

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

NISSLEIN T, FREUDENSTEIN J, GESSLER A

*Urodynamische Effekte eines isopropanolischen Extraktes der
Traubensilberkerze (iCR)*

*Journal für Menopause 2006; 13 (1) (Ausgabe für Deutschland)
27-28*

Journal für Menopause 2007; 14 (1) (Ausgabe für Schweiz), 8-10

*Journal für Menopause 2007; 14 (2) (Ausgabe für Österreich)
8-10*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

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

Mehr als nur eine Dekoration:

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

Dann sind Sie hier richtig



Urodynamische Effekte eines isopropanolischen Extraktes der Traubensilberkerze (iCR)

Th. Nißlein¹, J. Freudenstein¹, A. Gessler²

Harninkontinenz zieht innerhalb des menopausalen Beschwerdekompleses größte psychische Probleme nach sich. Konservative und operative Therapieverfahren finden ebenso wie medikamentöse Behandlungsansätze wenig Anklang. Aus diesem Grund ist eine zunehmende Zahl von Frauen in den Wechseljahren auf der Suche nach einer sicheren, nebenwirkungsarmen Alternative, die sowohl zur kurzfristigen Symptomverbesserung als auch zur langfristigen Rezidivprophylaxe der Harninkontinenz geeignet ist. So wurde ein seit langem zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden etablierter isopropanolischer Extrakt der Traubensilberkerze (iCR) in verschiedenen Modellen der Harninkontinenz untersucht. Neun sterilisierte Hündinnen zeigten nach etwa 2 Wochen Therapie eine stark gebesserte Inkontinenzsymptomatik, die bei zwei Tieren sogar über 12 Monate anhält. Möglicherweise verantwortliche Pathophysiologiemechanismen wurden an katheterisierten weiblichen Ratten untersucht: Der isopropanolische Extrakt der Traubensilberkerze steigerte den vor einer Miktion maximal tolerierbaren Blaseninnendruck. Nach Therapie entspricht dieser Blaseninnendruck wieder dem intakter Ratten und ist signifikant höher als der von unbehandelten, ovariectomierten Kontrolltieren. iCR bietet somit – in einer vermutlich geringgradig zu erhöhenden Dosierung – eine Option zur Therapie der postmenopausalen Harninkontinenz.

Schlüsselwörter: Harninkontinenz, Traubensilberkerze, *Actaea/Cimicifuga racemosa*, Veterinärmedizin, Harnblasendruck

Urodynamic Effects of an Isopropanolic Extract of Black Cohosh. Within the complex of menopausal symptoms, urinary incontinence represents one of the most bothersome and debilitating ailments. Conservative or pharmaco-therapeutic strategies often provide only insufficient relief and are frequently associated with unwanted side effects. Due to these conflicts, more and more climacteric women seek for alternatives providing short-term symptom improvement as well as long-term prophylaxis against recurrent urinary incontinence. An isopropanolic extract of the rhizome of black cohosh (iCR) is since long used as an effective phytotherapeutic in the treatment of menopausal complaints like hot flushes and night sweats. Nine spayed female dogs, suffering from urinary incontinence, were treated with iCR at a dose of approx. 20 mg herbal drug/10 kg b.w. All animals showed symptom improvement, some as early as two weeks after onset of therapy. In two animals the benefit was still prevalent after 12 months of continuous treatment. Castrated female rats that had been treated for four weeks with iCR had almost completely regained their pre-operative bladder function. This became evident at the level of maximal intravesical pre-mictional pressure and maximal intravesical instillable volume, which were significantly higher in iCR-treated OVX rats than in untreated OVX rats. Thus, iCR in a slightly increased dose compared to current treatment recommendations might propose as a safe and effective alternative for the treatment and prophylaxis of menopausal urinary incontinence. *J Menopause* 2006; 13 (1): 27–8.

Key words: urinary incontinence, black cohosh, veterinary medicine, intravesical pressure

Im menopausalen Beschwerdekomples treten einzelne Symptome erst in späteren Jahren nach der letzten Regelblutung auf, können aber in manchen Fällen bis ans Lebensende bestehen. Dazu zählen vor allem Scheidentrockenheit, Gewichtszunahme, Libidoverlust und Harninkontinenz. Besonders letztere ist mit erheblichen Beeinträchtigungen des täglichen Lebens und großen psychischen Problemen verbunden.

Zu den Behandlungsmöglichkeiten zählen konservative Therapieverfahren wie Beckenbodentraining oder Verhaltenstherapie, operative Eingriffe sowie medikamentöse Behandlungsansätze mit beispielsweise systemischen Estrogenen, alpha2-Adrenergika oder Parasympatholytika. Zum einen ist der Kurzzeiterfolg synthetischer Hormonersatzpräparate vermutlich auf estrogene Effekte am Urogenitalepithel zurückzuführen und somit risikoassoziiert (Hyperplasie, Metaplasie, Neoplasie), zum anderen wird vermutet, daß die Estrogentherapie auf längere Sicht sogar die Gefahr erhöht, später im Leben an Harninkontinenz zu erkranken [1, 2]. Während konservative und operative Verfahren wegen mangelnder Compliance, einem verzögerten Wirkungseintritt oder der Angst vor OP-Risiken nur wenig Resonanz finden, sind die medikamentösen Alternativen wegen kardiovaskulärer oder ZNS-Nebenwirkungen oft keine Therapie der ersten Wahl.

Menopausale Frauen suchen zunehmend nach sicheren, nebenwirkungsarmen Alternativen, die sowohl zur kurzfristigen Symptomverbesserung als auch zur langfristigen Rezidivprophylaxe der Harninkontinenz geeignet sind. Ein isopropanolischer Extrakt (iCR) aus dem Wurzelstock der Traubensilberkerze (*Actaea* syn. *Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt., Remifemin®) ist ein seit langem in Europa etabliertes Medikament zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden [3, 4].

Mit einem vergleichbaren Verlauf und einer vergleichbaren Inzidenz kommt Harninkontinenz auch bei sterilisierten Hündinnen vor. In großstädtischen Gebieten wird die Operation zur Vermeidung unerwünschten Nachwuchses bei bis zu 80 % aller Hündinnen vorgenommen. Als Folge des Eingriffes tritt die Harninkontinenz dann nach durchschnittlich 2,7 Jahren bei bis zu 20 % der Tiere auf [5]. Die Behandlungsmöglichkeiten entsprechen denen des Menschen, so daß hier ein ideales Therapiemodell zur Verfügung steht, welches durch das Pathophysiologiemodell der ovariectomierten Ratte ergänzt werden kann. Zum Vorteil der homogenen Ausgangspopulation kommt hier die Möglichkeit, mittels Blasenkatheeter den Harnblaseninnendruck zu messen.

Material und Methoden

Natürliches Therapiemodell

Neun Hündinnen, bei denen die Sterilisation durchschnittlich 14 (9–23) Monate zurücklag und die sich mit einer mehrwöchig anhaltenden Harninkontinenz in einer Kleintierklinik präsentierten, wurden in die Studie aufgenommen. Die Patientenbesitzer erhielten zur Applikation an ihre Tiere Tabletten, die iCR in einer Dosis von 20 mg Droge enthielten. Als Einstiegsdosis wurde 1 Tablette (d. h. 20 mg Droge) je 10 kg KG vereinbart, die bei Bedarf verdoppelt werden konnte. Subjektiv erfahrene Symptomverbesserung wurde als Erfolgsparameter herangezogen.

Experimentelles Pathophysiologiemodell

Adulte weibliche Sprague-Dawley-Ratten wurden mittels ventraler Laparotomie ovariectomiert (OVX), um die endogene Estrogenproduktion auszuschalten und einen der Postmenopause vergleichbaren Hormonstatus zu erzielen. 6 Monate nach OVX wurden die Harnblasen der Tiere unter Urethannarkose perkutan katheterisiert. Über einen 2-Kanal-Katheter wurde der Blaseninnendruck registriert, während durch den zweiten Kanal parallel isotone körperwarme Kochsalzlösung mit einem Volumenstrom von 1,2 ml/h instilliert wurde. Jede Miktion konnte deutlich am

¹Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter, und ²Tierärztliches Institut der Georg-August-Universität Göttingen

Korrespondenzadresse: Dr. med. vet. Thomas Nißlein, Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, D-38259 Salzgitter, Bahnhofstraße 35; E-Mail: thomas.nisslein@schaper-bruemmer.de

Druckabfall festgestellt werden. Der Blaseninnendruck wurde mittels Analogschreiber und Millimeterpapier abgelesen und als arbiträre Einheit angegeben (U).

Eine Gruppe von 7 Tieren wurde vor Blaseninnendruckmessung über vier Wochen mit dem isopropanolischen Remifemin®-Extrakt (60 mg Droge/kg KG) behandelt. Eine nichtovarietomierte (n = 12) und eine unbehandelte OVX-Gruppe (n = 8) dienten als Kontrollen.

Ergebnisse

Bei neun sterilisierten Hündinnen stellte sich nach etwa 2 Wochen Therapie mit iCR in einer Dosis von ca. 20 mg Droge/10 kg KG eine deutliche Verbesserung der Inkontinenzsymptomatik ein. Während die meisten Tiere nicht über einen mehrmonatigen Zeitraum beobachtet werden konnten, war bei zwei Tieren der Therapieerfolg sogar noch nach 12 Monaten Dauertherapie festzustellen (Tabelle 1). Bei einem Patienten (# 7) war die Initialdosis nicht ausreichend, der Therapieerfolg stellte sich jedoch bei Dosiserhöhung um das 1,5fache ein.

Im Modell der OVX-Ratte zeigte sich der zugrundeliegende Mechanismus: Der maximal tolerierbare Blaseninnendruck war bei iCR-behandelten Ratten signifikant höher als bei unbehandelten Kontrollen und erreichte das Niveau von NOVX-Tieren (Abbildung 1).

Diskussion

Blasenentleerung wird als spino-bulbo-spinaler Reflex über ein Koordinationszentrum im rostralen Hirnstamm gesteuert. In der übergeordneten Hirnrinde sind Neurotransmitter wie GABA, endogene Opiate und Glutaminsäure involviert [6]. Als pathophysiologischer Mechanismus postmenopausaler Harninkontinenz wird meist eine veränderte Dichte und/oder Ansprechbarkeit bestimmter Rezeptoren der neuromuskulären Reizleitung vermutet. Extrakte der Traubensilberkerze besitzen die Fähigkeit, an Estrogenrezeptoren zu binden. Außerdem fungieren sie als Liganden/Transmitter an GABA-, 5HT- und Dopaminrezeptoren [4]. Möglicherweise erklären diese Effekte auch die beobachtete Besserung der Inkontinenzsymptomatik durch iCR.

Interessanterweise konnten wir im Modell der OVX-Ratte beobachten, daß es nur bei Durchführung einer ventralen Laparotomie, nicht jedoch bei Operation über einen dorso-lateralen Zugang zur Bauchhöhle zu einer Verminderung

des maximal tolerierbaren Blaseninnendrucks bzw. -volumens kommt (unveröffentlichte Daten). Ventrale Laparotomie ist gleichzeitig die Standardtechnik zur Sterilisation von Hündinnen. Möglicherweise tritt also hier eine zusätzliche, durch das chirurgische Trauma bedingte Störung der neuromuskulären Reizleitung auf, die besonders die lange Bauchmuskulatur (M. rectus abdominis) betrifft. Dieser Muskel wird bei der dorso-lateralen Technik geschont und scheint an der Ausprägung der Inkontinenzsymptomatik entscheidend beteiligt zu sein. Inwieweit die beobachteten Therapieerfolge von iCR bei der Harninkontinenz in zwei verschiedenen Tiermodellen auf eine Beeinflussung traumabedingter Veränderungen der Bindegewebsstruktur zurückzuführen sind, muß in weiteren Versuchen abgeklärt werden.

Schlußfolgerung

Die in Tiermodellen beobachtete Besserung einer experimentellen Harninkontinenz durch einen isopropanolischen Cimicifugaextrakt (Remifemin®) scheint unabhängig von einer Beeinflussung der induzierten Hormonmangelsituation abzulaufen. Die möglichen Angriffspunkte für iCR, zum einen die chirurgisch bedingte Bindegewebschwächung, zum anderen die Veränderungen der neuromuskulären Reizleitung kommen auch als pathogenetische Faktoren für die Harninkontinenz postmenopausaler Frauen in Betracht [7]. Die Untersuchung von Cimicifugaextrakten in klinischen Studien zur Harninkontinenz ist somit dringend geboten.

Literatur:

1. Thom DH, Brown JS. Reproductive and hormonal risk factors for urinary incontinence in later life: A review of the clinical and epidemiologic literature. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1411–7.
2. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: The heart and estrogen/progestin replacement study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116–20.
3. Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1074–83.
4. Viereck V, Emons G, Wuttke W. Black cohosh: Just another phytoestrogen? *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 214–21.
5. Arnold S. Urinary incontinence in castrated bitches. Part 1: Significance, clinical aspects and etiopathogenesis. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1997; 139: 271–6.
6. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: Basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 581–631.
7. Ulmsten U. Some reflections and hypotheses on the pathophysiology of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 3–8.

Tabelle 1: Patientendaten und Therapieverlauf bei der Behandlung kastrierter Hündinnen mit einem isopropanolischen Extrakt von Cimicifuga racemosa

Patient	Rasse	KG [kg]	Dosis [mg Droge]	Bemerkungen
1	Mischling	20	40	Besserung nach 2 Wochen
2	Mischling	22	60	Besserung nach 4 Wochen
3	Mischling	20	40	Besserung nach 4 Wochen
4	Terrier	12	40	20 Wochen beobachteter Therapieeffekt
5	Schnauzer	28	60	55 Wochen beobachteter Therapieeffekt
6	Setter	20	40	100 Wochen beobachteter Therapieeffekt
7	Münsterländer	15	40 (60)	Besserung
8	Mastino	32	60	Besserung
9	Deutscher Schäferhund	25	60	Besserung

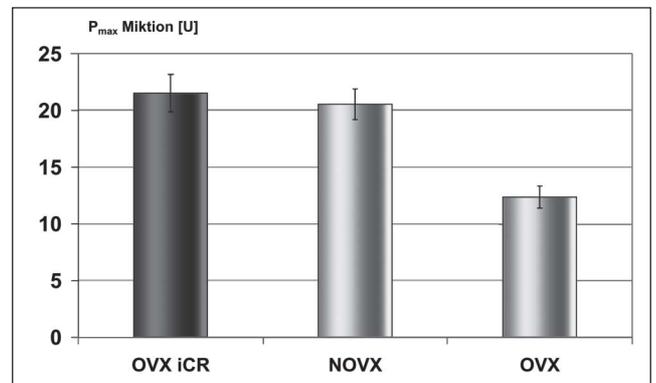


Abbildung 1: Maximal tolerierbarer Blaseninnendruck (P_{max} Miktion) vor Blasenentleerung bei ventral ovariektomierten unbehandelten (OVX), ventral ovariektomierten Cimicifuga-behandelten (OVX iCR) sowie nichtovarietomierten (NOVX) weiblichen Sprague-Dawley-Ratten, ± SEM, p < 0,05 (Student's zweiseitiger t-Test)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)