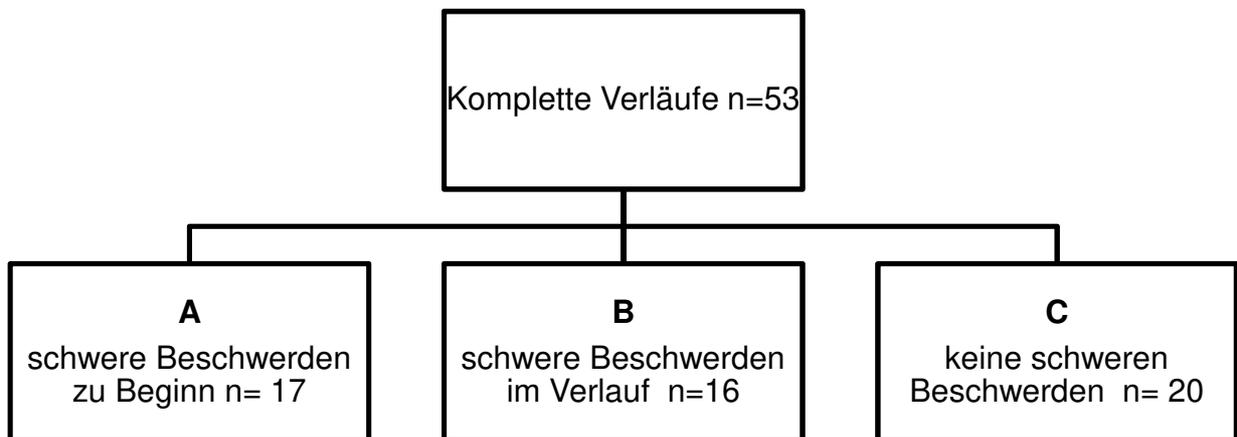


Abbildung 9: Aufteilung in Gruppen; Gruppe A: schwere Beschwerden zu Beginn; Gruppe B: schwere Beschwerden im Verlauf; Gruppe C keine schweren Beschwerden

Zu Beginn wurde bei unseren Teilnehmerinnen eine umfangreiche Anamnese erhoben. Der Aktivitäts-Index wurde dabei im Verlauf beobachtet und als Anfangs- und Endwert in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Basischarakteristika vom Gesamtkollektiv und Unterteilung in Beschwerdeguppen (A-C, siehe Abbildung 1), Mittelwert und Standardabweichung

	Gesamt (n=53)	Gruppe (n=17)	A (n=16)	Gruppe B (n=20)	Gruppe (n=20)	C
Alter (in Jahren)	48,0±2,0	48,2(±2,8)	49 (±2)	47 (±2)		
Familienanamnese für Osteoporose	14 (26,4%)	4 (23,5%)	6 (23,5%)	4 (20%)		
BMI mit 25J. (kg/m²)	21,6±3,2	22,3 (±2,7)	21,9 (±3,7)	20,7(±2,9)		
BMI aktuell (kg/m²)	24,0±3,5	24,0 (±3,1)	24,5 (±3,9)	23,5 (±3,5)		
Menarche (Jahren)	13,0 (±1,0)	13,4 (±1,7)	13,0 (±1,0)	13,0±1		
Parität	1,0 (±1,0)	1,4 (±1,1)	0,9 (±0,7)	1,0±1		
Raucherinnen/Packyears	10/19,0(±14,7)	3/27,5(±3,5)	3/21,2 (±25)	4/13(±6,6)		
Ehemalige Raucherinnen/Packyears	22/14,5 (±11,1)	7/10,0 (±7,6)	8/17,1 (±14,0)	7/15,9 (±10,1)		
Aktivitäts-Index zu Beginn	13,0±6	12,47±4,39	11,4±6,4	14,01±6,96		
Aktivitäts-Index Ende	12,0±6	12,44±7,78	11,9±5,6	12,3±6,2		
Alltägliche Aktivität						
• ausgewogen	22 (41,5%)	8 (47,1%)	5 (31,3%)	9 (45%)		
• überwiegend sitzend	19 (25,8%)	4 (23,5%)	7 (43,8%)	8 (40%)		
• überwiegend stehend/laufend	9 (17,0%)	3 (17,6%)	3 (18,8%)	3 (15%)		
• körperlich belastend	3 (5,7%)	2 (11,8%)	1 (6,3%)	0		
Sonnenexposition						
• sowenig möglich	12 (22,6%)	4 (23,5%)	4 (25%)	4 (20%)		
• gelegentlich	32 (60,4%)	8 (47,1%)	8 (50%)	16 (80%)		
• häufig	9 (17,0%)	5 (29,4%)	4 (25%)	0		

Das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen lag bei 48±2 Jahren (45 - 53 J.). Die jüngste Gruppe waren Frauen ohne schwere Beschwerden (Gruppe C) mit einem Durchschnittsalter von 47±2 Jahren. Das Alter der Teilnehmerinnen korrelierte nicht signifikant mit den Beschwerden (Mittelwert/Summe/Maximum Kupperman-Index; r=0,26/0,23/0,26; p=0,065/0,095/0,065; Korrelation nach Spearman). Das Menarche-Alter lag im Mittel bei 13 ± 1 Jahr. Eine signifikante Korrelation mit den Beschwerden konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

Zu Studienbeginn wurde der aktuelle Body-Mass-Index (BMI) sowie retrospektiv der BMI im Alter von 25 Jahren ermittelt. Der aktuelle BMI bei Aufnahme lag im Mittel bei 24,0 kg/m² ± 3,49. Nach WHO Klassifikation zählten 67,9% (n=36) unserer

Teilnehmerinnen zu normalgewichtigen Frauen mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,99 kg/m². 26,4% (n=14) waren präadipös mit einem BMI zwischen 25,0-29,9/m² und 5,7% (n=3) hatten Adipositas Grad 1 (30,0-35,0 kg/m²) [WHO 2006]. 83% der Frauen hatten vom 25. Lebensjahr bis zum Studienbeginn im Verlauf Ihres Lebens um 3,3±2,4 kg/m² zugenommen. Bei 17% wurde in diesem Zeitraum eine Gewichts-Abnahme um 1,8 ±1,5 kg/m² beobachtet.

Der aktuelle BMI wie auch der BMI mit 25 Jahren waren in der Gruppe ohne Beschwerden (Gruppe C, weder zu Beginn noch im Verlauf starke Beschwerden) am geringsten (20,7 ± 2,9/ 23,5 ± 3,5 kg/m²), diese Teilnehmerinnen waren laut Definition entweder normalgewichtig oder präadipös.

Ein Zusammenhang zeigte sich zwischen dem BMI mit 25 Jahren und dem Mittelwert des Kupperman-Index über den kompletten Verlauf der Teilnahme des Gesamtkollektivs (r=0,39; p<0,01). Dieser Zusammenhang ist in Abb. 10 dargestellt.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem aktuellen BMI mit dem Mittelwert des Kupperman-Index (kompletter 24 Monats-) Verlauf und der Ausprägung der Beschwerden nach Einteilung in die einzelnen Gruppen (A-C) konnte statistisch nicht nachgewiesen werden (r= 0,17, p= 0,23).

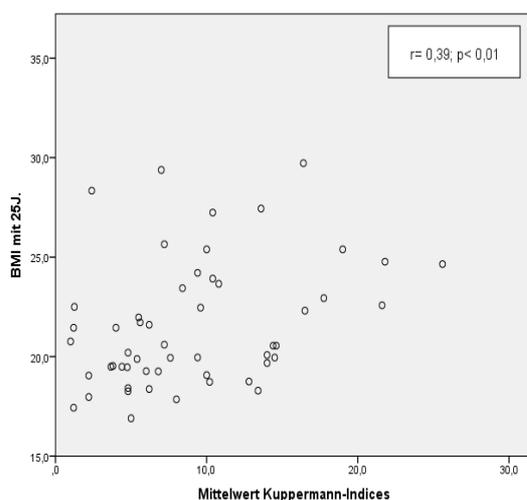


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen BMI mit 25 Jahren und dem Mittelwert der Kupperman-Indices im Verlauf (24 Monate) des Gesamtkollektivs (n=53)

Zu Beginn der Studie rauchten 18,9% der Teilnehmerinnen mit 19,0±14,7 Packungsjahren (Pack years). 22 Teilnehmerinnen (41,5%) waren ehemalige Raucherinnen mit 14,5±11,1 Packungsjahren.

Der Großteil der Teilnehmerinnen (41,5%) gab an, ausgewogen im Alltag zu leben. Für 25,8% war die alltägliche Aktivität überwiegend sitzend.

Die sportliche Aktivität wurde mithilfe des Aktivitätsindex berechnet (siehe Material und Methoden) und lag im Mittel bei $12,2 \pm 5,2$ Punkten. Sieben Frauen hatten angegeben, in den letzten 6 Monaten keinen Sport gemacht zu haben. Bei keiner Teilnehmerin konnte ein kompletter Verlauf ohne Sport beobachtet werden. Teilnehmerinnen der Gruppe 3 (C, Frauen ohne starke Beschwerden) waren zu Beginn im Mittel am sportlichsten mit einem Aktivitätsindex von $14,0 \pm 7,0$.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Aktivität und Beschwerden konnte in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden.

Zur Sonnenexposition gefragt, gaben zu Beginn der Studie 71,4% der Teilnehmerinnen an, gelegentlich oder häufig sonnenexponiert zu sein. 28,6% waren kaum bis nicht sonnenexponiert.

Bei 26,4% der Probandinnen lagen Risikofaktoren für Osteoporose vor (siehe Tab. 3) Als familiäres Osteoporoserisiko wurde gewertet, wenn bei Verwandten 1. Grades entweder eine pathologische Fraktur aufgetreten ist (sog. spontane Fraktur), eine beweisende Bildgebung stattgefunden hatte (mit anschließender Medikation) oder falls bei einer medizinischen Intervention eine Osteoporose festgestellt worden ist. Das höchste prozentuale familiäre Risiko hatte Gruppe 2 (B, Frauen mit starken Beschwerden im Verlauf) mit 23,5% (vgl. 11,3% im Gesamtkollektiv).

3. Charakterisierung der perimenopausalen Beschwerden

Die Mittelwerte des Kupperman-Index im Gesamtkollektiv blieben über 80% des Verlaufs konstant zwischen 8 und 9 Punkten, nach 2 Jahren zeigte sich jedoch ein deutlicher Anstieg des Mittelwertes auf 11 ± 8 (siehe Tabelle 4).

Insgesamt hatten zu Beginn 69,8% der Frauen mäßige bis starke Beschwerden in mindestens einer Kategorie. 32% hatten bereits bei Beginn starke Beschwerden. Im Verlauf der vier Folgebefragungen gaben 84,9% mindestens einmal mäßige bis starke Beschwerden in einer Kategorie an. Der Median des Kupperman-Index des Gesamtkollektivs stieg im Verlauf von 7 auf 10 an. Der maximale Kupperman-Index bei einer Teilnehmerin wurde bei der letzten Verlaufsuntersuchung mit 38 Punkten erfasst (Abbildung 11). Ein 24 Monats-Verlauf mit durchgehend 0 Punkten (= keine Beschwerden) wurde nicht verzeichnet.

Tabelle 4: Mittelwert, Standardabweichung und Median der Kupperman-Indices zu Beginn und im Verlauf des Gesamtkollektivs; FU=Folgeuntersuchung; n=53

	Kupperman-Index	
	Mittelwert+SD	Median
Beginn(A) n=53	9 (±6)	7
1.FU n=50	8 (±7)	6
2.FU n=51	9 (±6)	7
3.FU n=49	9 (±7)	8
4.FU n=48	11(±8)	10

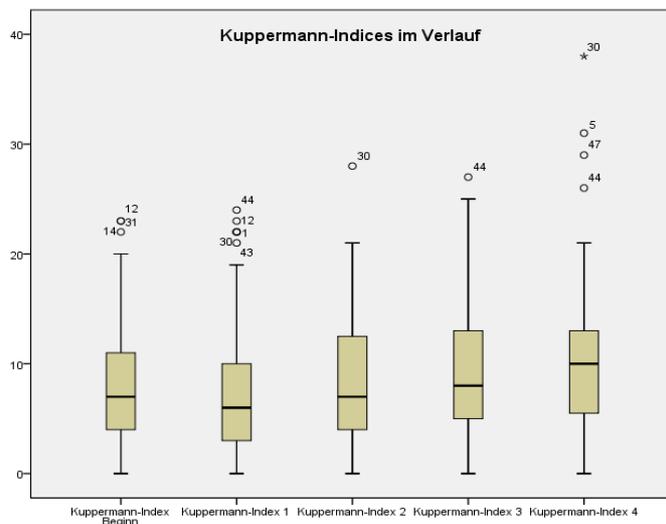


Abbildung 11: Kupperman-Indices im Verlauf von 24 Monaten (zu Beginn, Folgeuntersuchung 1-4) des Gesamtkollektivs; n=53;

Die einzelnen Kupperman-Indices korrelierten signifikant miteinander. (Spearman-Rho, $r=0,6-0,7$; $p<0,01$).

Um die Beschwerdequalität wie auch - quantität weitergehender zu untersuchen, wurden die einzelnen Beschwerden und ihren Ausprägungen genauer analysiert.

3.1. Einzelne Beschwerden - kategoriale Ausprägung und Häufigkeit

Zu Beginn der Teilnahme wurden am häufigsten mäßige bis starke Beschwerden im Bereich Gelenkschmerzen geäußert (26,5% der Teilnehmerinnen, Mittelwert der Einzelausprägung (numerisch) 0,89), gefolgt von Kopfschmerzen (24,5%, Mittelwert der Einzelausprägung (numerisch) 0,83) und Nervösität/Reizbarkeit (22,7%, Mittelwert der Einzelausprägung (numerisch) 0,79).

Bei der letzten Verlaufsuntersuchung waren die drei häufigsten klimakterischen Symptome wie zu Beginn, allerdings änderten sich die Häufigkeiten von mittleren bis

starken Beschwerden, die in allen drei Symptomkategorien zunahmen. Am stärksten belastend war in dieser letzten Untersuchung die Nervosität/Reizbarkeit, 35,4% äußerten hier mittlere bis starke Beschwerden (Tab.5, Abb.12). Der Mittelwert der Einzelausprägung dieses Symptoms stieg hierbei von initial 0,79 auf 1,13 an, während die sich Einzelausprägung der Symptome Gelenk und Kopfschmerzen im Mittel kaum änderte (0,89 vs. 0,81 bzw. 0,79 und 0,81) (Tab. 5).

29,2% der Teilnehmerinnen äußerten mittlere bis starke Gelenk- und Kopfschmerzen bei der Abschlussuntersuchung.

Starke Beschwerden wurden jedoch am häufigsten in der Kategorie Kopfschmerzen angegeben (zu Beginn 47,1%, Abschluss 41,7%).

Tabelle 5: Mittelwert (MW),und Standardabweichung (SD) der Einzelausprägung der Beschwerden (numerisch, Kupperman-Index), sowie die Häufigkeitsverteilung (leicht, mittel, stark) in Prozent der drei Beschwerden Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Nervosität/Reizbarkeit zu Beginn und am Ende der Untersuchung (nach 24 Monaten); n=53

	Zu Beginn			Nach 24 Monaten				
	MW+SD	leicht	mittel	stark	MW+SD	leicht	mittel	stark
Gelenk-schmerzen	0,89±0,93	30,2	20,8	5,7	0,81±1,09	12,5	18,8	10,4
Kopfschmerzen	0,83±1,05	22,6	13,2	11,3	0,81±1,12	10,4	16,7	12,5
Nervösität/Reizbarkeit	0,79±0,89	30,2	18,9	3,8	1,13±1,00	31,2	25,0	10,4

Die klassischen vegetativen Symptome, wie Hitzewallung und Schweißausbrüche wurden im Vergleich selten und als weniger belastend angegeben. Dies spiegelt sich auch im Mittelwert der Einzelausprägung wider, die mit 0,32 bzw. 0,43 zu Beginn und mit 0,58 und 0,52 am Ende der Teilnahme deutlich niedriger waren als andere Symptome (vgl. Tab. 6).

Nach 24 Monaten wurden die Symptome jedoch häufiger angegeben und auch von 4,2% der Teilnehmerinnen als stark belastend eingestuft. (siehe Tab.6, Abb.12) Am Ende der Teilnahme gaben insgesamt 43,7% der Teilnehmerinnen Hitzewallungen an und 37,5% Schweißausbrüche, wobei die Mehrzahl unserer Teilnehmerinnen diese als leicht klassifizierte.

Tabelle 6: Mittelwerte, Standardabweichung (SD) der Einzelausprägung der Beschwerden (numerisch, Kupperman-Index) und Häufigkeitsverteilung der Ausprägung (leicht, mittel, stark) in Prozent der zwei Symptome Hitzewallung und Schweißausbrüche zu Beginn und Untersuchungsende (nach 24 Monaten); n=53

	Zu Beginn				nach 24 Monaten			
	MW+SD	leicht	mittel	Stark	MW+SD	leicht	mittel	stark
Hitzewallung	0,32 (±0,64)	13,2	9,4	0	0,58 (±0,79)	33,3	6,2	4,2
Schweißausbrüche	0,43 (±0,80)	17,0	7,5	3,8	0,52 (±0,80)	27,1	6,2	4,2

In der Kategorie Herzklopfen gefolgt von Schwindel wurden sowohl zu Beginn als auch im Verlauf am seltensten Beschwerden angegeben.

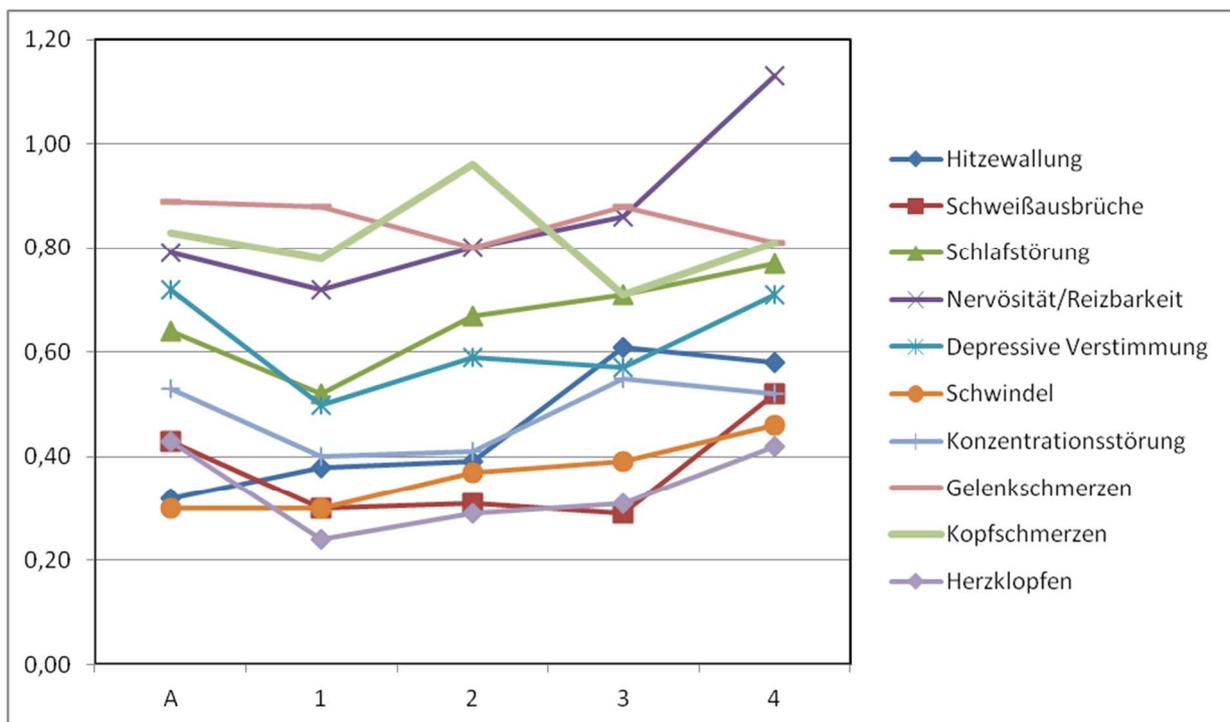


Abbildung 12: Verlauf der einzelnen Beschwerden-Mittelwerte über den Zeitraum von 24 Monaten anhand der Einteilung des Kupperman-Index A= Beginn, Folgeuntersuchung 1 nach 6 Monaten, 2 nach 12 Monaten, 3 nach 18 Monaten, 4 Abschluss bei 24 Monaten; n=53

3.2. Zusammenhang zwischen den einzelnen Beschwerde-Kategorien

Zu Beginn und im Studienverlauf traten in mehreren Kategorien Beschwerden unterschiedlicher Intensität auf. Um die Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten der einzelnen Beschwerden zu analysieren, wurde die Korrelation nach Spearman geprüft.

Frauen, die zu Beginn Hitzewallungen hatten (n= 12), zeigten auch signifikant Schweißausbrüche (r=0,36; p<0,01), Schlafstörungen (r=0,28; p<0,05), Nervosität/Reizbarkeit (r=0,42; p<0,01) und Herzklopfen (r=0,28; p<0,05). Nervosität/Reizbarkeit korrelierte am stärksten signifikant mit depressiven Verstimmungen (r=0,55; p<0,01), zeigte aber auch eine signifikante Korrelation zu Schlafstörungen, Herzklopfen, Konzentrationsstörung und Hitzewallungen (Tab. 7). Frauen, die zu Beginn unter Gelenkschmerzen litten, hatten auch signifikant öfter Schwindelsymptome (r=0,34; p<0,05).

Tabelle 7: Korrelation nach Spearman-Rho von den Ausprägungen der Einzelbeschwerden zueinander zu Beginn der Teilnahme; n=53

	Schweiß ausbrüche	Schlaf störungen	Nervosität/ Reizbarkei t	Herzklopfe n	Konzentrationsstörun g	Gelenk schmerze n
Hitzewallung	r=0,36**	r=0,28*	r=0,42**	r=0,28*		
Nervosität/ Reizbarkeit		r=0,39**		r=0,39**	r=0,40**	
Depressive Verstimmun g		r=0,34*	r=0,55**		r=0,29*	
Schwindel					r=0,33*	r=0,34*

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Nach zwei Jahren konnte eine Veränderung festgestellt werden: Beschwerden im Bereich Hitzewallungen, waren nun ausschließlich und stärker mit Schweißausbrüchen kombiniert (r=0,36 vs. r=0,44, p< 0,01). Nervosität/Reizbarkeit korrelierte nun am stärksten mit Konzentrationsstörungen, depressiver Verstimmung und Schlafstörungen. Gelenkschmerzen waren mit depressiven Verstimmungen, Schwindel und Kopfschmerzen assoziiert (Tab. 8).

Tabelle 8: Korrelation nach Spearman-Rho der einzeln ausgewählten Beschwerden zueinander zum Ende der Teilnahme (nach 24 Monaten); n=53

	Schweiß ausbrüche	Schlaf störungen	Nervosität/ Reizbarkeit	Konzentrationsstörung	Gelenk schmerzen
Hitzewallung	r=0,44**				
Nervosität/ Reizbarkeit		r=0,30*		r=0,45**	
Depressive Verstimmung			r=0,46**	r=0,31*	r=0,38**
Schwindel					r=0,31*
Herzklopfen				r=0,39**	
Kopfschmerzen					r=0,29*

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).
*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Über den Verlauf betrachtet (Abb.13), lässt sich feststellen, dass der Mittelwert der Kupperman-Indices in allen drei Gruppen angestiegen ist und zum Abschluss ihr Maximum erreichten. Die Frauen, die zu Beginn bereits starke Beschwerden hatten (Gruppe A), waren bis zum Schluss die Gruppe, mit den häufigsten Beschwerden.

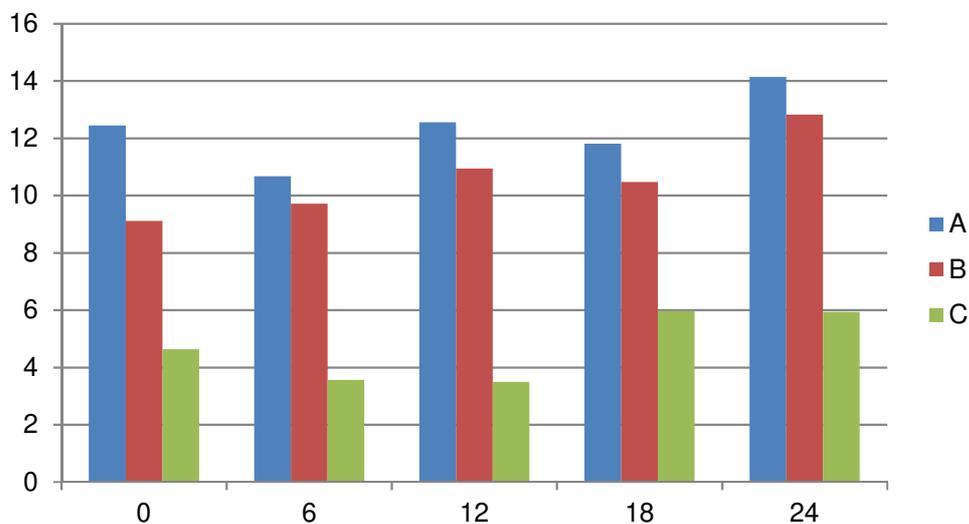


Abbildung 13: Mittelwerte der Kupperman-Indices im Verlauf nach Aufteilung in Gruppen, zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18, 24 Monaten. n=53; A: Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden bereits zu Beginn; B: Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden im Verlauf; C: Teilnehmerinnen ohne starke Beschwerden

Zwischen den einzelnen Gruppen (A, B, C) konnte ein signifikanter Unterschied mittels Kruskal-Wallis-Test nachgewiesen werden ($p < 0,05$).

4. Einfluss der endokrinologischen Parameter auf perimenopausale Symptome

Gemessen wurden Cortisol sowie Progesteron, 17 β -Estradiol, FSH und LH, jeweils während der Lutealphase. Von den 53 Teilnehmerinnen lagen 249 auswertbare Blutentnahmen (97,3%) vor.

Cortisol blieb im Verlauf der Studie weitgehend konstant mit einem Mittelwert von $15,99 \pm 3,79 \mu\text{g/dl}$.

4.1. Progesteron im Verlauf und Zusammenhänge mit Beschwerden

Der Verlauf des Progesterons (Median) war über die ersten drei Messzeitpunkte weitgehend unverändert. Bei der letzten Verlaufsuntersuchung (BE 5) fiel der Median jedoch von initial 7,4 ng/ml auf 1,4 ng/ml ab. Der Mittelwert lag zu Beginn bei 9,0 ng/ml und fiel im Verlauf auf 6,9 ng/ml ab.

Die Spannweite reichte von 0,1ng/ml bis zu 42,3 ng/ml. Abb. 14 veranschaulicht den Verlauf graphisch.

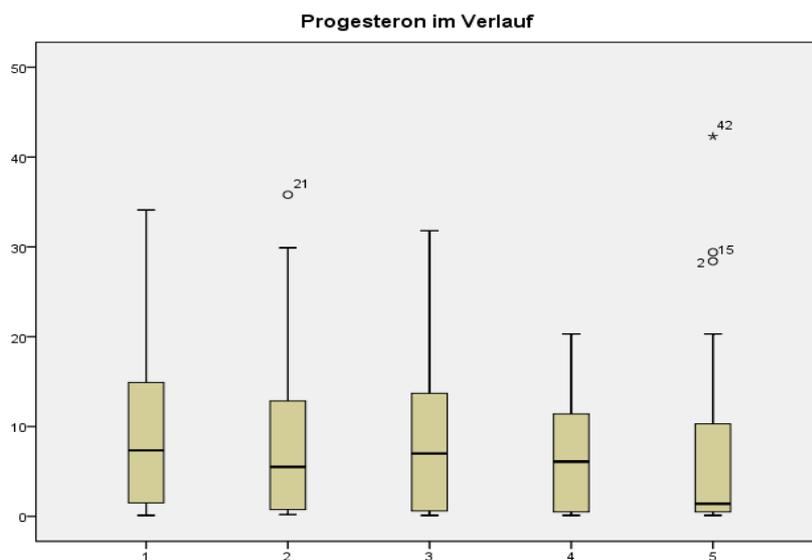


Abbildung 14: Progesteron in ng/ml über die 5 Untersuchungszeitpunkte; n=53

Nach Unterteilung in Gruppen zeigte sich, dass in Gruppe A (starke Beschwerden bereits zu Beginn) alle fünf Messwerte für Progesteron im Mittel über denen des Gesamtkollektivs lagen. Die Teilnehmerinnen der Gruppe B (starke Beschwerden im Verlauf) hatten bis auf BE 4 Progesteronwerte unterhalb des Durchschnitts im Gesamtkollektiv. Bei Gruppe C (Teilnehmerinnen ohne starke Beschwerden) lagen bis auf die 5. BE alle anderen Werte (Zeitpunkt 1-4) unter dem Mittel des Gesamtkollektivs. Ein Maximum von 42,3 ng/ml wurde in Gruppe A zum Zeitpunkt BE 5 gemessen.

In Gruppe B (n=16) war zum Zeitpunkt der letzten Blutentnahme der Mittelwert 5,8 ($\pm 7,2$), was unter dem üblichen cut-off für einen ovulatorischen Zyklus liegt. Dies konnte auch in Gruppe C zum Zeitpunkt der vorletzten Blutentnahme beobachtet werden (5,4 ($\pm 5,9$)) (Tab. 9).

Tabelle 9: Mittelwert und Standardabweichung von Progesteron in ng/ml im Gesamtkollektiv und in Gruppen; A: Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden bereits zu Beginn; B :Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden im Verlauf; C: Teilnehmerinnen ohne starke Beschwerden, BE= Blutentnahmezeitpunkte; 1= Aufnahmelabor, BE 2-5 Folgeuntersuchungen; <6 ng/ml= anovulatorischer Zyklus, >6 ng/ml ovulatorischer Zyklus;

	Gesamtkollektiv (n=53)	Gruppe A (n=17)	Gruppe B (n=16)	Gruppe C (n=20)
BE 1	9,0 \pm 8,1	9,5 \pm 10,2	8,5 \pm 7,4	8,9 \pm 7,1
BE2	7,7 \pm 8,1	11,1 \pm 11,8	6,2 \pm 6,1	6,3 \pm 5,4
BE 3	9,1 \pm 9,2	14,1 \pm 12,8	6,5 \pm 5,8	7,4 \pm 6,8
BE 4	6,8 \pm 6,6	7,6 \pm 6,0	7,8 \pm 8,0	5,4 \pm 5,9
BE 5	6,9 \pm 9,3	7,0 \pm 11,0	5,8 \pm 7,2	7,9 \pm 9,5

Zwischen dem Progesteron des Gesamtkollektivs und den einzelnen Kupperman-Indices zum jeweiligen Zeitpunkt konnte keine signifikante Korrelation auf dem 5%-Signifikanzniveau festgestellt werden ($p > 0,05$), ebenso gab es zwischen dem Maximalwert und der Summe des Kupperman-Index mit dem gemessenen maximalen und addierten Progesteron, keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$).

Unter den einzelnen Beschwerdeausprägungen über die 5 Untersuchungs-Zeitpunkte korrelierten Hitzewallungen und Progesteron negativ miteinander. Dies konnte in den letzten 3 Blutentnahmezeitpunkten (BE) signifikant nachgewiesen werden (Tab. 10). Für Schwindelsymptomatik wurde in der letzten BE (24 Monate) ein signifikanter negativer Zusammenhang mit Progesteron beobachtet (Tab. 10).

Tabelle 10: Korrelation von Progesteronwerten und den jeweiligen Einzelbeschwerden nach Spearman-Rho zu den einzelnen Blutentnahmezeitpunkten (BE) im Verlauf; nicht markiert= keine signifikante Korrelation, n=53

	1.BE	2.BE	3.BE	4.BE	5.BE
Hitzewallungen	r=- 0,19.	r= - 0,15	r= - 0,37**	r= - 0,35*	r= - 0,29*
Schwindel	r= -0,03	r= -0,16	r= 0,01	r= 0,06	r= - 0,44**

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Nach Aufteilung in die einzelnen Gruppen zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Maximum des Progesterons und dem Maximum des Kupperman-Index von Gruppe A ($r = - 0,81$; $p < 0,01$), die in nachfolgender Abbildung verdeutlicht wird (Abb.15).

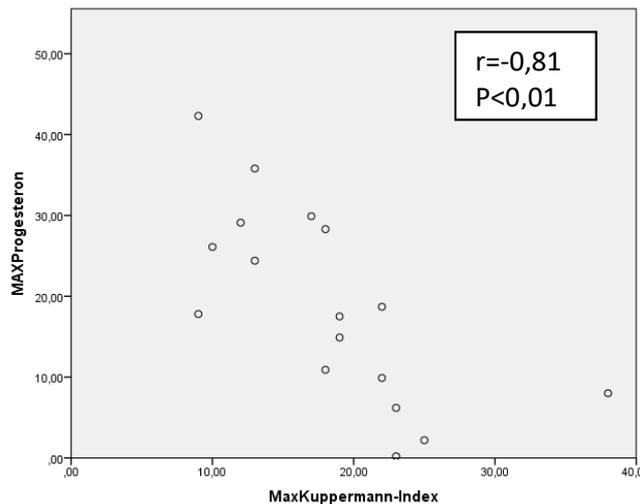


Abbildung 15: Negative Korrelation zwischen Maximum der Kupperman-Indices bei Teilnehmerinnen mit schweren Verläufen bereits zu Beginn (Gruppe A) und den Maximum von Progesteron dieser Gruppe im Verlauf von 24 Monaten, n=17

Zuletzt wurde die AUC des Progesteronverlaufs berechnet und in die einzelnen Gruppen aufgeteilt (A-C). Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen und kein signifikanter Zusammenhang zu den Mittelwerten des Kupperman-Index über den Verlauf der Studienteilnahme.

In Bezug auf die Einzelbeschwerden (Maxima im Verlauf) konnten eine signifikante negative Korrelation (Korrelation nach Spearman-Rho) nachgewiesen werden für die zwei vasomotorischen Beschwerden Hitzewallung (Maximum und Summe der Hitzewallungen über den kompletten Studienverlauf $r = - 0,40$; $p < 0,01$, Abb.17) und

Schweißausbrüche (Maximum $r=-0,37$; $p<0,01$, Abb. 16; Summe $r=-0,33$; $p<0,05$) zum AUC des Progesterons.

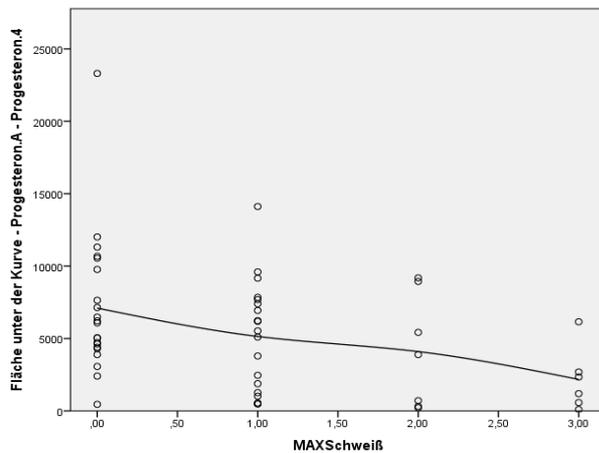


Abbildung 16: AUC Progesteron mit dem Maximum Schweißausbrüche ($r=-0,37$; $p=0,01$) während des Studienverlaufs (24 Monate), Gesamtkollektiv ($n=53$)

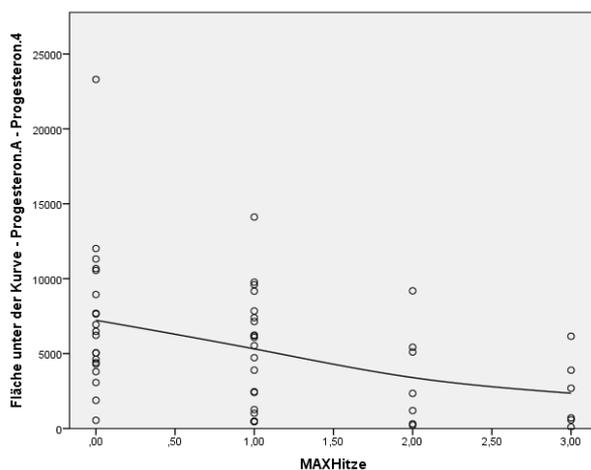


Abbildung 17: AUC Progesteron Beschwerden mit dem Maximum Hitzewallung ($r=-0,40$; $p=0,01$), während des Studienverlaufs (24 Monate), Gesamtkollektiv ($n=53$)

Zusammenfassend lässt sich ein negativer Zusammenhang zwischen Beschwerdeaussprägung (insbesondere den vasomotorischen Symptomen) und niedrigem Progesteron vermuten, die in dieser Arbeit schon nachgewiesen werden konnte.

4.2. 17β-Estradiol – Verlauf und Zusammenhang mit Beschwerden

Der Östrogenverlauf ist in nachfolgender Tabelle (Tab. 11) und Abbildung (Abb. 18) dargestellt. Der Mittelwert zeigt im Verlauf einen Abfall von initial 188,4 ± 168,3 pg/ml auf 149,1 ± 147,9 pg/ml und spiegelt im Mittel eine luteale Zyklusphase wider. Der Median fiel von 153,6 pg/ml auf 108,6 pg/ml (Abfall von 29,3% in 24 Monaten).

Die Spannweite war mit 1043 (4,0 - 1047pg/ml) deutlich über einem normalen Zyklusöstrogen und verdeutlicht die starken Schwankungen des Östrogens in der Perimenopause. Das Maximum von 1047pg/ml wurde in Gruppe C bei der Ausgangsuntersuchung beobachtet.

Insgesamt ließ sich eine Abnahme des Östrogens im Verlauf beobachten mit sinkenden Maximalwerten in allen 3 Gruppen und dem Gesamtkollektiv.

Teilnehmerinnen der Gruppe A und B blieben im Mittel deutlich unter den Werten des Gesamtkollektivs. Frauen der Gruppe C hatten im Mittel höhere Östrogenwerte als das Gesamtkollektiv (Tabelle 11, Abb. 18)

Tabelle 11: Mittelwert und Standardabweichung von 17β-Estradiol in pg/ml vom Gesamtkollektiv und Aufteilung in Gruppen (A-C) im Verlauf der Studienteilnahme, n=53

	Gesamtkollektiv	Gruppe A (n=17)	Gruppe B (n=16)	Gruppe C (n=20)
BE 1	188,4±168,3	185,0±120,3	134,4±82,8	229,0±230,2
BE2	128,9±82,1	117,1±72,5	137,0±91,7	131,3±84,2
BE 3	174,7±168,4	149,3±97,8	128,1±112,9	234,0±230,2
BE 4	141,9±142,5	154,2±111,4	117,0±103,0	152,0±188,4
BE 5	149,1±147,9	155,9±162,0	101,0±99,5	183,8±163,6

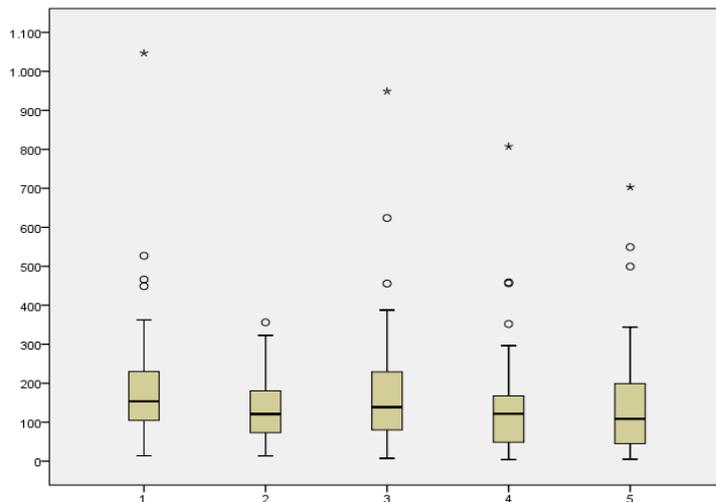


Abbildung 18: 17β-Estradiol in pg/ml des Gesamtkollektivs über die 5 Untersuchungszeitpunkte, n=53

Zwischen dem Verlauf des 17β-Estradiols des Gesamtkollektivs und den einzelnen Kupperman-Indices zum jeweiligen Zeitpunkt konnte keine signifikante Korrelation auf dem 5%-Niveau festgestellt werden.

Das Maximum und die Summe des Kupperman-Index jeder Teilnehmerin wie auch nach Aufteilung in Gruppen zeigte mit dem gemessenen maximalen und addierten Östrogen keine signifikante Korrelation. Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf den Östrogenverlauf auf dem 5%-Niveau.

Die Ausprägung der einzelnen Beschwerden wurde auch hier mit der Höhe des jeweiligen Östrogens zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten verglichen. Bei der Ausprägung der Beschwerde Hitzewallung und dem Östrogen zum Zeitpunkt der dritten Blutentnahme (3. BE) konnte eine negative Korrelation festgestellt werden ($-0,36$, $p < 0,01$).

Herzklopfen zeigte in der 3. BE eine positive signifikante Korrelation ($r = 0,30$; $p < 0,05$) und zum Zeitpunkt der 5. Blutentnahme korrelierte der Schweregrad an Schwindel negativ mit der gemessenen Östrogenkonzentration ($r = -0,44$, $p < 0,01$), (Tab. 12)

Tabelle 12: Korrelation von 17 β -Estradiolwerten und den jeweiligen Einzelbeschwerden nach Spearman-Rho zu den einzelnen Blutentnahmezeitpunkten(BE) im Verlauf; nicht markiert entspricht keiner signifikanten Korrelation, n=53

	3.BE	5.BE
Hitzewallungen	r= - 0,36**	r= - 0,08
Herzklopfen	r= 0,30*	r= - 0,06
Schwindel	r= - 0,03	r=- 0,44**

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Nachfolgend wurde für den Östrogenverlauf die sogenannte AUC berechnet. Zwischen der AUC des 17 β -Estradiols und dem Maximum der Beschwerde Schweißausbrüche über den kompletten Studienverlauf konnte ein signifikanter negativer Zusammenhang gezeigt werden ($r = - 0,46$; $p < 0,01$), (Abb. 19).

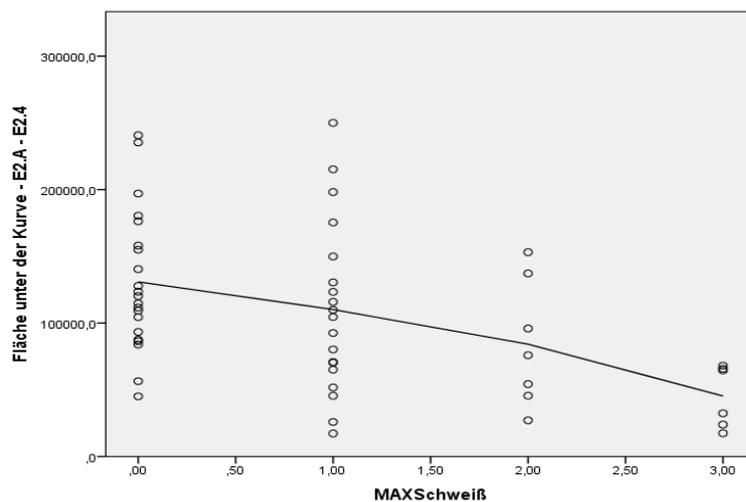


Abbildung 19: AUC 17 β -Estradiol mit dem Maximum Schweißausbrüche ($r=-0,46$; $p=0,01$), während des Studienverlaufs (24 Monate), Gesamtkollektiv (n=53)

4.3. FSH - Verlauf und Zusammenhang mit Beschwerden

Im Verlauf der Studienteilnahme (24 Monate) zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Mittelwertes, des Medians und der Spannweite des FSH des Gesamtkollektivs. Abbildung 14 verdeutlicht die großen Schwankungen des FSH zum Zeitpunkt der 5 Blutentnahmen.

Der Median stieg im Verlauf von 5,3IU/l auf 20,9IU/l (Anstieg um 74,9%) und lag damit noch unterhalb menopausaler Werte (30-100IU/l) (Abb.21). Im Mittel erreichten die FSH-Werte ab der 4.BE den spät-perimenopausalen Wert nach den STRAW-Kriterien (≥ 25 IU/l) (Tab. 11). Die Frauen der Gruppe A und B erreichten den Grenzwert im Mittel ab der 4. BE (Gruppe B) bzw. der 5. BE (Gruppe A) (Tab.13).

Das Maximum an FSH mit 121,5IU/l wurde in der 5. Verlaufsblutentnahme gemessen bei einer Teilnehmerin der Gruppe A, die zu diesem Zeitpunkt bereits menopausal war (FMP vor 1 Jahr). Gruppe A blieb mit Ausnahme der 2. BE deutlich unterhalb der Mittelwerte des Gesamtkollektivs und zeigte insgesamt einen Anstieg im Verlauf. Gruppe B blieb mit Ausnahme der BE 2 über den Werten des Gesamtkollektivs und stieg zum Ende hin auch deutlich an.

Der FSH-Wert der Gruppe C zeigte im Mittel starke Schwankungen mit einem Anstieg im Verlauf von 9,54IU/l auf 22,29 IU/l, sie blieben jedoch am Ende der Teilnahme im Mittel unterhalb der spät-perimenopausalen Werte nach STRAW (FSH ≥ 25 IU/l).

Tabelle 13: Mittelwert und Standardabweichung von FSH in IU/l im Gesamtkollektiv und nach Aufteilung in drei Gruppen (A-C) zu den 5 Blutabnahmezeitpunkten

	Gesamtkollektiv	Gruppe A (n=17)	Gruppe B (n=16)	Gruppe C (n=20)
BE 1	10,3±12,8	6,95±3,98	15,31±19,44	9,54±11,15
BE2	17,7±21,7	19,79±29,62	14,18±13,97	18,83±20,64
BE 3	19,4±27,96	17,93±26,65	23,93±31,18	16,82±27,19
BE 4	24,6±31,6	14,39±21,92	31,57±37,71	27,17±32,33
BE 5	29,6±30,9	29,27±34,69	38,33±33,74	22,29±23,06

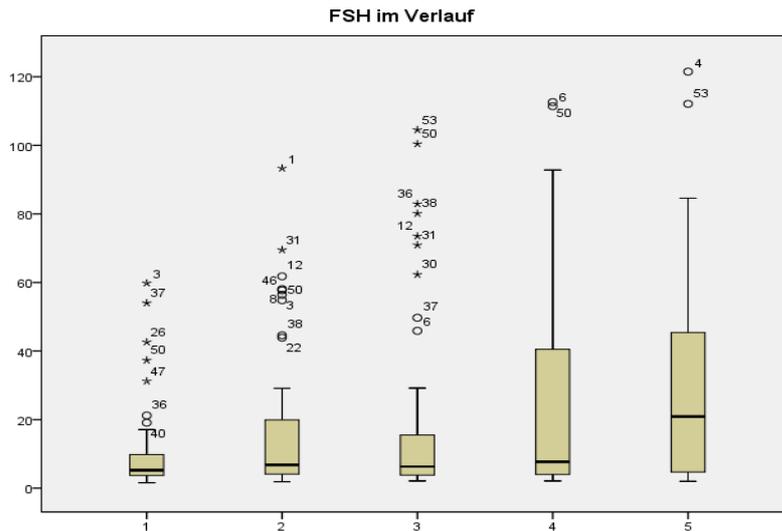


Abbildung 20: FSH in IU/l über die 5 Untersuchungszeitpunkte, Gesamtkollektiv (n=53) zu den Blutentnahmezeitpunkten (1-5)

Zwischen dem Verlauf des FSH des Gesamtkollektivs und den einzelnen Kupperman-Indices zum jeweiligen Zeitpunkt konnte keine signifikante Korrelation auf dem 5%-Niveau festgestellt werden.

Das Maximum und die Summe des Kupperman-Index aller Teilnehmerinnen zeigten mit dem gemessenen maximalen und addierten FSH-Werten keine signifikante Korrelation.

Nach Gliederung in die Einzelbeschwerden des Gesamtkollektivs, konnte statistisch signifikant ein Zusammenhang entdeckt werden zwischen dem Verlauf des FSHs und den drei Einzelbeschwerden Hitzewallung, Herzklopfen und Schwindel (Tab. 14).

Tabelle 14: Korrelation von FSH und den jeweiligen Einzelbeschwerden nach Spearman-Rho zu den einzelnen Blutentnahmezeitpunkten (BE) im Verlauf; nicht markiert= keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$), $n=53$

	3.BE	4.BE	5.BE
Hitzewallungen	$r= 0,47^{**}$	$r= 0,26$	$r= 0,11$
Herzklopfen	$r= - 0.06$	$r=0,29^*$	$r= 0,07$
Schwindel	$r= 0,11$	$r= - 0,05$	$r=0,46^{**}$

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant(zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant(zweiseitig).

Teilt man das Gesamtkollektiv in die drei Gruppen (A - C), so zeigt sich, dass in Gruppe A (Frauen mit Beschwerden bereits zu Beginn) sowohl die Summe als auch das Maximum der FSH-Werte mit der Summe und dem Maximum der Kupperman-Indices

mittelstark signifikant positiv korrelierten (Tab.15). Der Zusammenhang zwischen Beschwerdestärke und FSH-Werten wird in Abb. 21 deutlich.

Tabelle 15: Korrelation von Gruppe A (n=17) mit der Summe bzw. Maximum der Kupperman-Indices; nicht markiert= keine signifikante Korrelation

	Summe Kupperman-Index	Maximum Kupperman-Index
Summe FSH	r= 0,53*	r= 0,52*
Maximum FSH	r= 0,48, p> 0,05	r = 0,57*

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

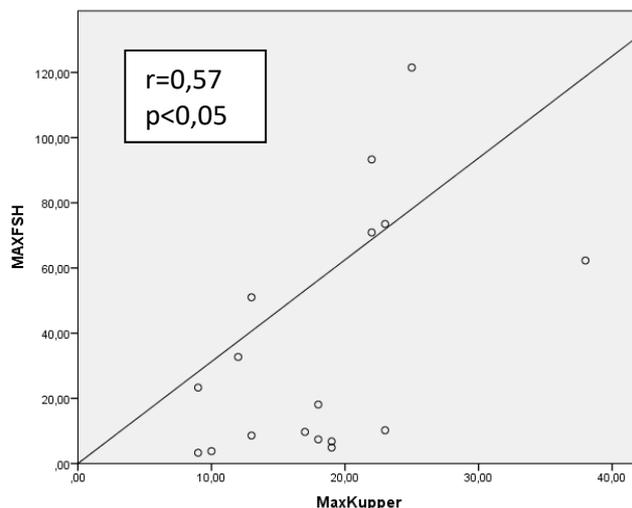


Abbildung 21: Streudiagramm der Korrelation von den Maxima der Kupperman-Indices mit den Maxima der FSH-Werte im Verlauf von Teilnehmerinnen der Gruppe A (n=17)

Statistisch konnte kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf das Gesamtkollektiv gefunden werden.

Die AUC von FSH des Gesamtkollektivs betrug im Mittel 15459,27 IU/l \pm 15733,6. Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Beschwerdestärke (Kupperman-Index) und FSH im Verlauf (AUC) konnte nicht nachgewiesen werden. Ein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen in der AUC konnte auch mittels Kruskal-Wallis Test nicht gezeigt werden.

Statistisch zeigte sich jedoch, dass auch die AUC des FSH mit den Maxima für Hitzewallung signifikant korreliert war (r=0,34; p=0,05), (Abb. 22).

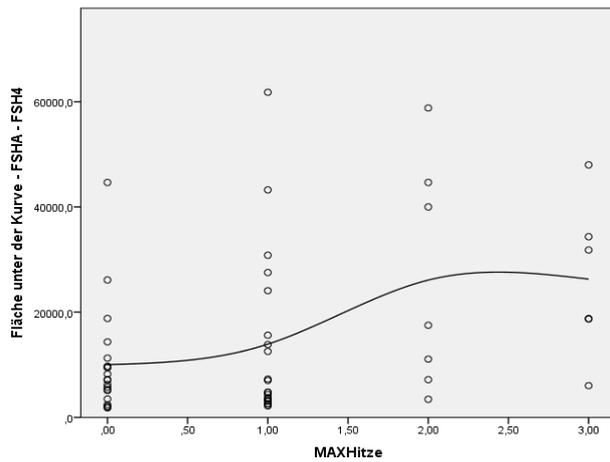


Abbildung 22: Korrelation der AUC von FSH mit dem Maximum Hitzewallungen, ($r=0,34$; $p=0,05$), Gesamtkollektiv ($n=53$), Zeitraum 24 Monate

Eine signifikante Korrelation konnte zudem für die Maxima der Ausprägung der Symptome Schweißausbrüche ($r= 0,42$; $p<0,01$) und Kopfschmerzen ($r = - 0,33$; $p<0,05$) gezeigt werden.

Hervorzuheben ist dabei, dass die vasomotorischen Symptome (Schweißausbrüche, Hitzewallung) eine positive Korrelation zu FSH zeigen im Gegensatz zu dem Symptom Kopfschmerz, dass hier als einziges Symptom eine leichte negative Korrelation zeigte.

4.4. LH-Verlauf und Zusammenhang mit Beschwerden

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs für LH stieg von 8,97I ($\pm 10,38$) IU/l auf 19,21($\pm 18,27$) IU/l im Verlauf an (postmenopausaler Normbereich: 20-60 IU/l). Der Maximalwert von 68,4IU/l wurde in der dritten Blutentnahme in Gruppe 3 bei einer Probandin gemessen, die zu diesem Zeitpunkt bereits spät perimenopausal war.

Der LH-Median stieg von 5,7 auf 10,7 IU/l im Verlauf sowohl im Gesamtkollektiv als auch nach Aufteilung in die einzelnen Gruppen, stetig an. Teilnehmerinnen der Gruppe B (Beschwerde-Zunahme im Verlauf) hatten den größten Anstieg von 7,21 IU/l auf 19,29 IU/l, und die LH-Werte waren im Mittel deutlich über dem MW des Gesamtkollektivs.

Die Teilnehmerinnen der Gruppe A (starke Beschwerden zu Beginn) blieben im Mittel bis auf BE 2 unterhalb des Mittelwertes des Gesamtkollektivs (Tab. 16, Abb. 23).

Tabelle 16: Mittelwert und Standardabweichung von LH in IU/l im Gesamtkollektiv (n=53) und nach Aufteilung in drei Gruppen.

	Gesamtkollektiv	Gruppe A (n=17)	Gruppe B (n=16)	Gruppe C (n=20)
BE 1 (A)	8,97 \pm 10,38	7,21 \pm 6,19	11,30 \pm 11,35	8,75 \pm 12,37
BE2	12,79 \pm 13,73	13,27 \pm 15,13	11,39 \pm 9,86	13,54 \pm 15,75
BE 3	13,35 \pm 26,68	10,85 \pm 12,95	17,79 \pm 20,29	11,59 \pm 16,06
BE 4	16,22 \pm 17,34	11,20 \pm 14,77	19,29 \pm 20,12	17,76 \pm 16,91
BE 5	19,21 \pm 18,27	17,78 \pm 17,79	24,95 \pm 20,44	15,59 \pm 16,51

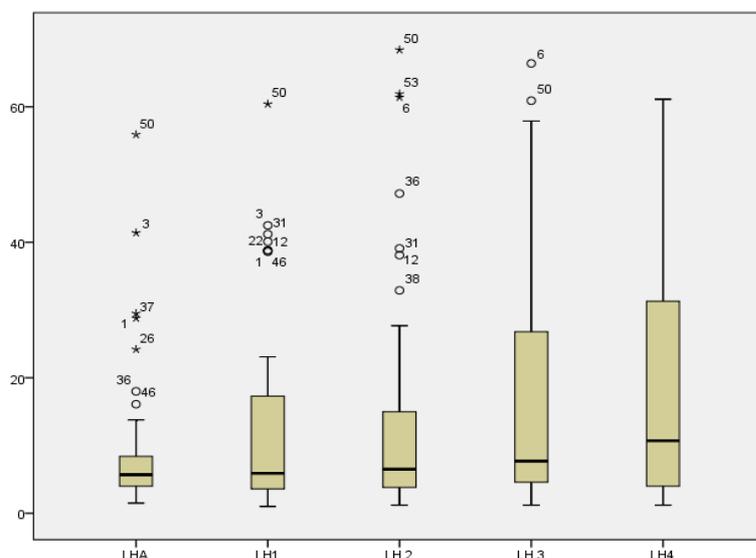


Abbildung 23: LH-Verlauf in IU/l über die 5 Untersuchungszeitpunkte, Gesamtkollektiv, n=53

Zwischen dem Verlauf des LH des Gesamtkollektivs und den einzelnen Kupperman-Indices zum jeweiligen Zeitpunkt konnte keine signifikante Korrelation auf dem 5% Niveau festgestellt werden. Das Maximum und die Summe der Kupperman-Indices jeder Teilnehmerin über den Zeitraum von 24 Monaten zeigten mit dem gemessenen maximalen und addierten LH-Werten ebenfalls keine signifikante Korrelation.

Nach Aufteilung in die Einzelbeschwerden zeigten sich signifikante Zusammenhänge der Ausprägung von Hitzewallung, Schweißausbrüche (jeweils zum Zeitpunkt der 3. BE) und Schwindel (in der 5. BE) mit den jeweils gemessenen LH-Werten zum Blutabnahmezeitpunkt (Tab 17).

Tabelle 17: Korrelation von LH und den jeweiligen Einzelbeschwerden nach Spearman-Rho zu den einzelnen Blutentnahmezeitpunkten(BE) im Verlauf, Gesamtkollektiv n=53; nicht markiert= keine signifikante Korrelation

	3.BE	5.BE
Hitzewallungen	r= 0,38**	r= 0,04
Schweißausbrüche	r= 0,33*	r= 0,19
Schwindel	r= 0,02	r= 0,37**

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant(zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant(zweiseitig).

Die AUC des Verlaufs von LH war im Mittel 10311,54 ($\pm 9113,28$) IU/l. Sie korrelierte signifikant mit den Maxima der Einzelbeschwerden Hitzewallung ($r=0,30$; $p<0,05$) und Schweißausbrüche ($r=0,37$; $p<0,01$). Nach Aufteilung in Gruppen konnten jedoch mit einem nicht parametrischen Test/Kruskall-Wallis Test keine signifikanten Unterschiede im LH-Verlauf (AUC) der einzelnen Gruppen festgestellt werden, vermutlich aufgrund zu kleiner Gruppen. Zudem konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen der AUC für LH und dem Kupperman-Mittelwert nachweisen.

5. Assoziation perimenopausaler Beschwerden mit der Knochendichte

Anhand der zwei QCT-Messungen konnte der genaue Knochendichtewert und –verlauf bestimmt werden. Alle drei Gruppen zeigten im Verlauf im Mittel einen Knochendichteverlust mit einem Verlustmittelwert von $6,53 \pm 8,46$ Ca-HA/ml.

Insgesamt verloren 81,1% der Frauen im Verlauf an Knochendichte.

10 (18,9%) Teilnehmerinnen nahmen im Verlauf an Knochendichte zu.

Bei 6 Teilnehmerinnen (11,3%) wurde eine Veränderung Richtung Osteopenie beobachtet. 9 Teilnehmerinnen hatten bereits zu Beginn eine Osteopenie. Der maximale Knochenverlust lag bei $35,2$ Ca-HA/ml und wurde bei einer Teilnehmerin der Gruppe A (zu Beginn starke Beschwerden) beobachtet. Eine messtechnische Osteoporose wurde weder zu Beginn noch am Ende beobachtet, siehe dazu Tab.18.

Tabelle 18: Mittelwerte der trabekulären Knochendichte (in mg-Ca-HA/ml) zu Beginn und im Verlauf im Gesamtkollektiv und gemäß der Klassifikation nach Felsenberg et al: Werte >120 mg Ca-HA/ml entsprechen einer normalen Knochendichte, zwischen <120 und 80 mg Ca-HA/ml einer Osteopenie und < 80 mg Ca-HA/ml einer Osteoporose [D. Felsenberg, W. Gowin et al 1999]

	Gesamtkollektiv	QCT1 und QCT2 normal n=38	QCT 1 normal QCT2 Osteopenie n=6	Von Beginn an Osteopenie n=9
Knochendichte	141,45 ($\pm 24,78$)	152,09* ($\pm 18,85$)	132,43 ($\pm 11,08$)	103,72 ($\pm 7,34$)
QCT1				
Knochendichte	135,81 ($\pm 24,25$)	147,29 ($\pm 17,30$)	114,15 ($\pm 5,35$)	101,82 ($\pm 11,96$)
QCT2				
Differenz QCT 2-1	-6,53 ($\pm 8,46$)	-5,26 ($\pm 6,69$)	-18,28 ($\pm 11,5$)	-3,9 ($\pm 7,29$)

*1.Messung bei einer Teilnehmerin nicht auswertbar. 2.QCT normal hoch

Die Summe und die Maxima der Kupperman-Indices(KI) wurden mit dem Knochendichteverlust sowie der Knochendichte am Ende der Studie korreliert (zweizeitig, Spearman). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Die Teilnehmerinnen der Gruppe A zeigten im Mittel den größten Knochendichteverlust. Prozentual gesehen nahmen jedoch auch am meisten Frauen (n=4) der Gruppe A an Knochendichte im Verlauf zu (siehe Tab. 19). Am wenigsten verloren im Durchschnitt die Teilnehmerinnen der Gruppe B.

Tabelle 19: Mittelwerte der Knochendichtedifferenz (in mg-Ca-HA/ml) der einzelnen Beschwerdeguppen, Gruppe A: Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden bereits zu Beginn, Gruppe B Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden im Verlauf, Gruppe C: Teilnehmerinnen ohne starke Beschwerden

	Gesamtkollektiv	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Mittelwert Knochendichtedifferenz QCT2-1	-6,53 (±8,46)	-7,99 (±10,87)	-4,18(±6,36)	-7,20 (±7,52)
Anzahl der Teilnehmerinnen mit Zunahme an Knochendichte in Prozent	9 (17,0%)	4 (23,5%)	2 (12,5%)	3 (15,8%)

Die Summe und die Maxima der Kupperman-Indices (KI) des Gesamtkollektivs wurden mit dem Knochendichteverlust sowie der Knochendichte am Ende korreliert (zweizeitig, Spearman). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Dies wurde noch weiter hinsichtlich der Ausprägung der Einzelbeschwerde Gelenkschmerzen (Gesamtkollektiv) und der Knochendichtedifferenz untersucht. Hierbei konnte kein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Ausprägung der Gelenkschmerzen (Summe und Maximum) mit der Knochendichtedifferenz zeigte ebenfalls statistisch keine signifikante Korrelation auf dem 5%-Niveau.

Für die Beschwerden Schweißausbrüche und Kopfschmerzen fand sich ein mäßiger statistisch signifikanter Zusammenhang. Schweißausbrüche waren dabei negativ mit der Knochendichtedifferenz korreliert, d.h. je stärker die Symptome, umso weniger haben unsere Teilnehmerinnen an Knochendichte verloren ($r = -0,28$; $p < 0,05$). Genau umgekehrt verhielt es sich mit der Beschwerdesymptomatik Kopfschmerzen ($r = 0,303$; $p = 0,05$), (Tab. 20).

Tabelle 20: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen der Knochendichtedifferenz (QCT2-QCT1) und der Summe und den Maxima der Kupperman-Indices (KI) über 24 Monate

1. Gesamtkollektiv

2. Unterteilung in Beschwerdeguppen:

Gruppe A: Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden bereits zu Beginn

Gruppe B Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden im Verlauf

Gruppe C: Teilnehmerinnen ohne starke Beschwerden

3. Unterteilung nach Einzelbeschwerden (Gesamtkollektiv, n=53)

	Knochendichtedifferenz QCT2-QCT1(Mittelwert+ SD in mg Ca-HA/ml)
Gesamtkollektiv	-6,53(±8,46)
Summe KI	r=-0,02, p=0,89
Maximum KI	r=-0,10, p=0,47
Gruppe A	-7,99 (±10,87)
Summe KI	r=-0,55*
Maximum KI	r=-0,57*
Gruppe B	-4,18(±6,36)
Summe KI	r=0,27, p=0,31
Maximum KI	r=0,20, p=0,46
Gruppe C	-7,20 (±7,52)
Summe KI	r=-0,12, p=0,62
Maximum KI	r=-0,18, p=0,47
Gelenkschmerzen (Einzelindex)	
Summe	r=0,08; p= 0,57
Maximum	r=0,04; p=0,78
Schweißausbrüche (Einzelindex)	
Summe	r= - 0,22; p= 0,12
Maximum	r= - 0,28*
Kopfschmerzen (Einzelindex)	
Summe	r=0,24; p= 0,09
Maximum	r=0,30*

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Bei den Teilnehmerinnen mit schweren Verläufen zu Beginn (Gruppe A) waren die Summe und die Maxima der Kupperman-Indices (KI) mit dem Knochendichteverlust mittelstark signifikant negativ korreliert ($-0,55/-0,57, p < 0,05$) (Abb.24). Dies konnte bei den Teilnehmerinnen der zweiten und dritten Gruppe (schwere Beschwerden im Verlauf bzw. keine schweren Beschwerden) nicht nachgewiesen werden (keine signifikante Korrelation).

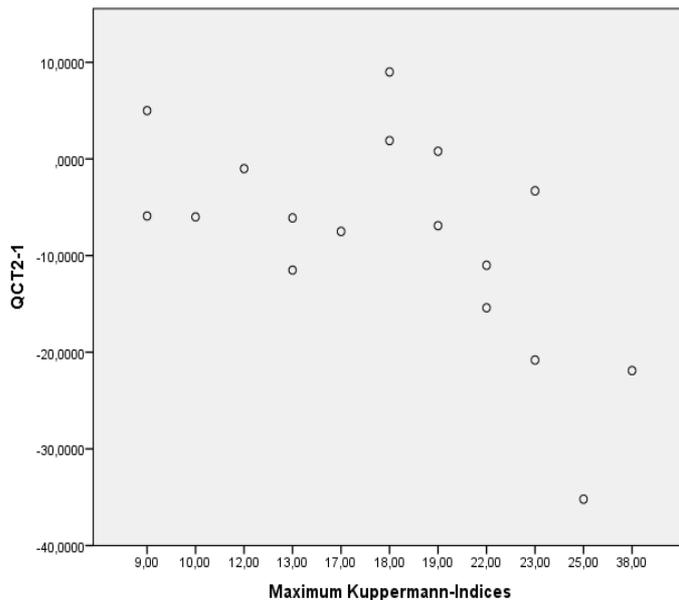


Abbildung 24: Korrelation zwischen Maxima der Kupperman-Indices bei Teilnehmerinnen mit schweren Verläufen bereits zu Beginn (Gruppe A, n=17) und der Differenz der Knochendichte (QCT2-1), $r = -0,57$; $p < 0,05$, n=17

Signifikante Unterschiede der einzelnen Gruppen (A - C) konnten mittels Kruskal-Wallis-Test nicht nachgewiesen werden.

6. Einfluss des Zyklusgeschehens auf perimenopausale Symptome

Mittels Zyklusmonitor wurden über den Zeitraum von 24 Monaten insgesamt 1138 vollständige Zyklen erfasst, 597 (52,5%) davon mit hoher Ovulationswahrscheinlichkeit laut Monitor. 89 (7,8%) der Zyklen konnten nicht ausgewertet werden. Die mittlere Zykluslänge unserer Teilnehmerinnen betrug $53,6 \pm 76,5$ Tage.

In unserer Studie zeigte sich eine ausreichend gute Übereinstimmung zwischen Progesteron nach cut-off und Monitor-Anzeige Ovulation in den zyklusgerechten BE-Zyklen (BE 1-4). Diese lagen zwischen 96,2% zu Beginn und 92,3% Übereinstimmung bei Studienende, wobei die Monitoranzeige die Anzahl der Ovulationen geringer angab

als mittels Progesteron. Die Daten wurden hinsichtlich Ovulation und Zyklusgeschehen weiter untersucht, insbesondere zu der Frage, inwieweit das Auftreten oder Nicht-Auftreten einer Ovulation im Untersuchungszeitraum bei der Beschwerdeausprägung und - Verlauf eine Rolle spielte.

Nach Aufteilung in Gruppen nach Beschwerde-Ausprägung hatte Gruppe A (starke Beschwerden zu Beginn) den längsten Zyklus mit im Mittel 59 ± 81 Tagen und einem Median von 28 Tagen. Gruppe C (kaum Beschwerden) hatte im Mittel den kürzesten Zyklus mit einem Wert von $47,5 \pm 81$ Tagen (Median 27 Tage). Gruppe B (Beschwerdezunahme im Verlauf) hat den höchsten Median der Zykluslänge mit 29 Tagen aber einen Mittelwert von 55 ± 66 Tagen.

Bei den Teilnehmerinnen der Gruppe A (schwere Beschwerden bereits zu Beginn) konnten am häufigsten auswertbare Zyklen erfasst werden. Der ovulatorische Anteil (laut Zyklusmonitor) lag mit 58,4% deutlich über dem des Gesamtkollektivs mit 52,5%. Den geringsten Anteil an ovulatorischen Zyklen hatten die Probandinnen der Gruppe B mit 48,0% (Tabelle 21, Abbildung 25).

Tabelle 21: Länge und Anzahl der Zyklen über Studienverlauf (24 Mon.) wie auch die Anzahl an ovulatorischen Zyklen in Tagen und in Prozent für das Gesamtkollektiv sowie nach Aufteilung in Gruppen (A-C) laut Monitor

	Länge Zyklen	der Anzahl der Zyklen insgesamt über den Studienverlauf + SD	Anzahl anovulatorischer Zyklen in Prozent über den kompletten Studienverlauf
Gesamtkollektiv	53,6±76,5	23,71±6,67	52,5%
Gruppe A	58,84±81,1	25,47±6,01	58,4%
Gruppe B	55,32±66,21	22,07±6,45	48,0%
Gruppe C	47,49±80,97	23,61±7,34	50,6%

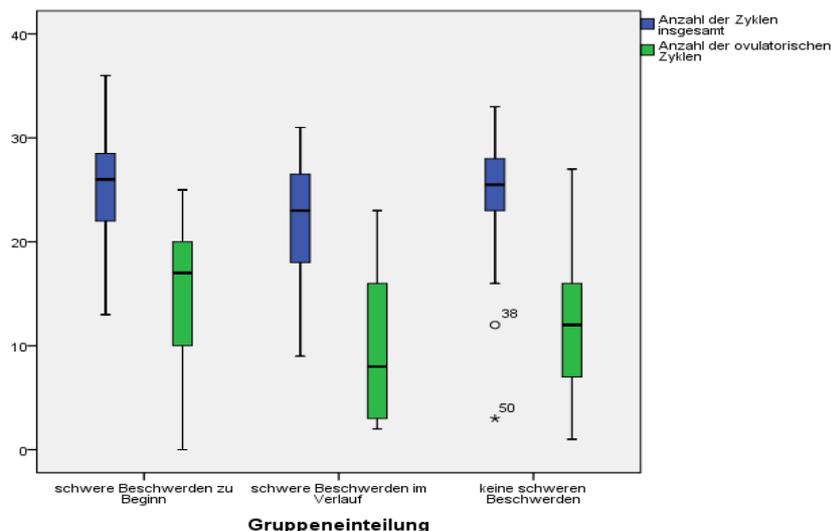


Abbildung 25: Zyklen insgesamt über den Studienverlauf über 24 Monate sowie Anzahl der ovulatorischen Zyklen über den gesamten Studienverlauf nach Aufteilung in Gruppen (A-C) laut Monitor

Teilte man die Progesteronwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten auf in ovulatorisch und anovulatorisch nach dem cut-off des Progesterons (Progesteron ≤ 6 ng/ml) so zeigte sich im Gesamtkollektiv ein deutlicher Rückgang der ovulatorischen Zyklen bei gleichzeitigem Anstieg der anovulatorischen Zyklen. (Tabelle 22).

Tabelle 22: Einteilung der Zyklen der Lutealphase zum Zeitpunkt der Blutentnahme in ovulatorisch (Progesteron > 6 ng/ml) und anovulatorisch (Progesteron ≤ 6 ng/ml) in Prozent, Gesamtkollektiv zu den einzelnen Messzeitpunkten (entspricht 265 Zyklen), n=53,

	Ovulatorisch	anovulatorisch
Insgesamt		
Beginn	54	46
1.BE	47,1	52,9
2.BE	44	56
3.BE	51	49
4.BE	38,8	61,2

Es erfolgte eine weitere Einteilung nach den STRAW-Kriterien der Perimenopause in 1. Länge ≤ 20 Tage, 2. $>20 < 60$ Tage und 3. ≥ 60 Tage zum Untersuchungszeitpunkt. Im Verlauf unserer Studie traten immer häufiger Zyklen ≥ 60 Tage auf (3,8% vs. 26,1%, zum Zeitpunkt 0 und 24 Monate) und damit laut Definition die späte Perimenopause. Am häufigsten hatten die Frauen der Gruppe B einen Zyklus ≥ 60 Tage. Die „normale

Zyklusdauer“ (25-32d) hatten zu Beginn noch 38,8% unserer Teilnehmerinnen. Zum Ende waren es noch 10,8%.

Zwischen den Kupperman-Indices und der Einzelbeschwerden zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und der Zykluslänge sowie dem Anteil an ovulatorischen Zyklen der letzten 6 Monate (nach Monitor und Progesteron-Einteilung) bestand kein signifikanter Zusammenhang auf dem 5%-Niveau.

Zum Zeitpunkt der vierten Messung ist statistisch mittels nichtparametrischem Test/Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied der drei Gruppen messbar in Hinblick auf die Zyklusdauer der letzten 6 Monate ($p < 0,05$). Bei den anderen Messzeitpunkten konnte statistisch kein Unterschied gefunden werden.

7. Doppelte Verläufe – Detail-Analyse und Kasuistiken über 4 Jahre

Vier Teilnehmerinnen nahmen im Verlauf zweimal an der Studie teil. Ihre zweite Teilnahme wurde bei den Analysen des Gesamtkollektivs nicht mit einbezogen.

Nachfolgend wird der Verlauf über 48 Monate dargestellt in Hinblick auf Knochendichteverlust, Beschwerdeausprägung-/entwicklung, Hormonverläufe und Ovulationscharakteristika. Aufgrund der geringen Fallzahl ($n=4$ für jede Teilnahme), wurden die Werte rein deskriptiv dargestellt, da eine statistische Auswertung nicht sinnvoll ist. Jeder Frau mit doppelter Teilnahme wurde eine Nummer zugeordnet (1-4) und dies über den Verlauf beibehalten.

Tab. 23 veranschaulicht die Basischarakteristika dieser 4 Teilnehmerinnen.

Tabelle 23: Basischarakteristika der vier Teilnehmerinnen (1-4); Mittelwerte der Kupperman-Indices in Punkten nach 24 und 48 Monaten; Darstellung der Knochendichteänderung in drei aufeinanderfolgenden Untersuchungen (QCT1 - 3) in mg Ca-HA/ml sowie der Differenz (QCT3 - QCT1) in Werten und Prozent über den Verlauf von 48 Monaten

	1	2	3	4
Alter zu Beginn der Studie	48	53	48	49
BMI-Ausgang	21,6	26,5	22,6	22,8
BMI-Differenz	0	+2,65	+2,71	-4,4
Menarche	13	12	12	14
Parität	2	1	1	0
Fam. Osteoporose-risiko	nein	Nein	nein	nein
Raucherinaktuell	nein	Nein	nein	ja
Aktivitätsindex über 4 Jahre imMittel	12,0	16,3	9,1	11,3
Sonnenexposition	gelegentlich	gelegentlich	häufig	gelegentlich
Kupperman-Index Mittelwert nach 24 Mon	14,2	10,4	7,6	10,4
Kupperman-Index Mittelwert nach 48 Mon	6,0	12,3	7,8	9,4
QCT 1	154,0	126,8	176,3	136,1
QCT 2	147,1	125,8	167,4	130,0
QCT 3	145,0	119,3	177,6	120,0
Differenz QCT3-QCT1	-9,0 (5,8%)	-7,5 (5,9%)	+1,3 (0,7%)	-16,1 (11,8%)
Menopause während Studienteilnahme	Nein	Nein	Nein	Nein

7.1. Perimenopausale Symptome

Die Angabe von perimenopausalen Beschwerden und die Intensität nahmen im Mittel von der ersten zur zweiten Teilnahme geringfügig zu, der Median fiel leicht ab (Kupperman-Index Mittelwert nach 24 Monaten bzw. 48 Monaten 8,02 und 8,68; Median von 9 auf 8,6) (Abb. 27). Aufgrund der geringen Fallzahl sind diese Werte jedoch nicht aussagekräftig. Der Beschwerdeverlauf dieser vier Frauen wird nachfolgend daher kasuistisch erläutert.

Teilnehmerin Nr.1 zeigte zu Beginn der Studie mit 19 Kupperman-Index-Punkten das Maximum der vier Frauen im Verlauf. Innerhalb von vier Jahren fiel der Kupperman-Index deutlich ab (-8,2 Punkte (-57,8%)). Besonders belastend waren für Teilnehmerin Nr.1 depressive Verstimmungen, Nervosität/Reizbarkeit und Gelenkschmerzen. Nach 24 Monaten standen wiederum die psychischen Symptome (depressive Verstimmung, Nervosität Reizbarkeit und Schlafstörungen) im Vordergrund, nach 48 Monaten war nur noch die depressive Verstimmung ausgeprägt, die restlichen Symptome waren rückläufig/nicht mehr vorhanden.

Teilnehmerin Nr. 2 Zu Beginn standen bei Teilnehmerin Nr.2 auch psychische Beschwerden im Vordergrund (depressive Verstimmung, Schlafstörung, Schwindel). Diese blieben im Verlauf von 24 Monaten bestehen.

Nach 48 Monaten zeigte sich ein anderes Bild, jetzt waren es somatische Beschwerden, die als besonders belastend angegeben wurden (Gelenkschmerzen, Herzklopfen), auch vasomotorische Symptome (Hitzewallung, Schweißausbrüche) wurden beobachtet.

Der Kupperman-Index stieg im Verlauf von 48 Monaten um 1,9 Punkte (18,3%).

Teilnehmerin Nr. 3 Sie zeigte den geringsten Kupperman-Index zu Beginn mit 7,6 Punkten über die erste Studienteilnahme (24 Monate). Im Verlauf von 48 Monaten stieg dieser kaum merklich um 0,2 Punkte im Mittel an (+2,6%).

Als belastend wurden hier Gelenkschmerzen und Nervosität/Reizbarkeit in den ersten 24 Monaten angegeben. Die Nervosität/Reizbarkeit blieb auch bei der zweiten Teilnahme das entscheidende Symptom. Allerdings traten auch vasomotorische Symptome im Verlauf auf. Diese wurden aber nur als leicht belastend angegeben.

Teilnehmerin Nr. 4 Hier standen zu Beginn Schwindel, Herzklopfen und Kopfschmerzen im Vordergrund. Nach 24 Monaten wurden schwere Beschwerden im Bereich Gelenk- und Kopfschmerzen geäußert. Die Gelenkschmerzen spielten nach 48 Monaten keine Rolle mehr, stattdessen waren Nervosität/Reizbarkeit sowie Kopfschmerzen ausschlaggebend. Insgesamt nahm der Kupperman-Index im Verlauf um 1,0 Punkte im Mittel ab (-9,6%).

Zusammenfassend standen bei den 48 Monats-Verläufen zu Beginn die psychischen Symptome (depressive Verstimmung, Nervosität/Reizbarkeit, Schlafstörungen) im Vordergrund. Erst im weiteren Verlauf traten auch stärker belastende VMS auf.

7.2. Knochendichteverlauf

Durch die doppelte Teilnahme war eine Betrachtung der Knochendichte über 48 Monate möglich. In dieser Zeit wurden bei den Teilnehmerinnen drei QCTs durchgeführt.

Zwei der vier Teilnehmerinnen mit doppelten Verläufen kamen von einer normalen Knochendichte innerhalb von vier Jahren in die Osteopenie (≤ 120 mg Ca-HA/ml) (Teilnehmerin 2+4). Diese beiden Frauen verloren innerhalb von 4 Jahren 23,6 mg Ca-HA/ml und damit 8,98% ihrer Knochendichte. Am meisten verlor Teilnehmerin 4 mit 16,1 mg Ca-HA/ml (11,8% des Ausgangswerts).

Eine Teilnehmerin (Nr.3) nahm trotz anfänglichem Verlust (- 5,1%) in den ersten 2 Jahren danach wieder an Knochendichte (+ 5,7%) zu. Eine Einnahme von Calcium bzw. Vitamin D3 Präparaten ist nicht bekannt.

7.3. Hormonverlauf über 48 Monate

Bei Betrachtung der Hormonverläufe über den Verlauf von 4 Jahre wurden deutliche Veränderungen im Verlauf festgestellt.

Das STRAW Kriterium für die späte Perimenopause mit einem FSH ≥ 25 IU/l zeigte sich bei Teilnehmerin 2 und 3 bereits ab dem Monat 24, bei Teilnehmerin 3 fiel das FSH jedoch wieder im Verlauf ab. Teilnehmerin 4 erreichte nach 48 die späte Perimenopause (FSH 43,2 IU/l). Bei Teilnehmerin 1 blieb der FSH-Wert im früh perimenopausalen Bereich. Eine starke Schwankung von Estradiol konnte bei allen 4 Frauen beobachtet werden, (Tab. 24).

Tabelle 24: Verlauf von LH, FSH, 17 β -Estradiol und Progesteron bei den 4 Teilnehmerinnen (1-4) zum Zeitpunkt der Aufnahme, nach 24 Monaten und 48 Monaten

	1			2			3			4		
	1	24	48	1	24	48	1	24	48	1	24	48
LH in IU/l	1,0	3,0	6,1	18,3	33,4	40,8	4,5	52,3	9,2	23,1	28,8	29,0
FSH in IU/l	2,7	5,9	5,5	19,7	50,5	57,3	6,8	47,0	6,2	16,9	18,5	43,2
17β-Estradiol in pg/ml	74,7	94,0	295,9	123,7	13,8	15,1	112,2	146,7	201,6	140,9	205,3	18,1
Progesteron in ng/ml	9,2	10,4	0,22	0,3	0,4	0,3	0,5	1,5	0,7	1,8	0,5	0,3

D. Diskussion

1. Diskussion der Methoden

Die PEKNO-Studie ist eine longitudinale prospektive Beobachtungsstudie über einen Untersuchungszeitraum von 2 Jahren während der menopausalen Transition. Mit Hilfe eines Zyklusmonitors und eines standardisierten Fragebogens erfolgte eine zyklusgerechte Befragung und Blutentnahme alle 6 Monate innerhalb der 24-monatigen Teilnahme. Zudem wurde zu Beginn und am Ende der Teilnahme die Knochendichte mittels QCT gemessen und ausgewertet. Die vorliegende Arbeit umfasst 53 komplette 2-Jahresverläufe sowie vier doppelte Teilnahmen der abgeschlossenen Studie. Die Besonderheit dieser Studie war dabei die Untersuchung der Lutealphase in der Perimenopause.

(Die wichtigsten Autoren und zitierten Studien dieser Arbeit sind am Ende des Kapitels unter F auf S. 82-90 in alphabetischer Reihenfolge des Erstautors aufgelistet).

1.1. Studiendesign

Das analysierte Kollektiv umfasste 53 von initial 78 rekrutierten Frauen, die älter als 45 Jahre (48 ± 2 Jahre) waren mit regelmäßigen Zyklen unter 42 Tagen Dauer. Um die Zyklusdauer, die Ovulationswahrscheinlichkeit und den Zeitpunkt der lutealen Blutentnahme während dieser Beobachtungszeit zu bestimmen, erhielten alle Studienteilnehmerinnen den Zyklusmonitor Clearplan® nach genauer Einweisung und Anleitung zum täglichen Gebrauch. Eine Besonderheit dieser Studie war der Beobachtungszeitraum alle 6 Monate in der Lutealphase. Dafür kamen die Teilnehmerinnen zyklusgerecht jeweils am (19-22. Zyklustag laut Monitor) oder 6-9 Tage nach Ovulationssymbol zur Blutentnahme. Der Zyklusmonitor wurde ausgewertet, Hormon- und Knochenstoffwechselfparameter untersucht sowie eine Zwischen-Anamnese inklusive Kupperman-Index erhoben. Jeweils zu Beginn und zum Ende der Studie wurde zusätzlich ein QCT der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Eine vergleichbare Studie, die sich auf die Lutealphase perimenopausaler Frauen konzentrierte und Hormone und Kupperman-Index in dieser Phase longitudinal auswertete, ist bisher nicht publiziert. Viele Studien zum Thema Perimenopause befassen sich primär mit der Follikelphase [Randolph et al 2003, Gold EB et al 2004, Burger HG et al 2008] oder beobachteten den Verlauf nicht zyklusgerecht [Rannevik et al., 1995, Recker et al, 2000], was eine Aussage zu den Hormonverläufen in der

zweiten Zyklushälfte, insbesondere des Progesterons, daher methodenbedingt nicht zulässt, da dieses Hormon nur nach Ovulation in höheren Konzentrationen messbar ist.

Die menopausale Transition ist gekennzeichnet durch starke individuelle Zyklus- und Hormonschwankungen von Frau zu Frau und die Hormonwerte unterliegen einer zirkadianen Rhythmik. Aus diesem Grund war die standardisierte Zyklusbeobachtung mittels Monitor und die zyklusgerechte Blutentnahme vormittags wichtig, um vergleichbare Werte zu erhalten. Jede Teilnehmerin wurde individuell zyklusgerecht nach telefonischer Rücksprache einbestellt.

Der least significant change (LSC), also der empfohlene Zeitraum um Knochendichteänderungen sicher beurteilen zu können beträgt für das QCT der LWS 3,6 Jahre (monitoring time intervall (MIT) = überwachte Zeitraum), für gesunde postmenopausalen Frauen > 50J [Engelke et al, 2002]. Da jedoch in der Perimenopause beschleunigter Knochenabbau auftritt, erschien 2 Jahre ein ausreichendes Untersuchungs-Intervall, um auch gleichzeitig eine gewisse Compliance seitens der Teilnehmerinnen sicherzustellen.

1.2. Studienkollektiv

Für die PEKNO-Studie wurden Frauen ab 45 Jahren rekrutiert, die noch regelmäßig menstruierten und eine Zykluslänge von bis zu 42 Tagen hatten.

Ausschlusskriterien waren die Einnahme von exogenen Hormonen vor Studieneintritt sowie Dysregulationen im Calcium- und Schilddrüsenstoffwechsel, die als mögliche sekundäre Ursachen für Osteoporose einen Einflussfaktor darstellen.

Aufgrund der Thematik ist davon auszugehen, dass sich besonders Frauen mit Osteoporose in der Familienanamnese sowie besonderer perimenopausaler Beschwerden angesprochen fühlten. Ebenso haben sich bevorzugt gesundheitsorientierte und -interessierte Frauen aus höheren Bildungsschichten für diese Studie interessiert, sodass sich daraus ein Trend (Bias) ergeben könnte. Die regelmäßige Studienteilnahme und die morgendlichen Urinproben zu einer ganz bestimmten Zeit setzten auch einen gewissen Arbeits- und Lebensrhythmus voraus, bei denen vor allem Frauen mit geregelten Arbeitszeiten und Leben angesprochen wurden.

Durch die Altersbeschränkung und die Voraussetzung von noch vorhandenen Zyklen konnte die Zahl prämenopausaler Frauen geringgehalten werden und postmenopausale Frauen ausgeschlossen werden.

Andere Studien gingen bei der Auswahl ihres Patientenkollektivs ähnlich vor. Die Einteilung erfolgte meist über Alter [Ebeling et al, 1996, Chedraui et al, 2007, Avis NE et al, 2015] und/oder Zyklusanamnese bzw. Serumhormone [Bromberger et al, 2011, Sowers et al, 2003].

Laut McKinley dauert die Perimenopause im Mittel 4 Jahre bis zu Menopause und die Frauen sind dann 51,3 Jahre alt [McKinlay SM et al, 1992/2008], laut deutscher Menopausengesellschaft 51 Jahre [Deutsche Menopausengesellschaft, 2017]. Unser Kollektiv war im Mittel 48 ± 2 Jahre alt.

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Personengruppen unterschiedlicher Ethnizität und Herkunft, was die Beschwerdesymptomatik und -ausprägung angeht [Gold EB et al, 2000]. Wir hatten in unserer Studienpopulation jedoch nur Frauen gleicher Ethnizität, so dass dies nicht zu berücksichtigen war.

1.3. Zykluserfassung

Die Teilnehmerinnen bekamen einen Zyklusmonitor Clearplan® der Firma Unipath für den Zeitraum der Studie mit nach Hause und registrierten ihren Zyklus selbst mithilfe von morgendlichen Urin-Teststäbchen, die das Gerät eigenständig anforderte. Die Geräte messen anhand des LH/E3G-Quotienten im Morgenurin die Ovulationswahrscheinlichkeit. Der Monitor zeichnet dabei Zykluslänge und Zeitpunkt der Ovulationswahrscheinlichkeit auf, die per computergestütztem Ausleseprogramm exakt und übersichtlich wiedergegeben wird (siehe Material und Methoden).

Der Zyklusmonitor Clearplan® wurde für Frauen mit Kinderwunsch entwickelt. In einer vorangegangenen Studie der Arbeitsgruppe wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Ovulation dieses Zyklusmonitors mit den Hormonwerten verglichen. Dabei zeigte sich eine Übereinstimmung von 78% [Niethammer (geb. Strötz), 2010]. Bei Behre H.M. et al konnte sogar eine Übereinstimmung von 91.1% gefunden werden [Behre H.M. et al, 2000].

Der Vergleich von Monitorergebnis und Laborergebnissen der Ovulationsanzeige in der vorliegenden Studie ergibt ein ähnliches Bild (45,3% vs. 47,1% zu Beginn, 35,8 % vs. 38,8% am Ende) (siehe Ergebnisse S. 48/49), und lagen damit in einem Bereich

von 92,3-96,2%. Dass dabei die Monitorergebnisse im Vergleich zu den Laborergebnissen geringere Ovulationswahrscheinlichkeiten angab, könnte auch daran liegen, dass nicht durchgeführte Tests seitens der Teilnehmerinnen als nicht ovulatorisch eingeordnet bzw. verworfen wurden.

Durch die regelmäßige Bedienung des Monitors durch unsere Probandinnen sowie konsequente Betreuung wurden diese sicherer mit der Handhabung und Fehler und Probleme traten seltener auf. So war es uns möglich, bei 53 unserer Teilnehmerinnen über einen kompletten Zeitraum von 24 Monate Zyklus und Ovulationswahrscheinlichkeit registrieren. Bei Rückfragen oder Problemen (z.B. technischer Art) konnten sich die Teilnehmerinnen jederzeit melden und bekamen falls nötig einen Ersatzmonitor. Die Zyklusaufzeichnung erfolgte elektronisch über einen Chip, der mittels des dafür vorgesehenen Computerprogramms in der Frauenklinik durch die Leiter der Studie ausgelesen wurde. Dadurch entfiel ein Tagebuch oder Zykluskalender. Dies war der große Vorteil dieser Studie.

Insgesamt absolvierten unsere Probandinnen neben der Ausgangsuntersuchung 4 Folgeuntersuchungen. Dabei war es möglich, den postovulatorischen Progesteronanstieg während der Lutealphase zu messen. Da die schwankenden Zykluslängen schwer zu detektieren sind und daher die Lutealphase schwer zu erfassen ist, gibt es hierzu kaum Daten. Daher wurde in den meisten Studien in der frühen Follikelphase gemessen, da diese leichter und sicherer zu bestimmen ist. Jedoch hat man dort keine Möglichkeit, den Progesteronanstieg nach stattgehabter Ovulation zu registrieren, da die maximale Konzentration des Progesterons nur während der mittleren Lutealphase gemessen werden kann [Jabbour et al, 2006]. In der der großangelegten SWAN-Studie mit einem Patientenkollektiv von 2176 Teilnehmerinnen erfolgte eine Blut- und Urinprobe während der Follikelphase am 2-5. Zyklustag, Progesteron wurde in dieser Studie nicht bestimmt, dafür Testosteron, DHEAS und SHBG [Bromberger et al, 2011]. Prior et al. untersuchte die Serumwerte in einer einjährigen Studie an 66 prämenopausalen Frauen. Nur im ersten und letzten Zyklus der Studienteilnahme wurden sowohl in der frühen Follikelphase als auch in der mittleren Lutealphase Serumproben entnommen und die Basaltemperatur gemessen. Das Progesteron der Lutealphase wurde dabei mit folgender Formel berechnet: $(\text{Progesteronwert der Follikelphase} + \text{Progesteronwert der mittleren Lutealphase} - 2\text{nmol/l})$ [Prior et al, 1990]. Die hier vorliegende PEKNO-Studie liefert daher mit 2 Jahresverläufen eine neue, longitudinale Sicht auf den Verlauf der Perimenopause.

1.4. Serumhormone

Durch die Bestimmung des Serum-Calciums und des Prolaktins sowie des Vitamin D konnten sekundäre Ursachen einer Osteoporose weitgehend ausgeschlossen werden. Diese wurden jeweils zu Beginn und am Ende bestimmt. Prolaktin kann als Einflussfaktor der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zu Zyklusstörungen und Amenorrhoe führen und damit den Hormonverlauf beeinflussen [Riecher-Rössler et al, 2009].

Da eine Hyperthyreose bzw. Hypothyreose schwerwiegende Symptome (Schweißausbrüche und Reizbarkeit bei Hyperthyreose, Depressive Verstimmung und Antriebslosigkeit bei Hypothyreose) hervorrufen können und damit die Auswertung mittels Kupperman-Index stark beeinflusst hätten, wurde der TSH Wert bei Aufnahme bestimmt. Vor allem bei Frauen über 50 Jahren ist eine Schilddrüsenerkrankung häufig [Bojunga et al, 2015]. Daher war ein pathologischer TSH-Wert ein Ausschlusskriterium. In der SWAN-Studie [Sowers et al, 2003] wurde eine Prävalenz von 9,6% des Studienkollektivs berichtet, die außerhalb der gültigen Referenzbereiche für TSH waren. Bei 3 unserer Studienteilnehmerinnen war eine Schilddrüsenfunktionsstörung bekannt und mit L-Thyroxin stabil eingestellt. Diese Probandinnen wurden nicht von der Studie ausgeschlossen, da Ihre TSH-Werte im Referenzbereich lagen und sie sich regelmäßiger internistischer Untersuchung unterzogen.

1.5. Evaluation perimenopausaler Beschwerden mittels Kupperman-Index

Der Kupperman-Index war in den frühen 1960er Jahren das erste standardisierte Modell, um „klimakterische Beschwerden“ zu klassifizieren und umfasst insgesamt 11 somatische sowie psychologische Symptome. Bereits einige Jahre später wurde dieser Index überarbeitet und erweitert und zahlreiche neue Fragebögen wurden konzipiert. Dabei wurde jedoch stets der Kupperman-Index als Grundlage genommen und je nach Fragebogen entsprechend erweitert. Der Kupperman-Index wurde zum Zeitpunkt der Publikation 1953 primär für spät perimenopausale/früh postmenopausale Frauen konzipiert [Kupperman et al, 1953]. Laut Blatt et al war der Kupperman-Index primär für die Zeit nach der Menopause (Postmenopause) gedacht und ist für früh perimenopausale Frauen nicht standardisiert [Blatt et al, 1953]. Als Hauptkritikpunkt des Kupperman-Index gilt, dass dieser zu wenige Symptome betrachtet und bestimmte Bereiche ganz auslässt (urogenitale/sexuelle

Beschwerden). Der kurze Zeit später veröffentlichte „Neugarten Menopause Symptoms instrument“ (1965) umfasste insgesamt bereits 22 Symptome [Neugarten et al, 1965]. Die Menopausal Rating Scale (MRS) fragt 11 Symptomkomplexe ab, (Episodes of sweating (Schweißausbrüche), heart discomfort (Herzklopfen), sleep problems (Schlafprobleme), depressive mood (depressive Stimmung), irritability (Reizbarkeit), anxiety (Ängstlichkeit), physical and mental exhaustion (körperliche und mentale Erschöpfung), sexual problems (sexuelle Probleme), bladder problems (Probleme mit der Blase), dryness of vagina (Vaginaltrockenheit), joint and muscular discomfort (Muskel- und Gelenkschmerzen) mit je 5 Klassifikationsmöglichkeiten (0 (gar nicht vorhanden) -4 (stark vorhanden)) [Schneider HP et al, 2000, Chedraui et al, 2007]. Die auch häufig in Publikationen genutzte Greene Climacteric Subscale (GCS) umfasst 21 Symptome, die mit 0-3 (gar nicht vorhanden bis sehr stark vorhanden) von der Patientin bewertet werden. Der nicht für die Perimenopause spezifische SF-36 Fragebogen umfasst ähnlich zum MRS 8 übergeordnete Gesundheitsthemen [Schneider HP et al, 2000].

Die neueren Fragebögen decken die Vielfalt der Symptome ab, die Frauen in dieser Zeit tatsächlich erleben und die man heute mit dem menopausalen Übergang assoziiert. Allen gemeinsam ist jedoch, dass der Untersucher anhand der subjektiven Angabe der Beschwerden durch die Patientin eine nominale Klassifikation in den unterschiedlichen Kategorien vornimmt und damit die Objektivierbarkeit und Vergleichbarkeit erschwert ist. Der Kupperman-Index ist mit einer Symptom-Ausprägungs-Spannweite von 0-3 (0= nicht vorhanden, 3= stark vorhanden) ebenso wie der GCS damit als am wenigsten störanfällig seitens der Untersucher einzustufen bei gleichzeitig guter Vergleichbarkeit. Generell gilt, je höher die Spannweite, umso schwieriger ist die Objektivierbarkeit. Dies gilt auch für die Anzahl der Untersucher. In unserer Studie haben insgesamt nur 4 Untersucher die Probandinnen befragt nach genau besprochenem Muster. In einer größer angelegten Studie ist bei steigender Anzahl der Untersucher und Probanden sowie auch Spannweite der Symptomausprägungen auch von einer erschwerten Vergleichbarkeit der Ergebnisse der einzelnen Probandinnen auszugehen. Dies konnte in unserem Fall geringgehalten werden. Daher gibt es durchaus Befürworter des Kupperman-Index, die die schnelle und einfache Handhabung schätzen und von einer exakten Bewertung nach einer guten Einarbeitung der Untersucher berichten [Marslew et al, 1991]. Laut einer Studie von Schneider et al sind der „moderne“ MRS und der Kupperman Index trotz großer

Veränderung und Überarbeitung statistisch eng miteinander assoziiert [Schneider HP et al, 2000]. Jedoch zeigten sich gravierende Unterschiede in den Bewertungen der Beschwerden durch die Probandinnen. In der MRS wurden deutlich mehr Frauen „mit Beschwerden“ (Klassifikation der Symptome mit 0-4 Punkten, 0 keine Beschwerden; 4 starke Beschwerden) gefunden als mithilfe des Kupperman Index (94% vs. 38%) beim selben Kollektiv. Auch wurden im MRS deutlich häufiger mittlere bis starke Beschwerden angegeben (68% vs. 24%). Ob dabei die Beschwerden mittels MRS durch eine Vergrößerung der Skala überbewertet wurden oder der Kupperman Index die Beschwerden unterbewertet, geht aus dieser Studie nicht hervor, ist jedoch zu diskutieren.

Die Symptomkomplexe wie Sexualität und urogenitale Probleme, die in den anderen Fragebögenkonzepten vorkommen (Neugarten, MRS, SF-36, Greene Climacteric Scale), fehlen beim Kupperman-Index völlig. Somit spielt dieser Bereich auch im Ergebnisteil keine Rolle und konnte nicht in die systematische Auswertung einbezogen werden, obwohl einige unserer Teilnehmerinnen von sich aus über derartige Beschwerden berichteten.

Die Gesamtpunktzahl des Kupperman-Index mit der Multiplikation der Beschwerdeausprägung nach vorgegebenen Muster (siehe Material und Methoden), gilt als weiterer Hauptkritikpunkt. Das vasomotorische Symptom Hitzewallung bekommt die höchste Gewichtung mit einem Multiplikationsfaktor von 4. Diese Multiplikation wurde ohne statistische Grundlage vorgenommen und war Resultat von Selbsteinschätzung der Frauen und Gewichtung und Einteilung erfahrener Ärzte [Alder et al, 1998]. In unserer Studie spielten jedoch in Ausprägung und Häufigkeit die „klassischen“ vasomotorischen Beschwerden, die die höchste Multiplikation zugewiesen bekommen haben, eine untergeordnete Rolle. Diese Gewichtung der Symptome ist in neueren Fragebögen nicht mehr vorhanden und spiegelt die frühe Forschung der „Menopause“ der 60er Jahre wieder, die die Beschwerden vornehmlich im Bereich der vasomotorischen Beschwerden sahen. Daher wurde in dieser Arbeit der Schwerpunkt auf die Ausprägung der Einzelsymptome gelegt bzw. auf die qualitative Einteilung ohne Multiplikation (Beschwerdeausprägung zu Beginn und im Verlauf).

Van Keep und Jaszmann untersuchten die Frage, inwieweit die genannten Symptome des Kupperman- Index der Perimenopause zugesprochen werden können und kommen zu dem Ergebnis, dass es nur für Hitzewallungen einen signifikanten

Zusammenhang zur Perimenopause gibt und ordneten die anderen Beschwerden als „psychogene Konsequenz der Menopause“ ein [Van Keep et al, 1973, Jaszmann et al, 1972]. Campbell spricht ebenfalls von einem „Domino-Effekt“ der Symptome [Campbell et al, 1976]. Dabei muss man jedoch das Veröffentlichungsdatum dieser Studien berücksichtigen. Neuere Studien, so z.B. Marslew et al widerspricht bereits 1991 dieser Ansicht [Marslew et al, 1991]. Zwischen den einzelnen Veröffentlichungen liegen fast 20 Jahre und verdeutlichen die veränderte Wahrnehmung der Symptome von peri/-menopausalen Frauen. Jedoch zeigt eine aktuelle Studie mittels statistischer Analyse, dass die 11 Symptomkomplexe doch eine geringe Anpassungsgüte bezüglich der klimakterischen Symptome haben [Cogo-Moreira H et al, 2015].

Ein weiterer Kritikpunkt des Kupperman-Index ist der Einfluss der Untersucher auf die subjektiven Angaben der Probandinnen. Alder et al geht davon aus, dass die Probandinnen in ihrer Bewertung der Symptomausprägung von verschiedenen anderen Faktoren beeinflussbar sind. Als Beispiel wurde genannt, dass Frauen den Erwartungen der meist männlichen Auswerter entsprechen wollen [Alder et al, 1998]. Dadurch, dass die Teilnehmerinnen ihre Beschwerden subjektiv bewerten müssen, ist eine Beeinflussung hierbei durchaus möglich. Dies kann von Frau zu Frau äußerst variabel sein und ist zudem von vielen anderen Faktoren (z.B. psychische Stabilität, sozioökonomischer Status, ethnischer Herkunft, Persönlichkeit, Fähigkeit des Copings) abhängig [Pedro et al, 2003]. Daher ist davon auszugehen, dass sich Probandinnen aus den unterschiedlichsten Gründen sowohl über- als auch unterschätzt haben, was die Schwere der Beschwerden angeht. Hierbei bietet jedoch die geringe Anzahl an abgefragten Symptomen und kleine Skala des Kupperman-Index erneut Vorteile. Ein weiterer Vorteil unserer Studie war zudem, dass die 4 Untersucher alle weiblich waren, und damit die bei Alder et al beschriebene Beeinflussung durch männliche Untersucher gering geblieben sein sollte. Der Untersucher ist jedoch insgesamt in seinem Einfluss sehr limitiert, die Beschwerden zu objektivieren, da dies subjektiv von den Probanden angegeben wird. Es wurde jedoch bei der Befragung darauf geachtet, dass der Einfluss auf die Probandinnen durch gezieltes Nachfragen und fehlende Wertung so gering wie möglich gehalten wurde. In unserer Studie konnten wir signifikante Zusammenhänge einiger Symptome des Kupperman-Index miteinander zeigen und einige publizierte Thesen stützen.

1.6. Messung der Knochendichte mittels QCT

Zu Beginn und am Ende der Studienteilnahmewurde die Knochendichte unserer Teilnehmerinnen mittels QCT an der Lendenwirbelsäule (LWK 1-3) gemessen. In diesem Skelett-Bereich beträgt der Anteil an trabekulärem Knochen über 65%.

Im klinischen Alltag ist die DXA-Methode gebräuchlicher, da die Messgeräte verbreiteter sind und sich die aktuellen Leitlinien zur Osteoporose nur auf die DXA-Methode stützen. Diese Methode wurde als Goldstandard bezeichnet, da an großen Patientenzahlen Daten gesammelt werden konnte. Die QCT-Messung wird für wissenschaftliche Zwecke von manchen Autoren jedoch als überlegen bezeichnet, da diese eine Einteilung in Spongiosa und Kortikalis ermöglicht und damit sehr sensitiv frühzeitige Veränderungen des Knochens erkannt werden können [Engelke et al, 2002, Prior et al, 1998]. Die Messmethode der QCT ist dabei auch unterschiedlich im Vergleich zur DXA-Methode. So misst die QCT volumetrisch (g/cm^3), was eine exakte dreidimensionale Lokalisation und damit eine realistischere Abbildung ermöglicht als die DXA-Methode, die ein Flächenmaß (g/cm^2) wiedergibt.

Li et al. konnte in einer Studie an postmenopausalen Frauen zeigen, dass die DXA-Methode die Knochendichte überschätzt und dass die QCT-Methode sensitiver für die Detektion von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ist [Li N et al, 2013]. Perimenopausale Änderungen der Knochendichte können daher mittels QCT schneller detektiert werden [Engelke et al 2002].

Als Kritikpunkt der QCT-Messung ist zu beachten, dass der analysierte Knochenbereich („region of interest“= ROI) nicht exakt definiert ist und von Gerät zu Gerät schwankt. Die Verlaufsaussage an unterschiedlichen Geräten ist daher schwierig, da bei mehrfachen Untersuchungen nicht unbedingt die gleichen Ebenen getroffen werden. In unserem Fall wurden jedoch beide Untersuchungen am gleichen Institut und am gleichen Gerät vorgenommen, um die Störfaktoren gering zu halten.

Ein Nachteil der QCT-Messung ist die höhere Strahlenbelastung (60-100 μSv (Sievert) vs. 1-7 μSv bei der DXA-Messung). Die jährliche natürliche Strahlenbelastung in der Bevölkerung in Deutschland beträgt durchschnittlich 2,1 mSv [Bundesamt für Strahlenschutz, 2017]. Die Strahlenbelastung beider Methoden ist somit als sehr gering einzustufen.

2. Diskussion der Ergebnisse

2.1. Zusammenhang von Symptomen mit dem Körpergewicht

In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem aktuellen BMI und den Ausprägungen der einzelnen Beschwerden nachweisen. Jedoch zeigte sich ein positiver signifikanter Zusammenhang des BMI der Frauen im jungen Erwachsenenalter und dem Mittelwert des Kupperman-Index während des kompletten Studienverlaufs ($r=0,39$, $p<0,01$). Grigoriou konnte bei einer Studiengröße von 1025 Frauen auch einen geringen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Stärke der Beschwerden und dem Körperumfang zeigen ($r=0,11$; $p<0,05$). Er nutzte jedoch einen anderen Fragebogen (Greene Climacteric Scale) und ist damit nur bedingt mit unserer Studie vergleichbar [Grigoriou V. et al, 2013]. In einer groß angelegten Studie (SWAN-Studie) konnte an 16065 perimenopausalen Frauen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten vasomotorischer Beschwerden und dem aktuellen BMI und hoher Kalorienzufuhr gezeigt werden [Gold et al, 2004]. Einen positiven Zusammenhang zwischen Adipositas und Beschwerdeausprägung in der Peri- und Postmenopause konnte auch Perez et al belegen [Perez et al, 2012]. Ein Zusammenhang ist daher anzunehmen und dies könnte eine wichtige Rolle in der ganzheitlichen Therapie der Beschwerden spielen.

2.2. Ausprägung der perimenopausalen Beschwerden

In vorliegender Studie nahmen die Beschwerdebhäufigkeit und die Intensität der Beschwerden zum Ende der Perimenopause zu. In einer groß angelegten Studie von Blümel ($n=8373$) konnte dies auch belegt werden. 80,9% seines Studienkollektivs (40-59 Jahre alt), gaben mindestens ein menopausales Symptom an. Die Beschwerdeausprägung stieg kontinuierlich bis zur frühen Postmenopause an und fiel danach leicht ab (Frauen mit MRS-Wert > 16 : perimenopausal 26,4%, frühe Postmenopause 31,6%, späte Postmenopause 29,9%) [Blümel et al, 2012]. Prior et al berichtet von 20% perimenopausaler Frauen, die neuauftretene Beschwerden bemerken und daraufhin medizinische Hilfe suchen [Prior et al 2005]. Insgesamt ist von der frühen bis späten Perimenopause ein signifikanter Anstieg der Symptome Hitzewallungen, Nachtschweiß und vaginale Trockenheit, Brustspannungen sowie Schlafprobleme messbar [Dennerstein et al, 2000]. Dies deckt sich sehr gut mit unseren Beobachtungen (Anstieg des Kupperman-Index von initial 9 ± 6 auf 11 ± 8 Punkte nach 2 Jahren).

Zu Beginn der Teilnahme wurden am häufigsten mittlere bis starke Beschwerden im Bereich Gelenkschmerzen geäußert (26,5%), gefolgt von Kopfschmerzen (24,5%) und Nervosität/Reizbarkeit (22,7%). Bei der letzten Verlaufsuntersuchung wurde als am stärksten belastend das Symptom Nervosität/Reizbarkeit angegeben, 35,4% äußerten hier mittlere bis starke Beschwerden. In 29,2% wurden mittlere bis starke Gelenk- und Kopfschmerzen geäußert. Letztere verursachten am häufigsten starke Beschwerden. In den Studien von Liu und Blümel et al. waren die Hauptbeschwerden der Perimenopause Erschöpfung, Reizbarkeit und Gelenkschmerzen [Liu et al, 2012, Blümel et al, 2012]. Chedraui et al berichten auch von Muskel- und Gelenkschmerzen und depressiven Verstimmungen, die am häufigsten angegeben wurden [Chedraui et al, 2007]. In einer aktuellen Studie von 2017 wird ebenfalls von Gelenkschmerzen und Muskelschmerzen als Hauptsymptom bei 646 Frauen (50,7±4,65 Jahre alt) berichtet [Masjoudi et al, 2017]. Die angegebenen Häufigkeiten von Muskel-bzw. Gelenkschmerzen unterschieden sich in den Studien jedoch stark. Liu et al berichten von 69,5% ihres Kollektivs (1686 Frauen), Blümel et al von 15,6% bei 8373 Frauen, Chedraui et al von 77% von 300 Frauen. Jedoch wurden dabei sowohl peri- als auch postmenopausale Frauen betrachtet und unterschiedliche Fragebögen (MRS, modifizierter Kupperman-Index) verwendet. Nur Perez et al teilte sein Kollektiv in peri- und postmenopausal und verwendete den ursprünglichen Kupperman-Index und berichtete von 40,1% Muskel-Beschwerden in seinem Kollektiv (10514 Frauen). Zudem beobachtete er einen Rückgang der Gelenkschmerzen in Richtung Postmenopause. In unserem Fall in der vorliegenden Studie äußerten 26,5% (zu Beginn) bzw. 29,2% (nach 24 Monaten) Gelenkschmerzen. Wir konnten also im Gegensatz zu der Querschnittsstudie von Perez et al einen geringen Anstieg der Gelenkschmerzen Richtung Postmenopause beobachten [Perez JA et al, 2009]. Auf jeden Fall bestätigen alle diese Studien, dass Gelenkschmerzen eine große Rolle hinsichtlich perimenopausaler Beschwerden spielen.

Ein zweiter wichtiger Aspekt ist der psychiatrisch/neurologische Symptomkomplex. Laut verschiedenen Autoren haben Frauen in der Perimenopause eine höhere Prävalenz für depressive Störungen als prä- und postmenopausale Frauen [Bromberger et al, 2004/2011, Cohen et al, 2006, Freeman et al, 2006, Brinton et al, 2015]. Generell geht man davon aus, dass die Lebenszeitprävalenz für eine Depression bei Frauen 10-23% Prozent beträgt und damit doppelt so häufig ist als bei Männern [Bromberger et al, 2004, Noble et al, 2005]. Ein Zusammenhang der

menopausalen Transition mit psychischer Labilität bis hin zum Auftreten schwerer depressiven Episoden und Hitzewallungen ist bekannt [Goncalves B et al, 2013; Bromberger et al, 2011, Joffe et al, 2009, Cohen et al, 2006, North American Menopause Society 2004, Zarate et al, 2002]. Dies ist einerseits dadurch zu erklären, dass das unberechenbare Auftreten von Hitzewallungen Einbußen der Lebensqualität nach sich zieht. Manche Autoren sprechen diesbezüglich auch von einem „Domino-Effekt“, dass andauerndes nächtliches Erwachen aufgrund der VMS eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität tagsüber nach sich zieht [Bachmann et al, 1999, Campbell et al, 1977]. Hay et al konnte zeigen, dass 45 % seines Studienkollektivs (n=78) peri- und postmenopausaler Frauen (im Mittel 49 Jahre alt) klinische Zeichen einer Depression anhand der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) zeigten [Hay et al, 1994]. Schmidt PJ geht von einer Periode größerer depressiver Vulnerabilität während in der Perimenopause aus [Schmidt PJ et al, 2005] und beschreibt das Risiko für depressive Symptomatik in den 12 Monaten vor und nach der FMP als 14mal höher als während der reproduktiven Phase oder der späten Postmenopause [Schmidt PJ et al, 2004]. Darüber hinaus können Einbußen in der Kognition beobachtet werden, vor allem im ersten Jahr nach der Menopause [Weber MT et al, 2013]. Blümel bezeichnete dies als „geistige Erschöpfung“ und sieht diese Symptome zusammen mit Muskel - und Gelenkschmerzen, körperlicher Erschöpfung sowie depressiven Verstimmungen als bedeutendste Beschwerden der Perimenopause an [Blümel et al, 2012]. Die genauen Mechanismen sind bis heute nicht geklärt. Brinton erklärt dies durch eine Entkopplung des Östrogenrezeptors während des menopausalen Übergangs, der letztendlich in einem Hypometabolismus mündet und als Konsequenz eine neurologische Dysfunktion zur Folge hat [Brinton RD et al, 2015]. Ein statistischer Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und dem Abfall von E2 und Anstieg von FSH ist bekannt [Schmidt et al, 2002]. Dies konnten wir in unserer Studie jedoch nicht belegen. Auch Schlafstörungen werden in dem psychiatrisch/neurologischen Symptomkomplex zusammengefasst. In der groß angelegten SWAN Studie wird von 31-42% berichtet, die perimenopausal unter Schlafstörungen leiden [Ciano C. et al, 2017]. Schlafstörungen spielten in unserem Kollektiv eine untergeordnete Rolle.

Kritisch zu hinterfragen ist dabei jedoch, dass Depressionen bereits vorher bestehen können und sich während der menopausalen Transition verstärken. So ist bekannt, dass Frauen die bereits früher Depressionen hatten, ein größeres Risiko besitzen, eine

depressive Episode während der Perimenopause zu entwickeln. [Soares/Cohen et al, 2001]. Auch psychosoziale Faktoren oder das Bewusstwerden über das Altern an sich spielt eine große Rolle in der Entstehung depressiver Symptomatik [Pedro et al, 2003]. Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit der aktuellen Literatur dahingehend überein, dass Gelenkschmerzen und psychiatrisch/neurologische Symptome eine größere Rolle in der menopausalen Transition spielen als bisher angenommen. Die klassischen vegetativen Symptome, wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche, die meist mit der „Menopause“ in Verbindung gebracht werden, wurden im Vergleich seltener und als weniger belastend von unseren Studienteilnehmerinnen angegeben. Zum Ende der Teilnahme nahmen diese zwei Symptome jedoch an Intensität und Häufigkeit zu (Hitzewallung von 22,6% (zu Beginn) auf 43,7% (nach 24 Monaten); Schweißausbrüche von 28,3% auf 37,5%, siehe Ergebnisteil C 3.3.1). Laut Prior werden vasomotorische Symptome bereits vor dem Eintritt irregulärer Zyklen beobachtet, vor allem perimenstruell [Prior et al, 2005]. Jedoch konnten wir die Beobachtungen von Shaver oder Soules nicht bestätigen, die in ihrer Studie von 63-80% der Probandinnen (peri- und postmenopausal) mit vasomotorischen Beschwerden berichten [Shaver J et al, 1988, Soules MR et al, 2011]. Die berichteten Symptome dieser Studien sind eher in der späten Perimenopause/frühen Postmenopause angesiedelt und sind damit nicht deckungsgleich mit unserem Kollektiv. Zum Ende der Studie und damit zur späten Perimenopause konnten wir jedoch einen Anstieg der Beschwerdesymptomatik beobachten. Perez nutzte auch den Kupperman Index für seine Studie und berichtete, dass das Symptom Hitzewallungen in seinem Patientenkollektiv am häufigsten angegeben wurden (51,4%). Jedoch war sein Patientenkollektiv 45-65 Jahre alt, somit waren einige seiner 10514 Teilnehmerinnen weit in der späten Postmenopause und nicht mehr perimenopausal, daher mit unserer Studie also nur begrenzt vergleichbar [Perez et al, 2009]. Insgesamt ist sich die Literatur einig, dass Prävalenz und Intensität von vasomotorischen Beschwerden während des perimenopausalen Übergangs ansteigt [Swartzman LC et al, 1990, Masjoudi et al, 2017]. Dabei wird eine Dauer von bis zu 7,4 Jahren angegeben [Avis NE et al, 2015]. Die vorliegende Studie gibt einen wichtigen Einblick in die zweite Zyklushälfte in der frühen menopausalen Transition und, die von Studien bisher kaum beforscht wurde.

2.3. Zusammenhang der einzelnen Beschwerden im Verlauf mit der Perimenopause

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten vasomotorischer Beschwerden und der Postmenopause ist vielfach belegt [Hunter M. et al, 1992, Kuh et al, 1997, Dennerstein et al, 2000, Kaufert et al, 1987]. Dass die vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen und Nachtschweiß/Schweißausbrüche) dabei gegenseitig miteinander assoziiert sind [Gold EB et al, 2000; Pedro et al, 2003], ist auch physiologisch erklärbar, da eine starke Hitzewallung oft mit Schweißausbrüchen einhergeht. Auch bei unseren Teilnehmerinnen war eine Assoziation der Beschwerden Schweißausbrüche und Hitzewallungen vorhanden ($r=0,36$, $p<0,01$). Jedoch zeigte sich auch eine Korrelation von Hitzewallungen zu den Symptomen Schlafstörungen ($r= 0,28$; $p<0,05$), Nervosität/Reizbarkeit ($r = 0,42$; $p<0,01$) und Herzklopfen ($r = 0,28$; $p<0,05$). Eine Assoziation von Hitzewallungen und Schlafstörungen ist bekannt [Perez JA et al, 2009, Pien GW et al, 2008, Ohayon et al, 2006, Pedro et al, 2003].

Der Zusammenhang zwischen Herzklopfen und Hitzewallungen ist bisher noch nicht publiziert. Eine Steigerung der Herzfrequenz im Zusammenhang von Hitzewallungen könnte jedoch über die Aktivierung des Sympathikus mit Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und Gefäßerweiterung erklärbar sein.

Nervosität/Reizbarkeit korrelierte in der vorliegenden Untersuchung am stärksten signifikant mit depressiven Verstimmungen ($r = 0,55$; $p<0,01$). Die meisten Autoren trennen diese zwei Untersymptome nicht und fassen sie meist als ein psychisches Symptom zusammen.

Wir konnten zeigen, dass es bereits in der frühen menopausalen Transition einen signifikanten Zusammenhang zwischen Nervosität/Reizbarkeit und Schlafstörungen, Herzklopfen und Konzentrationsstörungen gibt. In dieser Phase ist die Östrogenversorgung im Allgemeinen noch gut bis sehr gut.

Zudem konnten wir zeigen, dass unsere Teilnehmerinnen mit Gelenkschmerzen auch signifikant häufiger über Schwindelsymptomatik berichteten ($r=0,34$; $p<0,05$), als Teilnehmerinnen ohne Beschwerden in diesem Bereich. Über einen solchen Zusammenhang ist bisher nichts berichtet. Durch gezielte Anamnese hatten wir bereits vorhandene Arthrose/Arthritis oder Krankheiten des rheumatoiden Formenkreises ausgeschlossen. Bei den Teilnehmerinnen, die einen 4 Jahres-Follow-up absolvierten, zeigte sich, dass die Gelenkschmerzen phasenweise auftraten und Richtung FMP

weniger wurden. Dies lässt vermuten, dass dieses Symptom vor allem in der frühen Perimenopause eine Rolle spielt.

2.4. Zusammenhang der Beschwerdesymptomatik mit den Hormonen

2.4.1. 17 β -Estradiol

Die Estradiolwerte zeigten über unseren Untersuchungszeitpunkt von 24 Monaten starke Schwankungen (Maximum 1047pg/ml; Minimum 4,0 pg/ml). Die Spannweite war daher mit 1043pg/ml deutlich größer als in normalen prämenopausalen Zyklen. Variable Östrogenwerte, vor allem in der frühen Perimenopause sind in der Literatur mehrfach beschrieben [Prior et al, 2012; Sammel et al, 2009, Burger HG et al, 1999, Teede H et al, 1998]. Die Perimenopause zeigt häufig eine Phase der Östrogendominanz, während die Postmenopause meist von Östrogenmangel begleitet ist [Seifert-Klauss et al, 2012]. Frühe perimenopausale Symptome wie starke Menstruationsblutungen oder Brustspannen werden mit erhöhtem Estradiol in Verbindung gebracht [Wilbush et al, 1994].

In vorliegender Studie zeigte sich in der Lutealphase ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen vasomotorischen Beschwerden Hitzewallungen und Schweißausbrüche und Östrogen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Hitzewallungen (nach 12 Monaten) und Schwindel (nach 24 Monaten)). In den AUC-Berechnungen in der vorliegenden Arbeit, die den Verlauf der Hormone über 24 Monate betrachtete, fanden wir einen negativen Zusammenhang zwischen dem Verlauf des β -Estradiols zu dem Symptom Schweißausbruch ($r = -0,46$, $p < 0,01$).

Eine negative Korrelation von Östrogen mit VMS ist bekannt und in vielen Studien veröffentlicht [Brinton et al, 2015, Archer DF et al, 2011, Dennerstein et al, 2000, Guthrie JR et al, 1996, Hunter M et al, 1992] und deckt sich mit unseren Ergebnissen. Jedoch ist bis heute umstritten, ob dabei das niedrige Östrogen allein eine Rolle spielt oder eher das plötzliche starke Absinken bzw. die starken Fluktuationen das entscheidende Kriterium sind. So ist das Östrogen in der frühen Perimenopause im Durchschnitt 30% höher und verläuft nicht linear [Prior et al, 2005, Soares/Cohen et al, 2001]. Klassische vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Nachtschweiß werden bereits vor Eintritt der irregulären Zyklen beobachtet und bereits vor einem messbar veränderten Östrogen [Prior et al, 2011, Rodstrom et al, 2002]. Der

Zusammenhang von Östrogen und vasomotorischen Symptomen wird daher von einigen Autoren kontrovers gesehen.

Östrogenrezeptoren wurden jedoch in den Bereichen des ZNS lokalisiert, die für die Thermoregulation zuständig sind [Bethea et al, 1996, Gundlah al, 2000, Osterlund et al, 2000]. Man geht man davon aus, dass es in der Phase der Perimenopause sekundär zu einer Sollwertveränderung im Thermoregulationszentrum im Hypothalamus kommt und damit die Entstehung von Hitzewallungen erklärt werden könnte. Aufgrund der Veränderung des Sollwerts nach unten, wird die Körpertemperatur erniedrigt, was mit einer physiologischen Vasodilatation und Schweißausbrüchen verbunden ist. Dies wird von den Frauen als akute Hitzewallung erlebt. An dieser Thermoregulation sind jedoch neben Östrogen auch andere Transmitter beteiligt, unter anderem Adrenalin, Dopamin und β -Endorphin. Deren Zusammenspiel in der Perimenopause und die damit einhergehende veränderte Thermoregulation ist bis dato jedoch nicht abschließend geklärt.

Klinische Beobachtungen zeigen, dass Patientinnen mit Turner-Syndrom und damit verbundener vorzeitiger Menopause keine Hitzewallungen haben während Frauen mit Östrogenimplantaten zum Teil über ausgeprägte Beschwerden wie Nachtschweiß, Hitzewallungen und Gereiztheit berichten [Prior et al, 2005]. Dies lässt annehmen, dass der Hypothalamus sich im Rahmen der menopausalen Transition an erhöhte Östrogenspiegel gewöhnt und auf Änderung mit vasomotorischen Symptomen reagiert. Frauen, die einen abrupten Beginn der Menopause erleben, z.B. durch Oophorektomie oder antiöstrogene Therapie, zeigen deutlich stärkere Symptome (vor allem im Bereich der VMS) als Frauen mit einem natürlichen Übergang [Land et al, 2006, Hendrix et al, 2005]. Dennerstein et al. konnten in ihrer Arbeit nachweisen, dass das Auftreten von Nachtschweiß mit einer höheren Variabilität des Östrogens verbunden ist [Dennerstein et al, 2000]. Eine Östrogen-Therapie ist bei starker Ausprägung von Hitzewallungen in 75- bis 87% effektiv [Stuenkel CA et al, 2015]. Sie hat zudem auch einen positiven Effekt auf psychischen Beschwerden [Schmidt PJ et al, 2005, Gordon et al, 2015]. Einen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und dem Östrogenverlauf konnten wir in unserer Studie nicht zeigen.

Grigoriou et al fand in einer Studie mit 1025 Teilnehmerinnen, dass die Stärke der Beschwerden insgesamt mit Östrogen leicht negativ korreliert ist ($r = -0,157$, $p < 0,05$) [Grigoriou et al, 2013]. Er nutzte jedoch den Greene Climacteric Scale zur Erfassung der Beschwerden. Zudem fand er, dass das endogene Östrogen ein signifikanter

Vorhersageparameter für das Auftreten von menopausalen Beschwerden sei. Allerdings betrachtete diese Studie auch Frauen, die bis zu fünf Jahre postmenopausal waren.

In unserer Studie an ausschließlich perimenopausalen Frauen konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang der Gesamt-Beschwerden mit dem Östrogenverlauf zeigen. Dies könnte an der kleineren Studiengröße, dem verwendeten Fragebogen, aber auch an der endokrinologisch unterschiedlichen Phase liegen.

2.4.2. Progesteron

Der Verlauf des Progesterons war über die ersten drei Messzeitpunkte weitgehend stabil und lag im Mittel im Lutealphasenbereich (3,0-30 ng/ml). Bei der letzten Verlaufsuntersuchung (BE 5) fiel der Median um 81% zur Ausgangsblutentnahme auf 1,4 ng/ml ab. Dieser Abfall ist mit dem Auftreten vermehrter anovulatorischer Zyklen Richtung FMP zu erklären. In vorangegangenen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe [Wimmer 2013, Ehle 2012] und auch in vorliegender Arbeit konnten wir zeigen, dass vermehrt anovulatorische, verlängerte Zyklen auftraten. Auch andere Studien belegen eine verminderte luteale Progesteronproduktion bzw. kaum noch messbare Progesteronwerte im Verlauf der menopausalen Transition [Grewal J et al, 2006; Sherman et al, 1976]. Postmenopausal ist ein Rückgang der Gonadotropine wie auch des Progesterons und Estradiols zu beobachten [Rannevik et al, 2008].

Die vorliegende Studie zeigte einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen Progesteron und Hitzewallungen (zu den Zeitpunkten 12, 18 und 24 Monaten) sowie Schwindelsymptomatik (zum Zeitpunkt 24 Monate). Zudem zeigte sich eine signifikante negative Korrelation der maximalen Symptom-Ausprägung Hitzewallungen und Schweißausbrüche mit der AUC von Progesteron über den zweijährigen Verlauf. Die Perimenopause geht mit sinkenden Progesteronspiegeln einher, die jedoch nur in der zweiten Zyklushälfte erfassbar sind (in der ersten Zyklushälfte ist Progesteron immer niedrig, auch prämenopausal), daher wurde der Einfluss von Progesteron in bisherigen Studien, die sich vor allem auf die erste Zykluswoche konzentrierten, nur selten untersucht. Einzelne Autoren jedoch haben perimenopausale Beschwerden auch dem Absinken von Progesteron zugeschrieben [Prior et al, 2005], das mit dem Beginn irregulärer Zyklen assoziiert ist [Prior et al, 2012].

Unsere Studie bildet im Gegensatz der bisherigen Literatur genau diese zweite Zyklus-Phase ab und liefert daher wichtige und neue Daten zum Verständnis der Perimenopause. Dass Progesteron vor allem Auswirkungen in Frauen mit schweren Symptomen haben könnte, lässt sich durch die starke negative Korrelation zwischen den Maxima der Kupperman-Indices bei Teilnehmerinnen mit schweren Verläufen bereits zu Beginn (Gruppe A) und den Maxima für Progesteron in dieser Gruppe im Verlauf von 24 Monaten zeigen ($r = -0,81$, $p = 0,01$) (siehe C 4.1.).

2.4.3. FSH

Die Perimenopause ist gekennzeichnet durch einen Anstieg des FSH (variabel bis ≥ 25 IU/l in der späten Perimenopause) und gilt als das Kriterium, um die Perimenopause bzw. die Postmenopause zu diagnostizieren [Harlow et al, 2012] und steigt als erster messbarer Wert an [Prior et al, 2011].

Der FSH-Median stieg im Verlauf der 24 Monate von 5,3IU/l auf 20,9IU/l. Der aktuelle Stand der Wissenschaft ist, dass um 18 Monate vor bzw. 24 Monate vor der FMP das FSH beträchtlich ansteigt und im Vergleich zu den anderen Hormonen die stärkste Veränderung durchmacht [Burger HG et al, 1999; Burger et al, 2008, Landgren et al, 2004]. In der Follikelphase kann in diesem Zeitraum der FSH-Spiegel um das 5-fache ansteigen [Burger HG et al, 1999]. Generell wird jedoch davon ausgegangen, dass die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt in die Perimenopause Richtung FMP mit einem steigenden FSH assoziiert ist [Sammel et al, 2009]. Unsere Werte lagen im Vergleich zu dieser Studie niedriger, was an der anderen Zyklusphase liegen dürfte.

Wir konnten eine signifikante positive Korrelation mit Hitzewallungen (nach 12 Monaten) und eine negative Korrelation mit Herzklopfen und Schwindel zeigen (nach 18 bzw. 24 Monaten). Betrachteten wir nun die AUC von FSH so konnten wir einen signifikant positiven Zusammenhang mit der maximalen Symptom-Ausprägung für VMS (Schweißausbrüche und Hitzewallungen) sowie eine negative Korrelation mit Kopfschmerzen feststellen. Bei unseren Teilnehmerinnen, die bereits zu Beginn starke Beschwerden äußerten, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den FSH-Werten und den Kupperman-Index ($r = 0,5/0,6$; $p < 0,05$, siehe C 4.3).

Guthrie konnte in seiner Studie einen positiven Zusammenhang nachweisen zwischen hohem FSH Hitzewallungen, die mindestens einmal am Tag über auftraten [Guthrie et al, 1996]. Dies stützt unsere Beobachtungen. FSH wird zudem mit dem Auftreten

depressiver Symptomatik in Verbindung gebracht [Bromberger et al, 2011, Freeman et al, 2006; Schmidt et al, 2004]. Dies konnten wir statistisch nicht belegen. Weitere Studien mit größeren Kollektiven sind hierzu notwendig.

2.5. Zusammenhang von Knochendichteverlust und Beschwerdesymptomatik

Im Mittel zeigten im 2-Jahres-Verlauf 81,1% der Frauen einen Knochendichteverlust von $6,53 \pm 8,46$ Ca-HA/ml. Der maximale Knochenverlust lag bei 35,2 Ca-HA/ml und wurde bei einer Teilnehmerin der Gruppe A (zu Beginn bereits starke Beschwerden) beobachtet. Eine messtechnische Osteoporose wurde weder zu Beginn noch am Ende beobachtet. Dabei erfolgte die Einteilung in Normalwert bzw. Osteopenie oder Osteoporose nach Felsenberg [Felsenberg et al, 1999].

In Vorarbeiten zu unserer Studie, konnte die These postuliert werden, dass der vermehrte Knochendichteverlust bereits in der frühen Perimenopause beginnt und dann in den ersten 5 Jahren der Postmenopause rückläufig ist [Wimmer 2013, Seifert-Klauss et al, 2012, Prior et al, 2011].

Für die Beschwerden Schweißausbrüche und Kopfschmerzen bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Knochendichteverlust über 2 Jahre. Schweißausbrüche waren dabei negativ mit der Knochendifferenz korreliert, d.h. je stärker die Symptome, umso mehr verloren die Teilnehmerinnen an Knochendichte ($r = -0,28$; $p < 0,05$). Genau umgekehrt verhielt es sich mit der Beschwerdesymptomatik Kopfschmerzen ($r = 0,30$; $p < 0,05$). Frauen der Gruppe A (starke Beschwerden zu Beginn) zeigten eine signifikante negative Korrelation zwischen Knochendichteverlust und der Summe sowie dem Maximum des Kupperman-Index.

Ein negativer Zusammenhang zwischen Östrogen und Knochendichte ist seit den 1940er Jahren bekannt [Albright F et al, 1949] und mehrfach publiziert [Crandall CJ et al 2013, Werner et al, 2005, Recker et al, 2000].

Einen Zusammenhang zwischen Knochendichteverlust und einzelnen perimenopausalen Beschwerden ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Jedoch konnte bereits ein Nachweis erbracht werden, dass die Stärke der Beschwerden während der menopausalen Transition mit gehäuftem Auftreten von Osteoporose einhergeht [Perez JA et al, 2012, Crandall CJ et al, 2009]. Betrachtet wurden dabei allerdings Frauen zwischen 45 und 65 Jahren und daher sowohl peri- als auch früh/spät postmenopausale Teilnehmerinnen. Vergleichsstudien perimenopausaler

Frauen wurden bisher hinsichtlich Knochendichte und körperlicher Aktivität bzw. Zyklusstörungen durchgeführt [Prior et al, 1990, De Souza et al, 1997], Menopausen-Status [Firooznia et al, 1986, Ebeling et al, 1996] und Ovulation [Wimmer 2013]. Hierbei konnten signifikante Zusammenhänge gezeigt werden.

Jedoch muss man kritisch bedenken, dass die Osteoporose multifaktoriell bedingt ist. Eine genetische familiäre Vorbelastung kann dabei ein Störfaktor sein. Anamnestisch wurden die Patienten dazu befragt, jedoch sind Frakturen in der Familie oftmals nicht erinnerlich.

Um den Zusammenhang zwischen perimenopausalen Beschwerden und Knochendichteverlust weitreichender zu untersuchen, sind weiter Untersuchungen erforderlich. Dies könnte hinsichtlich der Identifikation von Risikogruppen für eine Osteoporose hilfreich sein. Die vorliegende Studie lieferte dafür Anhaltspunkte.

3. Zusammenfassung

Die PEKNO-Studie untersuchte als prospektive Beobachtungsstudie über 2 Jahre klimakterische Beschwerden, Hormonwerte der zweiten Zyklushälfte und Knochenstoffwechselwerte, Ernährung, körperliche Aktivität und Knochendichte bei Frauen über 45 Jahren. Wichtigstes Merkmal der vorliegenden Studie war die Erfassung der 2. Zyklushälfte. Diese wurde bisher in den großen veröffentlichten Studien (z.B. SWAN) nicht kontinuierlich untersucht [Bromberger et al, 2011].

Es erfolgten zyklusgerechte Blutentnahmen (17β -Östradiol, Progesteron, FSH, LH) in der zweiten Zyklushälfte. Zudem wurde mittels eines ausführlichen Fragebogens Beschwerden (Kupperman-Index), Ernährung, Lebenswandel, sportliche Betätigung, Zyklusaktivität, internistische/chirurgische Erkrankungen und Risikofaktoren in Bezug auf Osteoporose abgefragt.

Es wurden insgesamt 78 Frauen rekrutiert. Von 53 Teilnehmerinnen lagen auswertbare Daten vor. Die teilnehmenden Frauen waren zwischen 45 und 56 Jahren alt, im Mittel $47,98 \text{ Jahre} \pm 2,3$. Um die Verläufe noch genauer zu untersuchen, wurden sie in drei Gruppen (A-C; A Teilnehmerinnen mit Beschwerden bereits zu Beginn, B Teilnehmerinnen mit mindestens einem als stark klassifiziertem Symptom im Verlauf, C Teilnehmerinnen ohne starke Beschwerden) aufgeteilt und diese Einteilung wurde auch für alle weiteren Berechnungen beibehalten (siehe Abb. 9).

In der vorgelegten Arbeit lag der Hauptschwerpunkt der Datenauswertung der PEKNO-Studie bei der Ausprägung perimenopausaler Beschwerden mittels Kupperman- Index und ihr Zusammenhang mit Hormonverläufen (hier insbesondere - 17β -Östradiol, Progesteron und FSH -), Knochendichte und Ovulation.

Zusammenfassend werden nun folgende Fragen beantwortet:

a. In welcher Ausprägung und welcher Verteilung gaben die Patientinnen im Verlauf von 2 Jahren der Perimenopause Beschwerden in der zweiten Zyklushälfte an?

Insgesamt hatten zu Beginn der Studie 69,8% der Frauen mittlere bis starke Beschwerden in mindestens einer Kategorie. 32% hatten bereits bei Beginn starke Beschwerden. Im Verlauf der vier Folgebefragungen gaben 84,9% mindestens einmal mittlere bis starke Beschwerden in einer Kategorie an. Zu Beginn der Teilnahme wurden am häufigsten mittel bis starke Beschwerden im Bereich Gelenkschmerzen

geäußert (26,5% der Teilnehmerinnen), gefolgt von Kopfschmerzen (24,5%) und Nervosität/Reizbarkeit (22,7%).

Bei der letzten Verlaufsuntersuchung waren die drei häufigsten klimakterischen Symptome wie zu Beginn, allerdings änderten sich die Häufigkeiten von mittleren bis starken Beschwerden, die in allen drei Symptomkategorien zunahmen (Nervosität/Reizbarkeit 35,4%, Gelenkschmerzen 29,2% und Kopfschmerzen 29,2%). Starke Beschwerden wurden am häufigsten in der Kategorie Kopfschmerzen angegeben.

Die VMS waren zu Beginn gering ausgeprägt und zeigten erst im Verlauf Richtung späte Postmenopause einen Anstieg. Dies zeigt, dass perimenopausale Frauen an anderen Symptomen leiden, als in der Literatur für die 1. Zyklushälfte berichtet.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass Nervosität/Reizbarkeit, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen perimenopausal häufig sind und die Perimenopause differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen ist.

b. Sind Hormonverläufe in der zweiten Zyklushälfte mit der Stärke von Beschwerden assoziiert und gibt es Einzelbeschwerden, die in besonders enger Verbindung mit Hormonen/Zyklus stehen?

Perimenopausal zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen VMS (vasomotorischen Beschwerden: Hitzewallung und Schweißausbrüche) und Estradiol (negativ), Progesteron (negativ), LH (positiv) und FSH (positiv). Auch im Bereich Herzklopfen (Estradiol und FSH, positive Korrelation), Schwindel (Estradiol und Progesteron, negative Korrelation; LH, FSH positiv) und Kopfschmerzen (Maximum FSH, negativ) korrelierten signifikant mit den hormonellen Veränderungen über 2 Jahre.

Zwischen den Kupperman-Indices und der Einzelbeschwerden zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und der Zykluslänge sowie dem Anteil an ovulatorischen Zyklen der letzten 6 Monate (nach Monitor und Progesteroneinteilung) bestand kein signifikanter Zusammenhang auf dem 5%-Niveau.

Die Ergebnisse helfen, perimenopausale Beschwerden differenzierter zuzuordnen und zukünftig differenzierter therapieren zu können

c. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Stärke der Einzelbeschwerden und der Knochendichte?

Für Schweißausbrüche und Kopfschmerzen fand sich über 24 Monate ein leichter statistisch signifikanter Zusammenhang zur Knochendichtedifferenz. Schweißausbrüche waren negativ mit der Knochendichtedifferenz korreliert, dh. je stärker die Symptome, umso mehr Knochendichte verloren unsere Teilnehmerinnen ($r = -0,28$; $p < 0,05$). Genau umgekehrt verhielt es sich mit der Beschwerdesymptomatik Kopfschmerzen ($r = 0,30$; $p = 0,05$). Dies könnte hinsichtlich Risiko-Evaluation für Osteoporose eine relevante neue Ergänzung sein.

Beim Gesamtkollektiv konnte kein signifikanter Nachweis erbracht werden.

d. Lassen die Ausgangsbeschwerden Aussagen über den weiteren Verlauf von Beschwerdesymptomatik, Hormonverläufe, Zykluseigenschaften und Knochendichte zu?

Beschwerdesymptomatik: Frauen, die zu Beginn bereits starke Beschwerden hatten (Gruppe A), waren bis zum Schluss die Gruppe, mit den häufigsten Beschwerden (MW Kupperman-Index Gruppe 1-4. FU: $13,83 \pm 7,12$ Punkte).

Frauen, die zu Beginn Hitzewallungen hatten ($n = 12$), zeigten auch signifikant Schweißausbrüche ($r = 0,36$; $p < 0,01$), Schlafstörungen ($r = 0,28$; $p < 0,05$), Nervosität/Reizbarkeit ($r = 0,42$; $p < 0,01$) und Herzklopfen ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Nervosität/Reizbarkeit korrelierte am stärksten signifikant mit depressiven Verstimmungen ($r = 0,55$; $p < 0,01$), zeigte aber auch eine signifikante Korrelation zu Schlafstörungen, Herzklopfen, Konzentrationsstörung und Hitzewallungen (Tab. 5). Frauen, die zu Beginn unter Gelenkschmerzen litten, hatten auch signifikant öfter Schwindelsymptome. ($r = 0,34$; $p < 0,05$)

Nach zwei Jahren konnte eine Veränderung festgestellt werden: Hitzewallungen waren nun ausschließlich und stärker mit Schweißausbrüchen kombiniert ($r = 0,36$ vs. $r = 0,44$, $p < 0,01$), Nervosität/Reizbarkeit korrelierte nun am stärksten mit Konzentrationsstörungen, depressiver Verstimmung und Schlafstörungen. Gelenkschmerzen waren mit depressiven Verstimmungen, Schwindel und Kopfschmerzen assoziiert.

Hormonverläufe: Nach Aufteilung in die einzelnen Gruppen zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen den Maxima des Progesterons und

des Kupperman-Index von Gruppe A (Zu Beginn bereits starke Beschwerden) ($r = -0,807$; $p < 0,01$). In derselben Gruppe waren auch die Summe und Maximum der FSH-Werte mit der Summe und dem Maximum der Kupperman-Indices mittelstark signifikant positiv korrelieren

Knochendichte:

Frauen mit bereits zu Beginn starken Beschwerden (Gruppe A) zeigten eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Knochendichteverlust (Mittelwert Knochendichtedifferenz (QCT2-1) $7,99 (\pm 10,87)$ mg Ca-HA/ml) und der Summe/Maximum des Kupperman-Index ($-0,55/-0,57$; $p < 0,05$) über den 24 Monats-Verlauf.

Am wenigsten Knochendichte verloren Frauen der Gruppe B ($-4,18(\pm 6,36)$)

Für Gruppe B und C konnte jedoch statistisch kein Zusammenhang entdeckt werden. Das Maximum an Schweißausbrüchen des Gesamtkollektivs war mit der Knochendichtedifferenz negativ assoziiert ($r = -0,28$).

Zykluseigenschaften:

Hierbei konnte kein signifikanter Nachweis erbracht werden.

e. Beeinflussen die Zyklusmuster (Dauer, Irregularität) die Symptomatik und die Stärke der Beschwerden?

Hierzu konnten wir keinen statistisch belegbaren Nachweis erbringen. Weitere Studien mit größerem Kollektiv und ggf. anderem Fragebogen sind hierzu notwendig.

f. Wie verhalten sich die Beobachtungen über 2 Jahre in einer längeren Beobachtungszeit (Teilnehmerinnen mit mehr als einer Teilnahme)?

Bei 4 Teilnehmerinnen die einen 4 Jahres-Follow-up absolvierten, konnten wir feststellen, dass die Gelenkschmerzen phasenweise auftraten und Richtung FMP weniger wurden. Dies lässt vermuten, dass dieses Symptom vor allem in der frühen Perimenopause eine Rolle spielt. Zu Beginn standen die psychischen Symptome (depressive Verstimmung, Nervosität/Reizbarkeit, Schlafstörungen) bei allen 4 Frauen im Vordergrund und blieben auch über 48 Monate die entscheidenden Symptome. Erst im weiteren Verlauf traten auch VMS als stärker belastend auf.

Zwei der vier Teilnehmerinnen mit doppelten Verläufen kamen von einer normalen Knochendichte innerhalb von vier Jahren in die Osteopenie. Am meisten Knochenmasse verlor Teilnehmerin 4 bei leicht rückläufigem Kupperman-Index.

E. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: STRAW Staging System, Aus: Harlow SD et al. STRAW, JCEM 2012 97(4); 1159-1168	3
Abbildung 2 : Ablauf der Studie, <i>BE= Blutentnahme</i>	12
Abbildung 3: Clearplan™ Fertility Monitor, (Unipath Diagnostics GmbH)	13
Abbildung 4: Zyklustag 3, geringe Ovulationswahrscheinlichkeit.....	14
Abbildung 5: Zyklustag 12, mittlere Ovulationswahrscheinlichkeit (zwei Balken sichtbar).....	14
Abbildung 6: Zyklustag 15, sehr hohe/maximale Ovulationswahrscheinlichkeit (3 Balken sichtbar).....	14
Abbildung 7: Zyklus 6 (ovulatorisch, Test durchgeführt wie angefordert); Zyklus 7 (anovulatorisch, an den Tagen mit gestricheltem Unterstrich wurde der Test nicht, wie angefordert, durchgeführt)	15
Abbildung 8: Übersicht Studienverlauf (Consort-Diagramm)	21
Abbildung 9: Aufteilung in Gruppen; Gruppe A: schwere Beschwerden zu Beginn; Gruppe B: schwere Beschwerden im Verlauf; Gruppe C keine schweren Beschwerden	22
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen BMI mit 25 Jahren und dem Mittelwert der Kupperman-Indices im Verlauf (24 Monate) des Gesamtkollektivs (n=53)	24
Abbildung 11: Kupperman-Indices im Verlauf von 24 Monaten (zu Beginn, Folgeuntersuchung 1-4) des Gesamtkollektivs; n=53;.....	26
Abbildung 12: Verlauf der einzelnen Beschwerden-Mittelwerte über den Zeitraum von 24 Monaten anhand der Einteilung des Kupperman-Index A= Beginn, Folgeuntersuchung 1 nach 6 Monaten, 2 nach 12 Monaten, 3 nach 18 Monaten, 4 Abschluss bei 24 Monaten; n=53.....	28
Abbildung 13: Mittelwerte der Kupperman-Indices im Verlauf nach Aufteilung in Gruppen, zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18, 24 Monaten. n=53; A: Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden bereits zu Beginn; B: Teilnehmerinnen mit starken Beschwerden im Verlauf; C: Teilnehmerinnen ohne starke Beschwerden	30
Abbildung 14: Progesteron in ng/ml über die 5 Untersuchungszeitpunkte; n=53	31

Abbildung 15: Negative Korrelation zwischen Maximum der Kupperman-Indices bei Teilnehmerinnen mit schweren Verläufen bereits zu Beginn (Gruppe A) und den Maximum von Progesteron dieser Gruppe im Verlauf von 24 Monaten, n=17	33
Abbildung 16: AUC Progesteron mit dem Maximum Schweißausbrüche ($r=-0,37$; $p=0,01$) während des Studienverlaufs (24 Monate), Gesamtkollektiv (n=53)	34
Abbildung 17: AUC Progesteron Beschwerden mit dem Maximum Hitzewallung ($r=-0,40$; $p=0,01$), während des Studienverlaufs (24 Monate), Gesamtkollektiv (n=53) .	34
Abbildung 18: 17β -Estradiol in pg/ml des Gesamtkollektivs über die 5 Untersuchungszeitpunkte, n=53	36
Abbildung 19: AUC 17β -Estradiol mit dem Maximum Schweißausbrüche ($r=-0,46$; $p=0,01$), während des Studienverlaufs (24 Monate), Gesamtkollektiv (n=53)	37
Abbildung 20: FSH in IU/l über die 5 Untersuchungszeitpunkte, Gesamtkollektiv (n=53) zu den Blutentnahmezeitpunkten (1-5).....	39
Abbildung 21: Streudiagramm der Korrelation von den Maxima der Kupperman-Indices mit den Maxima der FSH-Werte im Verlauf von Teilnehmerinnen der Gruppe A (n=17)	40
Abbildung 22: Korrelation der AUC von FSH mit dem Maximum Hitzewallungen, ($r=0,34$; $p=0,05$), Gesamtkollektiv (n=53), Zeitraum 24 Monate	41
Abbildung 23: LH-Verlauf in IU/l über die 5 Untersuchungszeitpunkte, Gesamtkollektiv, n=53	42
Abbildung 24: Korrelation zwischen Maxima der Kupperman-Indices bei Teilnehmerinnen mit schweren Verläufen bereits zu Beginn (Gruppe A, n=17) und der Differenz der Knochendichte (QCT2-1), $r= - 0,57$; $p< 0,05$, n=17	47
Abbildung 25: Zyklen insgesamt über den Studienverlauf über 24 Monate sowie Anzahl der ovulatorischen Zyklen über den gesamten Studienverlauf nach Aufteilung in Gruppen (A-C) laut Monitor	49

F. Übersicht der wichtigsten zitierten Studien dieser Arbeit

Autor(en)	Titel	Studien- design	Methoden	Ergebnisse
Archer DF et al (2011), Climacteric	Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now?	Review		Vasomotorische Symptome sind assoziiert mit einem Östrogenrückgang.
Avis NE et al, (1991), Maturitas	A longitudinal analysis of women`s attitudes toward the menopause: results from the Massachusetts Women`s Health Study (SWAN)	2565 Frauen peri- und postmenopausal (45-55 Jahre), 5 Jahre prospektive Kohortenstudie	Center for Epidemiological Studies- Depressive Scale (CES-D)	Ein früher Beginn der Perimenopause (Zyklusabnormalitäten, Amenorrhoe<12 Monate) ist signifikant korreliert mit körperlichem Unwohlsein und Depression; Die Rate an Depression fiel in der Postmenopause.
Avis NE et al, (2015), JAMA Intern Med.	Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms over the Menopause Transition (SWAN)	3302 Frauen, Alter 42 – 52 Jahre, 17 Jahre prospektive Kohortenstudie	CES-D und eigenen Fragebogen	Regelmäßige VMS wurden über 7 Jahren während der menopausalen Transition bei der Hälfte des Studienkollektivs angegeben (Median 7,4 Jahre) und blieb bei diesen Frauen über 4,5 Jahre nach der FMP bestehen. Frauen die bereits früh (prämenopausal, früh perimenopausal) VMS bekamen, berichteten auch am längsten über VMS auch nach der FMP.
Bartensen et al (2000), Maturitas	Climacteric symptoms in a representative Dutch population	235 Frauen, Alter 45-65 Jahre, Querschnittsstudie	Greene Climacteric Scale	Prävalenz und die Intensität von klimakterischen Symptomen steigen während des menopausalen

	sample as measured with the Greene Climacteric Scale			Übergangs an und bleiben während der Postmenopause hoch.
Behre H.M. et al (2000), Human Reproduction	Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use Clear Plan Fertility monitor: comparison with the transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements	53 Frauen, 18-39 Jahre alt, prospektive Beobachtungsstudie	Clear Plan fertility monitor, vaginaler Ultraschall, Blutabnahme (LH und Estradiol)	Bei 91,1% der Zyklen mit der Ovulationsanzeige hatten die Frauen auch tatsächlich einen Eisprung innerhalb des Zeitfensters von zwei Tagen. Eine Ovulation vor der Ovulationsanzeige beim Clear Plan fertility monitor konnte nicht beobachtet werden
Blümel JE et al (2012), Climacteric	Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study	8373 Frauen, Alter: 40-59 Jahren. Querschnittsstudie	MRS (Menopausal rating scale) und eigener Fragebogen, Kriterien STRAW	90,9% der Frauen haben mindestens ein menopausales Symptom. Als schwer klassifiziert wurden: Muskel- und Gelenkschmerzen (15,6%), körperliche und geistige Erschöpfung (13,8%), depressive Verstimmungen (13,7%); Ein MRS>16(schwer) zeigte sich: Prämenopausal: 12,9% Perimenopausal:26,4% Frühe Postmenopause: 31,6% Späte Postmenopause: 29,9%.
Bromberger et al, (2011), Psychol Med	Major depression during and after the menopausal transition:	221 Frauen, Alter 42-52,	Structured Clinical Interview for	Frauen erlebten 2-4-mal häufiger schwere depressive Episoden in der Perimenopause oder früher Postmenopause.

	Study of Women`s Health across the Nation (SWAN)	prämenopausal bei Studieneinschluss	DSM-IV Axis I Disorders (SCID)	
Teede H, Burger HG, The Management of Menopause - Annual Book Review (1998)	The menopausal transition		Review	Während des menopausalen Übergangs beobachtet man eine Fluktuation der zirkulierenden Sexualhormone, insbesondere eine Reduktion von Östrogen und Inhibin. Dies stört den negativen Feedback-Mechanismus der Hypophyse und deren FSH-Sekretion. LH bleibt dabei meist noch im normalen Bereich; Hitzewallungen treten im Rahmen der Fluktuation des Östrogens auf – nicht aufgrund des Rückgangs des Östrogens .
Burger HG et al (1999): The Journal of clinical endocrinology and metabolism	Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women	150 Frauen, Alter: 45-55; Prospektive Beobachtungsstudie über 6 Jahre	Anamnestisch und Blutentnahmen (FSH, Estradiol, Inhibin A und B)	Mittelwerte der FSH-Werte begannen ca 2 Jahre vor der FMP anzusteigen; 10 Monate davor war der maximale Anstieg erreicht. Mittelwerte von E2 genau gegensätzlich zu FSH; Inhibin A+B nahmen ab vor der FMP; neg. Korrelation zwischen FSH und E2.
Burger H et al (2008), J Sex Med	the menopausal transition	MWMHP; Alter 45-55; longitudinal	Blutwerte, Menstrual cycle	Beginn der menstruellen Irregularität: Inhibin B fällt ab mit einem nichtsignifikantem Anstieg von FSH; Estradiol und Inhibin A bleiben normal; generell gab

		study; 6 years follow-up	data, questionnaire	es eine große Variation der FSH-Werte in der Perimenopause; 2 Jahre vor der FMP fällt Östrogen ab und FSH steigt an.
Chedraui et al (2007), Maturitas	Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale	300 Frauen, älter als 40 Jahre (im Mittel 45,1±3,1 Jahre); Querschnittsstudie	Menopause Rating Scale	Die 5 am häufigsten angegebenen Symptome waren: Muskel/Gelenkschmerzen (77%), Depressive Verstimmung (74,6%), Sexuelle Probleme (69,6%), Hitzewallungen (65,5%) und Schlafstörungen. Peri- und Postmenopausale Frauen gaben signifikant mehr Symptome an als prämenopausale Frauen.
Gold EB et al (2000), American Journal of Epidemiology	Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age.	16,065 women aged 40-55 years; Study of Women's Health across the Nation (SWAN), Querschnittsstudie, über 2 Jahre	Neugarten Menopause Index	Die erweiterten Odds ratios für alle untersuchten Symptome zeigten bei bei peri- und postmenopausalen Frauen die größte Stärke, besonders bei Hitzewallung und Nachtschweiß (odds ratios = 2.06-4.32).
Gold EB (2004), American Journal of Epidemiology	Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms	3302 Frauen, Alter 42-52 Jahre, SWAN, Blutabnahme: Tag 2-7	Eigener Fragebogen	Ein hoher BMI ist assoziiert mit VMS ebenso eine frühe Perimenopause; E2 ist negativ assoziiert mit VMS, FSH positiv (erste Zyklushälfte).
Goncales B et al (2012) Climacteric 2012	A population-based assessment of the relationship between menopausal and	728 Frauen, Querschnittsstudie	CES-D	Signifikante Korrelation zwischen depressiven und menopausalen Symptomen (r=0,47).

	depressive Symptoms in portugese women			
Guthrie JR et al (1996), ObstetGynecol	Hot flushes, menstrual status, and hormonal levels in a population-based sample of midlife women	453 prä-, peri- und postmenopausale Frauen (48-59 Jahren);	Longitudinale Querschnitts-studie	Die Häufigkeit der Hitzewallungen korreliert mit den Serumspiegeln von FSH und Östrogen in perimenopausalen Frauen; bei 29% der Frauen die mehr als 3 und weniger als 12 Monate von Amenorrhoe hatten, und 37% der postmenopausalen Frauen traten Hitzewallungen mehrere Mal am Tag auf. Insgesamt waren es 13% der prämenopausalen, 37% der perimenopausalen, 62% der postmenopausalen Frauen. FSH Level waren höher bei Frauen mit Hitzewallungen (mindestens einmal am Tag auftretend oder öfter). (P < 0.01); E2 Level waren höher bei Frauen, die nur einmal oder kein Auftreten von Hitzewallungen in der Woche hatten (p < 0.01)
Harlow S.D. et al. (2012), Menopause	Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging	Review		STRAW+10 ist eine umfassende Basis, um das reproduktive Altern nach Stand der Wissenschaft und klinischer Erfahrung. zu bewerten Das STRAW+10 Staging System führt zur besseren Vergleichbarkeit der Studien erleichtern die klinische Arbeit

Hay et al, (1994), Br J Psychiatry	Affective Symptoms in Women Attending a Menopause Clinic	78 peri- und postmenopausale Frauen (mittleres Alter 49 Jahre), Querschnittsstudie	MADRS (Montgomery-Asberg-Depression Rating Scale);	45% der Frauen zeigten klinische Zeichen einer Depression
Liu et al (2012), Maturitas	A health survey of Beijing middle-aged registered nurses during menopause.	1686 Krankenschwestern, Alter: 40-55 Prä-,peri-und postmenopausal, Querschnittsstudie	Modified Kupperman Menopausal Index, Fragebogen	37,8% gaben einen Index von ≥ 15 an; Am häufigsten waren: Erschöpfung (82,7%) Reizbarkeit (70,2%) Gelenkschmerzen (69,5%)
McKinley SM (1996); Maturitas	Menstrual cyclcity and the premenopause		Review	Perimenopause dauert im Schnitt 4 Jahre bis zur Menopause; Frauen sind im Mittel dann 51,3 Jahre alt
Neugarten B et al (1965), Psychosomatic Medicine	Menopausal Symptoms" in Women of various Ages	460 Frauen, 5 Altersgruppen, Aufteilung nicht-menopausal und nicht-menopausal bei Frauen zwischen 45 und 54 Jahren, Querschnittsstudie	Checkliste von 28 Symptomen – 12 somatische, 5 psychosomatische und 11 psychologische Beschwerden; Menopausal Symptom Score (Blatt	Frauen die als menopausal klassifiziert wurden, hatten in allen Bereichen stärkste Ausprägungen; die post-menopausalen Frauen die geringsten

			Menopausal Index)	
Pérez JA et al (2009) Maturitas	Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women.	10514 Frauen, Alter: 45-65 Jahre, Einteilung in peri- und postmenopausal, Querschnitts-Studie	Kupperman-Index	Am häufigsten angegeben: Hitzewallungen (51,4%), Schlafstörungen (45,7%), Reizbarkeit (42,2%). 3,3% starke Beschwerden 27,3% mittlere und 24,6% leichte Beschwerden; Prävalenz von Gelenkschmerzen und depressive Verstimmung war höher bei perimenopausalen Frauen.
Pérez JA et al (2012) Climacteric 2012	Severity of menopausal symptoms and cardiovascular and osteoporosis risk factors.	10514 Frauen, Alter: 45-65 Jahre Querschnitts-Studie	Kupperman-Index, DXA	Stärke der Beschwerden korreliert mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Osteoporose; Es besteht ein Zusammenhang zwischen Stärke der Beschwerden und <ul style="list-style-type: none"> • Adipositas • Familienanamnese • Osteoporose
Schneider HPG et al, (2000), Climacteric	The Menopausal Rating Scale: comparison with Kupperman index and quality of life scale SF-36	306 Frauen, Alter: 40-60 Jahre	Kupperman Index, MenopauseRating Scale, SF-36	MRS und der Kupperman Index sind trotz Veränderung und Überarbeitung statistisch eng miteinander assoziiert. Jedoch zeigten sich gravierende Unterschiede in der Klassifizierung der Beschwerden anhand des Kupperman-Index im Vergleich zum MRS. In der MRS wurden deutlich mehr Frauen mit Beschwerden gefunden als mit dem Kupperman Index (38% vs. 94%). Auch wurden

				im MRS deutlich häufiger mittlere bis starke Beschwerden angegeben (68% vs. 24%).
Schmidt PJ et al (1997); Endocrinology	The Perimenopause and affective disorders		Review	Östrogentherapie verbessert die depressiven Symptome in perimenopausalen Frauen, die keine Hitzewallungen haben.
Schmidt et al (2002); Dialogues in clinical neuroscience	Reproductive hormonal treatments for mood disorders in women		Review	Depressive Symptome korrelieren mit einem Abfall von E2 und einem Anstieg von FSH.
Soares/Cohen (2001) Sao Paulo Medical journal	The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability		Review	Die erste offensichtliche hormonelle Veränderung in der Perimenopause ist ein steigendes FSH. Dies ist womöglich eine Folge des Rückgangs von FSH-sensiblen ovariellen Follikeln; Serumspiegel von FSH und Östrogen können stark fluktuieren von Zyklus zu Zyklus; Frauen die bereits früher Depressionen hatten besitzen ein größeres Risiko eine Depression während der Perimenopause zu entwickeln. Östrogentherapie scheint in der Behandlung von Depressionen nützlich zu sein.
Prior et al (2005), BCMJ	Clearing confusion about perimenopause		Review	20% der Frauen zwischen 45 und 60 Jahren haben perimenopausale Symptome und suchen medizinischen Rat; Östrogen in der Phase der Perimenopause ist im Durchschnitt 30% höher, hat einen chaotischen Verlauf und ist mit niedrigem

				Progesteron assoziiert und beginnt bei Frauen mit normalem Zyklus.
World Health Organisation; WHO technical Report, series number 866; 1996	Research on the menopause in the 1990s			Perimenopause ist definiert als seine Periode (2-7 Jahre) bis zur Menopause und ein Jahr danach; Die Perimenopause ist ein Ergebnis des Verlustes der ovariellen Follikelaktivität.

G. Literaturverzeichnis

Albright F: Postmenopausal Osteoporosis. In: *Transactions of the Association of American Physicians* 1949, S. 55: 298-305.

Alder, E. (1998): The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. In: *Maturitas* 29 (1), S. 19–24.

Archer, D. F.; Sturdee, D. W.; Baber, R.; Villiers, T. J. de; Pines, A.; Freedman, R. R., Gompel, A., Hickey, M.; M.S.; Lobo, R.A.; Lumsden, M.A.; MacLennan, A.H.; Maki, P.; Palacios, S.; Shah, D.; Villaseca, P.; Warren, M. (2011): Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? In: *Climacteric* 14 (5), S. 515–528. DOI: 10.3109/13697137.2011.608596.

Avis, N. E.; Crawford, S.; Stellato, R.; Longcope, C. (2001): Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. In: *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 4 (3), S. 243–249.

Avis, N. E.; Kaufert, P. A.; Lock, M.; McKinlay, S. M.; Vass, K. (1993): The evolution of menopausal symptoms. In: *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 7 (1), S. 17–32.

Avis, N. E.; Stellato, R.; Crawford, S.; Bromberger, J.; Ganz, P.; Cain, V.; Kagawa-Singer, M. (2001): Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. In: *Soc Sci Med* 52 (3), S. 345–356.

Avis, Nancy E.; Crawford, Sybil L.; Greendale, Gail; Bromberger, Joyce T.; Everson-Rose, Susan A.; Gold, Ellen B.; Hess, Rachel; Joffe, Hadine; Kravitz, Howard M.; Tepper, Ping G.; Thurston, Rebecca C. (2015): Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. In: *JAMA Intern Med* 175 (4), S. 531–539. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.

Bachmann, G. A. (1999): Vasomotor flushes in menopausal women. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 180 (3 Pt 2), S. S312-6.

Baker, A.; Simpson, S.; Dawson, D. (1997): Sleep disruption and mood changes associated with menopause. In: *J Psychosom Res* 43 (4), S. 359–369.

Behre, H. M.; Kuhlage, J.; Gassner, C.; Sonntag, B.; Schem, C.; Schneider, H. P.; Nieschlag, E. (2000): Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. In: *Hum Reprod* 15 (12), S. 2478–2482.

Bethea, C. L.; Brown, N. A.; Kohama, S. G. (1996): Steroid regulation of estrogen and progesterin receptor messenger ribonucleic acid in monkey hypothalamus and pituitary. In: *Endocrinology* 137 (10), S. 4372–4383. DOI: 10.1210/endo.137.10.8828498.

BLATT, M. H. G.; WIESBADER, H.; KUPPERMAN, H. S. (1953): Vitamin E and climacteric syndrome; failure of effective control as measured by menopausal index. In: *AMA Arch Intern Med* 91 (6), S. 792–799.

Blumel, J. E.; Chedraui, P.; Baron, G.; Belzares, E.; Bencosme, A.; Calle, A.; Danckers, L.; Espinoza, M. T.; Flores, D.; Gomez G., Hernandez-Bueno JA, Izaguirre H, Leon-Leon P, Lima S, Mezones-Holguin E, Monterrosa A, Mostajo D, Navarro D, Ojeda E, Onatra W, Royer M, Soto E, Tserotas K, Vallejo MS. (2012): Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. In: *Climacteric* 15 (6), S. 542–551. DOI: 10.3109/13697137.2012.658462.

Bojunga J. (2015): Subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Peri- und Postmenopause. In: *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 9 (4), S. 6–11.

Brambilla, D. J.; McKinlay, S. M.; Johannes, C. B. (1994): Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. In: *Am J Epidemiol* 140 (12), S. 1091–1095.

Brinton, Roberta D.; Yao, Jia; Yin, Fei; Mack, Wendy J.; Cadenas, Enrique (2015): Perimenopause as a neurological transition state. In: *Nature reviews. Endocrinology* 11 (7), S. 393–405. DOI: 10.1038/nrendo.2015.82.

Bromberger, J. T.; Kravitz, H. M.; Chang, Y-F; Cyranowski, J. M.; Brown, C.; Matthews, K. A. (2011): Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). In: *Psychol Med* 41 (9), S. 1879–1888. DOI: 10.1017/S003329171100016X.

Bromberger, Joyce T. (2004): A psychosocial understanding of depression in women: for the primary care physician. In: *Journal of the American Medical Women's Association (1972)* 59 (3), S. 198–206.

Bromberger, Joyce T.; Schott, Laura L.; Kravitz, Howard M.; Sowers, MaryFran; Avis, Nancy E.; Gold, Ellen B.; Randolph, John F. [JR]; Matthews, Karen A. (2010): Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). In: *Arch Gen Psychiatry* 67 (6), S. 598–607. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.55.

Bundesamt für Strahlenschutz (2017), Natürliche Strahlenbelastung, online unter http://www.bfs.de/DE/themen/ion/umwelt/natuerliche-strahlenbelastung/natuerliche-strahlenbelastung_node.html

Burger, H. G.; Dudley, E. C.; Hopper, J. L.; Groome, N.; Guthrie, J. R.; Green, A.; Dennerstein, L. (1999): Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. In: *J Clin Endocrinol Metab* 84 (11), S. 4025–4030.

Burger, H. G.; Dudley, E. C.; Hopper, J. L.; Shelley, J. M.; Green, A.; Smith, A.; Dennerstein, L.; Morse, C. (1995): The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. In: *J Clin Endocrinol Metab* 80 (12), S. 3537–3545.

Burger, Henry (2008): The menopausal transition--endocrinology. In: *J Sex Med* 5 (10), S. 2266–2273. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00921.x.

Burger, Henry G.; Robertson, David M.; Baksheev, Lyrissa; Collins, Aila; Csemiczky, Giorgy; Landgren, Britt-Marie (2005): The relationship between the endocrine characteristics and the regularity of menstrual cycles in the approach to menopause. In: *Menopause* 12 (3), S. 267–274.

Campbell, S. (1976): Double blind psychometric studies on the effects of natural estrogens on post-menopausal women. In: Stuart Campbell (Hg.): *The Management of the Menopause & Post-Menopausal Years*: Springer Netherlands, S. 149-158. Online verfügbar unter http://dx.doi.org/10.1007/978-94-011-6165-7_13.

Campbell, S.; Whitehead, M. (1977): Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. In: *Clinics in obstetrics and gynaecology* 4 (1), S. 31–47. Campbell, Stuart (Hg.) (1976): *The Management of the Menopause & Post-Menopausal Years*: Springer Netherlands.

Casper, R. F.; Yen, S. S.; Wilkes, M. M. (1979): Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile lutenizing hormone secretion. In: *Science* 205 (4408), S. 823–825.

Chalouhi, Salam (2017): Menopause: A complex and controversial journey. In: *Post reproductive health* 23 (3), S. 128–131. DOI: 10.1177/2053369117711346.

Chedraui, Peter; Aguirre, Wellington; Hidalgo, Luis; Fayad, Luiggi (2007): Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. In: *Maturitas* 57 (3), S. 271–278. DOI: 10.1016/j.maturitas.2007.01.009.

Christiansen, C.; Riis, B. J.; Rodbro, P. (1987): Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. In: *Lancet (London, England)* 1 (8542), S. 1105–1108.

Ciano, Colleen; King, Tonya S.; Wright, Robin Redmon; Perlis, Michael; Sawyer, Amy M. (2017): Longitudinal Study of Insomnia Symptoms Among Women During Perimenopause. In: *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN*. DOI: 10.1016/j.jogn.2017.07.011.

Cogo-Moreira, Hugo; Jackowski, Andrea P.; de Araujo, Teresa R E; Vieira, Lucia H L; Haidar, Mauro A.; Silva,IVALDO (2015): Poor-fit indexes of Kupperman index: a psychometric analysis based on item response theory. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 22 (4), S. 444–447. DOI: 10.1097/GME.0000000000000338.

Cohen, Lee S.; Soares, Claudio N.; Vitonis, Allison F.; Otto, Michael W.; Harlow, Bernard L. (2006): Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. In: *Archives of general psychiatry* 63 (4), S. 385–390. DOI: 10.1001/archpsyc.63.4.385.

Cosman, F.; de Beur, S J; LeBoff, M. S.; Lewiecki, E. M.; Tanner, B.; Randall, S.; Lindsay, R. (2014): Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 25 (10), S. 2359–2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.

Crandall, Carolyn J.; Tseng, Chi-Hong; Karlamangla, Arun S.; Finkelstein, Joel S.; Randolph, John F., JR; Thurston, Rebecca C.; Huang MH; Zheng H; Greendale GA (2013): Serum sex steroid levels and longitudinal changes in bone density in relation to the final menstrual period. In: *J Clin Endocrinol Metab* 98 (4), S. E654-63. DOI: 10.1210/jc.2012-3651.

Crandall, Carolyn J.; Zheng, Yan; Crawford, Sybil L.; Thurston, Rebecca C.; Gold, Ellen B.; Johnston, Janet M.; Greendale, Gail A. (2009): Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. In: *Menopause* 16 (2), S. 239–246. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181857964.

D. Felsenberg, W. Gowin (1999): Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. In: *Der Radiologe* 39 (3), S. 186–193.

De Souza, M J; Miller, B. E.; Sequenzia, L. C.; Luciano, A. A.; Ulreich, S.; Stier, S.; Prestwood, K.; Lasley, B. L. (1997): Bone health is not affected by luteal phase abnormalities and decreased ovarian progesterone production in female runners. In:

The Journal of clinical endocrinology and metabolism 82 (9), S. 2867–2876. DOI: 10.1210/jcem.82.9.4201.

Deecher, D. C.; Dorries, K. (2007): Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. In: *Arch Womens Ment Health* 10 (6), S. 247–257. DOI: 10.1007/s00737-007-0209-5.

Dennerstein, L.; Dudley, E. C.; Hopper, J. L.; Guthrie, J. R.; Burger, H. G. (2000): A prospective population-based study of menopausal symptoms. In: *Obstet Gynecol* 96 (3), S. 351–358.

Deutsche Menopausen Gesellschaft (2017): Hitzewallungen, brüchige Knochen und andere Probleme. Epidemiologie und Pathophysiologie. Deutsche Menopausen Gesellschaft.,2017.

Online:<http://www.menopause-gesellschaft.de>

[/mpg/downloads/grundlagenzumthemamenopauseundhormontherapie.pdf](http://www.menopause-gesellschaft.de/mpg/downloads/grundlagenzumthemamenopauseundhormontherapie.pdf).

Ebeling, P. R.; Atley, L. M.; Guthrie, J. R.; Burger, H. G.; Dennerstein, L.; Hopper, J. L.; Wark, J. D. (1996): Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 81 (9), S. 3366–3371. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784098.

Ehle Anita (2011): Zum Einfluss des Ovulationsgeschehens auf Knochenstoffwechsel und Knochendichte in der Perimenopause. Basis- Daten und erste Verläufe der PEKNO (Perimenopausale Knochendichte und Ovulation) -Studie. Dissertation. TU, München, S. 100-102;

Online verfügbar unter <https://mediatum.ub.tum.de/doc/1081450/1081450.pdf>.

Engelke K (2002): Quantitative Computertomographie. In: *Journal für Mineralstoffwechsel* (4), S. 22–31.

Fernandez-Alonso, Ana M.; Cuadros, Jose L.; Chedraui, Peter; Mendoza, Marcela; Cuadros, Angela M.; Perez-Lopez, Faustino R. (2010): Obesity is related to increased

menopausal symptoms among Spanish women. In: *Menopause Int* 16 (3), S. 105–110. DOI: 10.1258/mi.2010.010029.

Finkelstein, Joel S.; Brockwell, Sarah E.; Mehta, Vinay; Greendale, Gail A.; Sowers, MaryFran R.; Ettinger, Bruce; Lo, Joan C.; Johnston, Janet M.; Cauley, Jane A. (2008): Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. In: *J Clin Endocrinol Metab* 93 (3), S. 861–868. DOI: 10.1210/jc.2007-1876.

Firooznia, H.; Golimbu, C.; Rafii, M.; Schwartz, M. S. (1986): Rate of spinal trabecular bone loss in normal perimenopausal women: CT measurement. In: *Radiology* 161 (3), S. 735–738.

Freedman, Murray A. (2002): Quality of life and menopause: the role of estrogen. In: *J Womens Health (Larchmt)* 11 (8), S. 703–718.

Freedman, Robert R.; Roehrs, Timothy A. (2004): Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. In: *Fertil Steril* 82 (1), S. 138–144. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.12.029.

Freeman, Ellen W.; Sammel, Mary D.; Lin, Hui; Liu, Ziyue; Gracia, Clarisa R. (2011): Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. In: *Obstetrics and gynecology* 117 (5), S. 1095–1104. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318214f0de.

Freeman, Ellen W.; Sammel, Mary D.; Lin, Hui; Nelson, Deborah B. (2006): Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. In: *Archives of general psychiatry* 63 (4), S. 375–382. DOI: 10.1001/archpsyc.63.4.375.

Fuh, J. L.; Wang, S. J.; Lee, S. J.; Lu, S. R.; Juang, K. D. (2003): Quality of life and menopausal transition for middle-aged women on Kinmen island. In: *Qual Life Res* 12 (1), S. 53–61.

Garcia-Portilla, M. P. (2009): Depression and perimenopause: a review. In: *Actas Esp Psiquiatr* 37 (4), S. 213–221.

Gibbs, Zoe; Lee, Stuart; Kulkarni, Jayashri (2012): What factors determine whether a woman becomes depressed during the perimenopause? In: *Arch Womens Ment Health* 15 (5), S. 323–332. DOI: 10.1007/s00737-012-0304-0.

Gold, E. B.; Sternfeld, B.; Kelsey, J. L.; Brown, C.; Mouton, C.; Reame, N.; Salamone, L.; Stellato, R. (2000): Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. In: *Am J Epidemiol* 152 (5), S. 463–473.

Gold, Ellen B.; Block, Gladys; Crawford, Sybil; Lachance, Laurie; FitzGerald, Gordon; Miracle, Heidi; Sherman, Sheryl (2004): Lifestyle and Demographic Factors in Relation to Vasomotor Symptoms: Baseline Results from the Study of Women's Health Across the Nation. In: *American Journal of Epidemiology* 159 (12), S. 1189–1199. DOI: 10.1093/aje/kwh168.

Gonçalves, Bruno; Fagulha, Teresa; Ferreira, Ana (2013): A Population-Based Assessment of the Relationship Between Menopausal and Depressive Symptoms in Portuguese Women. In: *Health Care for Women International* 34 (1), S. 86–100. DOI: 10.1080/07399332.2012.721413.

Gordon, Jennifer L.; Rubinow, David R.; Eisenlohr-Moul, Tory A.; Xia, Kai; Schmidt, Peter J.; Girdler, Susan S. (2018): Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA psychiatry*. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3998.

Greene, J. G. (1976): A factor analytic study of climacteric symptoms. In: *Journal of psychosomatic research* 20 (5), S. 425–430.

Grewal, Jagteshwar; Sowers, MaryFran R.; Randolph, John F Jr; Harlow, Sioban D.; Lin, Xihong (2006): Low bone mineral density in the early menopausal transition: role for ovulatory function. In: *J Clin Endocrinol Metab* 91 (10), S. 3780–3785. DOI: 10.1210/jc.2006-0544.

Grigoriou, Vasileios; Augoulea, Areti; Armeni, Eleni; Rizos, Demetrios; Alexandrou, Andreas; Dendrinou, Spyridon; Panoulis, Konstantinos; Lambrinou, Irene (2013): Prevalence of vasomotor, psychological, psychosomatic and sexual symptoms in perimenopausal and recently postmenopausal Greek women: association with demographic, life-style and hormonal factors. In: *Gynecol Endocrinol* 29 (2), S. 125–128. DOI: 10.3109/09513590.2012.708801.

Gundlah, C.; Kohama, S. G.; Mirkes, S. J.; Garyfallou, V. T.; Urbanski, H. F.; Bethea, C. L. (2000): Distribution of estrogen receptor beta (ERbeta) mRNA in hypothalamus, midbrain and temporal lobe of spayed macaque: continued expression with hormone replacement. In: *Brain research. Molecular brain research* 76 (2), S. 191–204.

Guthrie, J. R.; Dennerstein, L.; Hopper, J. L.; Burger, H. G. (1996): Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. In: *Obstetrics and gynecology* 88 (3), S. 437–442. DOI: 10.1016/0029-7844(96)00196-2.

Hale, G. E.; Hitchcock, C. L.; Williams, L. A.; Vigna, Y. M.; Prior, J. C. (2003): Cyclicity of breast tenderness and night-time vasomotor symptoms in mid-life women: information collected using the Daily Perimenopause Diary. In: *Climacteric* 6 (2), S. 128–139.

Hale, Georgina E.; Hughes, Claude L.; Burger, Henry G.; Robertson, David M.; Fraser, Ian S. (2009): Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. In: *Menopause* 16 (1), S. 50–59. DOI: 10.1097/GME.0b013e31817ee0c2.

Harlow, Sioban D.; Cain, Kevin; Crawford, Sybil; Dennerstein, Lorraine; Little, Roderick; Mitchell, Ellen S.; Nan, Bin; Randolph, John F. [JR]; Taffe, John; Yosef, Matheos (2006): Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. In: *J Clin Endocrinol Metab* 91 (9), S. 3432–3438. DOI: 10.1210/jc.2005-2810.

Harlow, Sioban D.; Gass, Margery; Hall, Janet E.; Lobo, Roger; Maki, Pauline; Rebar, Robert W.; Sherman, Sherry; Sluss, Patrick M.; Villiers, Tobie J. de (2012): Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. In: *J Clin Endocrinol Metab* 97 (4), S. 1159–1168. DOI: 10.1210/jc.2011-3362.

Hauser, G. A.; Huber, I. C.; Keller, P. J.; Lauritzen, C.; Schneider, H. P. (1994): Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale). In: *Zentralblatt fur Gynakologie* 116 (1), S. 16–23.

Hay, A. G.; Bancroft, J.; Johnstone, E. C. (1994): Affective symptoms in women attending a menopause clinic. In: *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 164 (4), S. 513–516.

Hendrix, Susan L. (2005): Bilateral oophorectomy and premature menopause. In: *The American journal of medicine* 118 Suppl 12B, S. 131–135. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.056.

Hunter, M. (1992): The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. In: *Maturitas* 14 (2), S. 117–126.

Jabbour, Henry N.; Kelly, Rodney W.; Fraser, Hamish M.; Critchley, Hilary O D (2006): Endocrine regulation of menstruation. In: *Endocrine reviews* 27 (1), S. 17–46. DOI: 10.1210/er.2004-0021.

Jaszmann, L. (1972): The value of different parameters in the assessment of extragenital symptoms in the menopause. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 32 (6), S. 519–524.

Joffe, Hadine; Soares, Claudio N.; Thurston, Rebecca C.; White, David P.; Cohen, Lee S.; Hall, Janet E. (2009): Depression is associated with worse objectively and subjectively measured sleep, but not more frequent awakenings, in women with vasomotor symptoms. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 16 (4), S. 671–679. DOI:

10.1097/gme.0b013e3181957377.Kaufert, P. A.; Gilbert, P.; Tate, R. (1987): Defining menopausal status: the impact of longitudinal data. In: *Maturitas* 9 (3), S. 217–226.

Kronenberg, F. (1994): Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. In: *Exp Gerontol* 29 (3-4), S. 319–336.

Kuh, D. L.; Hardy, R.; Wadsworth, M. (1997): Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. In: *Br J Obstet Gynaecol* 104 (12), S. 1419.

Land, Stephanie R.; Wickerham, D. Lawrence; Costantino, Joseph P.; Ritter, Marcie W.; Vogel, Victor G.; Lee, Myoungkeun; Pajon, Eduardo R.; Wade, James L 3rd; Dakhil, Shaker; Lockhart, James B Jr; Wolmark, Norman; Ganz, Patricia A. (2006): Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. In: *JAMA* 295 (23), S. 2742–2751. DOI: 10.1001/jama.295.23.joc60075.

Landgren, Britt-Marie; Collins, Aila; Csemiczky, Giorgy; Burger, Henry G.; Baksheev, Lyryssa; Robertson, David M. (2004): Menopause transition: Annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. In: *J Clin Endocrinol Metab* 89 (6), S. 2763–2769. DOI: 10.1210/jc.2003-030824.

Leidenberger, Freimut, Strowitzki, Thomas, Ortmann, Olaf (Hrsg.) (2014): *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. 5. Aufl., S.516 – 517 und 519: Springer-Verlag.

Li, Na; Li, Xin-Min; Xu, Li; Sun, Wei-Jie; Cheng, Xiao-Guang; Tian, Wei (2013): Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women. In: *International journal of endocrinology* 2013, S. 895474. DOI: 10.1155/2013/895474.

Lin, H-L; Hsiao, M-C; Liu, Y-T; Chang, C-M (2012): Perimenopause and incidence of depression in midlife women: a population-based study in Taiwan. In: *Climacteric*. DOI: 10.3109/13697137.2012.707706.

Liu, Mengfang; Wang, Ying; Li, Xu; Liu, Peihao; Yao, Chen; Ding, Yanming; Zhu, Sainan; Bai, Wenpei; Liu, Jun-E (2013): A health survey of Beijing middle-aged registered nurses during menopause. In: *Maturitas* 74 (1), S. 84–88. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.10.006.

Marslew, U.; Riis, B.; Christiansen, C. (1991): Progestogens: therapeutic and adverse effects in early post-menopausal women. In: *Maturitas* 13 (1), S. 7–16.

Masjoudi, Marzieh; Amjadi, Marjan Akhavan; Leyli, Ehsan Kazem Nezhad (2017): Severity and Frequency of Menopausal Symptoms in Middle Aged Women, Rasht, Iran. In: *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 11 (8), S. QC17-QC21. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26994.10515.

McEwen, B. S.; Alves, S. E. (1999): Estrogen actions in the central nervous system. In: *Endocrine reviews* 20 (3), S. 279–307. DOI: 10.1210/edrv.20.3.0365.

McEwen, Bruce (2002): Estrogen actions throughout the brain. In: *Recent progress in hormone research* 57, S. 357–384.

McKinlay, Sonja M.; Brambilla, Donald J.; Posner, Jennifer G. (2008): The normal menopause transition. In: *Maturitas* 61 (1-2), S. 4–16.

Meldrum, D. R.; Tatarzyn, I. V.; Frumar, A. M.; Erlik, Y.; Lu, K. H.; Judd, H. L. (1980): Gonadotropins, estrogens, and adrenal steroids during the menopausal hot flash. In: *J Clin Endocrinol Metab* 50 (4), S. 685–689.

Miro, F.; Parker, S. W.; Aspinall, L. J.; Coley, J.; Perry, P. W.; Ellis, J. E. (2004): Origins and consequences of the elongation of the human menstrual cycle during the menopausal transition: the FREEDOM Study. In: *J Clin Endocrinol Metab* 89 (10), S. 4910–4915. DOI: 10.1210/jc.2003-031731.

Miro, Fernando; Parker, Susan W.; Aspinall, Laurence J.; Coley, John; Perry, Paul W.; Ellis, Jayne E. (2005): Sequential classification of endocrine stages during reproductive aging in women: the FREEDOM study. In: *Menopause* 12 (3), S. 281–290.

Moline, Margaret L.; Broch, Lauren; Zak, Rochelle; Gross, Veronica (2003): Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. In: *Sleep medicine reviews* 7 (2), S. 155–177.

NEUGARTEN, B. L.; KRAINES, R. J. (1965): "MENOPAUSAL SYMPTOMS" IN WOMEN OF VARIOUS AGES. In: *Psychosom Med* 27, S. 266–273.

Noble, Rudolf E. (2005): Depression in women. In: *Metabolism: clinical and experimental* 54 (5 Suppl 1), S. 49–52. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.01.014.

North American Menopause Society (2004): Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 11 (1), S. 11–33. DOI: 10.1097/01.GME.0000108177.85442.71.

Ohayon, Maurice M. (2006): Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. In: *Archives of internal medicine* 166 (12), S. 1262–1268. DOI: 10.1001/archinte.166.12.1262.

Osterlund, M. K.; Gustafsson, J. A.; Keller, E.; Hurd, Y. L. (2000): Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ERalpha mRNA. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85 (10), S. 3840–3846. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6913.

Pedro, Adriana Orcesi; Pinto-Neto, Aarao Mendes; Costa-Paiva, Lucia Helena Simoes; Osis, Maria Jose Duarte; Hardy, Ellen Elizabeth (2003): Climacteric syndrome: a population-based study in Campinas, SP, Brazil. In: *Revista de saude publica* 37 (6), S. 735–742.

Perez, J. A. Martinez; Palacios, S.; Chavida, F.; Perez, M. (2012): Severity of menopausal symptoms and cardiovascular and osteoporosis risk factors. In: *Climacteric*. DOI: 10.3109/13697137.2012.688077.

Perez, Jose Antonio Martinez; Garcia, Felipe Chavida; Palacios, Santiago; Perez, Maite (2009): Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. In: *Maturitas* 62 (1), S. 30–36. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.10.003.

Pien, Grace W.; Sammel, Mary D.; Freeman, Ellen W.; Lin, Hui; DeBlasis, Tracey L. (2008): Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition. In: *Sleep* 31 (7), S. 991–999.

Prior, J. C. (1998): Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. In: *Endocr Rev* 19 (4), S. 397–428.

Prior, J. C.; Vigna, Y. M.; Schechter, M. T.; Burgess, A. E. (1990): Spinal bone loss and ovulatory disturbances. In: *N Engl J Med* 323 (18), S. 1221–1227. DOI: 10.1056/NEJM199011013231801.

Prior, Jerilynn C. (2002): The ageing female reproductive axis II: ovulatory changes with perimenopause. In: *Novartis Found Symp* 242, S. 172-86; discussion 186-92.

Prior, Jerilynn C. (2005): Clearing confusion about perimenopause. In: *BCMJ* (47), S. 538–542.

Prior, Jerilynn C.; Hitchcock, Christine L. (2011): The endocrinology of perimenopause: need for a paradigm shift. In: *Front Biosci (Schol Ed)* 3, S. 474–486.

Prior, Jerilynn; Seifert-Klauss, Vanadin; Hale, G. E. (2013): The endocrinology of perimenopause - new definitions and understandings of hormonal and bone changes. In: *Current Topics in Menopause*. DOI: 10.2174/9781608054534113010006.

Randolph, John F., JR; Sowers, MaryFran; Bondarenko, Irina V.; Harlow, Sioban D.; Luborsky, Judith L.; Little, Roderick J. (2004): Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. In: *J Clin Endocrinol Metab* 89 (4), S. 1555–1561.

Randolph, John F., JR; Sowers, MaryFran; Gold, Ellen B.; Mohr, Beth A.; Luborsky, Judith; Santoro, Nanette; McConnell, Daniel S.; Finkelstein, Joel S.; Korenman, Stanley G.; Matthews, Karen A.; Sternfeld, Barbara; Lasley, Bill L. (2003): Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. In: *J Clin Endocrinol Metab* 88 (4), S. 1516–1522.

Rannevik, G.; Jeppsson, S.; Johnell, O.; Bjerre, B.; Laurell-Borulf, Y.; Svanberg, L. (2008): A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. In: *Maturitas* 61 (1-2), S. 67–77.

Recker, R.; Lappe, J.; Davies, K.; Heaney, R. (2000): Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. In: *J Bone Miner Res* 15 (10), S. 1965–1973. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.10.1965.

Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group (1996). In: *World Health Organ Tech Rep Ser* 866, S. 1–107.

Riecher-Rossler, Anita; Schmid, Christoph; Bleuer, Stefan; Birkhauser, Martin (2009): Antipsychotics and hyperprolactinaemia: pathophysiology, clinical relevance, diagnosis and therapy. In: *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation: Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenarzte und Psychiater* 23 (2), S. 71–83.

Riis, B. J.; Hansen, M. A.; Jensen, A. M.; Overgaard, K.; Christiansen, C. (1996): Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. In: *Bone* 19 (1), S. 9–12.

Rodstrom, Kerstin; Bengtsson, Calle; Lissner, Lauren; Milsom, Ian; Sundh, Valter; Bjorkelund, Cecilia (2002): A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the

population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 9 (3), S. 156–161.

Sammel, Mary D.; Freeman, Ellen W.; Liu, Ziyue; Lin, Hui; Guo, Wensheng (2009): Factors that influence entry into stages of the menopausal transition. In: *Menopause* 16 (6), S. 1218–1227. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181a8f62b.

Santoro, N.; Crawford, S. L.; Lasley, W. L.; Luborsky, J. L.; Matthews, K. A.; McConnell, D.; Randolph, J. F. [JR]; Gold, E. B.; Greendale, G. A.; Korenman, S. G.; Powell, L.; Sowers, M. F.; Weiss, G. (2008): Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. In: *J Clin Endocrinol Metab* 93 (5), S. 1711–1721. DOI: 10.1210/jc.2007-2165.

Schmidt, Peter J. (2005): Depression, the perimenopause, and estrogen therapy. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1052, S. 27–40. DOI: 10.1196/annals.1347.003.

Schmidt, Peter J. (2005): Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition. In: *The American Journal of Medicine* 118 (12), S. 54–58. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.033.

Schmidt, Peter J.; Haq, Nazli; Rubinow, David R. (2004): A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. In: *The American journal of psychiatry* 161 (12), S. 2238–2244. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.12.2238.

Schneider, H. P.; Heinemann, L. A.; Rosemeier, H. P.; Potthoff, P.; Behre, H. M. (2000): The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. In: *Climacteric* 3 (1), S. 50–58.

Seifert-Klauss, V. (2012): Endokrinologie in der Lebensmitte: Die Perimenopause. Östradiol ultra-low-dose/low-dose: Wie niedrig ist wann sinnvoll? In: *J Klin Endokrinol Stoffw* 5 (3), S. 12–15.

Seifert-Klauss, V.; Schmidmayr, M.; Hobmaier, E.; Wimmer, T. (2012): Progesterone and bone: a closer link than previously realized. In: *Climacteric* 15 Suppl 1, S. 26–31. DOI: 10.3109/13697137.2012.669530.

Shaver, J.; Giblin, E.; Lentz, M.; Lee, K. (1988): Sleep patterns and stability in perimenopausal women. In: *Sleep* 11 (6), S. 556–561.

Sherman, B. M.; West, J. H.; Korenman, S. G. (1976): The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. In: *J Clin Endocrinol Metab* 42 (4), S. 629–636. DOI: 10.1210/jcem-42-4-629.

Simon, James A.; Reape, Kathleen Z. (2009): Understanding the menopausal experiences of professional women. In: *Menopause* 16 (1), S. 73–76. DOI: 10.1097/gme.0b013e31817b614a.

Strötz, Beate (2011): Zyklusabhängigkeit des Knochenmetabolismus - zum Einfluss von Peptid- und Steroidhormonen in Follikelphase und Lutealphase des weiblichen Zyklus auf den Knochenstoffwechsel prämenopausaler Frauen. Dissertation. TU München, S. 67-68; Online verfügbar unter <https://mediatum.ub.tum.de/980917>

Soares, C. N.; Cohen, L. S. (2001): The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. In: *Sao Paulo Med J* 119 (2), S. 78–83.

Soares, Claudio N. (2007): Menopausal transition and depression: who is at risk and how to treat it? In: *Expert Rev Neurother* 7 (10), S. 1285–1293. DOI: 10.1586/14737175.7.10.1285.

Soules, M. R.; Sherman, S.; Parrott, E.; Rebar, R.; Santoro, N.; Utian, W.; Woods, N. (2001): Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). In: *Fertility and sterility* 76 (5), S. 874–878.

Sowers, M. R.; Finkelstein, J. S.; Ettinger, B.; Bondarenko, I.; Neer, R. M.; Cauley, J. A.; Sherman, S.; Greendale, G. A. (2003): The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal

women of four ethnic groups: SWAN. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 14 (1), S. 44–52. DOI: 10.1007/s00198-002-1307-x.

Stuenkel, Cynthia A.; Davis, Susan R.; Gompel, Anne; Lumsden, Mary Ann; Murad, M. Hassan; Pinkerton, JoAnn V.; Santen, Richard J. (2015): Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 100 (11), S. 3975–4011. DOI: 10.1210/jc.2015-2236.

Swartzman, L. C.; Edelberg, R.; Kemmann, E. (1990): The menopausal hot flush: symptom reports and concomitant physiological changes. In: *J Behav Med* 13 (1), S. 15–30.

Thurston, Rebecca C.; El Khoudary, Samar R; Sutton-Tyrrell, Kim; Crandall, Carolyn J.; Sternfeld, Barbara; Joffe, Hadine; Gold, Ellen B.; Selzer, Faith; Matthews, Karen A. (2012): Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (10), S. 3487–3494. DOI: 10.1210/jc.2012-1410.

Tilt EJ (1871): The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other afflictions incidental to women at the decline of life. 3. Aufl. Philadelphia, Pennsylvania: Lindsay & Blakiston.

Utian, W. H. (1975): Definitive symptoms of post-menopause--incorporating use of vaginal parabasal cell index. In: *Front Horm Res* 3, S. 74–93.

Van Keep, PA; Jaszmann, L. (1973): Are the same psychogenic factors responsible for the development of dysmenorrhoea, premenstrual tension and menopausal symptoms? (author's transl). In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 33 (8), S. 669–671.

Weber, Miriam T.; Rubin, Leah H.; Maki, Pauline M. (2013): Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 20 (5), S. 511–517. DOI: 10.1097/gme.0b013e31827655e5.

Werner, Perla (2005): Knowledge about osteoporosis: assessment, correlates and outcomes. In: *Osteoporos Int* 16 (2), S. 115–127. DOI: 10.1007/s00198-004-1750-y.

WHO (2006): BMI-Classification. Hg. v. WHO. Online verfügbar unter http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.

Wilbush, J. (1994): Confrontation in the climacteric. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 87 (6), S. 342–347.

Wimmer, Teresa Maria: Zum Einfluss des Ovulationsgeschehens auf die Veränderung der Knochendichte: 2-Jahres-Daten der PEKNO (Perimenopausale Knochendichte und Ovulation) - Studie. Dissertation. TU, München, S. 100-102. Online verfügbar unter <https://mediatum.ub.tum.de/doc/1106225/1106225.pdf>.

Woodward, S.; Freedman, R. R. (1994): The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. In: *Sleep* 17 (6), S. 497–501.

Zarate, Arturo; Fonseca, Eugenia; Ochoa, Raquel; Basurto, Lourdes; Hernandez, Marcelino (2002): Low-dose conjugated equine estrogens elevate circulating neurotransmitters and improve the psychological well-being of menopausal women. In: *Fertil Steril* 77 (5), S. 952–955.

H. Danksagung

Als erstes möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Mentorin, Betreuerin und Doktormutter Frau Oberärztin Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss bedanken. Vielen Dank für die Möglichkeit der Promotion, Ihre Geduld, die stets konstruktive Kritik sowie für die Einarbeitung in die komplexe Welt der gynäkologischen Endokrinologie und das wissenschaftliche Arbeiten.

Auch danke ich dem Team der gynäkologischen Endokrinologie für die herzliche Aufnahme und die Unterstützung bei der Studiendurchführung.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Studienteilnehmerinnen der PEKNO-Studie bedanken.

Zudem danke ich meine Vordoktorandinnen, Frau Dr. Teresa Starrach (geb. Wimmer) und Fr. Dr. Anita Ehle für die freundliche Einarbeitung und die Hilfe bei Datenerhebung und Tabellenführung sowie Frau Dipl. Stat. Ina Rondak, die mir in der statistischen Auswertung beratend zur Seite stand und mir die Arbeit mit SPSS nahegebracht hat.

In besonderer Weise danke ich meiner Mutter Eva-Maria und meinem verstorbenen Vater Dr. Franz Platzer. Danke für die Liebe, das Vertrauen und die großartige Unterstützung.

Ich danke meinen beiden Schwestern, Isabel und Carolin, die mir stets als beste Freunde und Berater zur Seite stehen.

Last but not least meinem Mann Peter und meiner Tochter Emma, ihr seid das Wichtigste in meinem Leben und meine größte Motivation.