



Schlafstörungen im Klimakterium: Hormonelle Aspekte

Die Hormonumstellungen in den Wechseljahren einer Frau können zu einer Reihe von akuten Beschwerden seitens des vegetativen Hypothalamus führen, zu denen neben Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und depressiver Stimmung auch Schlafprobleme gehören. Hält ein Östrogenmangel länger an, trägt er zur Entwicklung chronisch-degenerativer Erkrankungen wie Hautatrophie, Arteriosklerose, Osteoporose und Demenz bei.

von Dr. med. A. Römmler

Um von Schlafstörungen zu sprechen, müssen einige Bedingungen vorliegen. Dazu gehört eine gewisse Nachhaltigkeit, d.h., das Ein- oder Durchschlafen sollte über mehrere Monate und dabei auch mehrfach pro Woche beeinträchtigt sein und zu einer nachhaltigen Leistungsminderung am Tag führen.

Nicht-hormonelle Ursachen von Schlafstörungen

Ehe man im Alter und speziell in den Wechseljahren mit Hormonen behandelt, sollten andere Ursachen geprüft werden. Krankheiten wie die Schlafapnoe, die Narkolepsie (Tagesschläfrigkeit) oder das Restless-Legs-Syndrom müssen bedacht und äußere Störungen der Schlafumstände im Rahmen einer „Schlafhygiene“ beseitigt werden. Bestehen die Schlafproble-

me fort, ist an hormonelle Mitursachen zu denken, erst recht, wenn weitere Leitsymptome auf Hormonstörungen hinweisen.

Vermutete Hormonstörungen abklären, nicht erraten

Leitsymptome liefern Hinweise, aber keine Gewissheit auf eine hormonelle Mitbeteiligung (Tab. 1). Gerade im Alter haben die meisten klinischen Symptome eine multifaktorielle Genese. Daher ist eine labormäßige Objektivierung und Differenzierung unabdingbar.

1. Leitsymptom „klimakterische Beschwerden“ (Östrogenmangel)

Fallen Östrogenspiegel unterhalb eines niedrigen Schwellenwertes ab (ca. 30–35 pg/ml Östradiol), kommt es zu typischen

Entzugssymptomen im Hypothalamus, wo vegetative Funktionen wie die Thermoregulation, Stimmungs- und Schlafsteuerung mit gestaltet werden. Betroffene Frauen wie auch Männer können dann über Hitzewallungen, plötzliche Schweißausbrüche, Depressivitäten und Ängstlichkeit sowie Störungen der Schlafarchitektur klagen.

Östrogene steuern wichtige Enzyme für den Metabolismus zahlreicher Neurotransmitter. So werden über die 5-Hydroxy-Tryptophan-Decarboxylase, DOPA-Decarboxylase sowie die Monoaminoxidase (MAO) und Katechol-O-Methyltransferase (COMT) die Neurotransmitter Serotonin und Melatonin sowie die Katecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin beeinflusst. Ein Östrogenmangel kann nun deren Synthese mindern oder

Tab. 1
Hormonelle Mitbeteiligungen bei Schlafstörungen im Klimakterium

Hormonstörung	Leitsymptome
Östrogenmangel (akut)	Klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Depressivität, Ein- und Durchschlafstörungen
Progesteronmangel	peripher: Brustspannen, Ödeme, Blähbauch zentral: Unruhe, Agitiertheit, Ängstlichkeit, Schlafstörung
Hohes Kortison und Noradrenalin; Hyperthyreose	Überaktivität/Wachheit: Stress, Aufgeregtheit, Nervosität, funktionelle Herzbeschwerden; Einschlafstörungen, zu frühes Erwachen morgens
Mangel von Wachstumshormon (IGF-1)	Gewebstrophien (Haut, Faltenbildung, Muskulatur), Vitalitätsmangel, oberflächlicher Schlaf
Serotonin-/Melatoninmangel	Depressionen, Angststörungen, gestörte Essregulation, nicht erholsamer Schlaf (gestörte Schlafarchitektur)

IGF-1= Insulin-like Growth-Faktor 1 (Zellwachstums- und Regenerationsfaktor)

Tab. 2
Nebenwirkungsarme Östrogensubstitution zur Schlafförderung

Estradiol-17 β	transdermal als Pflaster, Gel, Creme (individuell dosiert je nach ovarieller Restfunktion)
Progesteron mikronisiert	oral als Kapsel, nativ oder in Nussöl gelöst, meist 100 mg ausreichend
zusammen jeweils abends vor dem Zubettgehen anzuwenden	

den Abbau verstärken, was zu den beschriebenen klinischen Regulationsstörungen beiträgt, besonders dann, wenn schon Dysbalancen der Neurotransmitter vorliegen. In der Peri- und frühen Postmenopause sind die Ovarien nicht völlig funktionslos, sie sezernieren mal etwas mehr oder weniger Östrogene. Solche Schwankungen sowie unterschiedliche Tagesbelastungen modulieren das Beschwerdebild der Frauen, die daher ein „Wechselbad der Gefühle“ in solchen Jahren durchleben können.

Darreichung und Dosierung

Neben dem klinischen Bild kann durch eine FSH- und Östrogenbestimmung aus dem Blut der Perimenopausenstatus geklärt und objektiviert werden. Ursachenbezogen wird dann mit dem natürlichen, d.h. physiologischen Östradiol substituiert (Tab. 2). Abends vor dem Zubettgehen kann transdermal mittels eines Gels (z.B. Gynokadin-Gel®; Estreva-Gel®; Sandrena-

Gel®) oder Pflasters individuell die gerade fehlende Östrogenmenge ersetzt werden. Die Frauen haben es schätzen gelernt, sich durch kleine Dosisänderungen selbst an die anfangs noch schwankenden Bedürfnisse anzupassen. Die östrogenbedingten Beschwerden klingen dann innerhalb weniger Tage ab. Zusätzlich ist eine abendliche Progesterongabe ratsam (s.u.), wobei es für dessen systemische Wirkungen wie auf den Schlaf unerheblich ist, ob die Frau noch einen Uterus hat oder nicht.

Es stehen eine Fülle weiterer Darreichungen (oral, vaginal, nasal, intramuskulär) und Hormonsubstanzen (körperfremde Östrogene und Gestagene) zur Verfügung, die alle ihre speziellen Indikationen haben. Einen weitgehend natürlichen Hormonersatz (Substitution) mit Wiederherstellung niedrig-physiologischer Blutspiegel stellen sie aber nicht dar.

Nebenwirkungen

Östrogengaben werden unter Hinweis auf

erhöhte Nebenwirkungsraten unter einer oralen Hormonersatz-Therapie hinterfragt, an erster Stelle stehen Thrombose-, Schlaganfall- und Brustkrebshäufigkeit. Die meisten Nebenwirkungen sind aber – von individuellen Risikofaktoren abgesehen – durch die orale Darreichungsform der Östrogene mit ihrer hepatischen Belastung sowie durch die Kombination mit Progestagenen, also körperfremden „synthetischen“ Gestagenen, bedingt, wie neuere Studien immer deutlicher zeigen [19, 20].

Transdermale Östrogengaben erhöhen das Thromboserisiko nicht, auch nicht in besonderen Risikogruppen wie Frauen mit Übergewicht und Adipositas oder prothrombotischen Mutationen [5, 22, 26], auch nicht in Kombination mit dem physiologischen Progesteron [5, 26].

Das Brustkrebsrisiko ist in Kombination von transdermalen Östrogenen mit dem natürlichen Progesteron dagegen in nunmehr 3 großen Studien über rund 3 Jahre (ca. 54 000 Frauen), 6 Jahre (ca. 70 000 Frauen) und 9 Jahre (3175 Frauen) nicht mehr erhöht [7, 9, 11]. Viele Frauen empfinden diese neuen Ergebnisse als plausibel, haben sie doch von der Pubertät bis zu den Wechseljahren etwa 40 Jahre lang hohe Östrogen- und Progesteronspiegel, ohne nach 3–5 Jahren an Brust- oder Gebärmutterkrebs zu erkranken. Sie realisieren, dass mit Beginn der Wechseljahre trotz abfallender Östrogenspiegel, aber bei völligem Ausbleiben der natürlichen Progesteronsekretion, plötzlich wichtige Karzinomrisiken wie die des Endometriums, der Brust und der Eierstöcke schlagartig ansteigen [2, 18, 23]. Passend zu solchen epidemiologischen Erwägungen liegen zahlreiche biochemische, genetische und experimentelle Daten zu den Schutzfunktionen des natürlichen Progesterons an den Zielorten vor.

Man kann unter Würdigung solcher Daten auch den klimakterischen Frauen mit Schlafstörungen wieder zu einer natürlichen Östrogensubstitution in Kombination mit Progesteron raten.

2. Leitsymptom „prämenstruelles Syndrom“, Unruhe, Agitiertheit (Progesteronmangel)

Progesteron ist bei der geschlechtsreifen Frau das Hormon der zweiten Zyklushälfte. Es fördert die Einnistung eines befruchteten Eies durch sekretorische Umwandlung des Endometriums und bereitet

Tab. 3
Progesteron – wichtige systemische Wirkungen

Eigenschaft	Klinische Auswirkungen
Östrogen-Antagonist	- arretiert zweiten Zellzyklus: antiproliferativ am Endometrium- und Mammaepithel - zervikale Mukusverdichtung; - Inaktivierung von Östradiol zu Östron
Aldosteron-Antagonist	fördert Diurese: antiödematös und antihypertensiv
Neurotransmitter	- Bindung an GABA-A-Rezeptor: sedierend, anxiolytisch, anti-agitatorisch, schlaffördernd; - Bindung im Hypothalamus: erhöht Körpertemperatur
Neuroprotektion zentral und peripher	fördert Axonwachstum, Arborisation der Oligodendrozyten, Bildung von Schwann-Zellen, stimuliert Myelinisierung und Myelin-Reparatur
Dermo-/ Kollagenprotektion	hemmt Matrix-Metalloproteasen und -Kollagenasen: vermindert Kollagenegradierung, Faltenbildung und Bindegewebsschwäche
Knochenprotektion	interferiert im Knochenturnover, stimuliert Osteoblasten
Gefäßprotektion	- vasokonstriktorisch an Arteriolen u. Venolen - stabilisiert Gefäßwand

nehmend im Klimakterium, können als erste Symptome prämenstruelle Schmierblutungen, Ödeme, Blähbauch und Brustspannen auftreten (prämenstruelles Syndrom), später steigt die Inzidenz für benigne und dann für maligne Brust-, Endometriums- und Ovarpathologien.

Progesteron und seine Metabolite haben weitere interessante Effekte in der Peripherie sowie im zentralen Nervensystem (ZNS) (Tab. 3). Hier interessieren vor allem die Gehirnwirkungen.

Einige davon sind den Frauen alltäglich bekannt, so der leichte Temperaturanstieg in der zweiten Zyklushälfte sowie die „innere Entspannung“, die sie in dieser Phase genauso wie in einer Schwangerschaft mit ihren hohen Progesteronspiegeln erleben. Progesteron und seine Metabolite wie Allopregnanolon und 5 α - sowie 5 β -Pregnanolon docken im ZNS an zahlreichen Stellen an. Sie vermitteln vor allem über den GABAA-Rezeptor (Gamma-Amino-Buttersäure) ihre beruhigenden, entspannenden, angstlösenden und schlaffördernden Wirkungen [8, 12, 17], was körperfremde Progestagene meist nicht können. So verspüren Frauen mit prämenstruellem Syndrom – also noch hohen lutealen Östrogen-, aber insuffizienten Progesteronspiegeln – oft eine „innere Unruhe“, sind „aufgekratzt“ und „agitiert“, was als typische „zentrale“ Hinweise auf fehlendes Progesteron zu werten ist. Ähnliche Beschwerden werden auch postmenopausal in Gegenwart messbarer Östrogen-, aber supprimierter Progesteronspiegel geäußert. Progesteron und seine Metabolite werden auch im zentralen sowie im peripheren Nervengewebe gebildet, wo sie im Sinne einer Neuroprotektion das Axonwachstum stimulieren und ausreifen lassen, die Arborisation der Oligodendrozyten fördern und vor allem die Myelinbildung und deren Reparatur indirekt und direkt stimulieren [13, 14, 24]. Eine fortschreitende Demyelinisierung spielt nicht nur bei der multiplen Sklerose, sondern auch bei der allgemeinen Gehirn- bzw. Neuronenalterung eine wichtige pathogenetische Rolle [15].

Dosierung und Darreichung

Oral: Für seine zentralen Wirkungen ist die orale Applikationsform entscheidend, da erst durch die Leberpassage ausreichende Mengen an gewünschten Progesteronmetaboliten entstehen [8]. Mikronisiertes Progesteron wird im Darmtrakt gut

gleichzeitig die Brust sekretorisch auf eine Laktation vor. Entscheidend aber ist, dass durch Progesteron die weitere östrogenbedingte Proliferation (Dickenwachstum)

des Endometriums und der Brustepithelien gestoppt wird. Dies stellt einen wichtigen Mechanismus zum Krebschutz dar. Schwächt hier das Progesteron, wie zu-



A. Römmler, Praxisklinik; Hormonzentrum München; Westendstrasse 193-195; D-80686 München; Tel. 089-547041-0 www.hormonzentrum.de

resorbiert, besonders wenn es in einem fettigen Träger wie Nussöl gelöst ist (z.B. Utrogest® mit 100 mg pro Kapsel). Werden davon 1–2 Kapseln oral substituiert, können nach der maximalen Resorption für etwa 2–6 Stunden Blutspiegel von ca. 5 bis 15 ng/ml erreicht werden. Bei galenischer Überempfindlichkeit kann es auch nativ in einer Kapsel dargereicht werden (von der Apotheke herzustellen), jedoch nicht in kristalliner Form, die keine ausreichende Resorption gewährleistet [1].

Üblicherweise wird Progesteron abends vor dem Zubettgehen eingenommen. Bei Patienten mit Angststörungen kann es darüber hinaus auch noch tagsüber mehrfach in 100-mg-Dosen erfolgreich angewendet werden, wie eigene umfangreiche Erfahrungen zeigen.

Transdermal: Für systemische Wirkungen sind transdermale Progesterongaben nicht geeignet. In höherer Konzentration (8–10%ige Creme) werden zwar Blutspiegel zwischen 1 und 3 ng/ml zu erreichen sein (mittluteal werden physiologischerweise 15–20 ng/ml gemessen), neben günstigen lokalen Effekten reichen sie aber für viele der zentralen Wirkungen sowie eine Protektion des Endometriums nicht aus [4,27,28]. Im Einklang mit dieser Bewertung sprechen auch bei geschlechtsreifen Frauen solche niedrigen Progesteronspiegel für eine Lutealinsuffizienz.

Vaginal: In der Reproduktionsmedizin wäre dagegen eine vaginale Progesteronanwendung (z.B. 200 mg mehrfach täglich) zu bevorzugen, da hierbei der sog. Uterus-first-pass-Effekt mit seiner hohen Progesteronanreicherung im Endometrium im Vordergrund steht [3, 16].

Nebenwirkungen

Der Organismus ist an hohe Progesteronspiegel angepasst, sei es mittluteal oder in der Gravidität mit sogar 50–200 ng/ml über viele Monate. Auch für die fötale Leber sind solche hohen Konzentrationen offensichtlich nicht nachteilig. Somit ist kaum mit nennenswerten oder gar ernsthaften Nebenwirkungen zu rechnen.

Die durch eine orale Darreichung verursachte kurzfristige und hohe Anflutung von Progesteron kann anfangs zu leichten orthostatischen Beschwerden führen, möglicherweise durch dessen antagonistische Wirkung am Aldosteronrezeptor bedingt. Dieser Mechanismus mag auch zu dessen antiödematöser Wirkung beitragen. In wenigen Tagen findet bereits eine körpereigene Adjustierung statt, so dass nur noch in selten Fällen die Dosis reduziert werden muss.

Eine Dosisreduktion ist auch angezeigt, wenn in Einzelfällen eine deutliche Müdigkeit nach der Einnahme auftritt.

Da durch Progesteron die Metabolisierung von Östradiol zu Östron gefördert wird, können bei niedrigen Östrogenspiegeln durch den Abfall in zu niedrige Bereiche leichte uterogene Schmierblutungen oder ein Effluvium auftreten, was durch eine östrogene Dosissteigerung abgefangen werden kann.

Liegen andererseits vor Beginn einer Progesterongabe höhere Östrogenspiegel vor, ist anfangs mit beschwerlichen Brustwirkungen und einer Brustdichtezunahme zu rechnen. Durch den biphasischen, d.h. anschließend zellzyklus-arretierenden Effekt des Progesterons klingen solche Beschwerden und Veränderungen aber nach 1–2 Wochen kontinuierlich ab.

Bei galenischer Unverträglichkeit kann auf natives, mikronisiertes Progesteron ohne Trägerstoff gewechselt werden.

Die Bewertung einer Progesterongabe im Alter vollzieht derzeit einen drastischen Wandel: Physiologisches Progesteron zur Substitution scheint also nicht nur nebenwirkungsarm zu sein, sondern zusätzlich einen Schutzfaktor vor Endometriums- und Brustkrebs sowie vermutlich auch Ovarialkrebs darzustellen. Neben seinen zahlreichen günstigen Auswirkungen an diversen Geweben und Organen (z.B. Schutz vor Hautalterung) stehen besonders seine zentralen Effekte wie Schutz des Nervensystems, Angstlösung, Beruhigung und Schlafförderung im Mittelpunkt des neueren Interesses. Wenn

auch die Studiendaten zu manchen der klinischen Aspekte noch spärlich sind, wird sich eine Betroffene mit passender Problematik rasch selbst ein Bild davon machen können, wie weit ihr eine Progesterongabe Erleichterung verschaffen kann. Das trifft selbstverständlich auch für Frauen ohne Uterus zu.

3. Weitere Hormonaspekte bei Schlafstörungen

In den Wechseljahren einer Frau stehen zunächst die Veränderungen bei den Östrogen- und Progesteronspiegeln im Vordergrund, weshalb deren Einfluss auch auf Schlafstörungen zuerst dargestellt wurde. In solchen Altersgruppen können aber noch andere hormonelle Dysbalancen den Schlaf stören, es darf also nicht alles auf „die Östrogene“ und „das Progesteron“ geschoben werden (Tab. 4).

Hohe Aktivitäten der Wachheits- und Stresshormone (Thyroxin, Cortisol, Adrenalin/Noradrenalin) können das Ein- und Durchschlafen erschweren oder gar verhindern, denn der Organismus wird aus evolutionsbiologischer Sicht im Stress auf Kampf oder Flucht, also auf Wachheit getrimmt. Leitsymptom ist „Überaktivität“, d.h. Unruhe, Nervosität und Aufgeregtheit, oft verbunden mit Herzklopfen und höherer Herzfrequenz.

Auch niedrige Spiegel des Wachstumshormons bzw. seines Vermittlers IGF-1 (Insulin-like Growth-Faktor) sind bei Schlafstörungen im Alter zu beachten. Leitsymptome wären ausgeprägte Atrophien beispielsweise an Haut (dünn und faltenreich) und Muskulatur (fortschreitende Sarkopenie) sowie eine merklich reduzierte Vitalität.

Schließlich üben niedrige zentrale Serotoninspiegel und eine inadäquate Melatoninsekretion nachts bzw. deren Phasenverschiebung ganz entscheidende Einflüsse auf die Schlafarchitektur aus. Leitsymptome hierfür wären affektive Störungen wie Depressionen und Ängste, Störungen der Essregulation und Sättigung (z.B. gesteigerter Schokoladenbedarf abends) sowie Ein- und Durchschlafstörungen. Östrogene als Kofaktoren der Serotoninsynthese können hier zusätzlich modulieren.

Endokrines Stufenmodell

In der Praxis hat es sich bewährt, klimakterische Patienten zunächst bezüglich der Östrogene und des Progesterons – nicht aber durch Einsatz von Progestagenen –

zu substituieren und deren Auswirkungen auf vorhandene Beschwerden abzuwarten. Dazu reichen meist die 1–3 Wochen aus, die zwischen Erstbesuch mit veranlasster Blutanalyse und dann dem Zweitbesuch mit Besprechung von möglichen weiteren Entgleisungen vergehen (Tab. 4). Mit dieser Erstmaßnahme lassen sich

schon viele der endokrिनologischen Schlafprobleme dieser Altersgruppe lösen. Dann werden schrittweise weitere indizierte Maßnahmen eingeleitet, beispielsweise Anti-Stress-Maßnahmen oder einfach Beseitigung eines Serotoninmangels, der immer mehr im Mittelpunkt unserer erfolgreichen Bemühungen steht [21]. So

gewinnen Patient und Arzt einen guten Eindruck davon, welchen Anteil die belegten Einzelstörungen an den Grundbeschwerden haben und welche Maßnahme wie viel davon beseitigen konnte.

Literatur

- [1] Adlercreutz H, Martin F. Biliary excretion and intestinal metabolism of progesterone and estrogens in man. *J Steroid Biochem* 1980;13:231-44.
- [2] Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
- [3] Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C et al. Targeted drug delivery in gynecology: Vaginal progesterone (P) and the First Uterine Pass Effect. *Human Reproduction* 1997;12 (5): 1073-1079.
- [4] Burry KA, Patton PE, Hermsmeyer K. Percutaneous absorption of progesterone in postmenopausal women treated with transdermal estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6):1504-11.
- [5] Canonico M, Oger E, Conard J et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1259-65.
- [6] Canonico M, Straczek C, Oger E et al. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: An overview of main findings. *Maturitas* 2006;54(4):372-9.
- [7] Clavel-Chapelon F, Fournier A. New evidences regarding hormone replacement therapy with transdermal estradiol gel and physiological progesterone. E3N-EPIC cohort study. 11. World Congress on the Menopause. Buenos Aires, Oktober 2005.
- [8] De Lignieres B, Dennerstein L, Backstrom T. Influence of route of progesterone metabolism. *Maturitas* 1995;21:251-57.
- [9] De Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002;5(4):332-40.
- [10] De Lignieres B. Effects of progestogens on the postmenopausal breast. *Climacteric* 2002;5(3):229-35.
- [11] Fournier A, Berrino F, Riboli E et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2005;114(3):448-54.
- [12] Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B et al. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005;50(2):91-7.
- [13] Koenig HL, Schumacher M, Ferzaz B et al. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science* 1995;268(5216):1500-3.
- [14] Koenig HL, Gong WH, Pelissier P. Role of progesterone in peripheral nerve repair. *Rev Reprod* 2000;5(3):189-99.
- [15] Kovari E, Gold G, Herrmann FR et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. *Stroke* 2004;35(2):410-4.
- [16] Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: A comparative study. *Fertil Steril* 1994;62:485-490.
- [17] Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001;8(1):10-6.
- [18] Ohlinger R, Klein GM, Köhler G et al. Altersverteilung bei Patientinnen mit Mammatumoren in Abhängigkeit vom histologischen Befund. *Gyn* 2006;11:110-16.
- [19] Römmler A. Die Wahrheit über Hormone. Wie Hormone richtig eingesetzt werden und wann sie schaden. Die wichtigsten Therapien für die Wechseljahre. Südwest München, 2006 (ISBN-10: 3-517-06906-X; ISBN-13:978-3-517-06906-7)
- [20] Römmler A. Risikoreduktion einer Hormonersatzbehandlung (ERT/HRT). *Transdermale Östrogene und mikronisiertes Progesteron oral*. *Anti Aging for Professionals* 2005;1:44-50.
- [21] Römmler A. Das Serotonin-Defizit-Syndrom: Substitution mit 5-OH-Tryptophan effektiv. *ZS Orthomol Med* 2005; 3:15-19.
- [22] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003;362(9382):428-32.
- [23] Schuback B. Die ältere Patientin im Brennpunkt der gynäkologischen Onkologie – demografische Entwicklung. *Gyn* 2006;11:451-55.
- [24] Schumacher M, Guennoun R, Robert F et al. Local synthesis and dual actions of progesterone in the nervous system: neuroprotection and myelination. *Growth Horm IGF Res* 2004;14 Suppl A:S.18-33.
- [25] Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1581-7.
- [26] Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495-500.
- [27] Wren BG, McFarland K, Edwards L et al. Effect of sequential transdermal progesterone cream on endometrium, bleeding pattern, and plasma progesterone and salivary progesterone levels in postmenopausal women. *Climacteric*. 2000 Sep;3(3):155-60.
- [28] Wren BG, Champion SM, Willetts K et al. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause*. 2003;10(1):13-8.