

Perimenopausale Hitzewallungen

Ursachen und Therapie

Hitzewallungen sind in unserer Kultur und Gesellschaft das Synonym für Menopausensymptome. Kombiniert mit Schweissausbrüchen stellen sie für die betroffenen Frauen den Hauptgrund dar, medizinische, komplementärmedizinische und paramedizinische Therapien in Anspruch zu nehmen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über Symptomatik, Auslöser und Verstärker und die verschiedenen Therapiemöglichkeiten.

KATHARINA SCHIESSL

Klimakterische Störungen beginnen häufig schon Jahre vor der Menopause und erreichen ihren Höhepunkt in den ersten Folgejahren. Zum Symptomenkomplex gehören führend vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweissausbrüche und Herzklopfen bis hin zur Tachykardie, aber auch Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen und psychische Symptome wie Angststörungen, Panikattacken und depressive Verstimmungen bei prädisponierten Frauen. Dazu kommen das Gefühl von Erschöpfung und Leistungsverminderung sowie kognitive Veränderungen speziell im Bereich der Merkfähigkeit. Zusätzlich bestehen gehäuft Gelenk- und Muskelschmerzen, Harnwegssymptome im Sinne einer Dranginkontinenz und Veränderungen des Sexualempfindens, meist als Libidoverlust. Die meisten sexuell aktiven Frauen bemerken zusätzlich eine störende oder sogar schmerzhafte Scheidentrockenheit (1).

Längst nicht alle Beschwerden lassen sich eindeutig dem Verlust der zyklischen ovariellen Funktion und speziell dem massiven Abfall der Östrogenspiegel zuordnen. Einige Symptome treten zwar im zeitlichen Zusammenhang damit auf, scheinen aber auch alterskorreliert und nicht durch Östrogengaben reversibel zu sein.

Ursache und Prävalenz

Hitzewallungen sind klassische vegetativ gesteuerte vasomotorische Beschwerden. Sie sind bei Frauen nach der Pubertät durch vorübergehenden oder andauernden Östrogenentzug zu einem hohen Prozentsatz auszulösen und werden als sehr störend erlebt. Sie betreffen damit prämenopausale Frauen unter GnRh-Analoga-Therapie im Rahmen von Endometriose- oder Fertilitätsbehandlungen, aber auch Frauen mit endokrin wirksamen Therapien bei Malignomerkkrankungen, und haben zumeist einen negati-

tiven Einfluss auf ihre Lebensqualität (Tabelle 1). Primär hypoöstrogene Frauen (z.B. Mädchen vor der Pubertät, Betroffene mit primärer Ovarialinsuffizienz) leiden nicht unter Hitzewallungen, solange sie nicht mit Östrogenen substituiert wurden (1).

Erklärungsmuster

Die Ursache der vegetativen und vaskulären Dysregulation, die zu Hitzewallungen führt, ist letztlich noch nicht ausreichend geklärt. Zugrunde liegt eine Störung der zentralen Thermoregulation, die durch den Östrogenentzug ausgelöst und durch eine Vielzahl von Auslösern getriggert werden kann.

Die Suche nach der auslösenden Substanz hat die Forschung seit langer Zeit beschäftigt, da messbare Östrogenspiegel (Blut, Urin, Vagina) nicht mit dem Auftreten von Hitzewallungen korrelieren. Zur Rolle des Opioidsystems liegen in diesem Zusammenhang widersprüchliche Ergebnisse vor.

Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin sind an der zentralen Auslösung von Hitzewallungen ursächlich beteiligt. Dies erklärt die Wirksamkeit von alpha-adrenerg wirksamen Substanzen wie Clonidin (s.u.). Ein theoretischer Erklärungsansatz ist unter anderem, dass durch den Östrogenentzug die inhibitorische Funktion zentraler α_2 -Rezeptoren modifiziert wird. Nachweisbar verbessert eine Östrogengabe in thermoregulativen Bereichen wie Hypothalamus und Area praeoptica die Synthese und Verfügbarkeit von Serotonin und Noradrenalin.

Schwitzen und Frieren sind Mechanismen des Körpers, um gefährliche Abweichungen der Körpertemperatur über Verdunstungskälte oder muskuläre Wärmeerzeugung zu regulieren. Es scheint so zu sein, dass die Zone, in der eine abweichende Körpertemperatur ausgeglichen werden muss (die sogenannte thermoneutrale Zone) mit den hormonellen Veränderungen der Menopause bei symptomati-

Tabelle 1:

Ursachen östrogenmangelbedingter Hitzewallungen prämenopausaler Frauen

- GnRh-Analoga: Gabe im Rahmen einer Endometriosebehandlung, Myomtherapie, Fertilitätsprotektion respektive von Fertilitätstherapien
- Aromatasehemmer: Gabe im Rahmen einer Karzinomtherapie
- Chemotherapie, Radiatio des kleinen Beckens
- Ovariectomie, iatrogene Schädigung der Ovarfunktion bei gynäkologischen Eingriffen

Tabelle 2:

Auslöser und Verstärker östrogenmangelbedingter Hitzewallungen

- Stress, Aufregung
- psychosozial schwierige Lebenssituation
- Kaffee, warme Getränke
- Alkohol
- schnelle Temperaturschwankungen
- scharfe Gewürze
- Nikotin
- Adipositas

schen Frauen deutlich abnimmt und in Folge schon kleine Temperaturabweichungen zu entsprechenden Ausgleichsreaktionen führen. Eine messbare Erhöhung der Körperkerntemperatur geht den Hitzewallungen voraus. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Noradrenalin die thermoneutrale Zone verengt. Eine Östrogengabe führt bei symptomatischen Frauen nachweislich zu einer Verbreiterung der thermoneutralen Zone (2, 4).

Mit dem Auftreten von Hitzewallungen kommt es zu einer peripheren Vasodilatation, die zu einer erhöhten Hauttemperatur und entsprechenden Blutflusserhöhung sowie zu einer erhöhten Hautleitfähigkeit führt. Diese Phänomene sind messbar und lassen sich im Rahmen von Studien zur Objektivierung der Hitzewallungen einsetzen (2).

Lange Zeit existierte die Hypothese, dass adipöse Frauen aufgrund der vermehrten Östrogenproduktion im Fettgewebe weniger Hitzewallungen ausgesetzt seien. Daten der amerikanischen Study of Women’s Health across the Nation konnten dagegen an kaukasischen, afroamerikanischen und asiatischen Frauen zeigen, dass Hitzewallungen positiv assoziiert waren mit dem Vorhandensein von subkutanem Fettgewebe. Dies bedeutet, dass adipöse Frauen vermehrt unter Hitzewallungen leiden. Die viszerale Fettmenge zeigt keine Korrelation zum Auftreten von Hitzewallungen (3).

Prävalenz in verschiedenen Kulturen

Die Prävalenz von Hitzewallungen bei peri- und postmenopausalen Frauen variiert deutlich zwischen verschiedenen Kulturen und Lebenssituationen. In

Europa und Lateinamerika beträgt sie nach der vorliegenden Datenlage mehr als 50%, in Nordamerika 40 bis 80% (wobei Afroamerikanerinnen und Kaukasierinnen stärker betroffen sind als Asiatinnen) (5). Für peri- und postmenopausale Frauen in den Vereinigten Arabischen Emiraten wurde kürzlich eine Prävalenz von 46,5% publiziert (6), während Inderinnen eine eher niedrige Prävalenz (von 37%) aufwiesen (7). Asiatinnen leiden tendenziell weniger unter Hitzewallungen, aber auch hier sind die Unterschiede gross. Ein nicht zu vernachlässigender Faktor ist zudem die Perzeption: In der japanischen Kultur gelten Hitzewallungen als eine Attitüde verwöhnter Frauen und werden in deutlich niedrigerer Prävalenz angegeben, als sie über Messungen nachweisbar sind.

Verstärkende Faktoren

Hitzewallungen verstärkende Faktoren sind vor allem Stress (5), ein hoher BMI, ein schlechter Gesundheitszustand, schwierige psychosoziale Lebensumstände, eine verminderte Lebenszufriedenheit und innere negative Zuschreibungen oder Erwartungen in Bezug auf die Menopause. Saisonale Temperaturschwankungen oder Charaktereigenschaften scheinen keinen Einfluss auf das Auftreten von Hitzewallungen zu haben (6, 7). Kaffee, Tee, Alkohol, scharf gewürztes Essen oder heisse Suppen lösen häufig Hitzewallungen aus (Tabelle 2).

Klinik und Differenzialdiagnose

Menopausebedingte Hitzewallungen treten plötzlich und in wechselnder Stärke und Dauer auf. Es kommt dabei zu einem intensiven Hitzegefühl mit Rötung und Schweissausbruch, mit der Abkühlung kann die Symptomatik schnell in ein nasskaltes Frösteln übergehen. Diese Episoden dauern selten länger als 5 Minuten und treten mehrfach auf, bevorzugt in der zweiten Tageshälfte und nachts. Die Schweissausbrüche betreffen fast ausschliesslich die obere Körperhälfte, bevorzugt Gesicht, Haaransatz, Nacken und oberen Brustbereich.

Zeitlich beginnen Hitzewallungen schon deutlich vor der eigentlichen Menopause und dauern bei den betroffenen Frauen im Schnitt 4 bis 5 Jahre an. Ungefähr 15% der Frauen leiden allerdings bis zu 20 Jahre daran. Adipöse Frauen und Raucherinnen sind vermehrt betroffen. Bei raschem Verlust der ovariellen Östrogenproduktion, beispielsweise im Rahmen von Operationen oder medikamentösen Behandlungen, sind die Beschwerden deutlich akzentuiert.

Obwohl Hitzewallungen und Schweissausbrüche häufig mit plötzlichen Wachheitsepisoden und speziell mit Durchschlafstörungen assoziiert sind, sind die Daten für einen Kausalzusammenhang nicht konsistent und überlagert vom Auftreten ursächlich anderer Schlafstörungen.

Tabelle 3:

Nicht hormonelle medikamentöse Behandlungsoptionen

- SSRI/SNRI
- Clonidin
- Gabapentin
- Isoflavone/Phytoöstrogene (Hopfen, roter Klee, Soja)
- Cimicifuga racemosa

Differenzialdiagnostische Überlegungen

Peri- und postmenopausale Hormonveränderungen sind nicht die einzige Ursache von Hitzewallungen; eine genaue Anamnese der Symptomatik ist daher notwendig. Neu auftretende Hitzewallungen unter Östrogentherapie, Schweissausbrüche ohne weitere klimakterische Symptome oder erneute Hitzewallungen nach langer Symptomfreiheit in der Postmenopause sind verdächtig auf andere Erkrankungen und daher differenzialdiagnostisch abzuklären. Infrage kommen beispielsweise eine unerkannte arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Kortikoidtherapien, Schilddrüsen- und andere hormonelle Störungen oder eine B-Symptomatik bei Infektionen oder malignen Erkrankungen.

Sympathikolytische Medikamente (Betablocker, Monoxidin) sind bei symptomatischen postmenopausalen Frauen mit einer arteriellen Hypertonie signifikant gegen Hitzewallungen wirksam (8). Eine Vielzahl von Medikamenten inklusiver selektiver Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) kann dagegen zu Hitzewallungen führen, was die Differenzialdiagnose im Einzelfall schwierig gestalten kann und häufig nur durch Absetzen oder Wechsel der Medikation zu sichern ist.

Hormonelle Therapie

Wirksam und effektiv ist eine Behandlung mit Östrogenen, für die sowohl transdermale als auch orale Präparate zugelassen sind. Bei Frauen, die nicht hysterektomiert wurden, ist dabei eine zyklische oder konstante Gestagenapplikation in Transformationsdosis zum Schutz des Endometriums notwendig. Die entsprechenden Fachgesellschaften empfehlen ihren Einsatz bei Beschwerden, die die Lebensqualität spürbar beeinträchtigen (9). Die Dosierung sollte sich auf die zur Beschwerdebeseitigung notwendige Höhe beschränken, und der Einsatz sollte regelmäßig auf seine Notwendigkeit überprüft werden. Individuelle Risiken sollten gegen den individuellen Nutzen abgewogen werden, das heisst, der Einsatz ist in jedem Fall eine personenbezogene Entscheidung in der Diskussion mit der betroffenen Frau. Neue Guidelines der SGGG gynécologie suisse zum Einsatz der hormonellen Therapie in Peri- und Postmenopause werden voraussichtlich 2015 publiziert.

Möglichkeiten nicht hormoneller Therapien**Antidepressiva bis Gabapentin**

Antidepressiva wie Paroxetin, Fluoxetin oder Venlafaxin konnten in mehreren Studien ihre Effektivität in Bezug auf die Reduktion von Hitzewallungen nachweisen, der Effekt liegt im Bereich der Wirksamkeit einer Östrogentherapie. Die Akzeptanz und Compliance werden allerdings durch die vor allem anfänglich auftretenden Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Übelkeit, Schwindel, Magen-Darm-Probleme, emotionale Abstumpfung (usw.) sowie eine Furcht vor Stigmatisierung beeinträchtigt. Zu beachten sind der Anstieg des Risikos für eine gastrointestinale Blutung, speziell in Kombination mit nicht steroidalen Antirheumatika, sowie Interaktionen mit Tamoxifen im Rahmen einer endokrinen Therapie beim Mammakarzinom. SSRI und SNRI sind in der Schweiz nicht zur Behandlung von Hitzewallungen zugelassen und werden daher im off label use angewandt (Tabelle 3).

Das Antihypertonikum und neuerdings ADHS-Therapeutikum Clonidin hilft gegen Hitzewallungen aufgrund seiner Beta-2-adrenergen Wirkung als Rezeptoragonist. Es ist für diese Indikation im off label use einsetzbar. Die Nebenwirkungen bestehen vor allem in der Anfangszeit in Mundtrockenheit, Schläfrigkeit und Schwindel.

Gabapentin ist ein lang bekanntes Antiepileptikum und Analgetikum, das auch zur Behandlung des Restless-legs-Syndroms eingesetzt wird. Es wirkt auf die Kalziumkanäle am präsynaptischen Neuron. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören Schläfrigkeit, Schwindel und Ataxie. Es ist ebenfalls zur Behandlung von Hitzewallungen im off label use einsetzbar.

Phytoöstrogene und Cimicifuga racemosa

Die Wirkung von Phytoöstrogenen bei klimakterischen Problemen ist nach Studienlage nicht eindeutig bewiesen und hängt unter anderem mit der unterschiedlichen Fähigkeit zusammen, sie im Darm zu aktiven Substanzen zu metabolisieren. Ihre Wirkung auf Hitzewallungen liegt im Placebobereich. Entsprechende Produkte sind überwiegend als Nahrungsergänzungsmittel im Handel.

Präparate aus Extrakten der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) werden häufig gegen Hitzewallungen in der Peri- und Postmenopause eingesetzt. Die Pflanze enthält keine Phytoöstrogene; als standardisiertes Extrakt zeigt sie nachweisbar Wirkung bei leichten bis mittelschweren Hitzewallungen. Die Präparate sind teilweise kassenzulässig.

Akupunktur und TCM

Akupunktur und traditionelle chinesische Medizin (TCM) werden gegen Hitzewallungen häufig und individuell erfolgreich eingesetzt. Im Rahmen einer

(2015 erscheinenden) Metaanalyse konnte eine signifikante Wirkung der Akupunktur auf die Häufigkeit und Frequenz von Hitzewallungen nachgewiesen werden (10).



Dr. med. Katharina Schiessl
 FMH für Gynäkologie und Geburtshilfe
 Fachärztin für Reproduktionsmedizin
 und gynäkologische Endokrinologie
 Frauenpraxis 55
 Sonneggstrasse 55
 8006 Zürich
 E-Mail: katharina.schiessl@hin.ch

Quellen:

1. Birkhäuser M.: Präventionskonzepte und aktuelle Therapieempfehlungen in der Peri- und Postmenopause (2. vollständig überarbeitete Auflage). UNI-MED Verlag, Bremen, London, Boston 2013.
2. Freedman RR.: Physiology of hot flashes. *Am J hum biol (Offic J Human Biol Council)*. 2001; 13(4): 453–64.
3. Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K et al.: Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause*. 2008; 15(3): 429–34.
4. Freedman RR.: Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Seminars in reproductive medicine* 2005; 23: 117–25.

5. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al.: Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 230–40.
6. Stefanopoulou E, Gupta P, et al. (Writing Research Group of the Council of Affiliated Menopause Societies for the International Menopause Society Study (IMS-CAT): IMS study of climate, altitude, temperature and vasomotor symptoms in the United Arab Emirates. *Climacteric*, 2014; 17(4): 425–432 (doi:10.3109/13697137.2014.898266)
7. Stefanopoulou E, Shah D, Shah R, Gupta P, et al.: An International Menopause Society study of climate, altitude, temperature (IMS-CAT) and vasomotor symptoms in urban Indian regions. *Climacteric*. 2014; 17(4): 417–24. doi: 10.3109/13697137.2013.852169.
8. Kujala SM, Pöyhönen-Alho M, Kaaja RJ.: Effects of sympatholytic therapy on postmenopausal symptoms in hypertensive postmenopausal women. *Climacteric*. 2014; 17(4): 356–62. doi: 10.3109/13697137.2013.842226.
9. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. (Intern Menop Soc) : Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
10. Chiu, Hsiao-Yean RN, Pan, et al.: Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women on natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause. J North Am Menop Soc* 2014. (pub ahead of print. doi: 10.1097/GME.0000000000000260.)

Interessenkonflikte: keine.