

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Neuroendokrinologie der Menopause: Wie entstehen Hitzewallungen?

Rossmannith WG, Rübberdt W

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (3)

(Ausgabe für Österreich), 29-38

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

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



Neuroendokrinologie der Menopause: Wie entstehen Hitzewallungen?

W. G. Rossmann¹, W. Rübberdt²

Kurzfassung: Vasomotorische Symptome (VMS) wie Hitzewallungen und Nachtschweiß sind typische menopausale Beschwerden, die die Lebensqualität stark herabsetzen können. Ursachen von Hitzewallungen in den Wechseljahren sind sinkende Östradiolkonzentrationen zunächst im Serum, dann auch im hypothalamischen Temperaturregelzentrum. Der Östrogenmangel verändert die Neurotransmitteraktivität, insbesondere im serotonergen und noradrenergen System. Da Sexualhormone als potente Neuromodulatoren agieren, ist auch der Ersatz von ovariellen Sexualsteroiden in Form einer Hormontherapie (HT) die wirkungsvollste Therapieoption für VMS. Wenn gegen die Anwendung von Sexualsteroiden Kontraindikationen vorliegen, sind gerade in diesen Situationen steroidfreie Medikamente eine mögliche Alternative. Unser besseres Verständnis um die Physiologie der Thermoregulation, die thermoregulatorische Dysfunktion sowie um adaptive Vorgänge des Gehirns sind Grundlage für die Entwicklung von neuen Therapieansätzen. Derartige Wirkstoffe können

dann zur Behandlung vasomotorischer Störungen auch bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Steroidhormone eingesetzt werden. Dieser Übersichtsartikel befasst sich mit den Mechanismen der normalen Temperaturregulation und Abweichungen von dieser Regulation unter verändertem Sexualsteroidmilieu. Er fasst unseren gegenwärtigen Wissensstand um die Neuroendokrinologie der Thermoregulation zusammen und entwickelt daraus die Grundlagen für eine steroidfreie pharmakologische Intervention.

Abstract: Neuroendocrinology of the Menopause: How Are Hot Flashes Being Generated? Vasomotor symptoms (VMS) such as hot flashes and night sweats are frequently encountered during menopause and can greatly reduce the quality of life. These symptoms are causally related to decreasing estradiol concentrations, mainly in the serum and subsequently also in the hypothalamic temperature regulating centre. The

lack of estrogens alters neurotransmitter activity, especially in the serotonergic and noradrenergic pathways. Since sex steroids act as potent neuromodulators, the substitution of ovarian sex steroids by hormone replacement therapy (HRT) is the most effective treatment option for VMS. When contraindications exist for the use of sex steroids, steroid-free drugs are a possible alternative. A better understanding of the physiology of thermoregulation, thermoregulatory dysfunction and adaptive processes of the brain may facilitate the development of new therapeutic approaches. Such drugs could then be used to treat vasomotor disorders even when the use of steroid hormones is contraindicated. This review article summarizes our knowledge on the mechanisms of temperature regulation and describes deviations from this regulation during altered sex steroid conditions. Our current knowledge of the neuroendocrinology of thermoregulation may serve as a basis for the use of steroid-free pharmacological intervention. **J Gynäkol Endokrinol 2009; 16 (3): 29–38.**

■ Einleitung

Welcher Arzt kennt sie nicht, die Klagen von Frauen in den Wechseljahren über starkes Schwitzen sowie Hitzewallungen mit Rötung des Gesichtes? Aus ärztlicher Sicht werden diese Beschwerden meist beschwichtigt, da sie oft nur geringen objektivierbaren Stellenwert besitzen. Sind damit allerdings auch Stimmungsschwankungen, Depressionen oder somatische Beschwerden wie paroxysmale Tachykardie verbunden, so wird klar, dass diese mit der Menopause assoziierten vasomotorischen Beschwerden durchaus auch Krankheitscharakter erreichen und die Lebensqualität merklich herabsetzen können. Dann wird nach einem therapeutischen Ansatz gesucht, der sich vielleicht pragmatisch am Symptom ergibt, aber sich wahrscheinlich effektiver an der Ursache des Beschwerdebildes orientieren sollte. Das Studium der zugrundeliegenden vielfältigen Mechanismen für die Entstehung dieses Symptomkomplexes ist faszinierend, eröffnet es doch Einblicke in die komplexe Regulation der Temperatur und der vielschichtigen Reaktion durch Verschaltung von unterschiedlichen Organen. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es deshalb, einige Mechanismen für die Entstehung von vasomotorischen Symptomen (VMS) in der Menopause zu erläutern. In weiterer Folge leiten sich dann innovative therapeutische Ansätze zur Behandlung des Beschwerdebildes ab.

Aus der ¹Frauenklinik des Diakonissenkrankenhauses, Karlsruhe, und ²Wyeth Pharma, Münster

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Winfried Rossmann, Frauenklinik des Diakonissenkrankenhauses, D-76199 Karlsruhe, Diakonissenstraße 28, E-Mail: rossmann@diak-ka.de

■ Epidemiologie und Beschwerdebild

In der Perimenopause erlebt die Mehrzahl der Frauen immer wieder Beschwerden wie Hitzewallungen und Nachtschweiß [1]. Etwa jede fünfte Betroffene leidet so extrem, dass sie diese Symptome nicht tolerieren kann und um eine Behandlung ansucht. Bei den meisten Frauen treten VMS erstmalig 1–2 Jahre vor der Menopause auf, diese Beschwerden bleiben fünf oder mehr Jahre nach der Menopause bestehen. Selbst nach 10 Jahren leidet noch etwa jede zehnte postmenopausale Frau an Hitzewallungen, wobei diese dann an Anzahl und Stärke stark variieren können [1]. Schweregrade der vorhandenen Symptome sind unterschiedlich verteilt, es bestehen große inter- und intraindividuelle Unterschiede.

Hitzewallungen dauern gewöhnlich etwa 1–5 Minuten, in Ausnahmefällen auch bis zu 15 Minuten. Schwache Hitzewallungen werden als vorübergehendes Wärmegefühl empfunden, schwerere Symptome zeigen sich in plötzlicher Hitze, die sich über den Oberkörper und das Gesicht ausbreitet, in Rötung der Haut und starkem Schwitzen. Häufig folgt der Hitzewallung Kälteempfinden und Schüttelfrost [2]. Hitzewallungen sind häufig mit anderen unspezifischen vegetativen Symptomen wie Druckgefühl im Kopf oder Brustkorb, Unruhe, Übelkeit und Tachykardie oder Tachypnoe verbunden.

VMS gehen mit starkem Schwitzen während des Schlafes einher (Nachtschweiß). Dadurch kann die Nachtruhe gestört sein, was wiederum mit Stimmungsstörungen, Verminderung der Lebensqualität und Leistungsunfähigkeit einhergehen kann [2–6].

Hitzewallungen können bereits Jahre vor der Menopause auftreten und ein erstes Anzeichen für Schwankungen in den Serumspiegeln der Östrogene sein [7]. Im Allgemeinen treten Symptome in der späten Prämenopause oder Perimenopause auf, also etwa ab dem 50. Lebensjahr. Der Beginn der Beschwerden geht häufig der letzten ovarial gesteuerten Blutung (Menopause) voraus [1, 7]. Bei Frauen mit chirurgisch induzierter Menopause sind die Beschwerden ausgeprägter als bei solchen mit einem natürlichen allmählichen Ovarfunktionsverlust.

Bei den meisten Frauen nehmen die Frequenz und Stärke von Hitzewallungen und Nachtschweiß schließlich in der Postmenopause ab, manche Frauen leiden allerdings lebenslang unter VMS [7]. Stark von menopausalen Beschwerden betroffen ist eine Patientinnengruppe, die therapiebedingt einen chirurgischen oder funktionellen Verlust der Ovarialfunktion in den fertilen Jahren erfährt oder eine antiöstrogene Therapie erhält. Nach Androgenverlust können auch Männer von Hitzewallungen betroffen sein [8, 9]. Ob es einen direkten Zusammenhang zwischen der Östrogenkonzentration und der Stärke und Frequenz von Hitzewallungen gibt, bleibt umstritten [10, 11]. Das Auftreten von VMS ist zeitlich eng assoziiert mit Schwankungen in den Östrogenkonzentrationen in der Perimenopause wie auch mit den niedrigen Spiegeln nach der Menopause (Abb. 1) [12–14].

Da die zugrundeliegenden Mechanismen für die Entstehung der Steroidausfallserscheinungen noch nicht ausreichend bekannt sind, existieren verschiedene Hypothesen zur neuroendokrinen Genese vasomotorischer Störungen in der Menopause. Eine gängige Annahme ist, dass VMS durch eine Fehlfunktion des streng kontrollierten Temperaturregelkreises hervorgerufen werden. Dieser wichtige Regulationsmechanismus besteht aus 3 Hauptkomponenten: dem ZNS, dem Körperkern und dem peripheren Gefäßsystem [13]. Störungen in diesen thermoregulatorischen Zentren bedingen Abweichungen in der Temperaturhomöostase.

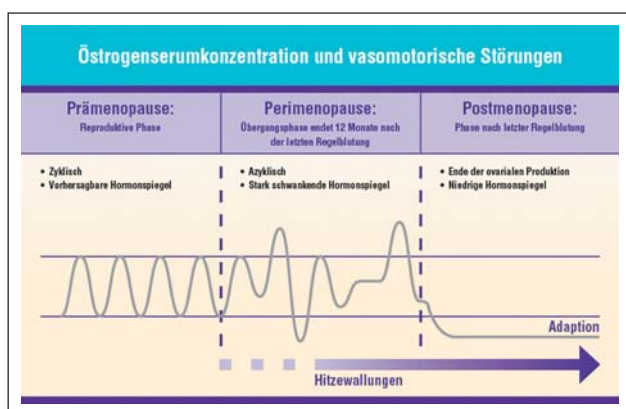


Abbildung 1: Darstellung des Bezugs von Östrogen-Serumkonzentrationen zum Auftreten vasomotorischer Störungen. In der reproduktiven Phase finden sich zyklisch bedingt starke Schwankungen in den Hormonkonzentrationen. Während der Perimenopause verändern sich diese Hormonspiegel derart, dass zyklische Schwankungen aufgehoben sind. Die mittzyklischen Östradiolwerte reichen nicht mehr aus, um den präovulatorischen LH-Gipfel auszulösen. In dieser Phase treten vasomotorische Störungen auf, die auch bei sinkenden Östradiolkonzentration bis in die Postmenopause bestehen bleiben können. (Reprinted from Deecher DC et al. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause and postmenopause life stages. Arch Womens Ment Health 2007; 10: 247–57, © 2007, with permission from Springer).

Die Hitzewallung selbst stellt eine überschießende Reflexantwort auf eine unphysiologische Erregung des Wärmezentrums im Sinne eines Hitzeanpassungsmechanismus dar. Anscheinend nimmt der Körper durch Fehlregulation im Temperaturregulationssystem eine Temperaturänderung wahr. Auf die gefühlte Überhitzung reagiert das System mit peripherer Vasodilatation, was wiederum zu Schwitzen und dann zur Abkühlung führt [2, 6]. Manchmal führt starker Wärmeverlust sogar zu Schüttelfrost, der den Wärmeverlust ausgleichen soll [14].

■ Thermoregulation und Temperaturschwellenwerte

Die Thermoregulation ist ein komplexes biologisches System aus neuroendokrinen, autonomen und somatomotorischen Reflexen, das die Körperkerntemperatur innerhalb von Schwellenwerten auch bei Änderung der Umgebungstemperatur aufrechterhält. Dabei ermöglichen thermoregulatorische Reaktionen wie Schwitzen und Zittern dem Körper die Konstanthaltung der Körperkerntemperatur. Dies ist entscheidend für die Organintegrität und optimale Funktion [13].

Das thermoregulatorische System steuert die Körperkerntemperatur: Sie wird mit einem sogenannten „oberen Set Point“ für Schwitzen und einem erniedrigten Grenzwert für Frieren abgeglichen. Wenn die Körperkerntemperatur den niedrigeren Vorgabewert unterschreitet, werden Mechanismen zur Wärmeproduktion wie Vasokonstriktion oder Muskelzittern aktiviert. Bei Überschreiten des höheren Schwellenwertes werden die Mechanismen der Wärmeabgabe, etwa Vasodilatation und Schwitzen, aktiviert; überschüssige Wärme wird durch die Haut über Abstrahlung und Verdunstungskälte abgegeben (Abb. 2) [14, 15].

Diese beiden Schwellen – die Schwitzschwelle mit Abgabe der Wärme und die Zitterschwelle mit Wärmekonservierung und erneuter Produktion – definieren die so genannte thermoneutrale Zone [16]. Diese thermoneutrale Zone wird innerhalb vorgegebener Grenzen gehalten, die tagesrhythmisch variieren können [13, 17].

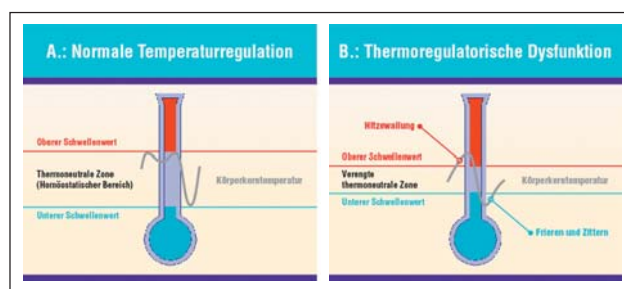


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Regulation der Körperkerntemperatur. Die Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur ist entscheidend für die Organintegrität und optimale Funktion [13]. Die Körperkerntemperatur wird zentral reguliert über einen erhöhten Schwellenwert („set point“) für Schwitzen, einen erniedrigten Schwellenwert („set point“) für Frieren. Dazwischen befindet sich eine thermoneutrale Zone, in der größere thermoregulatorische Aktionen (Schwitzen, Frieren) nicht hervorgerufen werden [57]. **A:** Normale Temperaturregulation mit normaler thermoneutraler Zone. **B:** Thermoregulatorische Dysfunktion mit Verschiebung der thermoneutralen Zone. (Reprinted from Deecher DC et al. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause and postmenopause life stages. Arch Womens Ment Health 2007; 10: 247–57, © 2007, with permission from Springer).

Drei Stellgrößen spielen in diesem bidirektionalen Regelkreis eine wichtige Rolle:

- Der Körperkern mit Meldung der Körperkerntemperatur an das ZNS über afferente thermosensitive Signalwege,
- Das ZNS als zentrale Schaltstelle der Temperaturkenngröße mit Efferenzen an Rückenmark, Hirnstamm, Area praeoptica, Hypothalamus, limbisches System und
- Das periphere Gefäßsystem, das efferente Signale erhält und afferente Signale an das ZNS weitergibt [18].

Temperatursensoren der Körperkerntemperatur finden sich unter anderem im Gastrointestinaltrakt, in intraabdominalen Venen und im Rückenmark [19, 20]. Als Auslöser thermoregulatorischer Reaktionen sind sowohl thermosensitive Nervenfasern der Haut als auch der inneren Gewebe beteiligt [21]. Die Verarbeitung von Temperaturinformationen im ZNS findet auf mehreren Funktionsebenen statt, jedoch übernimmt der Hypothalamus, speziell der anteriore Hypothalamus mit der Area praeoptica (POA, preoptic area) eine übergeordnete Kontrollfunktion [19, 22]. Die POA projiziert über das mediale Vorderhirnbündel in den Hirnstamm und das Rückenmark [23]. Wärmesensitive Neurone in der POA kontrollieren die Wärmeabgabe; Effektoren im lateralen Hypothalamus, im periaquäduktalen Grau und in der Formatio reticularis sind dann für die periphere Vasodilatation und das Schwitzen verantwortlich [23–25].

Die funktionell gekoppelten Elemente der thermoregulatorischen Regelkreise stehen unter catecholaminerger und/oder serotonerger Kontrolle. Serotonerge Neurone des dorsalen Raphé-Kerns (DRN) des Hirnstamms projizieren auf die POA. Auch in der POA von Primaten ist mRNA für prä- und postsynaptische Serotoninrezeptoren lokalisiert [26, 27]. Noradrenalin-Signalwege führen ebenfalls zur POA, so dass dieses Gebiet noradrenerge Signale vom Nucleus tractus solitarii und dem Locus coeruleus erhält. In der POA und im Hypothalamus wurde α -Adrenozeptor-mRNA nachgewiesen, ebenfalls findet die Aktivierung von β -adrenergen Rezeptoren in den gleichen Kerngebieten statt [28–30]. Vasomotorische Effektoren, die periphere Vasodilatation und Vasokonstriktion kontrollieren, werden zudem von noradrenergen und serotonergen Signalen moduliert [31, 32].

Als wichtigste Stellgröße der Thermoregulation wird das periphere Gefäßsystem angesehen. Es erhält über sympathische Nerven die notwendigen Steuerungssignale für die Vasokonstriktion wie auch Vasodilatation. Wenn die Körperkerntemperatur über die vorgegebenen Schwellenwerte steigt, wird periphere Vasodilatation mit erhöhtem Blutstrom in die peripheren Gefäße ausgelöst. Wenn dagegen die Temperatur unter die vorgegebenen Schwellenwerte sinkt, ist die Durchblutung der peripheren Gefäße gedrosselt, um Wärme im Körper zu konservieren [15].

Thermoregulatorische Dysfunktion

Hitzewallungen stellen eine überschießende Reflexantwort im Temperaturregelkreis dar. Unterschiedliche Störungen in den thermoregulatorischen Zentren des ZNS, des Körperkerns oder im peripheren Gefäßsystem können ähnliche Beschwerden hervorrufen. Hierzu zählen Allgemeinerkrankungen, medika-

mentös induzierte Effekte und Veränderungen im Sexualhormonmilieu. Auch eine Schädigung von ZNS-Strukturen durch Verletzung oder Krankheit kann zu Störungen der Temperaturhomöostase führen. Bei Läsionen des Hypothalamus wie etwa bei Patienten mit Multipler Sklerose oder nach Hirntraumata sind die Schwellenwerte für thermoregulatorische Reaktionen deutlich verändert [33–36]. Dies kann bei zeitgleicher Schädigung des Hypothalamus zu posttraumatischer Hyperthermie führen [37].

Die klassischen vasomotorischen Symptome einer thermoregulatorischen Dysfunktion betreffen hauptsächlich menopausale Frauen. Hitzewallungen können aber auch im Zusammenhang mit Krebserkrankungen, vor allem mit der notwendigen Therapie auftreten, in der Einfluss auf den zirkulierenden Östrogenspiegel durch chirurgische oder pharmakologische Ovariectomie oder durch Antihormontherapie genommen wird. Hitzewallungen bei Brustkrebspatientinnen treten deutlich häufiger und schwerer auf als bei gesunden Frauen [38, 39]. Medikamente mit Interaktion am Östrogenrezeptor (Raloxifen oder Tamoxifen) oder auf den Östrogenmetabolismus (Aromatasehemmer) führen zur zellulären Hypoöstrogenämie [40, 41]. Hitzewallungen können auch Männer betreffen, die wegen Behandlung eines androgensensiblen Tumors wie etwa des Prostatakarzinoms androgenablatiert werden [42].

Thermoregulatorische Dysfunktion in der Perimenopause

Schon Jahre vor der Menopause nimmt die Ovarialfunktion langsam ab und die Östrogenspiegel schwanken [7, 43, 44]. In einer Übersichtsarbeit über hormonelle Veränderungen während der Perimenopause beschreiben Burger et al., dass das bemerkenswerteste Charakteristikum der Prämenopause die beträchtliche hormonelle Variabilität während dieses Lebensabschnittes wäre: Serum-Spiegel oder periodischen Sekretionsmuster von Östradiol sind großen Schwankungen unterworfen. Frauen in der Perimenopause können anovulatorische Zyklen aufweisen, es finden sich aber auch Phasen, in denen als Hinweis auf starke Schwankungen der Spiegel des Östrogenmetaboliten Östron im Urin doppelt so hoch gemessen wird wie vor der Prämenopause. Darüber hinaus kann auch in der Perimenopause der Östrogenspiegel schon konstant niedrig sein [45, 46]. Die charakteristisch instabilen Östrogen-Serumkonzentrationen dieser Lebensphase spielen wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung von VMS, aber auch von anderen menopausalen Beschwerden. Neben VMS zählen physische (VMS, Schlafstörungen, urogenitale Beschwerden), psychische (Reizbarkeit, depressive Symptome, Stimmungsstörungen, Libidoverlust) und somatische Symptome (Schmerzen, Müdigkeit) zum Gesamtkomplex menopausaler Beschwerden [47–51].

Nicht nur die Östrogenkonzentrationen sind im Klimakterium starken Schwankungen ausgesetzt, sondern auch die Gonadotropinkonzentrationen. Die Dynamik der Sekretion der Gonadotropine ist vor und während des Klimakteriums durch Freisetzungsepisoden (Pulse) gekennzeichnet [52, 53]. Während und nach der Menopause sind die Gonadotropinspiegel beträchtlich erhöht, höchste Serumspiegel für LH und FSH wer-

den in der frühen Menopause gefunden. Diese sinken im zeitlichen Verlauf der Postmenopause auf Werte, die denen von Frauen im Menstruationszyklus nahe kommen [53]. Bemerkenswert ist der zeitliche Zusammenhang zwischen der episodischen LH-Freisetzung und dem Auftreten von Hitzewallungen. Der Anstieg in der LH-Sekretion ist fast immer mit dem Anstieg in der Kerntemperatur zu beobachten [54]. Der Anstieg des Gonadotropins LH scheint jedoch nicht ursächlich mit der Entstehung von Hitzewallungen zusammenzuhängen, da auch Frauen mit extrem niedrigen und apulsatilen LH-Spiegeln Hitzewallungen entwickeln, wie etwa unter einer Therapie mit GnRH-Analoga. Der Anstieg des LH ist somit nur rein zeitlich und nicht funktionell mit einer Hitzeepisode assoziiert [55].

Für die neuroendokrine Ursache der Entstehung von vasomotorischen Störungen in der Menopause existieren verschiedene Hypothesen. Die bekannteste, ursprünglich von Tataryn entwickelte Ansicht besagt, dass eine Veränderung der vorgegebenen thermoregulatorischen Sollwerte nicht korrekt übermittelt wird. Daraus resultiert eine Verschmälerung der thermoneutralen Zone, so dass geringe, normalerweise unerhebliche Erhöhungen der Körperkerntemperatur ein Wärmeabgabesignal induzieren, das eine überschießende thermoregulatorische Reaktion hervorruft (Abb. 3) [56, 57].

Studien von Freedman et al. untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Körperkerntemperatur und dem Einsetzen von Wärmeabgabe oder -konservierung, und Befunde aus diesen Arbeiten unterstützen experimentell diese Hypothese [14, 58–61]. Dabei wurde die Körperkerntemperatur mithilfe von Radiotelemetrie bei symptomatischen und asymptomatischen menopausalen Frauen bestimmt; die Probandinnen wurden erwärmt oder abgekühlt und die Frier- und Schwitzschwellen dann bestimmt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Frierschwelle angehoben und die Schwitzschwelle erniedrigt wird [58, 61].

Dies führt bei symptomatischen menopausalen Frauen zu einer Verschmälerung der thermoneutralen Zone von normalerweise $0,4^{\circ}\text{C}$ auf praktisch nicht vorhanden [14, 61]. Den Hitzewallungen geht in den meisten Fällen eine geringe Erhöhung der Körperkerntemperatur voraus [59, 60]. Die Erwärmungsstudien belegen, dass eine geringfügige Erhöhung der Kerntemperatur bei symptomatischen menopausalen Frauen Schwitzen und Vasodilatation auslöst, bei symptomfreien menopausalen Frauen jedoch nicht [14]. Diese leichten Veränderungen werden unter normalen physiologischen Bedingungen toleriert, bei symptomatischen Frauen dagegen werden überschießende Wärmeabgabereaktionen wie die extreme Vasodilatation und starkes Schwitzen ausgelöst [61].

Eine weitere Hypothese zur Ursache von VMS stützt sich auf den Empfindlichkeitsverlust des peripheren Gefäßsystems. Das periphere Gefäßsystem stellt eine wichtige Stellgröße der Thermoregulation dar [15]. Für die funktionierende Temperaturhomöostase sind Änderungen in der Hautdurchblutung als Reaktion auf thermische Veränderungen essenziell. Gefäßwiderstand sowie Blutfluss in der Cutis und Subcutis werden zentral gesteuert. Es wird angenommen, dass Störungen der lokalen reflexhaften thermoregulatorischen Kontrolle der Haut-

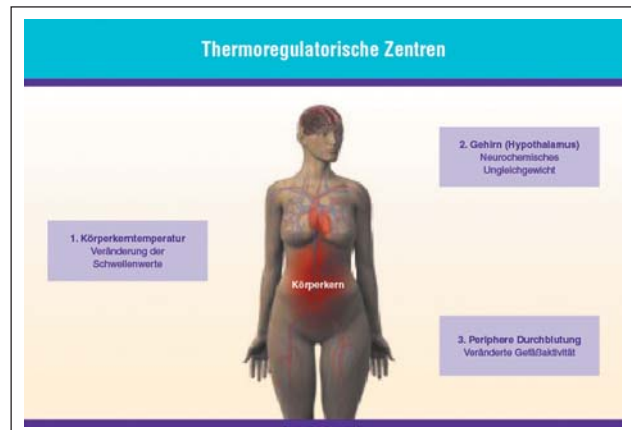


Abbildung 3: Schematische Darstellung der 3 wichtigsten thermoregulatorischen Zentren: Körperkern, ZNS (Hypothalamus) und peripheres Gefäßsystem. (Reprinted from Deecher DC et al. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flashes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause and postmenopause life stages. Arch Womens Ment Health 2007; 10: 247–57, © 2007, with permission from Springer).

zirkulation zur thermoregulatorischen Dysfunktion beitragen könnten. Änderungen der vaskulären Empfindlichkeit könnten die Fähigkeit der Blutgefäße zu schneller und angemessener Reaktion vermindern; dies könnte zu inadäquaten, thermoregulatorischen Reaktionen führen [15]. Auch eine verzögerte Reaktion des Gefäßsystems auf zentrale Signale könnte vasomotorische Störungen hervorrufen.

Sowohl Östrogen als auch Progesteron scheinen einen Einfluss auf die Steuerung der Hautdurchblutung zu besitzen [62]. Die während der Perimenopause auftretenden Schwankungen der Östradiolspiegel können durch Veränderung der Schwelle für die kutane Vasodilatation einen Einfluss auf die Empfindlichkeit des Gefäßsystems haben. Niedrige Östradiolspiegel während der postmenopausalen Periode können weiterhin zur reduzierten Elastizität der Blutgefäße beitragen und so die Reaktion auf Veränderungen in der Körpertemperatur verzögern [63].

Neurotransmitter und Hitzewallungen

Neurochemische Veränderungen spielen vermutlich eine entscheidende Rolle in der Entstehung des VMS in der Menopause [64]. Pharmakologische Unterstützung für diese Annahme ergibt sich indirekt aus der Wirksamkeit verschiedener zentral wirkender Substanzen bei VMS. So wurden anticholinerge Wirkstoffe untersucht und experimentell getestet [65–68]. Andere Substanzen wie z. B. Clonidin (α_2 -Adrenozeptor-Agonist) und Gabapentin wurden mit Erfolg in der Therapie von VMS eingesetzt [6, 13, 65]. Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Regulation der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin. Pathophysiologisch kann der Östrogenmangel in der Perimenopause zu einer Abnahme der Serotonin- und Noradrenalin-Konzentrationen führen [69]. Erste Studien zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) weisen auf eine gute Wirksamkeit bei der Therapie vasomotorischer Störungen hin [70]. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Hitzewallungen um bis zu 65 % reduzieren [71, 72].

Diese Substanzen vermindern die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptischen Synapsen im ZNS. Dadurch erhöht sich das Angebot dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt, was zu einer Stabilisierung der thermoneutralen Zone führt. Die Wirksamkeit der SSRIs und SNRIs stützt die Hypothese, dass neurochemische Imbalancen im ZNS ursächlich an der thermoregulatorischen Dysfunktion beteiligt sein könnten.

Östrogene als Neuromodulatoren

Östrogene sind potente Neuromodulatoren, die in Struktur und Funktion einer Vielzahl von neuronalen Regelkreisen im ZNS eingreifen [73–77]. Das menschliche Gehirn reagiert je nach Lebensphase auf veränderte Östrogenspiegel und passt sich an diese veränderten Spiegel an. Während der fertilen Jahre entwickelt das ZNS flexible und empfindliche Mechanismen, um sich auf die zyklischen Hormonveränderungen einzustellen und adäquat zu reagieren. Während der Perimenopause desynchronisieren diese terminierten Zyklen, was zu stark schwankenden, auch extrem erhöhten Sexualhormonspiegeln führen kann (Abb. 1) [46]. Dies macht eine noch höhere Flexibilität der neuronalen Reaktivität erforderlich [75, 78]. Kann sich das ZNS nicht schnell oder effizient genug anpassen, so könnten thermoregulatorische Dysfunktionen resultieren [79].

Östrogene beeinflussen die Steuerung der Genexpression und damit zahlreiche Komponenten der zellulären Signalwege. Unter anderem sind sie an der Regulation von Membranrezeptorproteinen, Transportproteinen und Enzymen beteiligt, die in die Synthese oder den Abbau von Neurotransmittern involviert sind. Weiterhin können Östrogene auch Membranströme und Aktivierungsmuster von Neuronen direkt verändern [74, 80, 81]. Besonders der Hypothalamus ist von solchen Veränderungen betroffen, da er durch seinen Besitz an funktionsfähigen Östrogen- und Progesteronrezeptoren hoch empfindlich gegenüber Sexualsteroiden ist [73, 76]. Dem Hypothalamus wird zudem eine Schlüsselrolle bei der Integration von thermischen Informationen und bei der Kontrolle der thermoregulatorischen Reaktionen zugeordnet [23]. Es gibt eine Fülle von Hinweisen auf die Hormonsensitivität des Hypothalamus, und hier insbesondere der POA: Östrogene regeln die funktionelle Aktivität der Neurotransmittersysteme in diesem Areal durch spezifische Östrogenrezeptoren [82–84]. Östrogene sind auch Neuromodulatoren der serotonergen und noradrenergen Systeme, die vermutlich eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Thermoregulation im ZNS spielen.

Verschiedene Tierexperimente haben gezeigt, dass Östrogenrezeptoren in noradrenergen und serotonergen Projektionen zum Hypothalamus exprimiert werden [81, 85–87] und dass Östrogene serotonerge und noradrenerge Systeme durch Modulation von Produktion, Abgabe, Wiederaufnahme/Elimination und Rezeptoraktivität regulieren können [43, 64]. Auswirkungen schwankender Östrogenspiegel auf die neuronalen und extrazellulären Konzentrationen von Serotonin und Noradrenalin wurden unter der Fragestellung der Thermoregulation in Tiermodellen untersucht [69, 88]. Die Modulation dieser Neurotransmittersysteme in der POA zeigte, dass Östrogene

Einfluss auf die Synthese von Serotonin und Noradrenalin, die Dichte prä- und postsynaptischer Bindungsstellen und die Deaktivierung durch Wiederaufnahme und Abbau haben [2, 74, 89–93]. Östrogene erhöhen die Verfügbarkeit von Serotonin am synaptischen Spalt, indem sie die Synthese des Transmitters erhöhen und den Abbau verlangsamen [94–99]. Sie regulieren außerdem die Dichte und Bindung von Serotoninrezeptoren und verzögern die Wiederaufnahme des Transmitters aus dem synaptischen Spalt [100, 101]. Auch das noradrenerge System wird von Östrogenen in Synthese, Abbau sowie Rezeptorfunktion beeinflusst [99, 102–104]. Erkenntnisse über den Noradrenalin-Plasmaspiegel während der symptomatischen Phasen der Hitzewallungen stützen die Hypothese, dass Noradrenalin bei der Entstehung eine wichtige Rolle spielt: Vor und während der Hitzewallung sind die Noradrenalin-Plasmaspiegel erhöht; die Produktion und Abgabe von Noradrenalin im Hypothalamus wird durch Stoffwechselnebenprodukte von Östrogen gehemmt [61, 64].

Anpassung an Sexualhormonänderungen

Erste VMS treten in der frühen perimenopausalen Übergangsphase auf [7]. Da die Sexualsteroidkonzentrationen im Serum während dieses Lebensabschnittes sehr schwanken, treten die VMS während der Perimenopause nur vorübergehend auf und können spontan wieder verschwinden [105]. Während der Postmenopause lassen diese Symptome allmählich nach, einige Frauen leiden jedoch noch lange nach ihrer letzten Blutung unter VMS [7]. Das langsame Fortschreiten, dann Abnehmen und schließlich das Erlöschen der VMS legt nahe, dass das Gehirn einen „Reset“ oder eine „Anpassung“ an eine andere Konzentration von Hormonen und Transmittern vornehmen muss, um wieder eine thermoregulatorische Balance zu erreichen. Diese Anpassungsperiode scheint individuell unterschiedlich zu sein und es kann eine beträchtliche Zeit dauern, bis sich die Hirnfunktionen neu angepasst, Temperaturschwellen zurückgesetzt und normale Temperaturreaktionen wiederhergestellt sind. Es gibt Hinweise, dass es sich bei dem hauptsächlich für VMS verantwortlichen Sexualhormon um Östradiol handelt. Bei der Mehrheit der Frauen, deren menopausale VMS mit Hormontherapie (HT) behandelt werden, kehren die Symptome nach Absetzen der HT zurück. Die VMS werden anscheinend somit nur abgemildert, aber nicht verhindert [9, 106]. Es könnte somit eine Phase geben, in der die Hirnfunktion zurückgesetzt und an den „hypoöstrogenen“ Zustand nach der Menopause angepasst werden muss. Dieser Prozess wird auch als „Hirnadaptation“ („brain adaptation“) bezeichnet. Das Konzept der „Hirnadaptation“ stützt die Hypothese, dass Veränderungen von neurochemischen Prozessen bei der thermoregulatorischen Dysfunktion eine Rolle spielen. Die meisten Frauen adaptieren sich an diesen neuen „hypoöstrogenen“ Zustand, auch wenn es individuelle Unterschiede im Ausmaß und der Dauer der Beschwerden gibt, bis die Adaptation beendet ist.

■ Therapieansätze

Es existiert eine Reihe von Therapieoptionen bei der Behandlung vasomotorischer Störungen. Bei allen Therapien bleibt der Placeboeffekt zu berücksichtigen, unter Placebo ist eine bis

zu 50%ige Minderung der Beschwerden beschrieben [107–109]. Im Folgenden soll kurz die hormonelle und nichthormonelle Therapie dargestellt werden: Beide basieren auf den neuroendokrinen Grundlagen der Temperaturregulation und macht sich neueste Erkenntnisse zunutze.

Hormontherapie

Die bislang effektivste Therapie für VMS stellt die Hormontherapie dar [110]: Sie kann zur Reduktion der Hitzewallungen um bis zu 95 % der Ausgangssituation führen [111]. Eine solche Therapie ist aufgrund der bestehenden Kurz- und Langzeitriskien nicht unumstritten, außerdem steht sie für Frauen mit Kontraindikationen gegen eine Hormontherapie nicht zur Verfügung.

Nichthormonelle Therapiestrategien

Nichthormonelle Therapieansätze sind medizinisch indiziert bei Frauen mit eher leichten Beschwerden oder bei Vorliegen von Kontraindikationen. Nach dem Ergebnis der European Menopause Survey 2005 sind dies immerhin 34 % der Frauen mit klimakterischen Beschwerden.

Phytoöstrogene und Cimicifuga-Extrakt

Unter den pflanzlichen Therapiealternativen lassen sich echte Phytoöstrogene, die ihre Wirkung hauptsächlich über den Östrogenrezeptor erzielen (z. B. Rotklee, Hopfen, Soja), von Pflanzenextrakten unterscheiden, die nicht primär an den Östrogenrezeptor binden, aber dennoch bei klimakterischen Beschwerden wirksam sind (Cimicifuga). Der wissenschaftliche Beleg für die Effizienz der pflanzlichen Alternativen ist bescheiden, so dass sie in ihrer Wertigkeit für die Behandlung von Symptomen der Wechseljahre nicht ausreichend zu bewerten sind [112, 113].

Antidepressiva: SSRIs, SNRIs

In der nichthormonellen Therapie von vasomotorischen Beschwerden spielen vor allem die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer eine zunehmende Rolle. Prospektiv randomisierte, placebokontrollierte Studien zeigten unter der Therapie mit SSRI (Fluoxetin 20 mg/d, Paroxetin 12,5–25 mg/d oder Citalopram 20 mg/d) oder SNRI (Venlafaxin 37,5–75 mg/d)

eine signifikante Reduktion von Hitzewallungen um ca. 40–60 % sowie eine Verbesserung von Depression und Schlafstörungen [109]. Auch für die Substanzen Citalopram und Mirzapin wurden positive Effekte in der Behandlung vasomotorischer Störungen erzielt [114]. Im Gegensatz zur klassischen Hormontherapie tritt die Wirksamkeit bereits schon in der ersten Behandlungswoche ein. Allerdings scheinen vor allem die Substanzen Fluoxetin und Paroxetin durch Enzymhemmung die Wirkspiegel des aktiven Metaboliten des Tamoxifens, das Endoxifen, signifikant zu senken, während Venlafaxin bei In-vitro-Versuchen nur eine sehr schwache Modulation dieser Enzymwirkung hervorruft [115, 116].

Desvenlafaxin ist ein neuartiger Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der speziell für die Therapie von VMS in der Entwicklung ist [117, 118]. Erste Daten zur klinischen Wirksamkeit wurden Anfang 2007 publiziert und weisen auf eine gute Wirksamkeit bei vasomotorischen Störungen hin [119, 120]. In einer großen placebokontrollierten Studie zeigte sich über einen Zeitraum von 12 Wochen unter 100 oder 150 mg Desvenlafaxin eine signifikante Reduktion von 65 % in Häufigkeit und Schwere von Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo. Die Langzeiteffektivität wie auch Sicherheit konnten in einer großen, placebokontrollierten Studie über einen Zeitraum von 52 Wochen dokumentiert werden [121].

Darüber hinaus ließ sich die Lebensqualität durch Zunahme des Nachtschlafes und durch abnehmende nächtliche Schweißepisodes deutlich verbessern. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen insbesondere zu Therapiebeginn, durch Dosistitration konnten diese Nebenwirkungen deutlich gemindert werden (Abb. 4).

Antikonvulsivum Gabapentin

Das zur Schmerztherapie und zur antikonvulsiven Therapie eingesetzte Präparat führt als zufällige Begleitwirkung zu einer deutlichen Reduktion von Hitzewallungen. In einer placebokontrollierten Studie an Brustkrebspatientinnen ließen sich in einer Dosierung von 900 mg/d die Hitzewallungen um ca. 46 % reduzieren. Hauptnebenwirkungen sind Ödeme, Schwindel und Verwirrtheit [122].

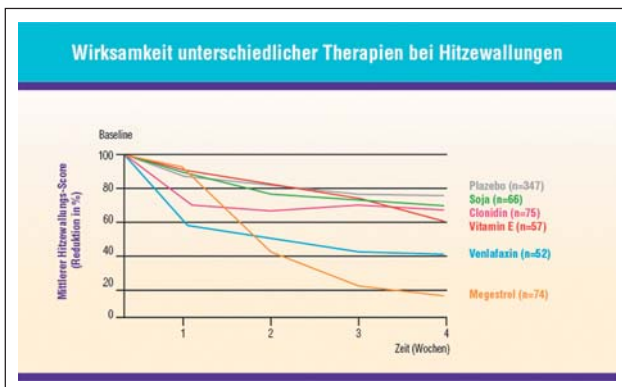


Abbildung 4: Vergleich der Effizienz möglicher Therapien bei vasomotorischen Störungen. (Reprinted from: Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D, Management of hot flashes in breast-cancer survivors, Lancet 2001; 356: 199–204. ©2001, with permission from Elsevier).

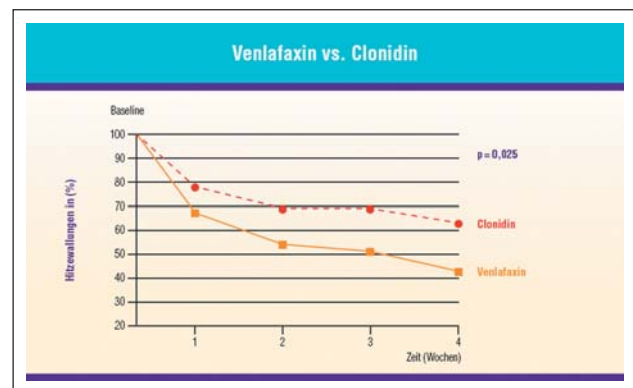


Abbildung 5: Frequenz der Hitzewallungen (median) pro Tag im Vergleich zur Ausgangssituation. Es ergibt sich nach 4-wöchiger Therapie (n = 64) eine 57%ige Reduktion der Hitzewallungen unter Venlafaxin im Vergleich zur 37%igen Reduktion unter Clonidin (P = 0,025, two-sided t-test). Strichellinie Clonidin, durchgehende Linie Venlafaxin. (Nachdruck mit Genehmigung aus [124], © 2007, with permission from Oxford University Press).

Antihypertensivum Clonidin

Für Clonidin konnte die Wirksamkeit bei leichten Hitzewallungen nachgewiesen werden [123]. In einer Vergleichsstudie mit Venlafaxin wurde nach einer 4-wöchigen Clonidingabe (2 x 0,075 mg) ebenfalls die Frequenz der Hitzewallungen reduziert, allerdings war es bezüglich der Wirksamkeit dem Venlafaxin unterlegen [124]. Es hat sich aufgrund seiner ausgeprägten Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Schwindel und Mundtrockenheit in der Praxis nicht bewährt (Abb. 5).

Schlussfolgerungen

Die Anzahl der Frauen, die unter vasomotorischen Störungen leiden und deren Lebensqualität dadurch nachhaltig eingeschränkt wird, ist beträchtlich. Deshalb erscheint es wichtig, eine effektive, nebenwirkungsarme Therapie zur Verfügung zu haben. Die Ursache der thermoregulatorischen Dysfunktion scheint eine Fehlkommunikation in den komplexen Prozessen zwischen Körperkerntemperatur, ZNS und peripherem Gefäßsystem zu sein. Außerdem stellt die sogenannte „Hirnadaptation“ ein Schlüsselement im Verständnis der Pathophysiologie der thermoregulatorischen Dysfunktion dar.

Auf Neurotransmitterebene spielen Noradrenalin und Serotonin eine entscheidende Rolle, indem sie die thermoneutrale Zone stabilisieren. Schwankende Hormonspiegel modulieren diese wichtigen Neurotransmitter sowie deren Expression und Funktion. Dadurch kann es zu Veränderungen in den Reaktionsmustern thermoregulatorischer Regelkreise sowie in den Schwellenwerten für Hitze- und Kältereaktionen kommen. Es lässt sich ableiten, dass Substanzen, die diese Neurotransmitter ausgleichen, wahrscheinlich die thermoneutrale Zone stabilisieren. Die Wirksamkeit von SSRIs und SNRIs wurde bei der Behandlung von VMS in mehreren klinischen Studien belegt. Hervorzuheben ist, dass nicht die alleinige Modulation eines Neurotransmitters ausreichend ist, da es reziproke Rückkopplungen zwischen noradrenergen und serotonergen Neuronen gibt und jede Manipulation die Aktivität beider Neurotransmitter beeinflusst [125].

Die bislang effektivste Therapie für VMS stellt die Hormonersatztherapie da [110], die zu einer fast kompletten Reduktion der Hitzewallungen führt [111]. Unter einigen klinischen Bedingungen ist die Hormontherapie jedoch nicht vertretbar, so etwa nach Therapie hormonsensibler Malignome, unter pathologischen Gerinnungssituationen oder bei Leberfunktionsstörungen. Damit besteht Bedarf für eine sichere und wirksame hormonfreie Behandlung von VMS in Ergänzung zu bestehenden Therapieoptionen [126]. Eine Alternative zur Hormontherapie stellt die Modulation von Neurotransmitteraktivität durch zentral wirksame Substanzen dar. Durch pharmakologischen Ausgleich von Neurotransmittern wie Serotonin und Noradrenalin können vasomotorische Störungen effektiv unterbunden werden. SNRI stellen eine effektive nicht-hormonelle Therapie der VMS dar. Dieses hat eine große klinische Bedeutung insbesondere für jene Frauen, die aufgrund von Vorerkrankungen keine Hormone einnehmen dürfen.

Relevanz für die Praxis

- Hitzewallungen stellen die häufigste Beschwerde des vasomotorischen Syndroms (VMS) der Menopause dar. Sie sind Ausdruck einer Dysbalance in der zentralen Temperaturregulation: Die hypothalamischen Temperaturschwellen werden verstellt und dies ruft als Gegenregulation Hitzewallungen hervor.
- Durch Östrogenverlust wird die Feinsteuerung des hypothalamischen Temperaturzentrums durch Neurotransmitter derangiert. Durch Rückkaddierung von Östrogenen lässt sich geordnete hypothalamische Neurotransmitteraktivität wieder herstellen.
- Die kausale Therapie der Wahl von VMS und Hitzewallungen ist die Substitution mit Östrogenen. Denn dadurch wird der veränderte Neurotransmittertonus in den Temperaturkontrollgebieten wieder normalisiert.
- Sollte vorliegende Ko-Morbidität, insbesondere bei hormonsensitivem Mammakarzinom, eine östrogene Medikation verbieten, können menopausales VMS und Hitzewallungen allein durch therapeutische Modulation der zentralnervalen Neurotransmitteraktivität behandelt werden.

Literatur:

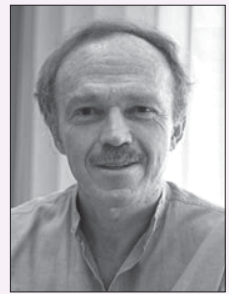
1. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003–13.
2. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 52–86.
3. Woodward S, Freedman RR. The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep* 1994; 17: 497–501.
4. Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, Reilly CJ, Carlson K, Cohen LS. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002; 9: 392–8.
5. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 47–56.
6. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11–33.
7. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Bjorkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002; 9: 156–61.
8. Mom CH, Buijs C, Willemsse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flashes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57: 63–77.
9. Ness J, Aronow WS, Beck G. Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas* 2006; 53: 356–61.
10. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, Gold EB, Greendale GA, Bromberger JT, Brockwell SE, Matthews KA. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6106–12.
11. Overlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgens and estrogens in relation to hot flashes during the menopausal transition. *Maturitas* 2002; 41: 69–77.
12. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flashes. *Maturitas* 2000; 36: 155–64.
13. Deecher DC. Physiology of thermoregulatory dysfunction and current approaches to the treatment of vasomotor symptoms. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 435–48.
14. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001; 13: 453–64.
15. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 603–12.
16. Cabanac M, Massonnet B. Thermoregulatory responses as a function of core temperature in humans. *J Physiol* 1977; 265: 587–96.
17. Hensel H. Neural processes in thermoregulation. *Physiol Rev* 1973; 53: 948–17.
18. Boulant JA, Dean JB. Temperature receptors in the central nervous system. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 639–54.
19. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R37–R46.
20. Simon E. The enigma of deep-body thermosensory specificity. *Int J Biometeorol* 2000; 44: 105–20.
21. Frank SM, Raja SN, Bulcao CF, Goldstein DS. Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1588–93.
22. Crawshaw L, Grahm D, Wollmuth L, Simpson L. Central nervous regulation of body temperature in vertebrates: comparison

- tive aspects. *Pharmacol Ther* 1985; 30: 19–30.
23. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl 5): 157–61.
24. Zhang YH, Yamada K, Hosono T, Chen XM, Shiosaka S, Kanosue K. Efferent neuronal organization of thermoregulatory vasomotor control. *Ann NY Acad Sci* 1997; 813: 117–22.
25. Bruck K, Zeisberger E. Adaptive changes in thermoregulation and their neuropharmacological basis. In: Schonbaum E, Lomax P (eds). *Thermoregulation: Physiology and Biochemistry*. Pergamon Press, New York, 1990; 255–307.
26. Gundlach C, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Bethea CL. Ovarian steroid effects on serotonin 1A, 2A and 2C receptor mRNA in macaque hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 63: 325–39.
27. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol* 2002; 23: 41–100.
28. Karknias GB, Ansonoff MA, Etgen AM. Estradiol regulation of alpha 1b-adrenoceptor mRNA in female rat hypothalamus-preoptic area. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 449–55.
29. Karknias GB, Li CS, Etgen AM. Estradiol reduction of alpha 2 adrenoceptor binding in female rat cortex is correlated with decreases in alpha 2A/D adrenoceptor messenger RNA. *Neuroscience* 1997; 81: 593–7.
30. Petitti N, Etgen AM. Alpha 1 adrenoceptor augmentation of beta stimulated cAMP formation is enhanced by estrogen and reduced by progesterone in rat hypothalamic slices. *J Neurosci* 1990; 10: 2842–9.
31. Martin GR. Vascular receptors for 5-hydroxytryptamine: distribution, function and classification. *Pharmacol Ther* 1994; 62: 283–324.
32. Abdelmawla AH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of the effects of venlafaxine, desipramine, and paroxetine on noradrenaline and methoxamine-evoked constriction of the dorsal hand vein. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 345–54.
33. Kurz A, Sessler DI, Tayefeh F, Goldberger R. Poikilothermia syndrome. *J Intern Med* 1998; 244: 431–6.
34. Sullivan F, Hutchinson M, Bahandeka S, Moore RE. Chronic hypothermia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 813–5.
35. White KD, Scoones DJ, Newman PK. Hypothermia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 369–75.
36. Edwards S, Lennox G, Robson K, Whiteley A. Hypothermia due to hypothalamic involvement in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 419–20.
37. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis* 2003; 12: 163–73.
38. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH et al. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2737–44.
39. Fallowfield L, Fleissig A, Edwards R, West A, Powles TJ, Howell A, Cuzick J. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: psychosocial impact on women participating in two randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1885–92.
40. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, Pajon ER, Wade JL, III, Dakhil S, Lockhart JB Jr, Wolmark N, Ganz PA. 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) P2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2742–51.
41. Jordan VC. SERMs: meeting the promise of multifunctional medicines. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 350–6.
42. Holzbeierlein JM, Castle EP, Thrasher JB. Complications of androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2: 147–52.
43. Bachmann GA. Menopausal vasomotor symptoms. A review of causes, effects and evidence-based treatment options. *J Reprod Med* 2005; 50: 155–65.
44. Santoro N. The menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 12B): 8–13.
45. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 257–75.
46. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1495–501.
47. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P. Management of menopause-related symptoms. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 120: 1–6.
48. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–90.
49. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375–82.
50. Dennerstein L, Smith AM, Morse CA, Burger HG. Sexuality and the menopause. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1994; 15: 59–66.
51. Shaver JL, Paulsen VM. Sleep, psychological distress, and somatic symptoms in perimenopausal women. *Fam Pract Res J* 1993; 13: 373–84.
52. Rossmannth WG, Liu CH, Laughlin GA, Mortola JF, Suh BY, Yen SSC. Relative changes in LH pulsatility during the menopausal cycle: using data from hypogonadal women as a reference point. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 667.
53. Rossmannth WG, Ulrich U. Neuroendokrine Aspekte der Hormonregulation in Peri- und Postmenopause. In: Kiesel L, Rabe T, Runnebaum B (Hrsg). *Aktuelle Hormontherapie in der Gynäkologie*. Zuckerschwerdt Verlag, München, 1993; 103.
54. Kuhl H, Taubert HD. Endokrine Veränderungen. In: Kuhl H, Taubert HD (Hrsg). *Das Klimakterium*. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1987; 128.
55. Casper R, Yen SSC. Menopausal flushes: A neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979; 205: 823.
56. Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL. Postmenopausal hot flushes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas* 1980; 2: 101–7.
57. Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med* 2005; 118: 124–30.
58. Freedman RR, Woodward S. Altered shivering threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Menopause* 1995; 2: 163–8.
59. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2354–8.
60. Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flushes. *Fertil Steril* 1996; 65: 1141–4.
61. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 66–70.
62. Brooks EM, Morgan AL, Pierzga JM, Wladkowski SL, O'Gorman JT, Derr JA, Kenney WL. Chronic hormone replacement therapy alters thermoregulatory and vasomotor function in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 1997; 83: 477–84.
63. Joswig M, Hach-Wunderle V, Ziegler R, Nawroth PP. Postmenopausal hormone replacement therapy and the vascular wall: mechanisms of 17 beta-estradiols effects on vascular biology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 477–87.
64. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1207–18.
65. Nelson HD, Vesco KK, Haney E. Clonidine, gabapentin, and some SSRIs effective for hot flashes. *J Fam Pract* 2006; 55: 662.
66. Clayden JR. Effect of clonidine on menopausal flushing. *Lancet* 1972; 2: 1361.
67. Williams CW. Clonidine in treatment of menopausal flushing. *Lancet* 1973; 1: 1388.
68. Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974; 1: 409–12.
69. Deecher DC, Alfinito PD, Leventhal L, Cosmi S, Johnston GH, Merckenthaler I, Winneker R. Alleviation of thermoregulatory dysfunction with the new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine succinate in ovariectomized rodent models. *Endocrinology* 2007; 148: 1376–83.
70. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–71.
71. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, Novotny PJ, Dakhil SR, Rodger K, Rummans TA, Christensen BJ. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059–63.
72. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, Ullmer L, Gallagher A, Cullen J, Gehan E, Hayes DF, Isaacs C. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6919–30.
73. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 1990; 10: 1286–91.
74. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20: 279–307.
75. McEwen BS. Invited review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2785–801.
76. Woolley CS, McEwen BS. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J Comp Neurol* 1993; 336: 293–306.
77. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female aging. *Human Reprod Update* 2007; V13 (2): 175–87.
78. Gibbs RB. Levels of trkA and BDNF mRNA, but not NGF mRNA, fluctuate across the estrous cycle and increase in response to acute hormone replacement. *Brain Res* 1998; 787: 259–68.
79. Birge SJ. Estrogen and the brain: implications for menopause management. In: Schneider HPG (ed). *Menopause: The State of the Art in Research and Practice*. Parthenon Publishing, Boca Raton, FL; 2002.
80. McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 357–84.
81. Bethea CL, Gundlach C, Mirkes SJ. Ovarian steroid action in the serotonin neural system of macaques. *Novartis Found Symp* 2000; 230: 112–30.
82. Gundlach C, Kohama SG, Mirkes SJ, Garyfallou VT, Urbanski HF, Bethea CL. Distribution of estrogen receptor beta (ERbeta) mRNA in hypothalamus, midbrain and temporal lobe of spayed macaque: continued expression with hormone replacement. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 76: 191–204.
83. Bethea CL, Brown NA, Kohama SG. Steroid regulation of estrogen and progesterone receptor messenger ribonucleic acid in monkey hypothalamus and pituitary. *Endocrinology* 1996; 137: 4372–83.
84. Osterlund MK, Gustafsson JA, Keller E, Hurd YL. Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ERalpha mRNA. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3840–6.
85. Temel S, Lin W, Lakhani S, Jennes L. Expression of estrogen receptor-alpha and cFos in norepinephrine and epinephrine neurons of young and middle-aged rats during the steroid-induced luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 2002; 143: 3974–83.
86. Lu H, Ozawa H, Nishi M, Ito T, Kawata M. Serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus that project into the medial preoptic area contain oestrogen receptor beta. *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 839–45.
87. Kalló I, Liposits Z, Flerko B, Coen CW. Immunocytochemical characterization of afferents to estrogen receptor-containing neurons in the medial preoptic area of the rat. *Neuroscience* 1992; 50: 299–308.
88. Maswood N, Cosmi S, Alfinito PD, Leventhal L, Deecher DC. The Role of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Fluoxetine in Temperature Regulation in Ovariectomized Rat Models. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 330–8.
89. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol* 1998; 18: 87–123.
90. Amin Z, Canli T, Epperson CN. Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Res* 2005; 4: 43–58.

91. Herbison AE, Simonian SX, Thanky NR, Bicknell RJ. Oestrogen modulation of noradrenaline neurotransmission. *Novartis Found Symp* 2000; 230: 74–85.
92. Etgen AM, Ansonoff MA, Quesada A. Mechanisms of ovarian steroid regulation of norepinephrine receptor-mediated signal transduction in the hypothalamus: implications for female reproductive physiology. *Horm Behav* 2001; 40: 169–177.
93. Genazzani AR, Lucchesi A, Stomati M, Catarsi S, Genazzani AD, Criscuolo M, Petraglia F. Effects of sex steroid hormones on the neuroendocrine system. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997; 2: 63–9.
94. Pecins-Thompson M, Brown NA, Kohama SG, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression in rhesus macaques. *J Neurosci* 1996; 16: 7021–9.
95. Gundlach C, Alves SE, Clark JA, Pai LY, Schaeffer JM, Rohrer SP. Estrogen receptor-beta regulates tryptophan hydroxylase-1 expression in the murine midbrain raphe. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 938–42.
96. Sanchez RL, Reddy AP, Centeno ML, Henderson JA, Bethea CL. A second tryptophan hydroxylase isoform, TPH-2 mRNA, is increased by ovarian steroids in the raphe region of macaques. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 135: 194–203.
97. Hiroi R, McDevitt RA, Neumaier JF. Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: Association between gene expression and anxiety behavior in the open field. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 288–95.
98. Bethea CL, Mirkes SJ, Shively CA, Adams MR. Steroid regulation of tryptophan hydroxylase protein in the dorsal raphe of macaques. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 562–76.
99. Gundlach C, Lu NZ, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of monoamine oxidase-A and B mRNAs in the macaque dorsal raphe and hypothalamic nuclei. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 160: 271–82.
100. Le Saux M, Di Paolo T. Changes in 5-HT1A receptor binding and G-protein activation in the rat brain after estrogen treatment: comparison with tamoxifen and raloxifene. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 110–7.
101. Lu NZ, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of 5-HT1A receptor binding and G-protein activation in female monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 12–24.
102. Serova L, Rivkin M, Nakashima A, Sabban EL. Estradiol stimulates gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat locus coeruleus. *Neuroendocrinology* 2002; 75: 193–200.
103. Serova LI, Maharjan S, Huang A, Sun D, Kaley G, Sabban EL. Response of tyrosine hydroxylase and GTP cyclohydrolase I gene expression to estrogen in brain catecholaminergic regions varies with mode of administration. *Brain Res* 2004; 1015: 1–8.
104. Karkani GB, Etgen AM. Estradiol reduction of the agonist high affinity form of the alpha 2-adrenoceptor in the hypothalamus of female rats: identification as the alpha 2D subtype. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 509–16.
105. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996; 23: 129–36.
106. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, Leefsa M, Brzezinski A, Milwidsky A, Hochner-Celnikier D. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006; 13: 370–6.
107. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane Library* 2005; 4.
108. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 779–87.
109. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Hartge P. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1397–1405.
110. North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 589–600.
111. Baerug U, Winge T, Nordland G, Faber-Swensson E, Heldaas K, Norling B, Larsen S, Arce JC. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric* 1998; 1: 219–28.
112. DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): Leitlinien der Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. In Vorbereitung.
113. International Menopause Society (on behalf of the board). IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
114. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 30–5.
115. Ma J, Drieling R, Stafford RS. US women desire greater professional guidance on hormone and alternative therapies for menopause symptom management. *Menopause* 2006; 13: 506–16.
116. Caserta L, Caserta R, Torella M, Nappo C, De Lucia D, Panariello S. The effects of phytoestrogen therapy on the endometrium in postmenopausal women. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 551–5.
117. Alfinito PD, Huselton C, Chen X, Deecher DC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the novel serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine succinate in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 2006; 1098: 71–8.
118. Deecher DG, Beyer CE, Johnston G, Bray J, Shah S, Abou-Gharbia M, Andree TH. Desvenlafaxine succinate: a new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 657–65.
119. Deecher DC et al. Alleviation of thermoregulatory dysfunction with the new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine succinate in ovariectomized rodent models. *Endocrinology* 2007; 148: 1376–83.
120. Archer DF et al. Desvenlafaxine Succinate is Effective in the Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms. 55th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists 2007, San Diego, California, Posterpräsentation.
121. Gass M, Olivier S, Constantine G. Efficacy and safety of desvenlafaxine succinate for treatment of menopausal vasomotor symptoms. Presented at ACOG 05/2007.
122. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, Sweeney TJ, Banerjee TK, Flynn PJ. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 818–24.
123. Goldberg RM et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994; 12: 155–8.
124. Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, Strohmeier R, Mehta K, Kaufmann M. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients – a double blind, randomized study. *Ann Oncol* 2007; 18: 689–93.
125. Guyton AC, Hall JE. Body temperature, temperature regulation, and fever. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006; 889–901.
126. National Institutes of Health. NIH State of the Science Conference Statement on Management of Menopause-Related Symptoms. NIH Consensus Development Program; 2005.

Prof. Dr. Dr. med. habil. Winfried Günter Rossmannith

Jahrgang 1955. Studium der Humanmedizin: 1973–1975 Universität Regensburg, 1975–1976 Technische Universität München, 1976–1977 Universität Wien, Österreich, 1978 Westminster Hospital, King's College, University of London, Großbritannien, 1980 Approbation als Arzt. Assistenzarzt: 1980–1981 Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität Tübingen; 1981–1982 Nkandla General Hospital, Nkandla und Mariannhill Hospital, Durban, Südafrika; 1982–1985 Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Ulm; 1986–1988 Department of Reproductive Medicine, University of California, San Diego, USA. Facharzt: 1989–1999 Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Ulm; 1991–1999 Klinischer Oberarzt, zuletzt Leitender Oberarzt Universitäts-Frauenklinik Ulm. Habilitation: 1991 zum Dr. med. habil. (Universität Ulm) in gynäkologischer Neuroendokrinologie. Klinische Schwerpunkte: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (inklusive assistierte Reproduktion), Operative Laparoskopie (Endometriose, Myome, Fertilisierung), Gynäkologische Onkologie – endokrine Tumortherapie, Kinder- und Jugendgynäkologie, Gynäkologisch-geburtshilfliche Sonografie, Geburtshilfe. Mitgliedschaften: Deutsche Ärztekammer, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, South African Medical and Dental Council, European Neuroendocrine Association, European Society for Clinical Investigation, American Fertility Society, Endocrine Society of the United States of America, Studienstiftung des Deutschen Volkes, Alexander-von-Humboldt-Stiftung. Publikationen: 130 Originalarbeiten, 42 Übersichtsarbeiten, 378 Kongressabstrakte, Buchartikel. Seit 2000 Chefarzt der Frauenklinik Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe-Rüppurr.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)