

Kardiovaskuläre Veränderungen bei Frauen unter Therapie mit dem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon Enantone-Gyn[®] bei Endometriose.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Marion Tuschen
aus Neheim-Hüsten

Giessen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Leiter: Prof. Dr. med. W. Künzel

Gutachter: Prof. Dr. med. U. Lang

Gutachter: Prof. Dr. med. D. Strödter

Tag der Disputation: 19. Dezember 2002

Inhalt

	Seite
1 Einleitung und Fragestellung	3
2 Hintergrundinformationen	6
2.1 Die normale Zyklusregulation	6
2.2 Das Krankheitsbild der Endometriose	7
2.3 Die Therapie der Endometriose	9
2.4 Effektivität der Behandlung	11
2.5 Kardiovaskuläre Auswirkung	12
3 Patientinnenkollektiv und Methode	13
3.1 Auswahl der Patientinnen	13
3.2 Studienprotokoll	14
3.3 Spezielle Methodik	15
3.3.1 Meßmethoden	15
3.3.2 Meßtechnik	19
3.3.2.1 Echokardiographie	19
3.3.2.2 Hormonanalysen	21
3.3.2.3 Venenverschlußplethysmographie	22
3.4 Statistik	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Klinische Wirkungen	28
4.2 Nebenwirkungen unter Therapie	32
4.3 Blutdruck und Herzfrequenz	35

4.4 Ergebnisse der Echokardiographie	38
4.4.1 Veränderungen des Herzminutenvolumens	38
4.4.2 Veränderungen des Totalen Peripheren Widerstandes	39
4.4.3 Veränderungen des Schlagvolumens	41
4.4.4 Veränderungen des Herzindex	42
4.4.5 Veränderungen der Herzdiameter	43
4.5 Ergebnisse der Venenverschlußplethysmographie	44
5 Diskussion	47
6 Zusammenfassung	67
7 Literaturverzeichnis	68

1 Einleitung und Fragestellung

Die Frage nach extragenitalen Wirkungen der weiblichen Geschlechtshormone ist schon unter den verschiedensten Aspekten intensiv untersucht worden, da ihr eine immense Bedeutung beigemessen wird.

Es ist bekannt, daß bei jüngeren Frauen kardiovaskuläre Erkrankungen vor der Menopause nur sehr selten vorkommen. Mit zunehmendem Lebensalter werden kardiovaskuläre Komplikationen als Todesursachen häufiger (Bush 1990, Eaker et al. 1993, Kannal et al. 1976, Lüscher et al. 1996, Windler 1996).

Ebenso werden kardiovaskuläre Erkrankungen vermehrt bei jungen ovariectomierten Frauen ohne Substitutionstherapie, sowie bei Frauen mit vorzeitigem Klimakterium beobachtet (Rosenberg 1981).

Es gab Hinweise, daß eine Hormonsubstitution in der Postmenopause das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen mindern könnte (Gilligan et al. 1994, Karck et al. 1998, Lüscher et al. 1996, Wild 1996).

Dieser Effekt wurde zum einen den metabolischen, „indirekten“ Östrogenwirkungen zugeschrieben, wie zum Beispiel der Beeinflussung des Lipidstoffwechsels. Vor allem das Verhältnis der kardioprotektiven *High Density Lipoproteine* (HDL) zu den atherogen wirksamen *Low Density Lipoproteinen* (LDL) wird verschoben, so daß angenommen wurde, das Auftreten oder eine Verschlimmerung einer Arteriosklerose könnte durch eine Verbesserung des sogenannten *Atherogenen Index* mit Hilfe einer Östrogenmedikation vorgebeugt werden (Hong et al. 1992, Knopp et al. 1994, Wild 1996, Windler 1996). Darum wurde eine zeitlang eine Hormonsubstitutionstherapie nicht nur zur Vermeidung der Osteoporose, sondern auch zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, vor allem der Arteriosklerose und des Myokardinfarktes, in Betracht gezogen (Knopp et al. 1994, Lüscher et al. 1998, Stanton et al. 1997).

Neuere Studien konnten allerdings keine positiven Effekte einer Hormonsubstitutionstherapie in Bezug auf das kardiovaskuläre System, vor allem keine Verminderung der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen, bestätigen. Nach der HERS-Studie (Simon et

al. 2001) wurde im ersten Jahr nach Hormonsubstitution ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen aufgezeigt, im dritten bis fünften Jahr nach Beginn der Therapie wurde eine Verminderung des Risikos vermutet und darum die Studie weiter fortgesetzt (HERS II). Die geringeren Raten an kardiovaskulären Erkrankungen, die sich zum Ende von HERS gezeigt hatten, waren nach 6,8 Jahren Beobachtung nicht mehr nachweisbar (Grady et al. 2002), so daß eine Hormonsubstitutionstherapie in der Postmenopause seither nicht mehr empfohlen wird. Zusätzlich wurde eine Studie mit der Frage nach Risiken und positiven Effekten einer kombinierten Östrogen/Progesterontherapie in der Postmenopause wegen zu hoher Raten an kardiovaskulären Erkrankungen und dem Auftreten von invasiven Mammakarzinomen abgebrochen (Russouw et al. 2002).

In einigen Studien konnten direkte Effekte der Östrogene auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwände sowie auf die Endothelzellen nachgewiesen werden (Gilligan et al. 1994, Karck et al. 1998, Lüscher et al. 1998, Wild 1996).

Diese positiven Östrogeneffekte wurden auch mit tierexperimentellen Untersuchungen betätigt. Die Studien zeigen eine Erweiterung der Gefäße vor allem durch eine Erhöhung der NO-Verfügbarkeit im Blut nach Östrogenapplikation, umgekehrt tritt eine Antagonisierung der östrogenbedingten Vasodilatation durch NO-Synthetaseinhibitoren auf (Lang et al. 1997).

Bei Untersuchungen von Herz-Kreislaufveränderungen in der Frühschwangerschaft und unter Hormonsubstitutionstherapie bei Frauen in der Perimenopause konnte gezeigt werden, daß Östrogene direkte Effekte auf Herz und Gefäße haben (Kamali et al. 1999, Kamali et al. 2000).

Vor diesem Hintergrund soll in dieser Arbeit der Frage nachgegangen werden, ob während einer sechsmonatigen Therapie im Rahmen einer Endometriosebehandlung mit GnRH-Analoga, die einen Östrogenentzug beinhaltet, Veränderungen im kardiovaskulären System echokardiographisch und per Venenverschlußplethysmographie verifizierbar sind.

Bei dieser häufig angewandten Therapie kommt es anfänglich durch die GnRH-Analoga zu einer Stimulierung der ovariellen Hormonproduktion und bei wiederholter Gabe zu

einer Suppression, die ein Absinken der Östradiol- und Progesteronspiegel auf Werte wie in der Postmenopause nach sich zieht.

Es interessierte daher, ob sich echokardiographisch nachweisbare Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem je nach der Zeit ihres Auftretens mit den gemessenen Hormonspiegeln in Verbindung bringen lassen.

Gleichzeitig sollte untersucht werden, ob ein kurzzeitiger Hormonentzug bei jungen Frauen echokardiographisch nachweisbare Veränderungen am Herzen hervorruft, die sich nachteilig für die betroffenen Patientinnen auswirken könnten.

2 Hintergrundinformationen

2.1 Die normale Zyklusregulation

Der zentral stimulierende Faktor für den ovariellen Zyklus ist das *Gonadotropin-Releasing-Hormon* (GnRH), das mit einem pulsatilen Rhythmus vom Hypothalamus in das hypophysäre Pfortadersystem abgegeben wird und die Freisetzung der Gonadotropine FSH (*Follikelstimulierendes Hormon*) und LH (*Luteinisierendes Hormon*) aus der Hypophyse bewirkt.

Die beiden Gonadotropine wirken vor allem am Ovar. FSH stimuliert am Anfang des menstruellen Zyklus die Reifung mehrerer Follikel, von denen einer zur Ovulation gelangt. Gleichzeitig induziert es LH-Rezeptoren im Corpus Luteum. Die maximale Ausschüttung des Luteinisierenden Hormons zur Zyklusmitte ist entscheidend für die Auslösung des Eisprungs.

Das vom dominanten Tertiärfollikel sezernierte *Östradiol* erreicht sein Maximum mit etwa 200 pg/ml bei Abschluß der Follikelreifung und löst den LH-Gipfel aus.

Das positive Feedback wird durch das *Progesteron* unterstützt, das bereits vor der Ovulation ansteigt. Die höchsten Konzentrationen werden aber erst mit vollständiger Entwicklung des Gelbkörpers erreicht und liegen dann zwischen 10 und 15 ng/ml.

Die Östrogene, vor allem das Östradiol-17- β , sorgen für eine dosisabhängige Proliferation des Endometriums, das in der ersten Zyklushälfte eine Höhe von 6 – 10 mm erreicht. In der zweiten Zyklushälfte mit Zunahme der Progesteronkonzentration erfolgt eine sekretorische Umwandlung mit zunehmender Glykogen-einlagerung und Ausbildung der Spiralarterien. Mit Nachlassen der Gelbkörperfunktion kommt es zur Regression des Endometriums mit anschließender Desquamation und Menstruation.

In der Praemenopause setzt ein allmähliches Nachlassen der ovariellen Funktionen ein, die mit einer Abnahme der Östrogen- und Progesteronkonzentrationen und mit einer Erhöhung der Gonadotropine im Blut einhergehen.

2.2 Das Krankheitsbild der Endometriose

Der Begriff *Endometriose* umschreibt ektope Inseln der Gebärmutter Schleimhaut, die an verschiedenen Stellen außerhalb des Cavum uteri vorkommen können. Dabei werden folgende Formen der Endometriose unterschieden:

- 1) Als *Endometriosis genitalis externa* bezeichnet man das Vorhandensein des ektopen Endometriums außerhalb des Endo- und Myometriums. Dieses findet man am häufigsten in den Ovarien und im Douglasraum. Außerdem kann es in der Vagina, im Bereich der Vulva und des Perineums und an den Ligamenta rotunda vorkommen.
- 2) Von einer *Endometriosis genitalis interna* spricht man, wenn sich die Endometrioseherde innerhalb der Tuben ansiedeln.
- 3) Die *Endometriosis extragenitalis* wird nicht sehr häufig beobachtet. Sie umfaßt Ansammlungen der Gebärmutter Schleimhaut an Dick- oder Dünndarm, Blase, den Lungen, den Extremitäten und am Nabel.

Zur Klassifikation und Einteilung in die verschiedenen Schweregrade nach Ausbreitung und Lokalisation hat die American Fertility Society ein Schema erarbeitet, das vier Stadien umfaßt: minimal, mild, mäßig und schwer.³

Für die genaue Diagnosestellung und Klassifikation ist eine gynäkologische Laparoskopie oder Pelviskopie unumgänglich. Dabei werden die Anzahl und die Größe der Herde sowie ihre Lokalisation erfaßt. Gleichzeitig können bei diesem Eingriff makroskopisch sichtbare Endometrioseimplantate entfernt und Gewebeproben für die histologische Untersuchung entnommen werden.

Die Inzidenz der Endometriose in der weiblichen Population ist nicht genau bekannt, die Angaben variieren von 4 – 17 % im reproduktiven Alter. Bei Sterilitätspatientinnen liegt die Prävalenz sogar bei 15 – 24% bzw. 70 – 80% (Schweppe 1989).

Bisher ist die Ätiologie dieser Erkrankung nicht eindeutig geklärt. Im ganzen werden fünf verschiedene Entstehungstheorien diskutiert:

- 1) Die transtubare Transplantation. Diesem Mechanismus scheint große Bedeutung zuzukommen. Dabei spielt die retrograde Menstruation, die ein physiologisches Phänomen darstellt, eine entscheidende Rolle. Zur Implantation der Endometriumzellen kann es aber erst kommen, wenn zu wenig Progesteron im Douglassekret vorhanden ist, z.B. durch das „*Luteinized unruptured follicle syndrom*“. Weiterhin kann ein Immundefekt gegen das autologe Endometrium vorliegen, d.h. das Blut und die Endometriumzellen werden entweder nicht abgebaut, oder die Reaktion des Immunsystems ist zu schwach, so daß Zellen für die Implantation übrig bleiben (Gleicher et al. 1993, Litschgi 1996).
- 2) Die operative Verschleppung. Während gynäkologischer Eingriffe können Endometrioseherde mechanisch transplantiert werden.
- 3) Eine Ausstreuung über die Lymphe oder den Blutweg ist ebenfalls denkbar.
- 4) Niedrig differenzierte Herde könnten aus einer embryonalen Versprengung heraus resultieren.
- 5) Coelometaplasie (Schweppe 1989).

Die Klinik der Endometriose ist sehr variabel. Am häufigsten werden Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Unterleibsschmerzen und Blutungsstörungen genannt. Des weiteren kann die Endometriose für Zyklusunregelmäßigkeiten, Dysurie, Hämaturie, diffuse zyklische oder zyklusunabhängige Abdominalschmerzen, schmerzhafte Defäkation, Infertilität, Sterilität und Aborte der Grund sein.

Häufig ist die Diagnose der Endometriose aber auch ein Zufallsbefund, frei von jeglicher Symptomatik.

Da das Stadium der Erkrankung nicht mit der Heftigkeit der Schmerzen oder Beschwerden korreliert, ist eine diagnostische Laparaskopie bei den oben genannten Beschwerdebildern indiziert.

2.3 Die Therapie der Endometriose

Die Therapie ist nicht einheitlich und richtet sich nach dem Erscheinungsbild, dem Schweregrad, dem Alter der Patientin und nach einem eventuell bestehenden Kinderwunsch.

Da die Endometriose eine chronisch rezidivierende Erkrankung ist – das Rezidivrisiko liegt bei der konservativen Behandlung bei 20 – 40 %, es steigt vor allem bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium – ist eine bilaterale Adnexektomie mit Hysterektomie laut Litschgi (1996) wahrscheinlich die einzige Therapie, die Rezidivfreiheit bewirkt.

Dieses radikale Vorgehen ist aber naturgemäß nur bei älteren Frauen und bei sehr starken anders nicht zu beherrschenden Schmerzen indiziert.

Wie schon erwähnt, werden bei der diagnostischen Laparoskopie meist makroskopische Endometrioseherde entfernt. Im Anschluß daran wird versucht, mikroskopisch kleine Herde oder solche, die wegen der Gefahr der Verletzung anderer Organe (z.B. Blase oder Darm) nicht entfernt werden konnten, durch eine medikamentöse Therapie zu beseitigen. Da Östrogene die Proliferation der heterotropen Endometriumherde fördern, wird versucht, durch Hormonentzug die Endometriosezellen zur Apoptose zu bringen.

Für die medikamentöse Therapie stehen heute verschiedene Stoffgruppen zur Verfügung:

- 1) *Gestagene*: Gestagene, seit über 20 Jahren auch als Monotherapie angewandt, supprimieren über negative Rückkopplungsmechanismen die Östrogenproduktion des Ovars und induzieren eine deziduale Umwandlung der Endometriosezellen mit anschließender Nekrotisierung und Fibrose. Wegen der häufig unter der Therapie auftretenden Durchbruchblutungen müssen die Gestagene ausreichend hoch dosiert werden, um wieder eine Amenorrhoe zu erreichen. Dies führt aber zu androgenen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Müdigkeit, Akne, Depressionsneigung und

ungünstigen Einflüssen auf den Lipidstoffwechsel. Trotz der günstigen Wirkungen auf die Schmerzsymptomatik, läßt sich keine höhere Schwangerschaftsrate feststellen als zum Beispiel beim Danazol.

- 2) *Danazol*: Danazol ist ein Testosteronderivat mit geringer androgener Potenz. Unter der Therapie kommt es zu Ovulationshemmung und einer Unterdrückung der ovariellen Steroidsynthese. Daraus resultiert ein hypoöstrogener Zustand, der die Atrophie des Endometriums ebenso wie die der Endometrioseherde bewirkt. Der genaue Wirkmechanismus ist noch umstritten. Nebenwirkungen sind hierbei vor allem Hitzewallungen, Stimmveränderungen, Akne, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen und Depressionen.

- 3) *GnRH-Analoga* sind wie natives Gonadoliberin Peptide, bei denen die Aminosäuresequenz in Position sechs und zehn verändert wurde. Diese chemische Strukturveränderung bewirkt eine höhere Affinität der Analoga zu den GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse. Gleichzeitig wird der enzymatische Abbau erschwert, was zu einer höheren biologischen Halbwertszeit der GnRH-Agonisten führt. Am Anfang der Therapie bewirken die hohen Serumspiegel eine erhöhte Gonadotropinsekretion und eine etwa zehn Tage andauernde Stimulierung der Ovarien. Bei wiederholter Applikation tritt jedoch ein suppressiver Effekt ein. Durch die höhere Bindungsaffinität und Resistenz gegen die Spaltung durch die spezifischen Endopeptidasen bleibt der Komplex von Agonisten und Rezeptoren länger bestehen und es kommt zu einem vorübergehenden Rezeptorverlust. Das endogene pulsatil ausgeschüttete GnRH trifft auf refraktäre Zielzellen und wird damit wirkungslos. Die Hypophyse wird desensitiviert, weshalb die Sekretion der Gonadotropine versiegt. Die fehlende Abgabe des Luteinisierenden und des Follikelstimulierenden Hormons führt zu einer Suppression der Ovarien, die ein Absinken der Östradiol- und Progesteronspiegel im Blut auf „pseudopostmenopausale“ Werte zur Folge hat. Als Nebenwirkungen sind hier zu nennen: Hitzewallungen, trockene Scheide, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, Erhöhung des Knochenstoffwechsels, Osteoporose, Leistungsabfall.

2.4 Effektivität der Behandlung

Da in der vorliegenden Untersuchung alle Patientinnen mit dem GnRH-Analogen *Leuprorelinacetat (Enantone-Gyn[®] Monats-Depot)* behandelt wurden, wird dieser Unterpunkt auf die Darstellung der Ergebnisse unter GnRH-Analoga Therapie beschränkt.

Zur Kontrolle der Effektivität der Behandlung der Endometriose sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden. In einer multizentrischen Studie von Schindler et al. 1994 wurden 189 Patientinnen während und nach der Behandlung mit dem Enantone Gyn[®] Monats-Depot, das den GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat enthält, beobachtet. Die Endometriose wurde laparoskopisch festgestellt und nach dem Score der American Fertility Society vor und nach der medikamentösen Behandlung eingeteilt.

Während sich nach der Erstlaparoskopie 42,3% dem ersten Stadium, 19,4% dem zweiten und 28,2% dem Stadium drei zuordnen ließen, zeigte sich bei der Relaparoskopie eine Verschiebung zugunsten der leichteren Endometriosestadien mit 29,5% in Stadium 0, 42,9 % im Stadium I, nur 8,8% im Stadium II und 14,1% im Stadium III. Auch die subjektiven Beschwerden der Patientinnen nahmen während und nach der Behandlung ab. Die gemessenen Hormonspiegel von LH, FSH, Östradiol und Progesteron sanken wie erwartet.

Die Elektrolyte, das Kreatinin, Hämoglobin und die Serumeiweiße blieben unverändert. Triglyceride und Cholesterin, sowie das HDL/LDL-Verhältnis änderten sich bei einigen Patientinnen unter der Therapie, überschritten aber nicht den Normbereich und veränderten den Atherogenen Index nicht. Damit zeigt die Behandlung keine metabolischen Nebenwirkungen, was für die Sicherheit des Präparates spricht.

Die Abnahme der Knochendichte ist für die Autoren auch ohne klinische Relevanz, da sie reversibel ist, und 3 – 5% nicht überschreitet. Die Reversibilität der ovariellen Suppression zeigt sich in dem schnellen Wiedereinsetzen der Menstruation und der Konzeption bei 23 Patientinnen unmittelbar nach Beendigung der Therapie.

Aus diesen Gründen sprechen die Autoren von den GnRH-Agonisten als einem Therapieprinzip der ersten Wahl, wenn es um die kausale Behandlung von Sterilitätspatientinnen geht. Das Problem der Rezidive bei der Endometriose läßt sich durch die Behandlung mit GnRH-Analoga nicht lösen. Allerdings konnte gezeigt werden, daß die Rezidivrate niedriger ist, wenn die Krankheit in einem leichteren Stadium therapiert wird.

Ähnliche Ergebnisse und Einschätzungen ergeben sich bei Studien von Schweppe mit Goserelin in Depotform (1994), Litschgi (1989) mit Buserelin, Hoffmann (1990) (Leuprorelinacetat).

2.5 Kardiovaskuläre Auswirkung

Die Endometriose ist eine Erkrankung mit einer Inzidenz von 1 – 80 % je nach Patientinnengruppe (Schweppe 1989). Bei dieser zum Teil recht großen Anzahl Frauen, die sich einer Therapie aufgrund der Endometriose unterziehen müssen, sind die Auswirkungen der medikamentösen Therapie von großer Bedeutung. Dies vor allem, da heute bekannt ist, daß kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen vor der Menopause nur selten vorkommen, nach der Menopause aber eine sprunghaft erhöhte Inzidenz solcher Erkrankungen beobachtet wird. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, inwieweit der künstliche Hormonentzug unter der Therapie mit GnRH-Analoga, bei der postmenopausale Hormonspiegel erreicht werden, sich auf das Herz-Kreislauf-System auswirkt. Dabei sind verschiedene Parameter von Interesse, z.B. Herzminutenvolumen, Blutdruck und totaler peripherer Widerstand.

3 Patientenkollektiv und Methode

3.1 Auswahl der Patientinnen

Frauen, die zur Abklärung diffuser Unterleibsbeschwerden oder einer primären Sterilität in die Universitätsfrauenklinik Gießen eingewiesen wurden, und bei denen laparoskopisch eine Endometriose diagnostiziert und histologisch gesichert wurde, wurden auf diese Studie aufmerksam gemacht. Ihnen wurden die Möglichkeiten der Therapie erklärt und geraten, der mikrochirurgischen Abtragung der sichtbaren Herde bei der Laparoskopie eine medikamentöse Behandlung anzuschließen, um die Heilungschancen zu erhöhen. Dabei wurde eine Therapie mit GnRH-Analoga empfohlen, eine weltweit anerkannte Standardtherapie (Distler (1989), Schweppe (1989), Litschgi (1996)).

Fünfzehn Frauen zeigten Interesse, an dieser Studie teilzunehmen, davon konnten acht aus familiären, beruflichen oder meßtechnischen Problemen nicht in die Untersuchung mit einbezogen werden. Alle sieben Patientinnen, die diese Studie begannen, beendeten sie auch.

Zwei der Patientinnen hatten primär einen Arzt wegen unerfülltem Kinderwunsch aufgesucht, die restlichen fünf begaben sich in ärztliche Behandlung zur Abklärung und Behandlung ihrer diffusen Unterleibsbeschwerden und Dysmenorrhöen.

Bis auf die Endometriose wurde anhand einer ausführlichen Anamnese und einer körperlichen Untersuchung einschließlich Laborbefunden ein guter Gesundheitszustand festgestellt. Als Ausschlußkriterien festgelegt waren chronische Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, Nierenerkrankungen, Hyper- oder Hypothyreose, Systemerkrankungen, Erkrankungen der Lungen und des Herzens einschließlich der Koronarien, Suchterkrankungen und Neoplasien.

Alle Studienteilnehmerinnen gehörten den ausgeübten Berufen nach der mittleren und oberen sozioökonomischen Schicht an. Das Alter der Probandinnen lag im Mittel bei

34,4 Jahren (20 – 44 Jahren), die Größe bei 168 ± 4 cm und das Gewicht bei 62,8 kg (55,3 – 76,7).

3.2 Studienprotokoll

Patientinnen, die die Auswahlkriterien erfüllten, nahmen an Probeuntersuchungen unter Versuchsbedingungen teil, um sich an die Untersuchungssituation zu gewöhnen. Dabei wurde ihnen die Möglichkeit offengelassen, auch nach den Probeuntersuchungen noch von der weiteren Teilnahme abzusehen, wenn die Untersuchungen ihnen nicht zusagten oder sich Antipathien zeigen sollten.

Als serielle Untersuchungen wurden Blutdruck, Herzfrequenz, linksventrikuläre Diameter, Serumhormonwerte von Östradiol, Progesteron, FSH und LH sowie venöse Kapazität und Compliance unter standardisierten Bedingungen gemessen.

Die im Zyklus vor der Hormontherapie durchgeführten Untersuchung am 22. Zyklustag diente als Kontrolle. Im darauf folgenden Zyklus wurde mit der GnRH-Analoga-Therapie begonnen, wobei alle Frauen Enantone-Gyn® erhielten, das vom ersten Zyklus an am 3. Zyklustag gegeben, in Form von Depotpräparaten über einen Zeitraum von sechs Monaten im monatlichen Abstand subcutan injiziert wurde. Die Untersuchungen wurden eine, fünf, neun und zweiundzwanzig Wochen nach Therapiebeginn wiederholt, wobei darauf geachtet wurde, daß der zeitliche Abstand zwischen GnRH-Analoga-Gabe und Untersuchung immer gleich blieb. Das heißt, eine Woche (am Ende des Untersuchungszeitraumes zwei Wochen) nach der Injektion des Monatsdepots wurde die Untersuchung durchgeführt, um, eine gleichmäßige Resorption vorausgesetzt, eine möglichst vergleichbare GnRH-Menge im Körper annehmen zu können.

3.3 Spezielle Methodik

3.3.1 Meßmethoden

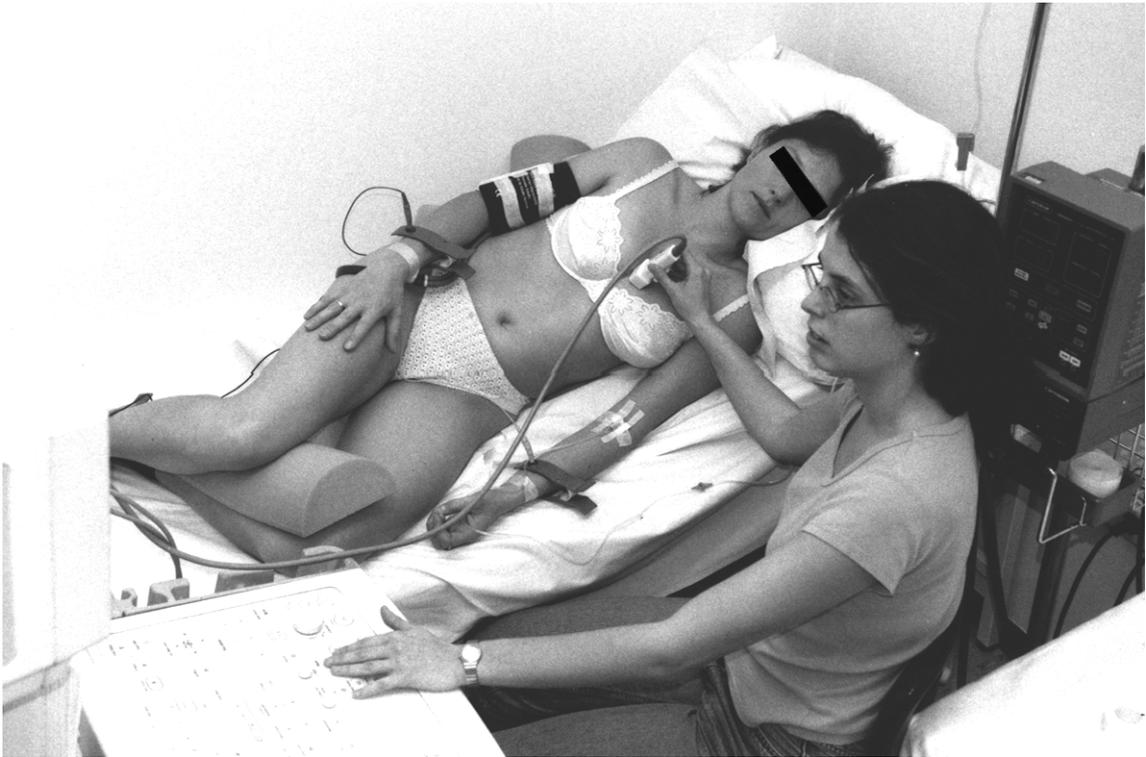


Abb.1: Lagerung bei der Echokardiographie.

Die Untersuchungen erfolgten durch bekanntes Personal in einem ruhigen, abgedunkelten Raum mit entspannter Atmosphäre durch leise Hintergrundmusik. Die Raumtemperatur betrug 31°C – 33°C und wurde die gesamte Untersuchung hindurch konstant gehalten.

Die Probandinnen hatten ca. sechs Stunden keinen Kaffee oder Tee getrunken und nicht geraucht.

Vor Untersuchungsbeginn wurde das spezifischen Uringewichts bestimmt und bei Werten $< 1,015$ eine ausreichende Hydrierung der Teilnehmerinnen festgestellt.

Nach dem Wiegen in Unterwäsche wurden die Frauen in Linksseitenlage auf einer Spezialliege für Echokardiographie gelagert. Dabei wurde der Rücken durch Schaumstoffpolster unterstützt.

Zur automatischen Blutdruckmessung durch ein Dynamap[®]-Gerät wurde eine Blutdruckmanschette sorgfältig am rechten Oberarm angelegt und mit Klebeband fixiert. Als venöser Zugang wurde den Probandinnen eine Braunüle[®] in die linke Kubitalvene gelegt, um spätere Blutentnahmen zu erleichtern. Eine 500 ml Ringer[®]-Lösung wurde zum Offenhalten des venösen Zugangs infundiert. Anschließend wurden die EKG-Elektroden plaziert. Nach diesen Vorbereitungen ruhten die Frauen entspannt für 20 Minuten.

Während der anschließenden echokardiographischen Untersuchung wurden in den nächsten zehn bis fünfzehn Minuten die Herzfrequenz, der mittlere arterielle, der systolische und diastolische Blutdruck minütlich gemessen und dokumentiert.

Bei der Echokardiographie wurden im 2D-Bild ein parasternaler Längsschnitt zur Darstellung des linken Ventrikels, des linken Vorhofs und der Aorta ausgewählt. Unter dieser 2D-Kontrolle wurde die Schnittebene für den M-Mode direkt unterhalb der Mitralklappenebene gelegt.

In der beschriebenen Einstellung wurden sieben M-Mode Messungen mit je drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen auf einem Videoband aufgenommen. Dazu wurde ein Kranzbühler (GE) Logiq 400 Ultraschallgerät mit 2,5 – 5 MHz Schallkopf verwendet.

Nach Untersuchungsende wurden in den aufgezeichneten Sequenzen die systolischen und diastolischen Diameter des linken Ventrikels von zwei unabhängigen Untersuchern ausgemessen. Als Grundlagen für die Auswertung dienten die Richtlinien der American Society of Echocardiography (Sabn et al. 1978).

Kardiovaskuläre Variable	Einheit
Systolischer Blutdruck	mmHg
Diastolischer Blutdruck	mmHg
Mittlerer arterieller Druck	mmHg
Herzfrequenz	Schläge/min
Herzminutenvolumen	l
Totaler peripherer Widerstand	dyne/cm/sec ⁵
Schlagvolumen	ml
Ejektionsfraktion	%
Herzindex	l/min/m ²
Endsystolisches Volumen	ml
Enddiastolisches Volumen	ml
Systolischer Diameter	mm
Diastolischer Diameter	mm

Tabelle1: Übersicht über die gemessenen und errechneten kardiovaskulären Variablen und deren Einheiten.

Nach der Echokardiographie wurde Blut zur Bestimmung der Serumhormonwerte (Östrogene, Progesteron, LH und FSH) abgenommen.

Anschließend erfolgte die Umlagerung für die Venenverschlußplethysmographie und eine zweite, zwanzigminütige Ruhephase. Dabei lagen die Frauen in Rückenlage und das rechte Bein wurde gebeugt und der Fuß auf eine spezielle Halterung aufgelegt. Die Kompressionsmanschette wurde am rechten Oberschenkel angelegt und mit Klebeband fixiert.

Bei der darauf folgenden Venenverschlußplethysmographie wurden dreimal die Volumenänderungen im Bereich des Unterschenkels optoelektronisch durch den beweglichen Meßrahmen des Plethysmographen Pero Med[®] bestimmt.

Daraus wurden mit Hilfe des angeschlossenen Rechners Druck-Volumen Kurven zur Bestimmung der venösen Kapazität und Compliance erstellt.

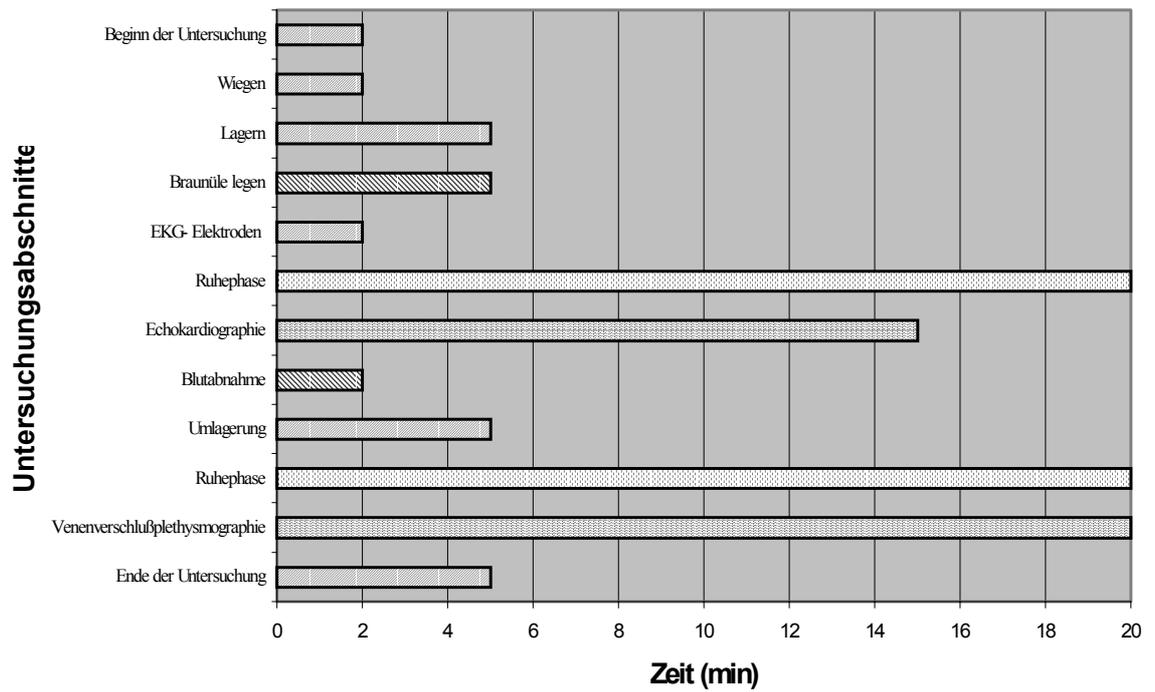


Abb. 2: Untersuchungsablauf. Diagonal nach oben: Lagerungen, diagonal weit nach unten: unangenehme Maßnahmen wie z.B. das Legen eines venösen Zuganges, vertikal gestrichelt: Ruhephasen, Welle: Messungen.

3.3.2 Meßtechnik

3.3.2.1 Echokardiographie

Die Basis der Ultraschalluntersuchung des Herzens stellen das Dopplerverfahren und die M-Mode Technik dar. Beide Verfahren haben mittlerweile den Weg in die kardiologische Routineuntersuchung gefunden, mit deren Hilfe sowohl über morphologische als auch hämodynamische Veränderungen des Herzens wichtige Aussagen getroffen werden können.

Dabei muß als positiv bewertet werden, daß ohne eine invasive Technik mit geringer Belastung für den Patienten eine Vielzahl von Befunden erhoben werden kann.

Die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse bei der Echokardiographie ist bei sorgfältiger und standardisierter Aufzeichnungstechnik qualitativ gut (Köhler 1996).

Die Auswertung erfolgt entsprechend der Richtlinien der American Society of Echocardiography (Sabn et al. 1978).

Die Echokardiographie ist nicht nur zur Diagnostik von Herzerkrankungen von großer Bedeutung, auch lassen sich Spontanverläufe von kardialen Störungen beurteilen sowie konservative und chirurgische Therapiemaßnahmen objektivieren.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde die M-Mode Darstellung ausgewählt. Dabei wird in Linksseitenlage ein parasternaler Längsschnitt in Höhe des zweiten bis vierten Interkostalraumes mit Darstellung des linken Ventrikels, des linken Vorhofs und der Aorta eingestellt. Aus anatomischen Gründen kann diese Einstellung mitunter schwierig oder sogar unmöglich sein.

Im M-Mode-Echokardiogramm können die einzelnen Strukturen des Herzens klar differenziert werden, das Sichtbarmachen der Bewegungen der Herzklappen und der Herzwände ermöglichen einen direkten Einblick in die Funktionsweise des Herzens.

So lassen sich eindeutig Systole und Diastole unterscheiden und deren Diameter ausmessen.

Aus den gemessenen endsystolischen und enddiastolischen Diametern wurde mit Hilfe der Teichholtz-Formel für eine angenäherte Ellipse die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina errechnet (Teichholtz et al. 1976). Dabei ergeben sich Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und totaler peripherer Widerstand wie folgt:

1. Schlagvolumen (ml) = Enddiastolisches Volumen – Endsystolisches Volumen
2. Herzminutenvolumen (l/min) = Schlagvolumen x Herzfrequenz
3. Totaler peripherer Widerstand (dyne/cm/sec^{-5}) = Mittlerer arterieller Druck / Herzminutenvolumen x 80.

Durch Vergleichsstudien mit der Angiographie und dem Thermodilutionsverfahren wurde die Zuverlässigkeit der Berechnung des Herzminutenvolumens aus den Ergebnissen der M-Mode Echokardiographie mit Hilfe der Teichholtz-Formel gesichert (Feigenbaum et al. 1972, Lee et al. 1988, Teichholtz et al. 1976).

Beim Ausmessen der linksventrikulären Diameter lag die Variabilität der Ergebnisse zwischen den beiden unabhängigen Untersuchungen bei $\pm 5\%$, sie betrug im Vergleich der sieben Messungen einer Untersuchung 1-16%.

Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 2 ein echokardiographisches Bild. Links das 2D-Bild mit Bezeichnung der Strukturen und rechts den dazugehörigen M-Mode-Schnitt mit den eingezeichneten Diametern:

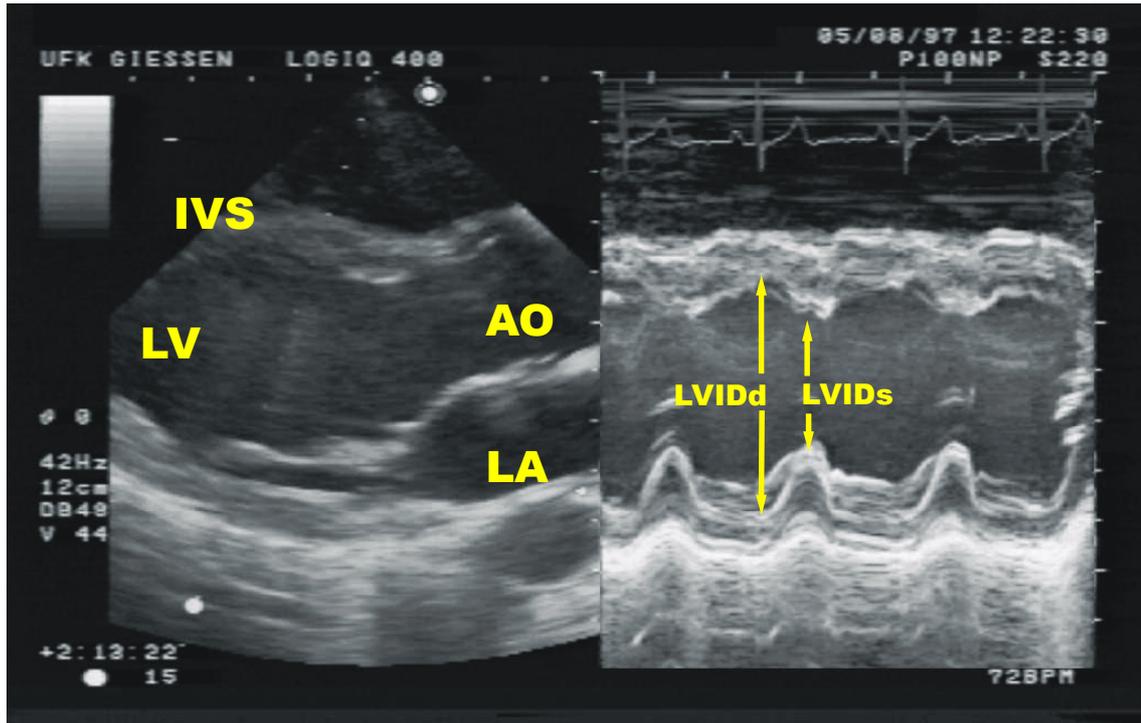


Abb. 3: Echokardiographische Darstellung des Herzens in 2D und M-Mode Technik (IVS = Interventrikuläres Septum, LV = Linker Ventrikel, LA = Linkes Atrium, AO = Aorta, LVIDd = Linksventrikulärer, Durchmesser, diastolisch, LVIDs = Linksventrikulärer Durchmesser, systolisch).

3.3.2.2 Hormonanalysen

Für die Hormonanalysen von Östrogen, Progesteron, LH und FSH wurde das Chemolumineszenz-Immunoassay-System Immulite® von Biermann verwendet. Mit einem Kit wurden alle Proben einer Probandin untersucht. Dabei wurden von allen Seren Doppelbestimmungen durchgeführt und die Werte gemittelt.

Der Östradiolkit ist spezifisch für Östradiol und hat eine Sensitivität von 12 pg/ml, einen intra-assay Variationskoeffizienten von 6,3 – 15,0 % und einen inter-assay Variationskoeffizienten von 6,4–16,0%.

Die Progesteronbestimmung ist mit einer Sensitivität von 0,09 ng/ml spezifisch für Progesteron, mit einem intra-assay Variationskoeffizienten von 6,9 - 13,0% und einem inter-assay Variationskoeffizienten von 8,1 - 13,0% .

Der Kit für die LH-Bestimmung ist spezifisch für das Luteinisierende Hormon mit einer Sensitivität von 0,7 mIU/ml, einem intra-assay Variationskoeffizienten von 4,8 – 6,5% und einem inter-assay Variationskoeffizienten von 8,1 – 10,6%.

Die Sensitivität des Kits für die FSH-Bestimmung liegt bei 0,1 mIU/ml, der intra-assay Variationskoeffizient beträgt 5,4 – 7,7% und der inter-assay Variationskoeffizient 6,5 – 8,1%.

3.3.2.3 Venenverschlußplethysmographie

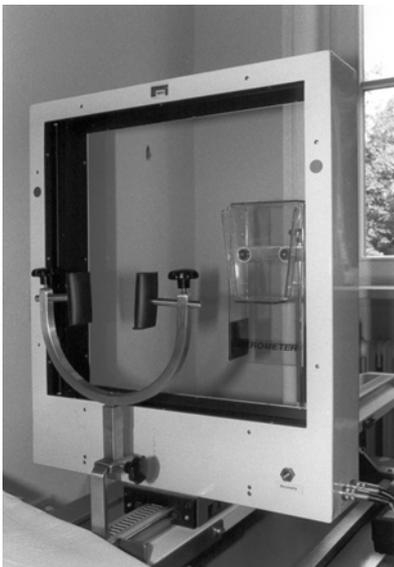


Abb. 4: Meßrahmen des Perometers®.

Das Meßsystem, das in Abbildung 4 dargestellt ist, besteht aus einem Meßrahmen mit Infrarotseindern und Photoempfängern, sowie einer Fußstütze. Beide laufen frei beweglich auf einer Schiene. Durch die Installation des Systems auf einem Hubtisch ist es möglich, die Höhe zu verändern und das Meßsystem seitlich zu kippen. Im Rahmen ist ein Mikrocomputer installiert, das gesamte System wurde mit einem Rechner verbunden.

Die Messungen wurden am Unterschenkel durchgeführt. Hierbei wurde zunächst durch eine Volumetrie die Stelle des größten Umfangs gesucht. Diese Stelle wurde für jede Patientin im Rechner gespeichert und bei der nächsten Messung automatisch wieder angegeben.

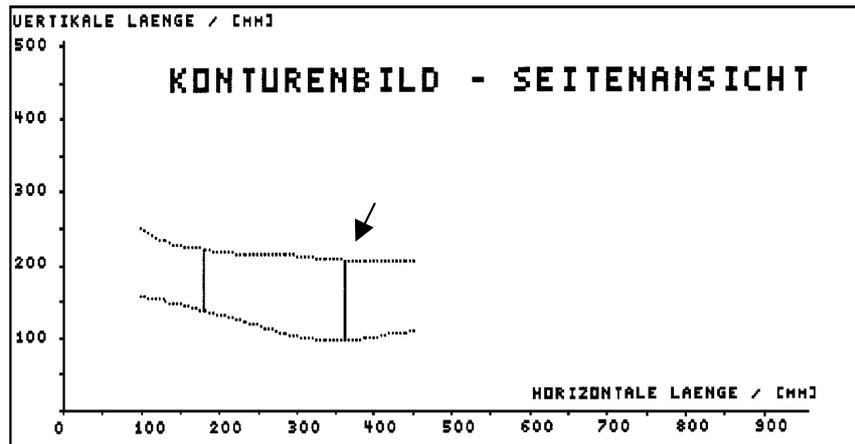


Abb. 5: Konturenbild der Volumetrie. Der rechte Cursor (Pfeil) markiert die Stelle des größten Umfanges .

Die Position des Hubtisches, der Liege und des Fußhalters wurden vor Beginn der Untersuchungen für jede Patientin individuell ermittelt und bei nachfolgenden Untersuchungen wieder gleich eingestellt, um vergleichbare Ergebnisse zu bekommen.

Die Achsenabweichung des Oberschenkels zum Unterschenkel wurde mittels Winkelmesser zwischen 100 und 120° eingestellt, so daß sich der Unterschenkel in horizontaler Lage befand. Anschließend wurde eine Kompressionsmanschette am Oberschenkel angebracht.

In dieser Lagerung (Abb.6) ruhten die Probandinnen für etwa 15 Minuten.

Zur maximalen Entspannung lief im Hintergrund leise Musik.

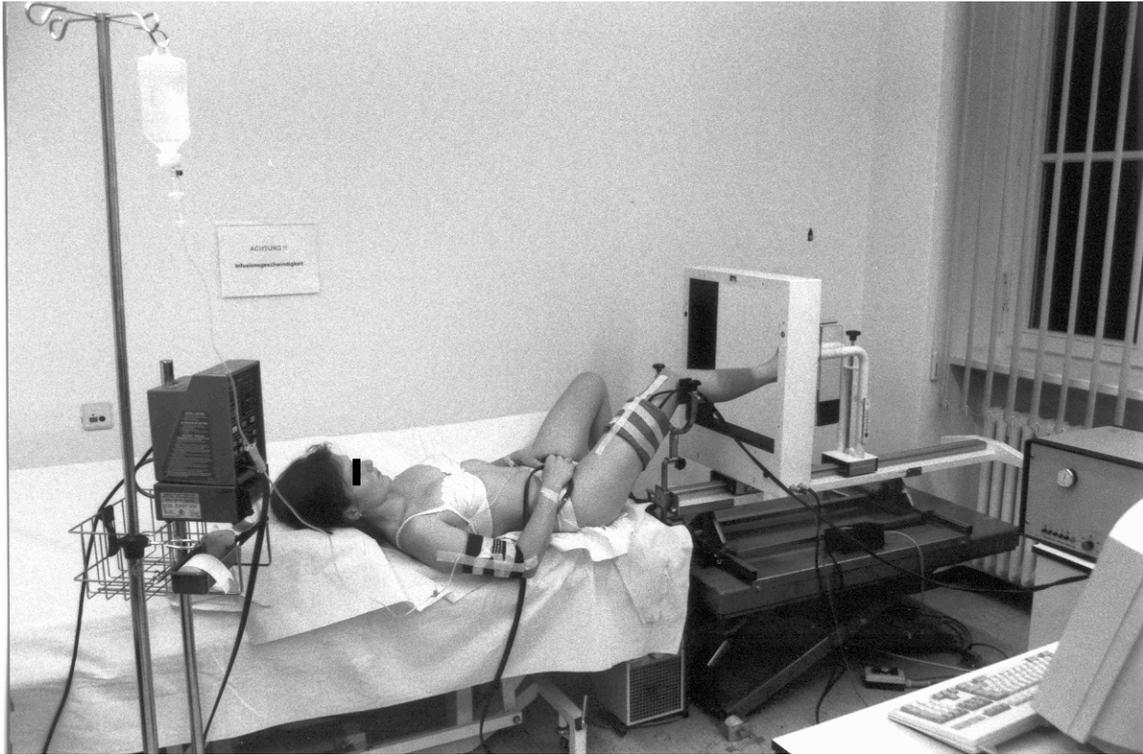


Abb. 6: Lagerung bei der Venenverschußplethysmographie.

Nach dieser Ruhephase wurde der Druck der Kompressionsmanschette am Oberschenkel schrittweise von 0 mit jeweils ca. 2 mmHg gesteigert, bis die auf dem Bildschirm zu sehende Druck-Volumen-Kurve begann, anzusteigen.

Die Veränderungen des Unterschenkelvolumens im gemessenen Bereich wurden kontinuierlich erfaßt und konnten simultan auf einem Bildschirm als Graphik verfolgt werden.

Abbildung 7 zeigt eine typische Druck-Volumen-Kurve.

Nach dem Ermitteln des Interferenzdruckes wurde der Manschettendruck bei jedem Untersuchungsschritt um 4 mmHg gesteigert. Dabei kommt es zunächst zu einem linearen Einstrom bis schließlich hin zu einer Plateauphase. Nach Erreichen des Plateaus wurde der Druck erneut erhöht.

Diese Schritte wurden fünfmal wiederholt. Pro Untersuchung wurden drei Volumen-Druckkurven erstellt; bei der dritten Untersuchung erhöhten wir den Druck im letzten Schritt um 30 mmHg.

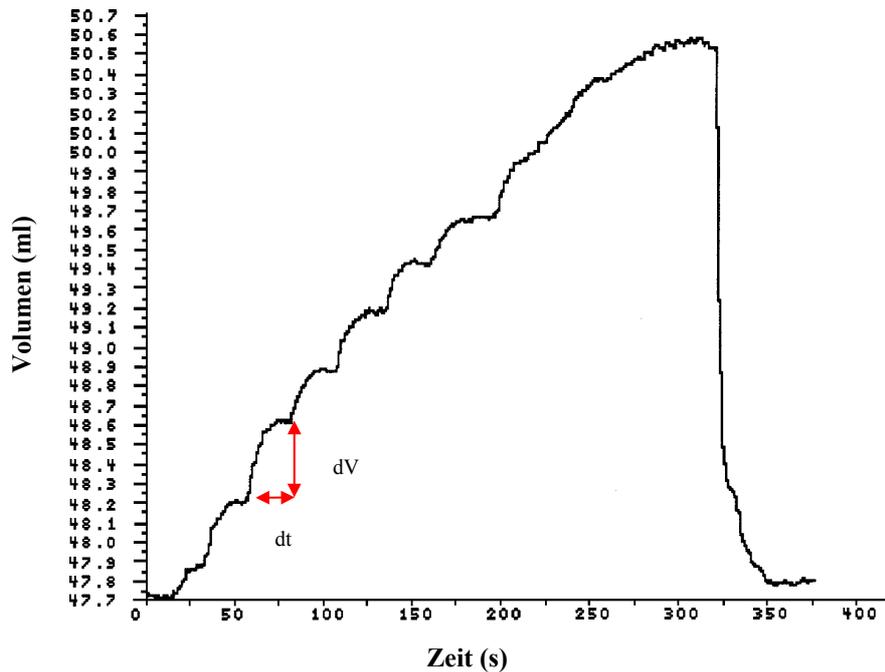


Abb. 7: Druckvolumenkurve. Darstellung des Volumens (ml) gegen die Zeit (s).
Einstrom: dV/dt (ml/100ml/min)

Anhand dieser Druck-Volumen-Kurven lassen sich verschiedene Parameter messen. In der ersten Meßphase zeigt sich eine nahezu lineare, dem arteriellen Einstrom entsprechenden Volumenzunahme. Diese läßt sich über den Tangens des Winkels α quantitativ in ml/100 ml Gewebe pro Minute berechnen, und zwar als δv durch δt (siehe Abbildung 7).

In Abhängigkeit von der Höhe des arteriellen Einstromes und der Höhe der Venenkapazität kommt es nach 20 bis 30 Sekunden zu einem konvexen Verlauf der registrierten Kurve und schließlich bedingt durch einen venösen Überlauf zu einer Plateaubildung. Der Höhenunterschied zwischen der Grundlinie und dem Plateau wird als Venenkapazität zum Zeitpunkt t bezeichnet und in ml/100 ml Gewebe angegeben. Über $\tan\beta$ läßt sich die Venenentleerungsgeschwindigkeit ebenfalls in ml/100 ml Gewebe pro Minute berechnen.

Für die Auswertungen unserer Meßdaten wurde für die Kapazitätsmessungen der Zeitpunkt vor der nächsten Druckerhöhung als den Punkt festgelegt, an dem zu dem gegebenen Druck das größte Blutvolumen eingeströmt sein mußte.

Die Compliance-Druck-Kurven wurden in zehn- und fünfzehn- Sekunden Schritten nach der jeweiligen Druckerhöhung ausgewertet.

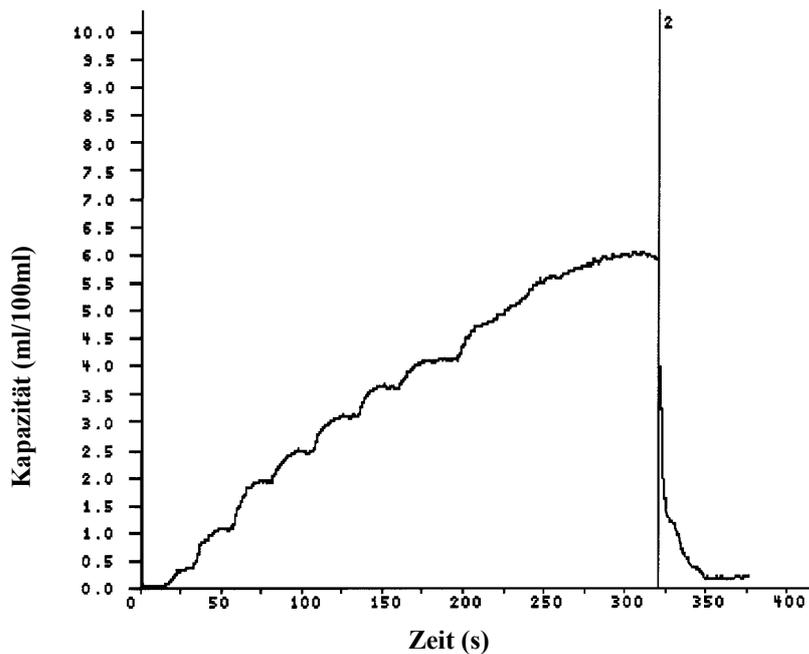


Abb. 8: Kapazitätsmessung. Darstellung der Kapazität (ml/100ml) gegen die Zeit (s).

Abbildung 8 zeigt eine Grafik für die Auswertung der Kapazitätsmessung. Die Nulllinie wurde korrigiert auf den Ausgangspunkt der Kurve. Der Cursor mit der Nummer zwei zeigt den Zeitpunkt, an dem der Manschettendruck aufgehoben wurde. Es kommt zu einem sofortigen Ausstrom des Blutes. Nur ca. 0,2 ml/100ml Gewebe verbleiben im Bein, zu deuten als leichte Ödembildung.

Maximale Kapazität bei diesem Beispiel 6 ml/100ml Gewebe nach 320 s Meßzeit.

Der verwendete Plethysmograph wurde am Physikalischen Institut der Bergischen Universität GH Wuppertal in Zusammenarbeit mit der Städtischen Frauenklinik Fulda entwickelt und validiert (Fischbach et al. 1986, Troung 1990)

3.4 Statistik

Da parametrische Tests eine Normalverteilung der Daten voraussetzten, wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests einschließlich der Lilliefors' Korrektur geprüft, ob die Werte der gemessenen Parameter diesem Kriterium entsprachen. Dabei stellte sich heraus, daß fast alle Daten der Normalverteilung folgten. Lediglich die Messungen des Schlagvolumens, der Ejektionsfraktion, der Östrogen-, Progesteron- sowie der Werte des Lutheinisierenden Hormons waren nicht normalverteilt. Bei diesen Daten wurde der nicht parametrische Friedman-Rang-Test für wiederholte Messungen und bei signifikanten Unterschieden der Dunnett-Test für multiple Vergleiche durchgeführt.

Die Daten für Ventrikeldurchmesser, totaler peripherer Widerstand, Herzminutenvolumen, enddiastolisches und endsystolisches Volumen, Herzindex, Herzfrequenz, Blutdruck und die FSH-Werte zeigten sich normalverteilt. Bei ihnen wurden mit der eindimensionalen Varianzanalyse für wiederholte Messungen Veränderungen der gesamten Gruppe über den Untersuchungszeitraum analysiert.

Anschließend wurden multiple Vergleiche gegen einen Kontrollwerte mit den Dunnett-Test verglichen.

Zur Beurteilung der Korrelation der Serumöstradiolwerte und der kardiovaskulären Variablen erfolgte eine lineare Regressionsanalyse.

Für die Korrelation zwischen den Mittelwerten der gemessenen Parameter wurde der Korrelationskoeffizient nach dem Pearson Produkt berechnet.

Alle Angaben in dieser Arbeit erfolgen als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes. Das Kriterium für die Ablehnung bzw. Beibehaltung der Nullhypothesen ist die errechnete Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art „p“, die im Ergebnisteil jeweils angegeben wird.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Wirkungen

Die klinischen Wirkungen der GnRH-Analoga-Therapie zeigten sich insbesondere an zwei Befunden. Zum einen ließen die subjektiven Beschwerden der Patientinnen nach. Am Ende des Untersuchungszeitraumes klagte keine der Frauen mehr über Unterleibschmerzen. Zum zweiten ließen sich anhand der gemessenen Serumhormonwerte eine Wirkung des Medikamentes nachweisen (Tabelle 2, Abb. 9 – 12).

Das Östradiol stieg von einem Ausgangswert von im Mittel $93,8 \pm 11,6$ pg/ml auf $128,3 \pm 36,7$ pg/ml eine Woche nach Therapiebeginn an, um dann fünf Wochen nach der ersten Injektion auf Werte von $21,7 \pm 1,0$ pg/ml zu fallen. Ähnliche Werte wurden auch bei den folgenden Untersuchungen 9 und 22 Wochen nach Therapiebeginn gemessen ($22,8 \pm 1,1$ pg/ml; bzw. $24,4 \pm 2,7$ pg/ml).

Eine vergleichbare Verlaufskurve zeigte das Luteinisierende Hormon. Von dem Ausgangswert von $4,8 \pm 0,7$ mIU/ml am 22. Zyklustag stieg die Konzentration im Serum eine Woche nach der ersten GnRH-Analogongabe auf $7,4 \pm 1,4$ mIU/ml an und fiel 5 Wochen nach Therapiebeginn auf Werte um $1,0 \pm 0,2$ mIU/ml, die sich während der gesamten Beobachtungszeit kaum veränderten ($1,2 \pm 0,3$ mIU/ml; bzw. $1,5 \pm 0,5$ mIU/ml).

Beim Progesteron zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Serumkonzentrationen von anfänglich $8,9 \pm 0,7$ ng/ml auf $2,4 \pm 1,0$ ng/ml eine Woche und $0,7 \pm 0,1$ ng/ml fünf Wochen nach Therapiebeginn. An den folgenden Untersuchungsterminen ergaben sich keine weiteren Veränderungen.

Das FSH zeigte eine gegensätzlich verlaufende Kurve. Nach einem minimalen Abrutschen der Meßwerte eine Woche nach Therapie ($3,1 \pm 0,5$ mIU/ml) stieg die Kurve auf $4,7 \pm 1,0$ mIU/ml bzw. $5,1 \pm 0,4$ mIU/ml am Ende der Therapie.

	Vor Therapie	1 Woche nach Therapie	5 Wochen nach Therapie	9 Wochen nach Therapie	22 Wochen nach Therapie
Östradiol (pg/ml)	93,8	128,3	21,7	22,8	24,4
	30,6	97,2	2,5	3,0	7,2
	11,6	36,7	1,0	1,1	2,7
Progesteron (ng/ml)	8,9	2,4	0,7	0,8	0,8
	4,9	2,6	0,2	0,2	0,3
	1,8	1,0	0,1	0,1	0,1
FSH (mIU/ml)	3,9	3,1	4,7	5,2	5,1
	1,8	1,4	2,5	0,8	1,2
	0,7	0,5	1,0	0,3	0,4
LH (mIU/ml)	4,8	7,4	1,0	1,2	1,5
	1,9	3,7	0,6	0,8	1,4
	0,7	1,4	0,2	0,3	0,5

Tabelle 2: Ergebnisse der Hormonanalysen. Alle Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung und Standardfehler.

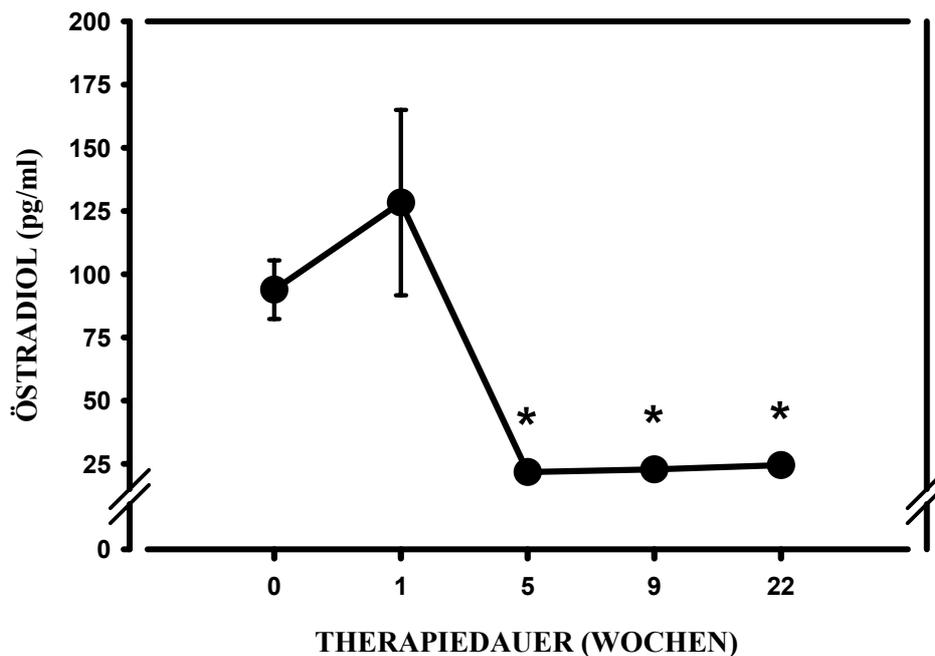


Abb. 9: Serumhormonkonzentrationen von Östradiol. (0= Untersuchung vor Therapie,* = $p < 0,05$). Angaben als Mittelwerte mit Standardfehler. Die Standardfehler bei den Untersuchungen fünf, neun und 22 Wochen nach Therapie sind so klein (siehe Tabelle 2), daß sie bei dem gewählten Maßstab der X-Achse nicht zur Darstellung kommen.

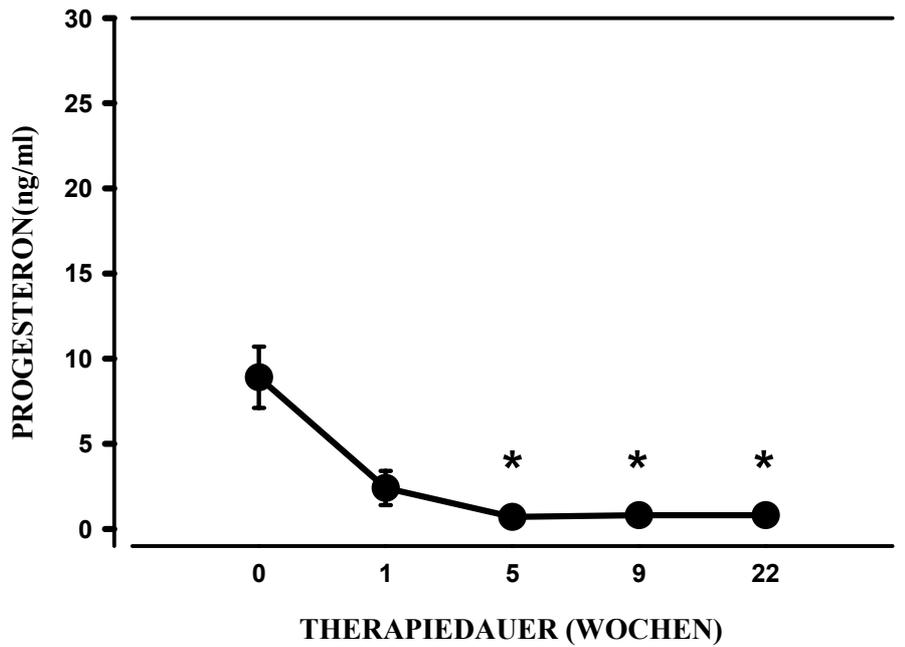


Abb. 10: Serumhormonkonzentrationen von Progesteron. (0= Untersuchung vor Therapie, * = $p < 0,05$). Angaben als Mittelwerte mit Standardfehler. (Standardfehler vergleiche Tab. 2)

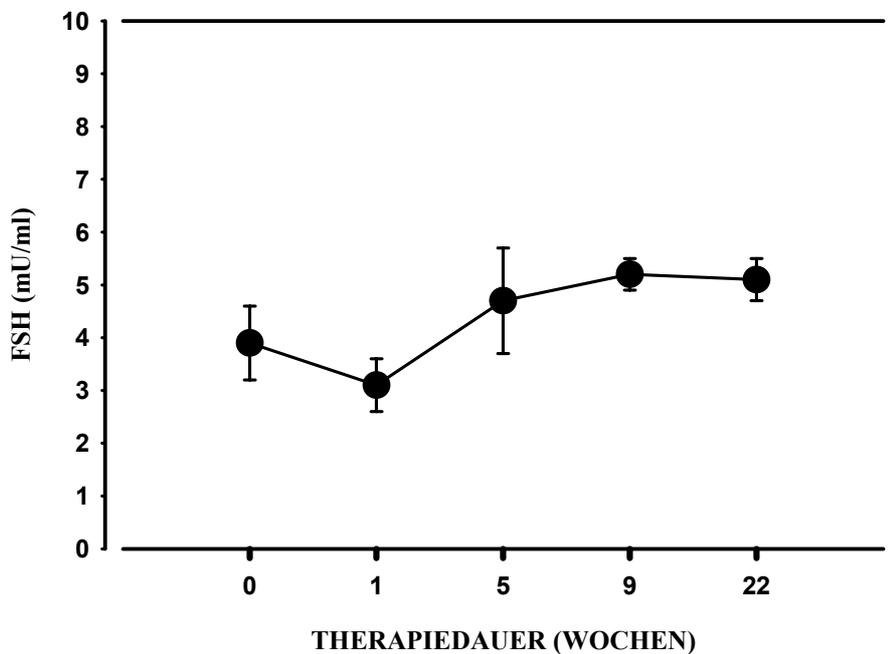


Abb. 11: Serumhormonkonzentrationen von FSH. (0= Untersuchung vor Therapie). Angaben als Mittelwerte mit Standardfehler.

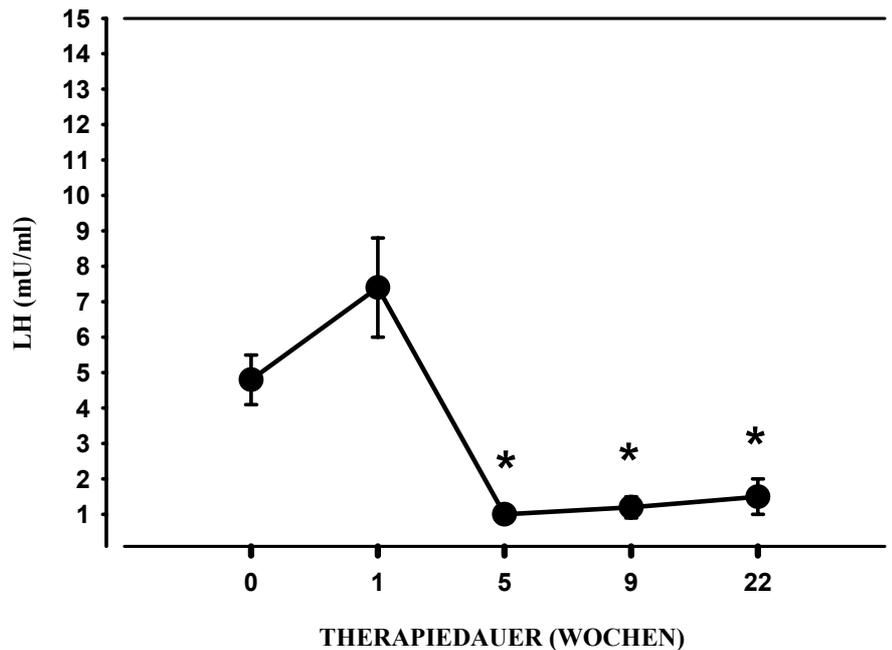


Abb. 12: Serumhormonkonzentrationen von LH. (0= Untersuchung vor Therapie, * = $p < 0,05$). Angaben als Mittelwerte mit Standardfehler. Die Standardfehler bei den Untersuchungen fünf und neun Wochen nach Therapie sind so klein (siehe Tabelle 2), daß sie bei dem gewählten Maßstab der X-Achse nicht zur Darstellung kommen.

Die gemessenen Veränderungen der Hormonspiegel während der Therapie erlangen statistische Signifikanz. Für die Östrogen-, die Progesteron- und die LH-Werte ergeben sich im Friedmann-Rang-Test Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0,002$, bzw. $p < 0,003$ und $p < 0,001$. Bei der Varianzanalyse der FSH-Werte liegt das $p < 0,033$. Damit kann die Nullhypothese, daß sich durch die Therapie keine Veränderungen ergeben, mit der üblich gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ abgelehnt werden.

Im multiplen paarweisen Vergleich der Serumhormonwerte unter Therapie mit der Kontrolle vor Therapiebeginn nach dem Dunnett-Test werden die Veränderungen gegen ein $p < 0,05$ getestet. Dabei ergeben sich statistische Signifikanzen bei den Untersuchungen fünf, neun und 22 Wochen nach Therapiebeginn für die Hormonkonzentrationen der Östrogene, des Progesterons und des LH. Diese Signifikanzen sind in den Graphiken mit angegeben.

4.2 Nebenwirkungen unter Therapie

Mit Hilfe eines Fragebogens, der vor Beginn der Therapie und bei jeder der Untersuchungen ausgefüllt wurde, sollte festgehalten werden, inwiefern sich bei den Patientinnen subjektive Symptome des Östrogenmangels wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, vermehrtes Schwitzen, Migräne oder andere einstellten.

Das Vorkommen einzelner Symptome konnte in drei Spalten unterteilt werden:

a) tritt häufig auf, b) tritt hin und wieder auf, c) tritt nicht auf.

Die genannten Beschwerdebilder waren abhängig von der Dauer der Therapie. In der ersten Woche nach Therapiebeginn gaben drei Patientinnen (43%) Spannungskopfschmerzen an, zweimal wurde Antriebsarmut und Deprimiertheit genannt (je 30%) und Störungen beim Ein- oder Durchschlafen, vermehrtes Schwitzen, Migräne und Unzufriedenheit mit sich selbst wurden jeweils einmal (14%) angekreuzt.

Diese Beschwerden traten allerdings nur hin und wieder auf. Lediglich eine Patientin klagte über häufig auftretende Kopfschmerzen.

Vier Wochen später wurden fünfmal (71%) und damit am häufigsten hin und wieder auftretende Hitzewallungen angegeben, gefolgt von vier Nennungen (57%) der Spannungskopfschmerzen. Häufig aufgefallen waren den Patientinnen Durchschlafstörungen (2 Nennungen – 29%), Schwitzen, Nervosität, Migräne, Affektlabilität, und eine Patientin klagte über häufig auftretende Hitzewallungen (14%).

Aber es gab auch Patientinnen, die bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Unangenehmen Wirkungen des Hormonentzugs bemerkt hatten.

Bei der Untersuchung neun Wochen nach Beginn der GnRH-Therapie trat das Spektrum der unerwünschten Wirkungen am deutlichsten zutage.

Fünf von den 7 Patientinnen (71%) litten unter häufig auftretenden Hitzewallungen, gefolgt von Durchschlafstörungen, die bei vier Patientinnen (57%) häufig auftraten, ebenso Nervosität (43%), Kopfschmerzen (29%), Schwitzen (29%), Antriebsarmut, Deprimiertheit und Affektlabilität.

Weiter wurden Kopfschmerzen, Migräne, Schwindel, Agressivität, Antriebsarmut, Schlafstörungen und hin und wieder auftretende Unzufriedenheit mit sich selbst und mit anderen angegeben.

Die unerwünschten Nebenwirkungen nahmen in ihrer Intensität und in der Häufigkeit des Auftretens im Verlauf der weiteren Therapie ab.

Hitzewallungen, vermehrtes Schwitzen, Durchschlafstörungen wurden jeweils zweimal genannt, Kopfschmerzen, Nervosität, Antriebsarmut, Depressivität und Affektlabilität je einmal.

Unter der Kategorie „tritt hin und wieder auf“ wurden dreimal Hitzewallungen (43%), zweimal Schwitzen, Nervosität und Kopfschmerzen genannt (jeweils 29%).

Einmalnennungen (entsprechend 14%) erfolgten bei Migräne, Schwindel, Agressivität und bei Unzufriedenheit mit sich selbst oder mit anderen.

Möglicherweise hatten sich die Patientinnen aber auch schon an die eine oder andere Veränderung gewöhnt, so daß sie Ihnen nicht mehr auffiel oder nicht mehr so unangenehm war wie zu Beginn der Therapie.

Bei keiner der Patientinnen mußte die Therapie wegen zu starker Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Insgesamt lassen sich die Nebenwirkungen über den gesamten Untersuchungsverlauf wie folgt darstellen:

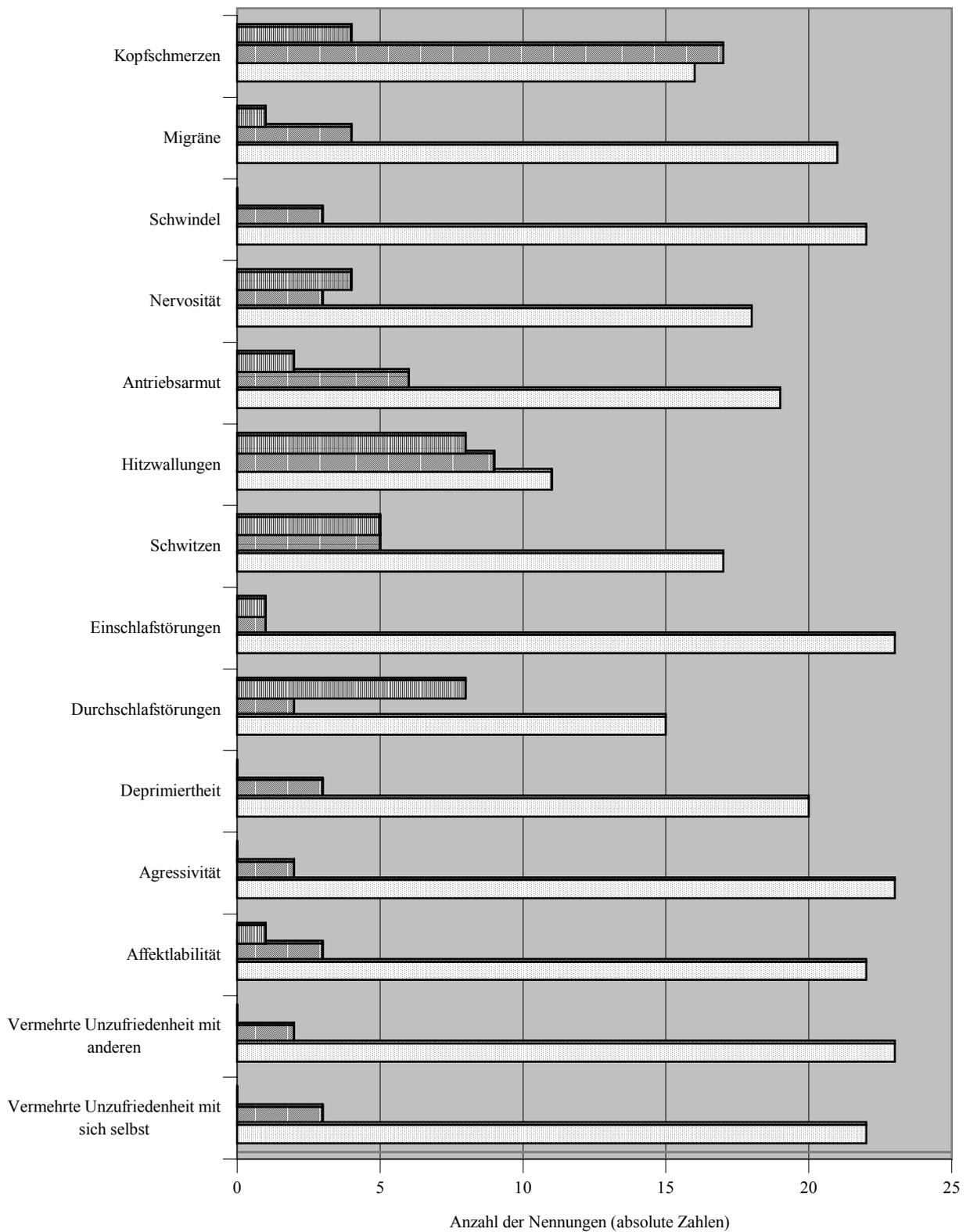


Abb. 13: Nebenwirkungen unter Therapie (Vertikale Striche: Symptome treten häufig auf, diagonal nach oben: Symptome treten hin und wieder auf, gepunktet: Symptome treten nicht auf.)

4.3 Blutdruck und Herzfrequenz

Während unserer Untersuchungen wurde der Blutdruck mit Hilfe eines Dynamapgerätes automatisch einmal pro Minute gemessen. Die Blutdruckmanschette befand sich, sorgfältig plaziert und mit Klebestreifen befestigt, am rechten Oberarm.

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und der mittlere arterielle Druck veränderten sich unter der Therapie nicht. Der Blutdruck lag vor Beginn der Therapie systolisch im Mittel bei $112 \pm 3,7$ mmHg. Nach fünf Wochen unter Enantone-Gyn[®] wurden $114 \pm 8,7$ mmHg gemessen (nicht signifikant). Nach 22 Wochen lag er bei einen Mittelwert von $113 \pm 14,3$ mmHg (Abb. 14, Tabelle 3).

Bei den Messungen der diastolischen Blutdruckwerte ergaben sich vergleichbare Werte. Am 22. Zyklustag im Zyklus vor der ersten Depotspritze wurde ein mittlerer diastolischer Blutdruck von $64 \pm 6,7$ mmHg gemessen, der unter der Therapie konstant blieb und gegen Ende des Behandlungszeitraumes im Mittel $62 \pm 9,9$ mmHg betrug (nicht signifikant).

Der mittlere arterielle Druck lag bei der Kontrolluntersuchung bei $81 \pm 10,9$ mmHg, stieg leicht nach fünf Wochen an und fiel nach neun Wochen wieder, so daß sich am Ende der Therapie ein arterieller Mitteldruck von 83 mmHg einstellte.

Die Schwankungen waren allesamt nicht signifikant (Abb. 14, Tabelle 3).

	Vor Therapie	1 Woche nach Therapie	5 Wochen nach Therapie	9 Wochen nach Therapie	22 Wochen nach Therapie
Systolischer Blutdruck (mmHg)	112 9,9 3,7	114 8,7 3,3	114 14,3 5,4	114 14,3 5,4	113 14,3 5,4
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	64 6,7 2,5	64 9,0 3,4	63 10,5 4,0	65 10,2 3,9	62 9,9 3,7
Mittlerer art. Blutdruck (mmHg)	81 10,9 4,1	82 9,1 3,4	84 11,0 4,2	81 10,3 3,9	83 11,1 4,2
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	75 9,3 3,5	79 5,7 2,2	72 5,8 2,2	70 5,6 2,1	74 5,2 2,0

Tabelle 3: Blutdruck und Herzfrequenz. Alle Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung und Standardfehler.

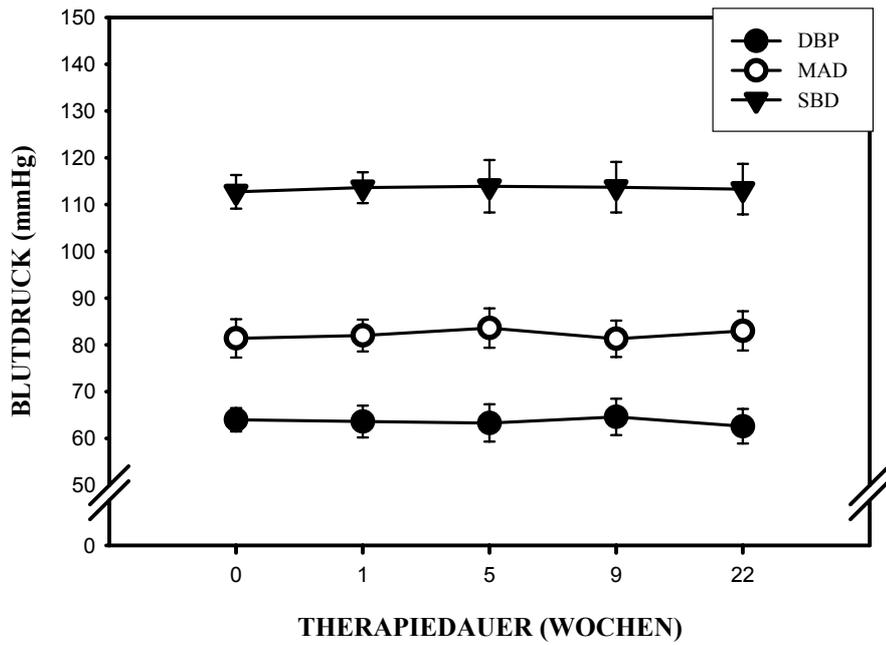


Abb. 14: Meßwerte des Blutdrucks unter Therapie (0= Untersuchung vor Therapie, SBP= Systolischer Blutdruck, DBP= Diastolischer Blutdruck, MAP= Mittlerer Arterieller Druck.) Alle Angaben als Mittelwerte mit Standardfehler.

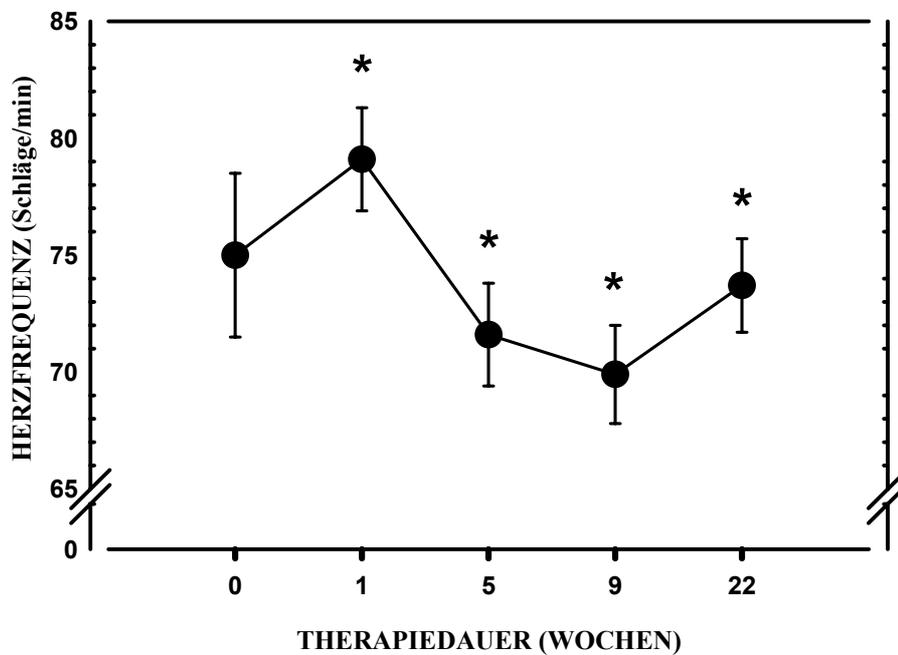


Abb. 15: Herzfrequenz unter Therapie (0= Untersuchung vor Therapie, * = $p < 0,05$). Angaben als Mittelwerte mit Standardfehler.

Die Herzfrequenz, ebenfalls mit dem Dynamap automatisch minütlich aufgezeichnet, zeigt folgende Veränderungen. Als Ausgangswert wurde vor Therapie eine Frequenz von $75 \pm 3,5$ Schlägen in der Minute gemessen. Nach einer Woche GnRH-Analoga Therapie betrug die Herzfrequenz $79 \pm 2,1$ Schläge/min.

Fünf Wochen nach Therapiebeginn sank die Herzfrequenz auf $72 \pm 2,2$ Schläge pro Minute, und erreichte den tiefsten Punkt neun Wochen nach Therapiebeginn mit Werten von $70 \pm 2,1$ Schlägen/min.

Nach 22 Wochen lag die Herzfrequenz im Mittel bei $74 \pm 2,0$ Schläge pro Minute wieder etwas höher und damit fast auf dem Ausgangsniveau. (Abb. 15, Tabelle 3).

Die Varianzanalyse der hier beschriebenen Daten ergibt ein $p = 0,05$. Setzt man das Kriterium für die Ablehnung der Nullhypothese wie üblich $p < 0,05$, müßte man die Nullhypothese annehmen, d.h. zu dem Schluß kommen, daß sich unter Therapie keine signifikanten Veränderungen ergeben.

Allerdings ist anzunehmen, daß bei größerer Probandenanzahl auch hier Signifikanz erreicht würde.

Zudem zeigen sich im multiplen Paarvergleich nach Dunnett Signifikanzen. Bei diesem Test liegen alle unter Therapie ermittelten Veränderungen im Vergleich mit der Voruntersuchung im Signifikanzbereich, d.h. p ist hier $< 0,05$.

Bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten der Mittelwerte der Herzfrequenz und der Mittelwerte der Serumöstradiolwerte über den gesamten Untersuchungszeitraum nach dem Pearson Produkt ergab sich eine positive Korrelation mit einem $r = 0,89$.

Für die lineare Regressionsanalyse der Absolutwerte der Herzfrequenz der Untersuchungen eine bzw. fünf Wochen nach Therapiebeginn und der Östrogenwerte ergab sich ein $r = 0,44$ bzw. $r = 0,6$.

4.4 Ergebnisse der Echokardiographie

4.4.1 Herzminutenvolumen

Das Herzminutenvolumen im untersuchten Kollektiv lag vor Therapie bei $5,7 \pm 0,7$ l/min. Nach der ersten Woche stieg es auf $6,1 \pm 0,4$ l/min, um dann im weiteren Verlauf abzufallen (Abb. 16, Tabelle 4).

Neun Wochen nach Therapiebeginn erreichte das Herzminutenvolumen mit $5,2 \pm 0,4$ l/min seinen Tiefstpunkt. Dies bedeutet eine Abnahme des Herzminutenvolumens um $0,9$ l/min (Tabelle 4) verglichen mit der ersten Untersuchung nach Therapiebeginn. Obwohl das Herzminutenvolumen bis zur letzten Untersuchung wieder leicht ansteigt, bleibt es mit $5,4 \pm 0,5$ l/min niedriger als der Maximalwert mit $6,1$ l/min.

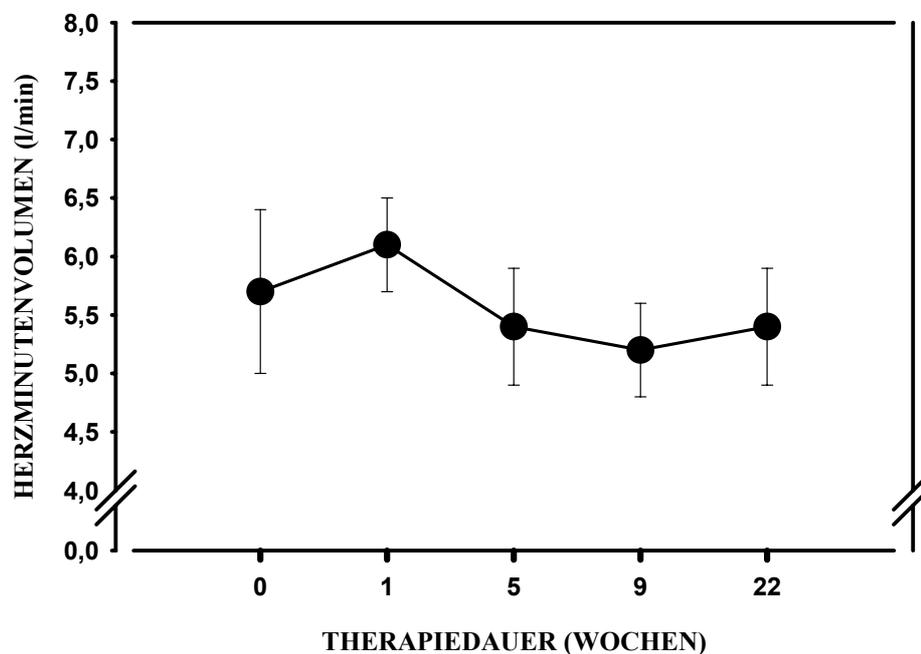


Abb. 16: Herzminutenvolumen (0 = Untersuchung vor Therapie). Angaben als Mittelwerte mit Standardfehler.

Ähnlich wie bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse der Herzfrequenz, ergibt sich bei der Varianzanalyse über den gesamten Untersuchungszeitraum ein $p = 0,064$, also über dem sonst üblichen $p < 0,05$, so daß bei strengen Kriterien die Nullhypothese beibehalten werden müßte.

Diese Aussage widerspricht auch in diesem Falle dem Ergebnis des Dunnett-Tests, der im Paarvergleich der Untersuchung vor Therapie mit den darauf folgenden jeweils eine signifikante Veränderung feststellt mit einem $p < 0,05$.

Trotz der eingeschränkten Aussage der Varianzanalyse läßt sich auch hier ein deutlicher Trend erkennen.

Eine positive Korrelation zeigt sich zwischen der Mittelwerten des Herzminutenvolumens und der Mittelwerte der Östrogenwerte mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von $r = 0,96$.

4.4.2 Totaler Peripherer Widerstand

Der totale periphere Widerstand, der sich aus dem mittleren arteriellen Druck und dem Herzminutenvolumen errechnen läßt,

$$\text{Totaler peripherer Widerstand (dyne/cm/sec}^{-5}\text{)} = \frac{\text{Mittlerer arterieller Druck (mmHg)}}{\text{Herzminutenvolumen (l/min)} \times 80}$$

zeigte unter der Therapie Schwankungen, die keine statistische Signifikanz erlangen.

Im Gegensatz zum Herzminutenvolumen zeigte der totale periphere Widerstand einen umgekehrten Verlauf (Abb. 17, Tabelle 4).

Von einem Ausgangswert von $1197 \pm 125,6$ dyne/cm/sec⁻⁵ fiel er innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn im Mittel auf $1072 \pm 93,7$ dyne/cm/sec⁻⁵. Nach 4 Wochen ergab sich ein signifikanter Anstieg der Werte um $163,4$ dyne/cm/sec⁻⁵ auf $1236 \pm 128,9$ dyne/cm/sec⁻⁵.

Bei der nächsten Untersuchung, weitere vier Wochen später, setzte sich der Kurvenverlauf fort, die Ergebnisse erhöhten sich um weitere 30 dyne/cm/sec⁻⁵ auf $1266 \pm 123,6$ dyne/cm/sec⁻⁵.

Gegen Ende der Therapie lagen die Werte dann im Mittel bei $1272 \pm 133,2$ dyne/cm/sec⁻⁵, erhöht verglichen mit den Werten, die eine Woche nach Therapiebeginn ermittelt wurden.

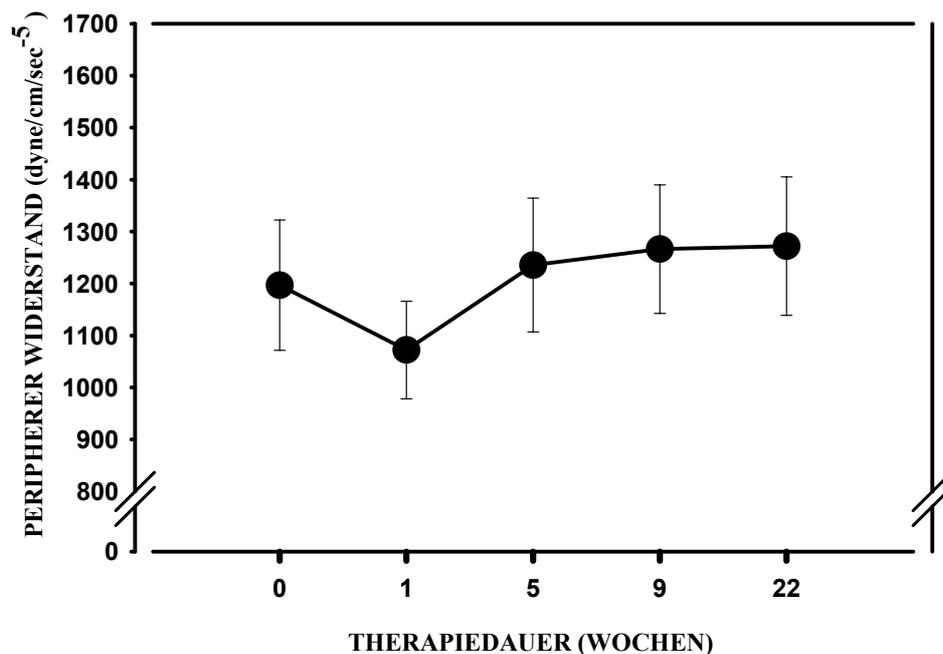


Abb. 17: Totaler peripherer Widerstand (0 = Untersuchung vor Therapie). Angaben als Mittelwerte mit Standardfehler.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten der Mittelwerte des totalen peripheren Widerstandes und den Serumöstradiolwerten nach Pearson zeigt eine positive Korrelation mit einem $r = 0,93$.

Bei der linearen Regressionsanalyse ergibt sich ein $r = 0,77$ für die Untersuchung eine Woche nach Therapiebeginn.

4.4.3 Schlagvolumen

Während der sechsmonatigen Therapie mit GnRH-Analoga ließen sich keine signifikanten Veränderungen des Schlagvolumens nachweisen. Leichte Schwankungen waren lediglich eine und neun Wochen nach Therapiebeginn zu verzeichnen. So stieg das Schlagvolumen von 75 ml im Mittel vor Therapie auf $78,4 \pm 5,9$ ml, um dann auf $74,6 \pm 4,4$ ml zu sinken und sich gegen Ende der Therapie bei $74,6 \pm 4,4$ ml einzupendeln (Abb. 18, Tabelle 4).

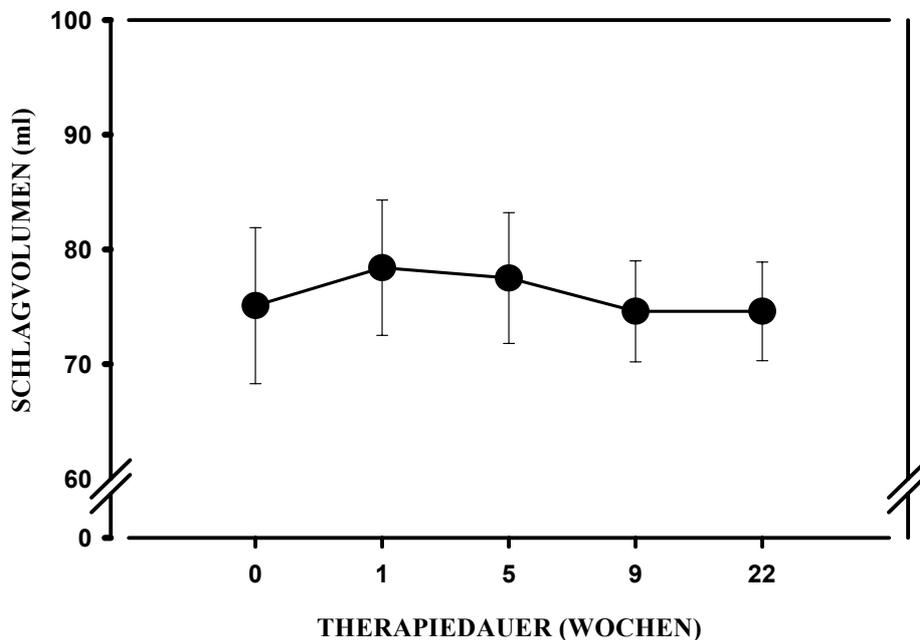


Abb. 18: Schlagvolumen. (0 = Untersuchung vor Therapie). Angaben als Mittelwerte mit Standardfehler.

4.4.4. Herzindex

Der Herzindex bezieht das Herzminutenvolumen auf die Körperoberfläche und ist damit ein sensibler Parameter zur Beurteilung der Herzleistung.

Vor Beginn der Therapie lag er bei $3,1 \pm 0,4$ l/ min/m². Bei der Untersuchung eine Woche nach Therapiebeginn stieg er auf $3,4 \pm 0,3$ l/ min/m² an und lag bei Ende der Therapie bei $3,0 \pm 0,3$ l/ min/m².

Diese Veränderungen erreichen in der Varianzanalyse ein $p < 0,058$, nach dem nach den üblichen Kriterien zur Ablehnung oder Beibehaltung der Nullhypothese davon ausgegangen werden müßte, daß es unter Therapie zu keinen Veränderungen kommt. Ein deutlicher Trend ist aber auch für diese Variable sichtbar.

Gleichzeitig zeigten sich in dem multiplen Vergleichstest nach Dunnett signifikante Veränderungen bei allen Untersuchungen unter Therapie im Vergleich mit der Kontrolle vor Therapie mit einem $p < 0,05$.

Bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die Mittelwerte des Herzindex und der Mittelwerte der Östradiolwerte über den ganzen Untersuchungszeitraum zeigte sich eine positive Korrelation mit einem $r = 0,85$.

4.4.5 Herzdiameter

Die ausgemessenen Herzdiameter zeigen während der sechsmonatigen Therapie keine Veränderungen. Die systolischen Diameter liegen bei $30 \pm 1,4$ mm. Die Ventrikeldurchmesser in der Diastole liegen im Mittel bei $49 \pm 1,4$ mm (Tabelle 4).

	Vor Therapie	1 Woche nach Therapie	5 Wochen nach Therapie	9 Wochen nach Therapie	22 Wochen nach Therapie
Herzminutenvolumen (l/min)	5,7 1,8 0,7	6,1 1,2 0,4	5,4 1,3 0,5	5,2 1,2 0,4	5,4 1,3 0,5
Totaler periph. Widerstand (dyne/cm/sec ⁵)	1196,9 332,2 125,5	1072,1 248,1 93,7	1235,6 341,1 128,9	1266,3 327,2 123,7	1272,0 352,4 133,2
Herzindex (l/min/m ²)	3,1 0,9 0,4	3,4 0,7 0,3	3,1 0,7 0,3	2,9 0,7 0,3	3,0 0,8 0,3
Schlagvolumen (ml)	75,1 18,1 6,3	78,4 15,7 5,9	77,5 15,2 5,7	74,6 11,6 4,4	74,6 11,5 4,4
Ejektionsfraktion (%)	67,7 6,0 2,3	68,9 4,1 1,5	67,6 6,2 2,4	66,9 6,5 2,5	66,6 6,9 2,6
Volumen endsystolisch (ml)	36,0 10,6 4,0	35,5 8,5 3,2	37,6 11,0 4,2	37,3 10,4 3,9	37,9 10,8 4,4
Volumen enddiastolisch (ml)	111,1 25,1 9,5	113,9 22,3 8,4	115,1 22,0 8,3	111,9 17,0 6,4	112,5 16,5 6,2
Diameter systolisch (mm)	30,0 3,7 1,4	29,9 2,9 1,1	30,6 3,7 1,4	30,6 3,5 1,3	30,1 3,7 1,4
Diameter diastolisch (mm)	48,4 4,6 1,8	49,0 4,0 1,5	49,3 4,0 1,5	48,7 3,1 1,2	48,8 3,1 1,2

Tabelle 4: Ergebnisse der Echokardiographie. Alle Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung und Standardfehler.

4.5 Ergebnisse der Venenverschlußplethysmographie

Es fanden sich keine signifikanten Veränderungen der venösen Kapazität oder Compliance unter Therapie (Tabellen 5 und 6).

	Vor Therapie	1 Woche nach Therapie	5 Wochen nach Therapie	9 Wochen nach Therapie	22 Wochen nach Therapie
Step 1 10s	2,6 1,0 0,4	2,9 1,2 0,5	2,3 1,6 0,6	2,5 1,4 0,5	1,7 0,5 0,2
Step 2 10s	2,1 0,5 0,2	2,2 0,8 0,3	1,9 0,5 0,2	2,5 0,5 0,2	2,5 0,5 0,2
Step 3 10s	1,9 0,3 0,1	2,1 0,6 0,2	2,4 0,7 0,2	2,1 0,7 0,2	2,3 0,5 0,2
Step 4 10s	1,8 0,6 0,2	1,8 0,3 0,1	1,8 0,7 0,3	1,9 0,8 0,3	2,0 0,7 0,3
Step 5 10s	1,6 0,4 0,2	1,4 0,3 0,1	1,5 0,4 0,2	1,7 0,3 0,1	1,9 0,4 0,1
Step 6 10s	1,2 0,3 0,1	1,2 0,4 0,2	1,2 0,3 0,1	1,1 0,2 0,1	1,3 0,3 0,1
Step 7 10s	1,3 0,5 0,2	1,0 0,1 0,1	1,1 0,4 0,2	0,9 0,3 0,1	1,2 0,3 0,1
Step 8 10s	1,5 0,5 0,2	1,5 0,6 0,2	1,1 0,3 0,1	1,2 0,4 0,1	1,5 0,6 0,2
Step 1 15s	2,3 1,0 0,4	2,4 1,4 0,5	1,9 0,8 0,3	2,1 1,1 0,4	1,5 0,8 0,3
Step 2 15s	1,8 0,5 0,2	1,9 0,6 0,2	1,7 0,5 0,2	2,0 0,5 0,2	1,9 1,0 0,4
Step 3 15s	1,5 0,4 0,1	1,9 0,6 0,2	2,1 0,5 0,2	1,8 0,3 0,1	2,0 0,6 0,2
Step 4 15s	1,5 0,4 0,2	1,5 0,3 0,1	1,6 0,7 0,2	1,7 0,4 0,2	1,7 0,5 0,2
Step 5 15s	1,6 0,4 0,1	1,3 0,3 0,1	1,3 0,4 0,1	1,5 0,4 0,1	1,7 0,3 0,1
Fortsetzung nächste Seite.					

Step 6 15s	1,0 0,3 0,1	1,1 0,3 0,1	1,2 0,2 0,1	1,0 0,3 0,1	1,1 0,3 0,1
Step 7 15s	1,0 0,4 0,1	0,8 0,1 0,03	0,9 0,4 0,1	0,8 0,3 0,1	1,0 0,2 0,1
Step 8 15s	1,3 0,6 0,2	1,1 0,5 0,2	1,2 0,2 0,1	1,2 0,3 0,1	1,4 0,5 0,2
Step 2-5 10s	1,9 0,6 0,2	1,9 0,6 0,2	1,9 0,8 0,2	2,1 0,6 0,2	2,2 0,6 0,3
Step 6-8 10s	1,3 0,4 0,2	1,2 0,4 0,2	1,1 0,3 0,1	1,1 0,3 0,1	1,3 0,4 0,1
Step 2-5 15s	1,7 0,5 0,1	1,7 0,6 0,2	1,7 0,6 0,2	1,8 0,6 0,2	1,8 0,6 0,2
Step 6-8 15s	1,1 0,4 0,1	1,1 0,3 0,1	1,1 0,3 0,1	1,1 0,3 0,1	1,2 0,4 0,1

Tabelle 5: Ergebnisse der Venenverschlußplethysmographie, Compliancemesung (ml/100ml/min).
Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung und Standardfehler.
(Step 1 = 2 mmHg, Step 2 = 6 mmHg, Step 3 = 10mmHg, Step 4 = 14 mmHg,
Step 5 = 18 mmHg, Step 6 = 22 mmHg, Step 7 = 26 mmHg, Step 8 = 56 mmHg).

	Vor Therapie	1 Woche nach Therapie	5 Wochen nach Therapie	9 Wochen nach Therapie	22 Wochen nach Therapie
Step 1 (ml)	0,5 0,2 0,1	0,5 0,4 0,1	0,4 0,4 0,2	0,5 0,5 0,2	0,2 0,1 0,02
Step 2 (ml)	1,2 0,3 0,1	1,3 0,6 0,2	1,1 0,7 0,3	1,2 0,7 0,3	0,8 0,4 0,2
Step 3 (ml)	2,0 0,7 0,3	2,0 0,7 0,3	1,9 0,9 0,3	2,0 0,8 0,3	1,7 0,7 0,3
Step 4 (ml)	2,5 0,6 0,2	2,7 0,8 0,3	2,6 1,0 0,4	2,7 0,9 0,3	2,3 0,9 0,3
Step 5 (ml)	3,0 0,7 0,3	3,0 0,8 0,3	3,2 1,0 0,4	3,3 0,9 0,3	3,0 0,9 0,4
Step 6 (ml)	3,4 0,8 0,3	3,7 0,7 0,3	3,7 0,9 0,4	3,7 0,9 0,3	3,5 1,0 0,4
Step 7 (ml)	3,8 0,7 0,3	3,9 0,7 0,3	4,1 1,0 0,4	4,1 0,9 0,4	4,0 1,0 0,4
Step 8 (ml)	5,5 0,9 0,4	6,0 0,6 0,2	6,2 1,2 0,5	5,8 1,1 0,4	5,6 1,1 0,4
Step 1 (%)	8,4 3,1 1,2	8,9 5,1 1,9	6,4 5,2 2,0	7,9 7,0 2,7	4,4 0,9 0,4
Step 2 (%)	21,0 5,9 2,2	20,7 7,8 3,0	17,5 9,1 3,5	20,4 9,8 3,7	15,0 4,0 1,5
Step 3 (%)	33,6 6,0 2,3	33,4 10,3 3,9	31,1 8,9 3,4	33,2 10,9 4,1	28,9 7,6 2,9
Step 4 (%)	44,5 7,5 2,8	44,9 10,4 3,9	42,3 9,2 3,5	45,9 10,9 4,1	41,0 8,5 3,2
Step 5 (%)	53,9 7,8 3,0	53,7 10,0 3,8	51,6 8,4 3,2	56,1 8,4 3,2	52,3 7,8 3,0
Step 6 (%)	61,1 7,0 2,6	61,6 8,7 3,3	60,2 7,5 2,8	63,6 7,5 2,8	61,1 6,3 2,3
Step 7 (%)	69,3 6,4 2,4	67,2 6,7 2,5	66,1 6,7 2,5	69,8 6,4 2,4	69,8 4,9 1,9

Tabelle 6: Ergebnisse der Venenverschußplethysmographie, Kapazitätsmessung.
 Alle Angaben als Mittelwerte mit Standardabweichung und Standardfehler
 (Step 1 = 2 mmHg, Step 2 = 6 mmHg, Step 3 = 10mmHg, Step 4 = 14 mmHg,
 Step 5 = 18 mmHg, Step 6 = 22 mmHg, Step 7 = 26 mmHg, Step 8 = 56 mmHg).

5 Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluß eines therapeutisch induzierten „künstlichen Klimakteriums“ auf das kardiovaskuläre System der behandelten Frauen.

Beobachtet wurden in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der GnRH Applikation eine Veränderung der Herzfrequenz, des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens, sowie des totalen peripheren Widerstandes.

Die Problematik des Sistierens der ovariellen Funktionen in der Postmenopause mit einer schlagartigen Erhöhung der Rate kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen ist schon seit langem bekannt. Es gibt viele Anzeichen dafür, daß insbesondere die Östrogene kardiovaskuläre Wirkungen haben.

Mit dieser Studie können Effekte der GnRH-Applikation aufgezeigt werden, die dem Symptomenkomplex des induzierten Hormonmangels, insbesondere des Östrogenmangels, entsprechen und die im Folgenden diskutiert werden sollen.

Die Aufmerksamkeit fällt vor allem auf die Ergebnisse der Untersuchungen, die eine Woche nach Therapie mit den GnRH-Analoga durchgeführt wurden.

Die Serumöstradiolwerte waren erhöht. Gleichzeitig wurde eine Erhöhung der Herzfrequenz, des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens beobachtet, der totale periphere Widerstand war reduziert.

Mit dem Absinken der Serumöstrogenspiegel fünf Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich eine Umkehrung der Untersuchungsergebnisse mit einer Verminderung von Herzfrequenz, Herzzeitvolumen und Schlagvolumen, sowie einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes.

Im Laufe des weiteren Beobachtungszeitraumes zeigten sich keine zusätzlichen Veränderungen der gemessenen Parameter.

Der Untersuchungsvorgang der vorliegenden Studie ist zeitaufwendig und bedarf der Motivation der Probandinnen. 15 Frauen zeigten Interesse, sich an dieser Studie zu beteiligen. Acht davon konnten aus familiären, beruflichen oder meßtechnischen

Problemen nicht in die Studie mit einbezogen werden. Bei Letzteren konnten aufgrund der anatomischen Herzachse die Ultraschalluntersuchungen nicht nach der oben beschriebenen Methode durchgeführt werden.

Um fundierte Ergebnisse gewährleisten zu können, wurde ein standardisierter Untersuchungsablauf gewählt.

Die Untersuchungen wurden immer im gleichen Abstand zur Medikation durchgeführt, die Patientinnen wurden sorgfältig in der immer gleichen Weise gelagert und die Lagerung dokumentiert, um vergleichbare Meßergebnisse zu erhalten.

Die Untersuchungen erfolgten immer nach dem gleichen Schema und mit den selben Untersuchern, die Raumtemperatur wurde gleich gehalten, und der zeitliche Rahmen blieb unverändert.

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine Pilotstudie in Form einer longitudinalen Untersuchungsreihe. Die einzelnen Untersuchungen unter streng standardisierten Bedingungen ergeben eine Situation, die der kontrollierten Serie etwa im Experimentalbereich gleichkommt.

Die Bedeutung standardisierter Bedingungen einiger der gemessenen Parameter wird deutlich an folgenden Beispielen.

Die Raumtemperatur bei den Untersuchungen betrug 31-33°C. Nach Wood (1965) ist das der Temperaturbereich, in dem die venösen Kapazitätsgefäße relativ entspannt sind. Diese Entspannung wird benötigt, um die minimalen Veränderungen in der Compliance und der Reagibilität der Venen messen zu können.

Diese Umgebungstemperatur stellt aber gleichzeitig eine Belastung für den Körper dar. Um den Probandinnen Gelegenheit zu geben, sich an diese Raumtemperaturen zu gewöhnen, wurde in den Untersuchungsablauf eine 15 – 20 minütige Ruhephase mit einbezogen.

Da die Frauen einige Zeit ruhig liegen bleiben sollten, um sich zu entspannen und jeglichen Streß zu vergessen, wurden sie möglichst bequem mit Kopfkissen und Rückenunterstützung durch Schaumstoffpolster seitlich gelagert. Eine leise Hintergrundmusik sollte zu dieser Entspannung beitragen, gleichzeitig wurde von störenden Geräuschen des Klinikalltags abgelenkt.

Um den Streß der Probandinnen möglichst gering zu halten – es ist zu beachten, daß diese Untersuchungen für sie eine zeitliche Belastung darstellten – wurde eine möglichst gute Eingliederung der Untersuchungen in den Tagesablauf der Frauen angestrebt. Die Untersuchungen wurden, um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, zu jeweils übereinstimmenden Tageszeiten durchgeführt.

Außer durch Streß werden Blutdruck und Herzfrequenz ohne Zweifel auch durch Fieber oder Krankheit verändert. So wurde bei Krankheit der Untersuchungstermin verschoben.

Auch Volumenmangel führt zu einer erhöhten Pulsfrequenz. Um einem solchen vorzubeugen, wurden die Patientinnen angehalten, möglichst viel Flüssigkeit vor den Untersuchungen zu sich zu nehmen. Der Hydratationsgrad wurde durch Messung des spezifischen Uringewichts geprüft. Die infundierten 500 ml Ringer®-Lösung dienten einmal dazu, den venösen Zugang (Braunüle®) für spätere Blutentnahmen offen zu halten, als Nebeneffekt wirkte sie aber auch einem Wasserverlust durch Transpiration entgegen. Wenn die Frauen trotzdem Durst verspürten stand ihnen Mineralwasser zur Verfügung.

Weitere Unbequemlichkeitsfaktoren:

- die hohe Luftfeuchtigkeit, mitbedingt durch die hohe Raumtemperatur
- die Raumtemperatur selbst
- Untersucherwechsel, Antipathien. Um Mißstimmungen dadurch entgegen zu wirken, lernten die Probandinnen alle an den Untersuchungen Beteiligten vorher kennen, auch nach den Probeuntersuchungen wurde den Frauen die Möglichkeit offengelassen, die Zusage zur Teilnahme an der Studie zurückzuziehen. Bei den Untersuchungen waren immer die gleichen Untersucher anwesend, die versuchten, möglichst keine Unruhe durch zu spätes Kommen oder frühzeitiges Verlassen des Raumes entstehen zu lassen.
- Harndrang. Um Unterbrechungen der Untersuchung durch Harndrang vorzubeugen, wurden die Patientinnen vor Untersuchungsbeginn aufgefordert, die Toilette aufzusuchen.

Mit den beschriebenen Maßnahmen sollten die möglichen Einflüsse auf die gemessenen vegetativen Parameter gering gehalten werden.

Fehlermöglichkeiten liegen auch in der Methodik der angewandten Untersuchungsformen. Die Untersuchung des Herzens mit dem Ultraschall ist untersucherabhängig. Darum wurden die aufgezeichneten Ultraschallbilder von zwei voneinander unabhängigen Untersuchern ausgewertet. Die Unterschiede in den Auswertungsergebnissen waren zwischen den Untersuchern geringer als zwischen den Untersuchungen (5% bzw. 1 – 16%).

Da es schwierig ist, bei jeder Untersuchung die gleiche M-Mode Einstellung zu beurteilen, wurden pro Untersuchung sieben Zyklen mit drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen ausgewertet, um den zufälligen Fehler zu minimieren. Eine möglichst übereinstimmende Einstellung der sonographischen Schnittebene sollte durch eine immer gleiche Lagerung der Probandinnen erreicht werden.

Die Venenverschlußplethysmographie ist ein anerkanntes Verfahren, die Kapazität und Compliance von Venen zu bestimmen. Das Perometer® zur Messung der Reagibilität der Beinvenen auf optoelektronischem Wege ist in der Literatur mehrfach positiv bewertet worden (Fischbach et al. 1986, Stanton et al. 1997).

Ein Grund dafür ist die gute Korrelation zwischen den Messungen mit dem Perometer® und vergleichbaren Meßmethoden, wie zum Beispiel der strain-gauge-plethysmography oder der Wasserplethysmographie. Diese beiden Methoden sind aber in der Anwendung komplizierter.

Damit ist ein großer Vorteil der optoelektronischen Meßmethode genannt: die Bedienung ist einfach und schnell zu erlernen. Durch eine Selbsttestfunktion ist eine fehlerfreie Bedienung gewährleistet. Ist die Extremität in der Halterung positioniert, muß nur noch der Meßrahmen auf seinem Untergestell vor und zurück geschoben werden. Dabei können sich auch bei wiederholten Messungen nur geringe Abweichungen ergeben.

Individuelle Fehler kommen zwar durch unterschiedliches Positionieren des Beines in der Apparatur vor. Diesen wurde durch genaues Dokumentieren der Lagerung einer jeden Patientin versucht, entgegenzuwirken.

Einen systemischen Fehler beinhaltet die Nutzung der beschriebene Apparatur: Für die Volumenberechnung bildet das Perometer® einen Querschnitt durch die zu messende Extremität. Die Oberfläche dieses Querschnittes wird mit einer Ellipse gleichgesetzt. Dieser geometrischen Form kommt der menschliche Körper aber nur annähernd gleich, so daß die Volumenberechnung immer einen grundsätzlichen Fehler beinhaltet. Nach Fischbach`s Einschätzung ist dieser systemische Fehler aber so gering, daß er fast vernachlässigbar ist (Fischbach et al. 1986).

Das Perometer® mißt generell auch kleine Volumina und kann darum auch geringe Volumenschwankungen registrieren.

Aus der Sicht der Untersuchten muß ein weiterer Vorteil der optoelektronischen Meßmethode gegenüber den älteren Verfahren genannt werden. Die Messungen geschehen ohne großen Aufwand und mit wenig direktem körperlichen Kontakt zwischen Patient und Untersucher. Des weiteren übt das Perometer® keinen Druck auf das zu messende Gewebe aus, wodurch die Untersuchung als angenehmer empfunden wird als zum Beispiel die Wasserplethysmographie.

Warum in der vorliegenden Studie bei der Venenverschlußplethysmographie keine eindeutigen Ergebnisse vorzuweisen sind, kann an mehreren Gründen liegen:

Die Veränderungen könnten so gering sein, daß sie außerhalb des Meßbereiches der Apparatur liegen, auch wenn den Literaturangaben zufolge selbst minimale Volumenänderungen meßbar sein müßten.

Entsprechen die Meßergebnisse dieser Studie der Realität, so gibt es keine einheitliche Reaktion der Venen auf einen kurzzeitigen Hormonentzug.

Unter der Therapie mit GnRH-Agonisten sollen Serumhormonkonzentrationen erreicht werden, die denen während der Postmenopause entsprechen. Um eine Kontrolle über die Effekte der Therapie zu haben, wurden den Probandinnen bei allen Untersuchungen Blutproben entnommen, mit Hilfe derer die Blutspiegel von Östradiol, Progesteron, LH und FSH bestimmt werden konnten. Darüber hinaus sollten mögliche Veränderungen an Herz und Kreislauf mit den Bluthormonwerten in Verbindung gebracht werden können.

Wie bereits erwähnt, wird bei der Therapie der Endometriose in den normalen Hormonregelkreis des weiblichen Zyklus eingegriffen, um mit der Unterdrückung der ovariellen Funktion ektopen Endometrioseherden die Stimulation zu entziehen. Die in der vorliegenden Studie gemessenen Serumhormonwerte entsprechen denen, die nach dem Wirkmechanismus der GnRH-Analoga zu erwarten sind.

Das Östradiol steigt durch die anfängliche Stimulation der Ovarien von einem Ausgangswert von $\pm 93,8$ pg/ml auf $\pm 128,3$ pg/ml eine Woche nach Therapiebeginn an, um dann als Ausdruck der Suppression der ovariellen Funktion fünf Wochen nach der ersten Injektion auf Werte um $\pm 21,7$ pg/ml zu fallen.

Dieselben Konzentrationen wurden auch bei den folgenden Untersuchungen neun und 22 Wochen nach Therapiebeginn gemessen.

Eine ähnliche Verlaufskurve zeigt das Luteinisierende Hormon. Von einem Ausgangswert von $\pm 4,8$ IU/ml am 22. Zyklustag steigt die Konzentration im Serum eine Woche nach der ersten GnRH-Analogongabe auf $\pm 7,4$ IU/ml an und fällt fünf Wochen nach Therapiebeginn wieder auf Werte um ± 1 IU/ml ab. Auf diesem Niveau verblieben die LH Werte während der gesamten weiteren Beobachtungszeit.

Die in dieser Studie ermittelten Östradiolwerte sind mit Literaturwerten zur Effektivität von GnRH-Analoga in Depotform (in diesem Falle Goserelin) von K.-W. Schweppe und seinen Mitarbeitern (1994) vergleichbar. Bereits vier Wochen nach Behandlung wurden von Schweppe et al. Östradiolwerte von ca. 25 pg/ml gemessen, die während der gesamten Kontrolluntersuchungen im vierwöchigen Abstand auf diesem Niveau blieben. Allerdings zeigten sich in der Goserelin-Studie bei den LH-Werten im Verlauf der Untersuchungen mehrere Schwankungen mit einem erneuten Anstieg nach acht und einer Verminderung der Konzentration nach sechzehn Wochen. Zum Ende der Behandlung zeigte sich wieder eine steigende Tendenz.

Die für Progesteron und das follikelstimulierenden Hormon gemessenen Werte der beiden Studien entsprechen sich ebenfalls. In der vorliegenden Arbeit fielen die Plasmaprogesteronkonzentrationen in der Lutealphase während der ersten Woche nach

Behandlung mit dem GnRH-Depotpräparat von $\pm 8,9$ ng/ml auf $\pm 2,4$ ng/ml. Anschließend nahmen sie um weitere 1,7 auf 0,7 ng/ml in der fünften Woche ab und blieben bei diesen Werten an den zwei folgenden Untersuchungsterminen nach neun und 22 Wochen.

Das FSH reduzierte sich von $\pm 3,9$ mIU/ml auf $\pm 3,1$ mIU/ml (erste Woche), um dann im Verlauf bis auf $\pm 5,2$ mIU/ml (fünf und 22 Wochen nach Therapiebeginn) anzusteigen. Diese hohen Werte sind begründet durch die Konzentrationen der GnRH-Analoga und das Fehlen von Progesteron und Östrogenen. Ähnliche Konstellationen ergeben sich in der Postmenopause.

Theoretisch müßte die initiale Stimulation der Hormonproduktion in allen vier Kurvenverläufen zu finden sein. Dies ist aber nicht der Fall. Lediglich bei den Östrogen- und LH-Serumwerten zeigen sich der signifikante Anstieg und Abfall eine bzw. fünf Wochen nach Therapiebeginn. Da der „Flare up“ Effekt sich in einem Zeitraum von 3 – 10 Tagen nach GnRH-Analogongabe manifestiert, ist denkbar, daß er beim Progesteron und FSH nicht gemessen werden konnte, da er schon vorüber war, bevor die erste Untersuchung nach Therapiebeginn durchgeführt wurde.

Schindler et al. (1994) erkannten ein ebensolches Verhalten bei ähnlichen Hormonanalysen in einer multizentrischen Studie mit über 430 Patientinnen, die Buserelin über sechs Monate nasal aplizierten. Bei den Patientinnen fiel das Östrogen innerhalb von fünfzehn Behandlungstagen unter 40 pg/ml und im weiteren Verlauf der Studie auf ca. 10 pg/ml. Ebenso steil fiel das Progesteron auch innerhalb der ersten fünfzehn Behandlungstage auf weniger als 1 ng/ml.

Das LH zeigte primär einen Anstieg auf Werte über 12 mIE/ml, um dann stufenweise bis auf unter 3 mIE/ml am Ende der Therapie abzufallen. Die Verläufe beim FSH waren weniger deutlich. In einer zweiten Untersuchung von Schindler et al.(1994), in der die Wirksamkeit des Enantone®-Gyn Monats-Depot (Leuprorelinacetat) auf seine Wirksamkeit überprüft werden sollte, zeigte sich – wie in der vorliegenden Studie – ein Wiederanstieg der LH-Werte acht und zwölf Wochen nach Therapiebeginn von ca.

4 auf 6 U/l. Die übrigen Hormonanalysen der Studie von Schindler et al. (1994) entsprechen ebenfalls denen der dargestellten Studie. Insgesamt sind die vorliegenden Messungen zur Hormonsubstitution mit der Literatur vergleichbar.

Die dokumentierten Hormonwerte zeigen eine deutliche Unterdrückung der ovariellen Funktion durch den GnRH-Agonisten. In Übereinstimmung mit den zitierten Studien ist von einem Ansprechen der Therapie auszugehen. Die labortechnisch gemessenen Parameter korrelieren gut mit den von den Patientinnen während der Behandlungsdauer genannten klimakterischen Beschwerden.

Der Eingriff in den hormonellen Regelkreis zeigt Effekte auf das kardiovaskuläre System, die aus Veränderungen der weiblichen Geschlechtshormone resultieren. Die wesentlichste Aufgabe der allgemeinen Kreislaufregulation ist die Aufrechterhaltung des Blutdrucks, vor allem des arteriellen.

Der mittlere arterielle Druck ist in den großen Arterien gleich dem Produkt aus dem Herzminutenvolumen und dem totalen peripheren Widerstand. Darum kann eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes durch eine Steigerung des Herzzeitvolumens ausgeglichen werden et vice versa. Das Herzminutenvolumen errechnet sich aus der Multiplikation des Schlagvolumens mit der Anzahl der Herzschläge pro Minute.

In der ersten Woche nach Therapiebeginn kommt es zu dem erwarteten Anstieg der Serumöstrogenspiegel von $\pm 93,8$ pg/ml auf $\pm 128,3$ pg/ml, gleichzeitig ergibt sich ein Anstieg der Herzfrequenz um vier Schläge von 75 auf 79 Schläge pro Minute, das entspricht einer Zunahme von 5%. Zudem kommt es zu einer Erhöhung des Schlagvolumens um 4,2% von $\pm 75,1$ auf $\pm 78,4$ ml im selben Zeitraum. Insgesamt erhöht sich das Herzminutenvolumen um $\pm 0,4$ l/min (entsprechend 7 %).

In der ersten Woche nach Therapiebeginn zeigt sich eine deutliche Reaktion des kardiovaskulären Systems auf die Erhöhung der Serumöstradiolwerte. Da die Konzentrationen der übrigen weiblichen Geschlechtshormone bereits auf postmenopausale Werte abgesunken sind, können die beschriebenen Veränderungen am wahrscheinlichsten auf das Östradiol zurückgeführt werden. Diese Aussagen werden gestützt durch die Beobachtungen bei den folgenden Untersuchungen fünf Wochen

nach Therapiebeginn. Hier werden sowohl erniedrigte Herzfrequenz, vermindertes Herzzeitvolumen und Schlagvolumen gemessen, als auch ein erhöhter totaler peripherer Widerstand. Damit ergibt sich eine ausgeprägte kardiovaskuläre Reaktion sowohl auf das Vorhandensein höherer als auch niedriger Östrogenspiegel.

Die positiven Korrelationen der Mittelwerte der gemessenen Variablen mit den Mittelwerten der Serumöstradiolwerten stützen diese Interpretation der Beobachtungen.

Das Vorhandensein von Rezeptoren für Östrogene und für Progesteron im kardiovaskulären System ist nachgewiesen (Douglas (1994), Perrot-Applanat (1996), Grohé (1997)). Gleichzeitig liegen Untersuchungen zu direkten Effekten der weiblichen Geschlechtshormone an den zentralen und peripheren Gefäßen vor (Perrot-Applanat (1996), Karck (1998), Wild (1996), Kim-Schulze (1996)).

Die Beobachtungen eine Woche nach Therapiebeginn können also in gleicher Richtung interpretiert werden. Obwohl Perrot-Applanat (1996) in varikösen Venae saphenae, die als stellvertretend für die peripheren Gefäße des venösen Systems angesehen werden können, mehr Progesteronrezeptoren als Rezeptoren für Östrogene nachweisen konnte, kann man die Abnahme des peripheren Widerstandes in der ersten Woche nach Therapiebeginn in der vorzustellenden Studie nicht diesem Mechanismus zuschreiben. Die Serumprogesteronwerte nehmen in der ersten Woche drastisch ab, und so können kaum Gestagenhormone an diesen Rezeptoren wirken.

Damit ist die Abnahme des peripheren Widerstandes eher dem erhöhten Östradiol als dem erniedrigten Progesteron zuzuschreiben.

Ähnlich beschreibt Douglas (1994) die Effekte des Östrogens. Sie spricht von einem vasodilatatorischen Effekt, der einen erhöhten Blutfluß zur Folge habe. Der Aussage, daß natürliches Östrogen bei der Mehrheit der normotensiven und hypertensiven Frauen keine Veränderungen des Blutdrucks bewirkt oder ihn eher senkt, kann anhand der vorliegenden Meßergebnisse zugestimmt werden.

Wenn die Anwesenheit natürlichen Östrogens oder die Behandlung mit synthetischem keine Auswirkungen auf den Blutdruck hat, sollte dessen Abwesenheit durch die GnRH-Analoga-Therapie auch keine Veränderungen des Blutdrucks nach sich ziehen.

Diese These wird durch die Aussagen Wilds (1996) gestützt: Er schreibt, daß weder Östrogene noch Progesteron Auswirkungen auf den Blutdruck haben.

Die Frage, ob die weiblichen Geschlechtshormone während eines normalen Zyklus den Blutdruck verändern, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Dunne et al. 1998, Greenberg et al. 1985, Hassan et al. 1990, Kamali et al. 1999 und 2000).

Während einer sechsmonatigen Behandlung mit dem GnRH-Agonisten Leuprorelin-acetat konnte bei der vorliegenden Untersuchung keine Änderungen des Blutdrucks festgestellt werden. Ähnliche Resultate fanden Schindler et al. (1994) in einer multizentrischen Studie, bei der 189 Patientinnen während der Behandlung mit Enantone®-Gyn Monats-Depot untersucht wurden: weder Änderungen des systolischen noch des diastolischen Blutdrucks ließen sich nachweisen. Zu gleichen Ergebnissen kommen auch Eckstein et al. 1993.

Seit Einführung der oralen Kontrazeptiva sind mehrere Studien durchgeführt worden, die zeigen sollten, ob die dort verwendeten weiblichen Geschlechtshormone Einfluß auf kardiovaskuläre Parameter nehmen. Canzler (1990) beschreibt einen statistisch signifikanten Anstieg sowohl des mittleren systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks unter Einnahmen von kombinierten Östrogen-Gestagen-Präparaten, der sich nach Absetzen der Hormontabletten bis auf wenige Ausnahmen als reversibel herausstellte.

In einer Studie mit 49 Patientinnen, die entweder eine kombinierte oder eine kurzzeitige Monotherapie mit Östrogenen oder Progesteron erhielten, untersuchte Lehtovirta 1974 die kardiovaskulären Reaktionen der Patientinnen auf die weiblichen Geschlechtshormone. Dabei wurden die Patientinnen in drei Gruppen aufgeteilt. Jeweils eine Gruppe erhielt ein Monopräparat mit Östrogenen oder Progesteron, und die Teilnehmerinnen der dritten Gruppe erhielten eine Kombinationstherapie.

Blutvolumen, Herzfrequenz, Herzindex, Schlagvolumen, Blutdruck und das Gewicht wurden am 10 – 13 Zyklustag und zwei Monate beziehungsweise 10 – 13 Tage nach Beginn der Therapie ermittelt.

Bei den Patientinnen, die sowohl Östrogen als auch Progesteron erhalten hatten, kam es zu einer starken Erhöhung des Blutvolumens respektive des Plasmavolumens.

Außerdem fand man ein größeres Schlagvolumen, das wiederum der Grund für die Zunahme von Herzminutenvolumen und Herzindex ist. Der Blutdruck zeigte sich unverändert, allerdings wurde eine starke Gewichtszunahme registriert.

Während sich bei der Progesteronmonotherapie keine kardiovaskulären Auswirkungen abzeichneten, fand man bei alleiniger Östrogengabe eine starke Erhöhung des Schlagvolumens, die sich Lehtovirta mit einer Stimulation der Myokardzellen durch das Östrogen erklärt, da es in dieser Patientinnengruppe zu keiner Blutvolumenerhöhung gekommen ist.

Mit dem Schlagvolumen verändern sich in logischer Folge auch Herzzeitvolumen und der Herzindex. Da es innerhalb der Progesterongruppe zu keinerlei Veränderung der kardiovaskulären Parameter gekommen ist, liegt der Schluß nahe, die Auswirkungen auf Herz und Kreislauf auf die Östrogenkomponente der Kombinationspräparate zurückzuführen. Warum die einzelnen Autoren unter der Therapie mit oralen Kontrazeptiva eine Blutdruckerhöhung feststellen oder nicht, ist schwierig zu ergründen. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß es sich einmal um Medikationen mit unterschiedlichen Konzentrationen der Wirkstoffe handelt. Zum Zweiten können die einzelnen Untersuchungen wegen ihrer unterschiedlichen Studienkonzepte nicht direkt miteinander verglichen werden.

Lehtovirta findet bei Patientinnen mit der Östrogenmonotherapie eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes. Dies läßt sich gut mit den vorliegenden Ergebnissen in Verbindung bringen, da bei der ersten Untersuchung nach GnRH-Gabe ein deutlicher Anstieg der Serumöstradiolwerte zusammen mit einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes gefunden wurde. Die Östrogene sind also vermutlich direkt für die Abnahme des peripheren Widerstandes verantwortlich.

Die Abnahme des peripheren Widerstandes durch Östrogene wird in der Literatur mehrfach bestätigt. Chester et al., konnten einen schnellen relaxierenden Effekt der Östrogene belegen, und auch Gilligan und seine Mitarbeiter (1994) fanden eine

Abnahme des Widerstandes der Koronargefäße und eine Erhöhung des Blutflusses während Katheteruntersuchungen, bei denen physiologische Östrogendosen direkt in die Gefäße infundiert wurden. Dabei schreiben sie dem Östrogen eine Potenzierung der Effekte der endothelialen Relaxationsmechanismen zu. Ähnliche Ergebnisse beschreiben Wild (1996), Karck (1998) und Sørensen (2001).

Bei den Untersuchungen der vorliegenden Studie, die fünf Wochen nach dem Beginn der GnRH-Analoga-Therapie durchgeführt wurden, nahmen die Serumöstradiolwerte drastisch von $\pm 128,3$ pg/ml auf $\pm 21,7$ pg/ml ab. Gleichzeitig wurde ein Anstieg des totalen peripheren Widerstandes um $164 \text{ dyne/cm/sec}^{-5}$ registriert, was einer Zunahme von 15,3% entspricht. Dieser Anstieg setzt sich in den darauf folgenden vier Wochen fort, wenn auch nicht im selben Maß. Die Hormonwerte ändern sich neun und 22 Wochen nach Therapiebeginn nicht mehr, die Daten des peripheren Widerstandes erreichen gegen Ende der Therapie ihren Höhepunkt.

Wie aus den Werten ersichtlich, steigt der totale periphere Widerstand langsamer an als die Östrogenkonzentrationen abfallen, ein Grund dafür könnte ein „Östrogen-gedächtnis“ der Zellen im kardiovaskulären System sein, ob ein solches existiert ist aber sicherlich diskussionswürdig.

Clapp et al. (1997) fanden in einer Studie zu kardiovaskulären Reaktionen bei Frauen in der Schwangerschaft, daß die kardiovaskulären Veränderungen (gemessen wurden enddiastolisches Volumen, Schlagvolumen und Totaler peripherer Widerstand) bei Frauen, die zum zweiten oder dritten mal schwanger waren signifikant größer waren als bei Frauen in der ersten Gravidität. Sie vermuten, daß durch die erste Schwangerschaft das Gefäßsystem geprägt wird und darum bei nachfolgenden Hormonstimulationen deutlichere Veränderungen auftreten.

Pines et al. (1991) vermuten, daß die biologischen Effekte der Östrogene in der Postmenopause trotz niedriger Serumspiegel noch ein paar Monate anhalten. Welche Mechanismen dabei eine Rolle spielen, können sie nicht genau darlegen. Eine „Merkfähigkeit“ der Zielzellen für Östrogene könnte eine Begründung sein.

Grohé et al. (1998) beschrieben lokale Östrogensynthese in den Myokardzellen. Die Tatsache, daß der totale periphere Widerstand sich zu der Östrogenkonzentrationen gegensätzlich verhält, unterstützt die weiter oben ausgeführten Reaktionen des peripheren Widerstandes auf die Applikation von Östrogenen. Demnach führt eine kurzfristige Erhöhung der Serumöstradiolwerte direkt zu einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes, während auf ein erniedrigtes Angebot von Östrogen eine Zunahme folgt.

Da das Schlagvolumen während des gesamten Behandlungszeitraumes sich nur in einem geringen Maße ändert, bedingen die Anstiege des peripheren Widerstandes bei den Untersuchungen fünf und neun Wochen nach Therapiebeginn eine Abnahme der Herzfrequenz, die bei beiden Untersuchungen statistische Relevanz erreicht. Als Folge kommt es zu einer Verminderung des Herzminutenvolumens, die ebenfalls zweimal statistische Signifikanz erlangt. Beide Veränderungen haben den Sinn, den mittleren arteriellen Druck im physiologischen Bereich zu halten und damit eine ausreichende Versorgung des Körpers mit Blut und damit vor allem mit Sauerstoff zu gewährleisten. Dies könnte möglicherweise durch die Abnahme der Pumpleistung des Herzens gefährdet werden, die sich sowohl bei der fünf-Wochen- als auch bei der neun-Wochen-Untersuchung abzeichnet. Es zeigt sich in der Tendenz eine Abnahme der Ejektionsfraktion über den gesamten Behandlungszeitraum, abgesehen von einer leichten Erhöhung eine Woche nach Therapiebeginn, die allerdings nicht statistisch relevant wird.

Der wichtigere Indikator für die Herzleistung ist der Herzindex, der das Herzminutenvolumen auf die Körperoberfläche bezieht. Dieser Herzindex steigt bei der ersten Untersuchung während der Therapie leicht an. Durch die Verminderung des Herzzeitvolumens nimmt aber auch der Herzindex bei den nächsten zwei Untersuchungsterminen ab.

Dabei werden die physiologischen Grenzen, die bei $3,5 \pm 0,5$ l/min/m liegen, unterschritten. Die Werte liegen fünf Wochen nach Therapiebeginn im Mittel bei $\pm 3,1$ l/min/m und bei der darauf folgenden Untersuchung bei $\pm 2,9$ l/min/m.

Eckstein et al.(1993) untersuchten die Effekte des hypoöstrogenen Zustandes auf den Blutfluß in der Aorta mittels Dopplersonographie. Die Abnahme der Spitzengeschwindigkeit des Blutflusses und des Herzindex erreichten statistische Signifikanz. Bei dieser Studie zeigte sich keine signifikante Veränderung des ebenfalls gemessenen Blutdrucks.

Damit ergibt sich eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Die gefundenen Veränderungen bringen Eckstein et al.mit den Östrogenspiegeln in Verbindung. Sie argumentieren, daß Östrogene als Vasodilatoren den Blutfluß in verschiedenen Organen, unter anderem im Herzen, vermehren.

Wahrscheinlich erhöhten sie die myokardiale Kontraktilität, die Größe des linken Ventrikels, das Schlagvolumen und den Herzindex. Darum führe das Fehlen des Hormons zu den gegenteiligen Veränderungen.

In der vorgestellten Untersuchung zeigten sich keine Veränderungen der ausgemessenen Herzdiameter, es ist also zu keiner echokardiographisch messbaren Verkleinerung des linken Ventrikels gekommen. Möglicherweise war der Beobachtungszeitraum dieser Studie zu kurz, um diese Veränderungen zu zeigen. Allerdings räumt Eckstein ein, daß noch mehrere Studien zu diesem Thema benötigt werden, um vor allem die Langzeiteffekte der GnRH-Therapie beurteilen zu können. Seiner Meinung nach hätten die haemodynamischen Ver-änderungen keinerlei Einfluß auf die Bewältigung der täglichen Anforderungen der behandelten Frauen.

Diese Aussage kann bestätigt werden; keine der Patientinnen beklagte sich während der Untersuchungen über eine mangelnde Leistungsfähigkeit im Alltag.

Zahlreiche kardiovaskuläre Veränderungen ergeben sich im Zusammenhang mit der veränderten Hormonlage während einer Schwangerschaft. Dabei ist noch nicht eindeutig geklärt, durch welche Mechanismen das mütterliche Herz sich an die steigende Belastung durch ein erhöhtes Blutvolumen und die vermehrte Auswurfleistung anpaßt. Das erhöhte Blutvolumen bedingt einen größeren venösen Rückstrom zum Herzen, der wiederum ein Grund ist für eine erhöhte enddiastolische Füllung des linken Ventrikels.

Nach dem Starling-Mechanismus reagiert das Herz auf eine höhere Wandspannung durch das Blutvolumen mit einem erhöhten Schlagvolumen und damit mit einer höheren Auswurfleistung. Es bleibt die Frage, ob das Schlagvolumen erhöht ist, weil das Herz stärker auf der gleichen Füllungsdruck-Schlagvolumen-Kurve arbeitet, oder ob sich das Herz tatsächlich vergrößert und sich darum ein neues Arbeitsdiagramm ergibt.

Giraud und seine Mitarbeiter (1993) stellten die Hypothese auf, daß eine einzige hohe Östradioldosis eine Vergrößerung des linken Ventrikels nach sich zieht, und konnten in einer placebokontrollierten Studie mit ovariectomierten Schafen zeigen, daß dies für diese Spezies zutrifft. Nach einer einmaligen intramuskulären Gabe von 0,6mg 17- β -Östradiol pro kg Körpergewicht zeigte sich bei den Tieren eine signifikante Vergrößerung sowohl ein als auch zwei und drei Wochen nach Therapiebeginn. Gleichzeitig führte die Behandlung zu einer Abnahme sowohl des linksatrialen als auch des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdrucks, während sich das Blutvolumen erhöhte. Die Autoren vermuten einen direkten Östrogeneffekt auf die Myozyten, können dies aber nicht belegen.

Scheurer et al.(1987) fanden bei Versuchen an gonadektomierten praepubertalen Ratten eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion und eine Abnahme der Kontraktilität des Herzmuskels in Kombination mit einer geringeren Aktivität der Myosin-ATPase. Um zu klären, ob Gonadektomie bei Ratten prae- und postpubertär die gleichen Effekte hat, und ob die kardialen Veränderungen durch eine Hormonsubstitution verhindert werden können, wurde eine Reihe von weiteren Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden männlichen und weiblichen Ratten nach 70 Lebenstagen operativ die Gonaden entfernt (bei Ratten setzt die Geschlechtsreife bereits nach 50 Tagen ein). Die Herzstudien wurden nach 18 – 20 Lebenswochen durchgeführt, die Hormonsubstitution begann bei einigen Tieren 10 Tage nach Gonadektomie, dabei wurde den männlichen Tieren 3 mg Testosteron pro Tag subkutan injiziert, die weiblichen Ratten erhielten entweder 2 mg Östrogen, 0,4 mg Progesteron, Östrogen und Progesteron oder 2 mg Testosteron pro Tag, ebenfalls subkutan. Als Kontrolle dienten „scheinbar-operierte“ Tiere.

Bei den männlichen gonadektomierten Tieren wurde zunächst ein niedrigeres Herzgewicht gemessen als bei den nicht operierten Tieren, nach Testosteronsubstitution waren die Werte leicht erhöht, aber immer noch niedriger als bei den gesunden Tieren. Bei den weiblichen Ratten war das Körpergewicht bei den Tieren mit Ovariectomie höher, diese Entwicklung konnte teilweise durch die Östrogensubstitution verhindert werden, ebenso bei einer Kombination der weiblichen Geschlechtshormone, nicht bei alleiniger Progesterongabe oder nach Testosteronmedikation. Das Herzgewicht war in allen Gruppen ähnlich, lediglich die Tiere, die das männliche Hormon erhalten hatten, zeigten eine Erhöhung des Herzgewichtes. Alle weiblichen Tiere zeigten eine Gewichtsverminderung des Uterus, wenn sie nicht Östrogene oder Testosteron erhalten hatten.

Bei erhöhtem Afterload war der enddiastolische Druck bei den weiblichen ovariectomierten Ratten erniedrigt, ebenso bei den gonadektomierten mit Progesteronsubstitution im Vergleich mit den nicht operierten. Die Tiere, die Östrogen, Östrogen und Progesteron in Kombination oder Testosteron erhielten zeigten einen signifikant höheren enddiastolischen Druck, ähnlich dem der nicht operierten Weibchen. Das enddiastolische Volumen war bei Gesunden und Gonadektomierten ähnlich, aber signifikant niedriger bei Progesteronsubstitution. Nach Östrogenbehandlung war das enddiastolische Volumen größer als bei nicht hormonell behandelten ovariectomierten Tieren. Unterschiede in der Ejektionsfraktion zeigten sich nur bei den weiblichen Tieren, die Testosteron erhalten hatten, diese waren signifikant höher als bei den Vergleichsgruppen.

Auch wenn diese Untersuchungen an Ratten durchgeführt wurden und sich diese Ergebnisse nur bedingt auf den Menschen übertragen lassen, zeigen sie doch deutliche Auswirkungen von Hormonentzug und Substitution auf das Herz. Dabei zeigen sich deutlichere Effekte bei Gonadektomie und Östrogensubstitution oder Östrogen- und Progesteronbehandlung als bei Progesterongabe alleine. Der entscheidende Effekt scheint wiederum dem Östradiol zuzuordnen zu sein.

Bei einer Untersuchung zu kardiovaskulären Reaktionen auf eine hormonelle Substitutionstherapie mit einer Kombinationstherapie bei Frauen in der Perimenopause fanden Kamali et al. (2000) eine positive Korrelation zwischen dem Wiederanstiegen des Östrogenspiegels und einer Zunahme des enddiastolischen Volumens sowie des Schlagvolumens.

Dabei ergab sich eine Erhöhung des enddiastolischen Volumens um 12 % und des Schlagvolumens um 11% fünf Wochen nach Therapiebeginn beziehungsweise 18% und 19% nach neun Wochen Hormonsubstitution. In Folge dessen stieg das Herzminutenvolumen ebenfalls an, nach neun Wochen Therapie um 18% auf $1,1 \pm 0,3$ l/min.

Alle drei zuletzt aufgeführten Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einer Östrogenapplikation und einer Erhöhung der Auswurfleistung des Herzens, bzw. einer Ventrikelvergrößerung. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, ist der Umkehrschluß für diese Untersuchungsdauer nicht zulässig. Es scheint zwar belegt, daß eine Zufuhr von Östrogenen relativ schnell eine Herzvergrößerung etc. nach sich zieht, es gibt aber keine Anzeichen dafür, daß ein kurzzeitiger Entzug der weiblichen Geschlechtshormone zu einer echokardographisch messbaren Verkleinerung des Herzens oder zu einer Abnahme des Schlagvolumens führt.

Unter der sechsmonatigen Therapie – und das ist der Zeitraum, in der die oben beschriebenen Veränderungen aufgetreten sind – mit GnRH-Analoga, in unserer Studie Leuprorelinacetat, konnten keine Verminderungen der Herzdiameter und damit keine Verkleinerung des linken Ventrikels nachgewiesen werden.

Genauso blieb das Schlagvolumen während der gesamten Behandlungsdauer relativ konstant. Das kann allerdings auch daran liegen, daß die Frauen in der vorliegenden Studie im Schnitt jünger waren und noch eindeutig vor der Menopause standen, und darum nicht in Bezug auf die Herzgröße auf den Hormonentzug reagiert haben.

Möglicherweise ist dies der Fall, weil es doch ein „Östrogengedächtnis“ der Zellen gibt. Eventuell resultiert aus einem Hormonentzug tatsächlich keine Herzverkleinerung, auch wenn eine Substitutionstherapie zu einer Vergrößerung der Ventrikeldiameter führt. Bei einem Vergleich der Ventrikelgrößen bei Frauen vor der Menopause, die Entwicklung

in der Postmenopause und unter Hormonsubstitution könnte gezeigt werden, ob sich bei dem physiologischen Entzug der Hormone, der sich in der Praemenopause langsam vollzieht, eine Verkleinerung des linken Ventrikels ergibt, und die Vergrößerung unter der Hormonsubstitutionstherapie eine Wiederherstellung der früheren Verhältnisse bedeutet. Eine solche Studie dürfte allerdings praktischen Überlegungen schwer durchführbar sein.

Trotz dieser Überlegungen kann ein wichtiger Schluß aus den vorliegenden Ergebnissen gezogen werden. Der vorübergehende Hormonentzug führt zu keiner echokardiographisch messbaren Verkleinerung des linken Ventrikels und zu keiner Verminderung des Schlagvolumens während der sechsmonatigen Therapiedauer. Dies ist insofern wichtig, da mit dieser Therapie junge Frauen behandelt werden, die eventuell noch Kinderwunsch haben, und deren Herzen sich noch an verschiedene Belastungssituationen anpassen müssen.

Eine adäquate Reaktion auf derartige Belastungen könnte erschwert werden, wenn es auf Grund einer Hormontherapie zu irreversiblen Veränderungen des Herzens kommt.

Im Vergleich der Ergebnisse von Kamali et al. (2000) mit der vorliegenden Studie, fällt auf, daß es bei beiden Untersuchungen zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens kommt. In der erst genannten Untersuchung ergibt sich als Langzeiteffekt einer Hormonsubstitution durch eine Dilatation der linken Herzkammer eine Erhöhung des Schlagvolumens und damit des Herzminutenvolumens.

Bei der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls eine Erhöhung des Herzzeitvolumens, allerdings nicht durch die leichte Erhöhung des Schlagvolumens, sondern vielmehr als Folge der erhöhten Herzfrequenz.

Demnach führen sowohl eine Langzeittherapie als auch eine kurzfristige Erhöhung der Serumöstradiolwerte zu einem größeren Blutangebot an den Körper, allerdings durch unterschiedliche Faktoren.

Pines et al. (1991) untersuchten 55 postmenopausale Frauen dopplerechokardiographisch und setzten ihre Ergebnisse in Bezug zu der Zeit, die seit der Menopause

vergangen war. Dabei fanden sie eine graduelle Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und der Akzeleration, die mit längerer Zeit der Postmenopause zunahm. Diejenigen Frauen, deren letzte Periode nicht länger als sechs Monate zurücklag, zeigten dieselben Werte wie Patientinnen mit regelmäßiger Periode. Für diese Entdeckung geben die Autoren drei Erklärungen:

- 1) Die biologischen Effekte der Östrogene halten noch ein paar Monate vor, trotz der niedrigen Serumspiegel der Hormone.
- 2) Die haemodynamischen Veränderungen entwickeln sich sehr langsam.
- 3) Während der frühen Postmenopause gibt es noch einige Schwankungen in den Östrogenkonzentrationen, und die gelegentlichen Erhöhungen reichen wahrscheinlich aus, die haemodynamischen Effekte aufrecht zu erhalten.

Diese Ergebnisse unterstützen die oben beschriebenen Schlüsse aus der vorliegenden Untersuchung.

In der vorgestellten Studie konnte keine Verkleinerung der Ventrikelgrößen gefunden werden, da die Therapie mit den GnRH-Analoga nur sechs Monate dauert, und diese Zeitspanne noch der frühen Postmenopause gleichgesetzt werden kann. Danach ist der Untersuchungszeitraum zu kurz, um morphologische Veränderungen am Herzen hervorzurufen.

Nur die unter Punkt drei genannte Begründung der Ergebnisse können für die vorliegende Studie nicht herangezogen werden, da es in dieser spätestens neun Wochen nach Therapiebeginn zu konstant niedrigen Hormonspiegeln kommt, und so die Aufrechterhaltung der Östrogeneffekte durch kurzzeitige Schwankungen der Serumhormonspiegel mit ausreichend hohen Östrogenwerten keine Erklärung für das Ausbleiben einer Veränderung der Ventrikeldiameter in der vorliegenden Studie sein kann.

Betrachtet man die Ergebnisse der ersten Untersuchung nach Beginn der Therapie, so sieht man eindeutig einen kurzfristigen Effekt der Östrogene auf das kardiovaskuläre System. Da die Serumöstradiolwerte durch die vorübergehende Stimulation der Ovarien durch die GnRH-Analoga um 26,9% von $\pm 93,8$ auf 128,3 pg/ml ansteigen und das

Progesteron bereits auf $\pm 2,4$ ng/ml abgesunken ist, scheint eindeutig das Östradiol für die Veränderung verantwortlich zu sein.

Dabei ergibt sich ein stimmiges Bild: die Herzfrequenz erhöht sich um 5% und das Schlagvolumen um 4,2%. Daraus resultiert ein höheres Herzzeitvolumen, das um 7% zunimmt. Gleichzeitig nimmt der totale periphere Widerstand deutlich um 10,4% ab.

Dies stimmt mit tierexperimentellen ermittelten Reaktionen auf kurzfristige Östrogen-gaben (Lang et al., 1997) überein. Diese Reaktion läßt sich durch den positiven Effekt der Östrogene auf die Relaxationsmechanismen des Endothels erklären, wie bereits erwähnt. Die Zunahme des Herzindex um 8,8% ist ebenfalls deutlich, verursacht durch eine erhöhte Kontraktilität des Herzmuskels.

Die Untersuchungsergebnisse fünf Wochen nach Therapie unterstreichen die Östrogen-effekte, da es unter dem abrupten Entzug des Hormons wieder zu einer Abnahme der Herzfrequenz, des Schlagvolumens, des Herzzeitvolumens und zu einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes kommt. Dabei liegen die Meßergebnisse zum Teil signifikant unter den Kontrollwerten. Die genauen Mechanismen dieser Beobachtungen sind nicht eindeutig geklärt, vermutlich hängen sie mit einer Hemmung der NO-Freisetzung zusammen (Lang et al. 1997).

Nachgewiesen sind mit der vorliegenden Arbeit also kurzfristige direkte Effekte der Östrogene bzw. des Östrogenmangels auf Herz und Kreislauf.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war, herauszufinden, ob eine sechsmonatige Therapie mit GnRH-Analoga, einer anerkannten Endometriosetherapie, die zu einer Suppression der Östrogenproduktion führt, echokardiographisch verifizierbare Veränderungen im kardiovaskulären System nach sich zieht.

Während sich über den gesamten Behandlungszeitraum gesehen keine eingreifenden Veränderungen der Herzparameter ergaben, konnten in den Untersuchungen eine und fünf Wochen nach Therapiebeginn eindeutig direkte Wirkungen der Östrogene auf Herz und Gefäße nachgewiesen werden.

Durch die anfängliche ovarielle Stimulation resultierten hohe Serumöstrogenkonzentrationen bei der ersten Untersuchung eine Woche nach Therapiebeginn. Gleichzeitig kam es zu einer Erhöhung von Herzfrequenz, Herzminutenvolumen, Schlagvolumen und Herzindex zusammen mit einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes. Bei der Untersuchung vier Wochen später zeigte sich ein genau umgekehrtes Bild zusammen mit niedrigen Östrogenkonzentrationen im Blut. Da die übrigen Hormone bereits bei der Untersuchung eine Woche nach Therapie postmenopausale Werte erreichten und diese Konzentrationen auch in den folgenden Untersuchungen gemessen wurden, sind die aufgezeigten Veränderungen am ehesten auf eine direkte Wirkung der Östrogene zurückzuführen.

Damit zeigt die vorgestellte Untersuchung auf der einen Seite wichtige Wirkungen der weiblichen Geschlechtshormone, insbesondere der Östrogene, auf nicht genitale Zielgewebe, hier auf das kardiovaskuläre System.

Auf der anderen Seite ist anzunehmen, daß ein kurzfristiger Östradiolentzug für die Belastbarkeit der Patientinnen und für eine spätere Gravidität keine zusätzliche kardiale Belastung beinhalten dürfte, da ein kurzfristiger Östrogenentzug während eines Untersuchungszeitraumes von sechs Monaten keine sonographisch nachweisbaren Veränderungen am Herzen hervorruft.

Literatur

1. Abuhamad A. A Practical Guide to Fetal Echocardiography. Lippincott-Raven Publishers, 1997.
2. Adamson GD. Diagnosis and clinical presentation of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 568 – 589.
3. American Fertility Society. Classification of endometriosis. Fertil Steril 1979, 32: 633.
4. Bergquist IA. Hormonal regulation of endometriosis and the rationales and effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment: a review. Human Reproduction 1995; 10 (2): 446 – 452.
5. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. Ann Ny Acad Sci 1990; 592: 263 – 271.
6. Canzler E. Blutdruckverhalten während der Empfängnisverhütung mit hormonalen Kontrazeptiva. Z. ärztl. Fortbild. 1990; 84: 39 – 42.
7. Chester AH, Jiang C, Borland JA, Yacoub MH, Collins P. Oestrogen relaxes human epicardial coronary arteries through non-epithelium-dependent mechanisms. Cor. Art. Dis. 1995, 6 (5): 417 – 422.
8. Cirkel U. Medical treatment of symptomatic endometriosis. Human Reproduction 1996; 11 (Suppl 3): 89 – 101.
9. Clapp JF, et al., Cardiovascular Function Before, During , and After the First and Subsequent Pregnancies. Am J Cardiol 1997; 80: 1469 – 1473.
10. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of Postmenopausal Hormones on Inflammation-Sensitive Proteins. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. Circulation 1999; 100: 717 – 722.
11. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW, Miller DH, Reis G, Alderman MH, Laragh JH. Standardisation of M-Mode Echocardiographic Left Ventricular Anatomic Measurements. JACC 1984; 4 (6): 1222 – 30.
12. Distler W. Hormontherapie der Endometriose. Gyn 1989; 22: 294-301.

13. Douglas PS. Cardiovascular Health and Disease in Women. WB Saunders Company, 1993, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.
14. Drose JA. Fetal Echocardiography. W.B. Saunders Company Philadelphia et al., 1998.
15. Dunne FP, Barry DG, Grealy G, Murphy D. Changes in blood pressure during the normal menstrual cycle. *Clin Sci* 1991; 81: 515 – 518.
16. Eaker ED, Castalli WP. Coronary heart disease and its risk factors among women in the Framingham Study. In: Eaker E, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA, eds. *Coronary heart disease in woman*. New York: Haymarket Doyma 1987; 104:908 – 913.
17. Eckstein N, Pines A, Fisman EZ, Fisch B, Limor R, Vagman I, et al. The effect of the hypoestrogenic state, induced by gonadotropin releasing hormone agonist, on Doppler derived parameters of aortic flow. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 71: 614 – 617.
Feigenbaum H, Popp R L, Wolfe St B, Troy BL, Pombo JF, Haine Ch L, Dodge HT. Ultrasound Measurements of the Left Ventricle. *Arch Intern Med* 1972; 129: 461 – 467.
18. Fischbach JU, Mönter B, Göltner E. Messungen von Armödemen durch optoelektronische Volumetrie. *Phlebologie und Proktologie* 1986; 15 :184 – 189.
19. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon III RO. Effects of Physiological Levels of Estrogen on coronary vasomotor Function in Postmenopausal Women. *Circulation* 1994; 89: 2545 – 2551.
20. Giraud GD, Morton MJ, Davis LE, Paul MS, Thornburg KL. Estrogen-induced left ventricular chamber enlargement in ewes. *The American Physiological Society* 1993; E490 – 496.
21. Gleicher N, Pratt D. Abnormal (auto)immunity and endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*, 1993; 40 (Suppl): S21 – S27.
22. Göltner E, Fischbach JU. Bedeutung der Volumetrie in der Phlebologie. *Phlebologie und Proktologie* 1989; 18: 218 – 223.
23. Grady D, Herrington D, Bittner V et al., for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin replacement study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002, ; 288. 49 – 57.

24. Greenberg G, Imeson JD, Thompson SG, Meade TW. Blood pressure and the menstrual cycle. *Brit J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 1010 – 1014.
25. Grohé Ch, Kahlert S, Löbberk K, Stimpel M, Karas RH, Vetter H, Neyses L. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors. *FEBS Letters* 1997; 416: 107 – 112.
26. Grohé Ch, Kahlert S, Löbberk K, Vetter H. Expression of oestrogen receptor α and β in rat heart: role of local oestrogen synthesis. *J Endocrinol* 1998; 156: R1 – R7.
27. Hartung J, Statistik: Lehr und Handbuch der angewandten Statistik. 9. Auflage.
28. Hassan AAK, Carter G, Tooke JE Postural vasoconstriction in women during the normal menstrual cycle. *Clin Sci* 1990; 78, 39 – 47.
29. Hoffmann G, Spitz J, Behrens R GnRH – Agonisten in der Endometriosetherapie. *Ther U* 1990; 47: 937 – 944.
30. Hong MK, Romm PhA, Reagan K, Green CG, Rackley, ChE. Effects of Estrogen Replacement Therapy on Serum Lipid Values and Angiographically Defined Coronary Artery Disease in Postmenopausal Women. *Am J Cardiol* 1992; 69: 176 – 178.
31. Hücke J, Distler W. Klinische Manifestation und Klassifizierung der Endometriose. *Gynäkologie*. 1989; 22: 289 – 293.
32. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS I) Research Group. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998; 280 : 605 – 613.
33. Kamali P, Clapp JF. Hormonal influences on cardiovascular function in early pregnancy. *Gynäkologie* 1999, 32:360 – 366.
34. Kamali P, Müller T, Lang U, Clapp JF. Cardiovascular responses of perimenopausal women to hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 17 – 22.
35. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and Risk of Cardiovascular Disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447 – 452.
36. Karck U, Keck C, Karck M, Breckwoldt M. Wirkungen von Östrogenen auf das kardiovaskuläre System. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 1998; 58: 401 – 407.
37. Kelleher C, Joyce C, Kelly G, Ferris JB. Blood pressure alters during the normal menstrual cycle. *Br J Obstet. Gynaecol.* 1986; 93, 523 – 526 .

38. Keller PJ. GnRH und GnRH-Analogue in der Gynäkologie. 1988, 3. Aufl., Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Toronto.
39. Kim-Schulze S, McGowan KA, Hubchak SC, Cid MC, Martin MB, Kleinman HK, Greene GL, Schnaper HW. Expression of an Estrogen Receptor by Human Coronary Artery and Umbilical Vein Endothelial Cells. *Circulation*.1996; 94: 1402 – 1407.
40. Knopp RH, Zhu X, Bonet B. Effects of lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in woman. *Atherosclerosis* 1994; 110 (Suppl.): S83 – S91.
41. Köhler E. Ein- und zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik. Untersuchung, Befundung, Interpretation. 6. Auflage. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1996.
42. Kronik G, Slany J, Mossacker H. Comparative value of eight M-mode echocardiographic formulas for determining left ventricular stroke volume. *Circulation* 1979; 60: 1308 – 1316.
43. La Sala GB, Gaddi O, Bruno G, Brandi L, Cantarelli M, Salvatore V, Torelli MG, Dall`Asta D. Noninvasive evaluation of cardiovascular hemodynamics during multiple follicular stimulation, late luteal phase and early pregnancy. *Fertility and Sterility* 1989; 51 (5): 796 – 802.
44. Lang U, Baker S, Clark KE. Estrogen induced increases in coronary blood flow are antagonized by inhibitors of nitric oxide synthesis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997; 74 :229 – 235.
45. Lee W, Rokey R, Cotton D. Noninvasive maternal stroke volume and cardiac output determinations by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 505 – 510.
46. Lehtovirta P. Haemodynamic Effects of Combined Oestrogen/Progestogen Oral Contraceptives. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth*. 1974; 81: 517 – 525.
47. Lemay A. The relevance of the Women´s Health Initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice. *J Obstet Gynaecol Can* 2002, 24 (9): 711 – 715.
48. Litschgi M. Buserelin – ein GnRH-Analogen zur Behandlung der Endometriose: *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)* 1989; 78, Nr 14: 399 – 402.
49. Litschgi M. Endometriose. *Ther U* 1996; 53: 442 –453.

50. Losordo DW, Kearney M, Kim E A, Jekanowski J, Isner JM. Variable Expression of the Estrogen Receptor in Normal and Atherosclerotic Coronary Arteries of Premenopausal Women. *Circulation* 1994; 89:1501 – 1510.
51. Louisy F, Schroiff Ph. Plethysmography With Optoelectronic Sensors: Comparison With Mercury Strain Gauge Plethysmography. *Aviation, Space and Environmental Medicine*. 1995; 66 (12): 1191 – 1197.
52. Lüscher TF, Barton M, Wight E, Epinosa E, Yang Z. Wirkungen natürlicher Östrogene auf die Gefäßwand: molekulare Mechanismen und klinische Implikationen. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1748 – 1755.
53. Mettler L, Steinmüller H, Schachner-Wünschmann E. Experience with a depot GnRH-agonist in the treatment of genital endometriosis. *Human Reproduction* 1991; 6 (5): 694 – 698.
54. Nalbusi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M. Association of Hormone-Replacement Therapy with Various Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069 – 75.
55. Perrot-Appianat M. Estrogen receptors in the cardiovascular system. *Steroids* 1996; 61: 212 – 215.
56. Pines A, Fisman EZ, Ayalon D, Drory Y, Averbuch M, Levo Y. Long term effects of hormonal replacement therapy on Doppler-derived parameters of aortic flow in postmenopausal women. *Chest* 1992; 102: 1496 – 1496..
57. Pines A, Fisman EZ, Drory Y, Levo Y, Shemesh J, Ben-Ari E, Ayalon D. Menopause-induced Changes in Doppler-Derived Parameters of Aortic Flow in Healthy Women. *Am J Caodiol* 1992; 69: 1104 – 1106.
58. Pines A, Fisman EZ, Levo Y, Averbuch M, Lidor, A, Drory Y, et al. The effects of hormonal replacement therapy in normal postmenopausal women: Measurements of Doppler-derived parameters of aortic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 806 – 812. R Oldenbourg Verlag München Wien, 1993
59. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone Replacement Therapy and Increased Plasma Concentration of C-Reactive Protein. *Circulation* 1999; 100: 713 – 716.
60. Rosenberg L, Hennekens ChH, Rosner B; BELANGER Ch, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 47 – 51.

61. Rossow JE et al. Writing Group for the Women's Health Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321 – 333.
62. Sabn DJ, DeMaria A, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072 – 1083.
63. Sachs, L. *Angewandte Statistik*. 8. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1997.
64. Scheurer J, Malhorta A, Schaible ThF, Capasso J. Effects of Gonadectomy and Hormonal Replacement on Rat Hearts. *Circulation Research* 1987; 61: 12 – 19.
65. Schindler AE, Bühler K, Gerhard I, Wiedemann R, Kimmig R, Schüssler B, Kranzfelder D, Mall-Häfeli M, Meinen K, Mancarella D, Hoffmann G, Kienle E. Behandlung der Endometriose mit dem GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat Depot (Enantone-Gyn Monats-Depot): eine multizentrische Studie. *Zentralbl Gynakol* 1994; 116: 679 – 686.
66. Schindler AE, Bühler K, Mettler L, Fuchs U, Cirkel U, Ochs H, Schweppe KW, Koch R. Behandlung von Endometriose mit GnRH – Agonisten Buserelin (Suprecur®): Eine multizentrische Studie. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 1994; 54: 569 – 573.
67. Schweppe KW. Die Bedeutung der Gestagene zur Behandlung der Endometriose. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119: 64 – 60.
68. Schweppe KW. Effektivität der GnRH – Analog – Behandlung in Depotform bei Endometriose. *medwelt* 1994; 45: 183 – 188.
69. Schweppe KW. Endometriose: Medikamentöse und operative Behandlung. *Arzneimitteltherapie* 1994; 11: 342 – 348.
70. Schweppe KW. Pathophysiologie der Endometriose. *Gyn* 1989; 22: 279-288.
71. Shaw RW, The role of GnRH analogues in the treatment of endometriosis. *Brit J Obstet Gynaecol* 1992; 99, Suppl 7: 9 – 12.
72. Silas JH, Barker AT, Ramsay LE. Clinical evaluation of Dinamap 845 automated blood pressure recorder. *Br Heart J* 1980; 43: 202 – 205.

73. Simon JA, Hsia J, Cauley JA et al., Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638 – 642.
74. Sørensen MB et al., Temporal changes in cardiac function and cerebral blood flow during sequential postmenopausal hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 41 – 7.
75. Stanton AWB, Northfield JW, Holroyd B, Mortimer PS, Levick JR. Validation of an Optoelectronic Limb Volumeter (Perometer®). *Lymphology* 1997; 30: 77 – 97.
76. Teichholtz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7 – 11.
77. Trampisch HJ, Windler J. *Medizinische Statistik*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1997.
78. Truong D. Untersuchung einer Methode zur berührungslosen Bestimmung der Ausdehnung von Meßkörpern bis hinab in den Promillebereich. Diplomarbeit (D1); Wuppertal 1990 (WU D 90 – 06).
79. Wenzl R, Schurz B, Freude G, Huber J. GnRH-Analoga versus Gestagene bei der Endometriosetherapie. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 1993, 33: 269 – 272.
80. Wild RA. Estrogen: Effects on the Cardiovascular Tree. 1996; 87 (Suppl.): 27S – 35S.
81. Windler E. Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch Hormonsubstitution in der Postmenopause. *Der Frauenarzt* 1996; 11: 1635 – 1645.
82. Wood JE. *The Veins Normal and Abnormal Function*. Little, Brown and Company Boston, 1965.

Danksagung

*Welch hoher Dank ist dem zu sagen,
Der frisch uns an das Buch gebracht,
Das allem Forschen, allen Klagen
Ein grandioses Ende macht.*

[Johann Wolfgang von Goethe]

Nach all dem heißen Bemühen möchte ich mich mit Dank und Anerkennung all denen widmen, die mir hilfreich und ermutigend bei der Erstellung dieses Werkes zur Seite gestanden haben:

Zu allererst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Uwe Lang, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas und für die gute Betreuung sowie die konstruktive Kritik bei der Auswertung der Ergebnisse und dem Verfassen der Arbeit bedanken.

Für die Unterstützung während der Untersuchungen und die gute technische Betreuung meiner Studie gilt mein Dank Herrn Dr. med. Parvis Kamali.

Herr Prof. Dr. James F. Clapp unterstützte mich engagiert bei der Auswertung der Ergebnisse der Venenverschlußplethysmographie.

Meine Freundin Tanja Scherzer führte mich in die grundlegende Thematik ein und gab mir vielseitige Hilfestellung. Aus der Verwandtschaft unserer Fragestellungen entwickelte sich ein reger und gewinnbringender Ideenaustausch. Bei der Vor- und Nachbereitung, dem Bestellen und Kopieren der vielen von mir bibliographierten Artikel sowie der Computerpflege unterstützten mich „meine“ Zivildienstleistenden Mirko Rhöm und Stefan Rapp tatkräftig. Dazu halfen sie teilweise am Wochenende bei der Durchführung der einzelnen Untersuchungen.

Die Ärzte der Operativen Station des Zentrums für Frauenheilkunde in Gießen machten mich auf potentielle Probandinnen aufmerksam. Die Bestimmung der Hormonwerte oblag den Medizinisch Technischen Assistentinnen des Hormonlabors des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Justus-Liebig-Universität.

Markus Spory M.A. verdanke ich nicht wenige Einsichten in die Welt der Statistik. Frank Wagner hat sich durch viele kritische Anmerkungen, das Ablichten der Versuchsanordnung und das wiederholte Korrekturlesen verdient gemacht. Weitere lexikalische, sprachliche und gestalterische Anregungen steuerten meine Mutter Monika und meine Schwester Astrid Tuschen bei.

Zu guter Letzt gebührt aber auch den untersuchten Patientinnen noch ein besonders herzliches Dankeschön. Ohne ihre Bereitschaft zur Teilnahme hätte diese Arbeit nicht verwirklicht werden können.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Marion Tuschen
Adresse	Birkenweg 5 35586 Wetzlar
Geburtsdatum	18. Mai 1974
Geburtsort	Neheim-Hüsten
Eltern	Dr. med. Wolfram Tuschen, Arzt für Allgemeinmedizin, Sportmedizin, Umweltmedizin, tätig in eigener Praxis, Monika Tuschen, geb. Pöschl, Ärztin,
Geschwister	Astrid Tuschen, Diplomkommunikationsdesignerin Henning Tuschen, Student des Wirtschaftsingenieurwesens,

Ausbildung

15.06.2001	Beginn der Tätigkeit als Ärztin im Praktikum
16.05.2001	Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung
5/ 2000	Beginn des Praktischen Jahres.
4/ 2000	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
8/ 1997	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
9/ 1996	Ärztliche Vorprüfung
11/ 1994	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Giessen
4/ 1994 – 10/ 1994	Besuch der Schule für Physikalische Therapie an der JLU Giessen
6/ 1993	Allgemeine Hochschulreife, Walburgisgymnasium Menden

Gießen im November 2001