

Aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Abteilung für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner
in Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere Medizin (SP Pneumologie)
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Chronischer Reizhusten bei Frauen:
Zusammenhang mit postmenopausalen Beschwerden
beim klimakterischen Syndrom?**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Thea Sophie Oppermann

aus Bad Arolsen

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
15.03.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Prodekan: Prof. Dr. Rolf Müller

Studiendekanin: Prof. Dr. Annette Becker M.P.H.

Referent: PD Dr. Volker Ziller

1. Korreferent: Prof. Dr. Peter Alter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
1. Einleitung	8
1.1 Das Symptom Husten	8
1.1.1 Chronischer Husten	11
1.1.2 Husten quantifizieren	13
1.1.2.1 Objektive Messmethoden	13
1.1.2.2 Subjektive Messmethoden.....	15
1.1.3 Physische Aspekte chronischen Hustens.....	17
1.1.4 Psychische und soziale Aspekte chronischen Hustens	19
1.1.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede chronischen Hustens	21
1.1.5.1 Die Prävalenz des weiblichen Geschlechts	21
1.1.5.2 Ursachenfindung	22
1.1.5.3 Der Einfluss des weiblichen Zyklus.....	23
1.1.6 Chronisch idiopathischer Husten.....	25
1.1.6.1 Definition, Epidemiologie und Klinik.....	25
1.1.6.2 Hypersensitivität des Hustenreflexes.....	27
1.1.6.3 Auswirkungen auf die Lebensqualität	29
1.1.6.4 Therapiemöglichkeiten	30
1.2 Die Menopause	33
1.2.1 Definitionen.....	33
1.2.2 Hormonelle Veränderungen	34
1.2.3 Typische klinische Symptomatik	37
1.2.3.1 Somatovegetative Veränderungen	37
1.2.3.2 Psychische und kognitive Veränderungen	39
1.2.3.3. Urogenitale Veränderungen.....	40

1.2.4 Veränderungen an der (Schleim-)Haut.....	42
1.2.5 Einfluss auf die Atemwege.....	44
1.2.5.1 Einfluss des Zyklus auf die Atemwege.....	44
1.2.5.2 Einfluss der Menopause auf die Atemwege.....	45
1.2.6 Ätiologie der Symptomatik	47
1.2.7 Hormontherapie	49
1.3 Zielsetzung	51
2. Methoden und Material	52
2.1 Ethikvotum.....	52
2.2 Probandinnenkollektiv	52
2.3 Methodik	53
2.3.1 Vorgehensweise	53
2.3.2 Einschlusskriterien	53
2.3.3 Ausschlusskriterien	54
2.3.4 Differentialdiagnosen chronischen Hustens	57
2.3.5 Anamnese.....	61
2.4 Fragebögen.....	62
2.4.1 Likert-Skala.....	62
2.4.2 Menopause Rating Scale II	63
2.4.2.1 Hintergrund	63
2.4.2.2 Unterteilung in MRS-Domänen	64
2.4.2.3 Internationale Anwendung.....	65
2.4.2.4 Gütekriterien.....	66
2.4.3 Leicester Cough Questionnaire (LCQ)	67
2.4.3.1 Hintergrund	67
2.4.3.2 Unterteilung in LCQ-Domänen	68
2.4.3.3 Anwendung	69
2.4.3.4 Gütekriterien.....	70
2.4.3.5 Zusatzfragen	71
2.4.3.6 Definition von chronischem Husten	72

2.5 Statistisches Auswertungsverfahren	73
3. Ergebnisse	74
3.1. Erhebung der Daten und Dropout	74
3.2. Gesamtes Probandinnenkollektiv	74
3.2.1 Basisdaten Gesamtkollektiv	74
3.2.2 LCQ-Ergebnisse Gesamtkollektiv	76
3.2.3 MRS-Ergebnisse Gesamtkollektiv	78
3.3. Gruppeneinteilung	80
3.3.1. Vergleich der Basisdaten	81
3.3.1.1 Häufigkeiten	82
3.3.2 Vergleich der LCQ-Werte.....	85
3.3.3 Vergleich der MRS-Werte	88
3.4. Korrelationen	91
3.4.1 Korrelationen innerhalb des LCQs	91
3.4.2 Korrelationen innerhalb der MRS	92
3.4.3 Korrelationen der Gesamtscores.....	93
3.4.4 Korrelation des Gesamtscores mit den Domänen des jeweilig anderen Fragebogens	94
3.4.5 Korrelationen der Domänen von LCQ bzw. MRS untereinander	95
3.5 Vorhersage von Husten anhand postmenopausaler Symptomatik (logistische Regression)	96
3.5.1 Vorhersage anhand MRS-Einzelitems	96
3.5.2 Vorhersage anhand MRS-Gesamtscore und MRS-Domänen	97
4. Diskussion	99
4.1 Ergebnisse und Interpretation	99
4.1.1 Analyse des Kollektivs „Probandinnen mit Hustensymptomatik“	99
4.1.2 Analyse der Basisdaten	101
4.1.3 Analyse der LCQ-Werte.....	102
4.1.3.1 Analyse des LCQ-Gesamtscores und der Domänen	102
4.1.3.2 Analyse der LCQ-Einzelitems.....	103

4.1.3.3 Analyse der gefundenen Hustenprävalenz	104
4.1.3.4 Analyse der LCQ-Domänen im Vergleich zu internationalen Referenzwerten.....	105
4.1.4 Analyse der MRS-Werte	106
4.1.4.1 Analyse des MRS-Gesamtscores und der Domänen.....	106
4.1.4.2 Analyse der MRS-Einzelitems	107
4.1.4.3 Analyse der MRS-Ergebnisse im Vergleich zu internationalen Referenzwerten.....	110
4.1.5 Analyse der Korrelationen.....	112
4.1.5.1 Korrelationen der Fragebögen bezüglich der jeweilig zugehörigen Domänen	112
4.1.5.2 Korrelationen der Gesamtscores	112
4.1.5.2 Korrelation des Gesamtscores mit den jeweilig anderen Domänen	113
4.1.5.3 Korrelation der Domänen von LCQ und MRS untereinander	114
4.1.6 Vorhersage für die Ausbildung von Husten (logistische Regression).....	115
4.1.6.1 Vorhersage anhand MRS-Einzelitems	115
4.1.6.2 Vorhersage anhand MRS-Domänen.....	115
4.1.6.3 Vorhersage anhand des MRS-Gesamtscores.....	116
4.1.7 ROC-Analyse.....	117
4.2 Diskussion der Methodik	119
4.2.1 Response-Bias	119
4.2.2 Diskussion der verwendeten Fragebögen	121
4.2.2.1 LCQ.....	121
4.2.2.2 MRS	123
4.3 Ergebnisse in Bezug zur Studienlage.....	124
5. Zusammenfassung.....	127
5.1 Summary.....	129
6. Literaturverzeichnis	129
7. Anhang
7.1 Menopause Rating Scale II

7.1.1 MRS Domänen	
7.2 Leicester Cough Questionnaire.....	
7.2.1 Englische Version:	
7.2.2 Deutsche Version:.....	
7.2.3 LCQ Domänen.....	
7.2.4 Zusätzliche Fragen	
7.3 Patienteninformation zur Studie.....	
7.4 Einverständniserklärung zur Studie	
7.5 Datenschutz-Grundverordnung.....	
8. Curriculum vitae	
9. Verzeichnis der akademischen Lehrenden	
10. Danksagung.....	
11. Ehrenwörtliche Erklärung.....	

Abkürzungsverzeichnis:

AC	Atopischer Husten
ACE	Angiotensin converting enzyme
AF-219	P2X3 receptor antagonist
AMH	Antimüller-Hormon
BMI	Body Mass Index
bspw	beispielsweise
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CIC	chronic idiopathic cough
CIH	Chronisch idiopathischer Husten
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CQLQ	Cough-Specific Quality of Life Questionnaire
CRS	Cough reflex sensitivity
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DSP	Digitale Signalverarbeitung
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GERD	Gastroesophageal reflux disease
GnRH	Gonotropin-Releasing hormone
HACC	Hull Automatic Cough Counter
HDL	High-density Lipoprotein
HRT	Hormone replacement therapy
HT	Hormontherapie
LCM	Leicester Cough Monitor
LCQ	Leicester Cough Questionnaire
LDL	Low-density Lipoprotein
LH	Luteinisierende Hormon
MD	Median
MID	minimal important difference
MRS II	Menopause Rating Scale II
MW	Mittelwert
P2X3	P2X purinoceptor 3
RARs	rapidly adapting receptors

REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SARs	<i>slowly adapting receptors</i>
SAS	<i>Symptom Assessment Scale</i>
SBS	<i>Sinubronchiales Syndrom</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SDR.....	<i>socially desirable reaction</i>
SGRQ.....	<i>St. George`s Respiratory Questionnaire</i>
SHBG	<i>Sexualhormonbindendes-Globulin</i>
TRP	<i>transient receptor potential</i>
TRPV-1.....	<i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i>
UACS	<i>Upper Airway Cough Syndrome</i>
UKGM.....	<i>Uniklinik Gießen und Marburg</i>
VAS	<i>Visuelle Analogskala</i>
WHR.....	<i>Waist-hip-ratio</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 2D Struktur Capsaicin (modifiziert nach Wikimedia Commons)..	14
Abbildung 2 3D Konformation Capsaicin (modifiziert nach Wikimedia Commons)	14
Abbildung 3 Aktivierung von TRPV1 durch Capsaicin (modifiziert nach Wikimedia Commons)	15
Abbildung 4 Diagnostischer Algorithmus Chronischer Husten (modifiziert nach Kardos, Dinh et al. 1019).....	25
Abbildung 5 Mittelwerte aller Probandinnen bezüglich der LCQ- Gesamtpunktzahl und der einzelnen LCQ-Domänen im Bezug zur möglichen Punktzahl; N=200	76
Abbildung 6 Gesamtscore LCQ (y-Achse) bezüglich der Anzahl der Probandinnen (x-Achse); N=200	77
Abbildung 7 Gesamtscore MRS (y-Achse) bezüglich der Anzahl der Probandinnen (x-Achse); N=200	78
Abbildung 8 Histogramm der Häufigkeiten der Gesamtpunktzahl im MRS; N=200.....	79
Abbildung 9 Basisdaten Jahre seit Hustenbeginn bzw. seit Menopause und Alter bei letzter Periode bzw. bei Hustenbeginn (y-Achse) im Bezug zu Jahren (x- Achse); N=66	80
Abbildung 10 Säulendiagramme zur mittleren Anzahl der Vorerkrankungen (x- Achse) in % (y-Achse) bezogen auf Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik.....	82

Abbildung 11	Säulendiagramme zur mittleren Anzahl der Medikamenteneinnahmen (x-Achse) in % (y-Achse) bezogen auf Probandinnen mit (N=66) und ohne Hustensymptomatik (N=134)	82
Abbildung 12	Säulendiagramm Häufigkeiten der Komorbiditäten Hypothyreose, Osteoporose und Osteopenie sowie Z.n. Hysterektomie in % (y-Achse) zwischen Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik	83
Abbildung 13	Abbildung zur Darstellung von möglichen Punkten sowie der erreichten mittleren Punktzahl (y-Achse) bzgl. der Einzelitems (x-Achse) bei Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik	85
Abbildung 14	Säulendiagramm zur Darstellung von möglichen Punkten sowie der erreichten Punktzahl (y-Achse) bzgl. der Domänen bei Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik	86
Abbildung 15	Gegenüberstellung der Mittelwerte der einzelnen MRS-Items bei Frauen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik	89
Abbildung 16	Balkendiagramm zur Gegenüberstellung der mittleren Gesamtpunktzahlen sowie der einzelnen Domänen bei Frauen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik	90
Abbildung 17	Streudiagramm Gesamtscores LCQ vs. MRS (N=200)	93
Abbildung 18	ROC-Kurve MRS Gesamt..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Abbildung 19	ROC-Kurve MRS somatovegetativ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Abbildung 20	ROC-Kurve MRS urogenital..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Abbildung 21	ROC-Kurve MRS psychisch..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einschlusskriterien	53
Tabelle 2 Ausschlusskriterien	54
Tabelle 3 Differentialdiagnosen zu chronischem Husten	57
Tabelle 4 Basisdaten	61
Tabelle 5 MRS aufgeschlüsselt nach Domänen	64
Tabelle 6 Reliabilität; Test-Retest-Korrelationskoeffizient verschiedener Regionen (Heinemann et al. 2004a).....	65
Tabelle 7 Koeffizient alpha für die interne Konsistenz der MRS verschiedener Länder (Heinemann et al. 2004a).....	65
Tabelle 8 Durchschnittswerte der Gesamtskala und der der Subskalen (Heinemann et al. 2004a).....	66
Tabelle 9 LCQ aufgeschlüsselt nach Domänen (Brignall et al. 2008).....	69
Tabelle 10 Koeffizient alpha für die interne Konsistenz des LCQ	71
Tabelle 11 Zusatzfragen LCQ.....	71
Tabelle 12 Basisdaten aller Probandinnen (N=200)	74
Tabelle 13 Werte aller Probandinnen bezüglich Jahren seit Beginn der Menopause (N=200).....	75
Tabelle 14 Anzahl der Vorerkrankungen und Medikamente aller Probandinnen (N=200)	75
Tabelle 15 LCQ-Gesamtpunktzahl und einzelne LCQ-Domänen (N=200)	76
Tabelle 16 Dauer und Dynamik der Hustensymptomatik (N=200).....	77
Tabelle 17 MRS-Gesamtpunktzahl sowie einzelnen MRS-Domänen (N=200)	78
Tabelle 18 Basisdaten Gruppenkollektiv mit Husten (N=66).....	80

Tabelle 19 Gegenüberstellung der Basisdaten im Gruppenkollektivvergleich (N=200)	81
Tabelle 20 T-Test der Basisdaten (N=200)	81
Tabelle 21 Chi-Quadrat-Test bezüglich Vorerkrankungen und Anzahl an Medikamenten (N=200)	83
Tabelle 22 Exakter Test nach Fisher bezüglich Hypothyreose im Gruppenkollektivvergleich (N=200)	84
Tabelle 23 Exakter Test nach Fisher bezüglich Osteoporose im Gruppenkollektivvergleich (N=200)	84
Tabelle 24 Exakter Test nach Fisher bezüglich Osteopenie im Gruppenkollektivvergleich (N=200)	84
Tabelle 25 Exakter Test nach Fisher bezüglich Z.n. Hysterektomie im Gruppenkollektivvergleich (N=200)	84
Tabelle 26 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen LCQ-Items;T-Test bezüglich der Signifikanz (N=200)	85
Tabelle 27 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen LCQ-Werte;T-Test bezüglich der Signifikanz (N=200)	87
Tabelle 28 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen LCQ-Zusatzfragen;T-Test bezüglich der Signifikanz (N=200)	87
Tabelle 29 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen MRS-Items T-Test bezüglich der Signifikanz (N=200)	88
Tabelle 30 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen MRS-Werte T-Test bezüglich der Signifikanz (N=200)	89
Tabelle 31 Korrelationen LCQ-Gesamtscore vs. LCQ Domänen (N=200)	91
Tabelle 32 Korrelationen LCQ Domänen untereinander (N=200)	91
Tabelle 33 Korrelationen MRS-Gesamtscore vs. MRS-Domänen (N=200)	92

Tabelle 34 Korrelationen MRS-Domänen untereinander (N=200)	92
Tabelle 35 Korrelationen bezüglich Gesamtscore des LCQ und MRS (N=200)	93
Tabelle 36 Partielle Korrelationen bezüglich Gesamtscore des LCQ und MRS (N=200)	93
Tabelle 37 Korrelationen bezüglich des Gesamtscore des LCQ und MRS- Domänen (N=200).....	94
Tabelle 38 Korrelationen bezüglich des Gesamtscore des MRS und LCQ- Domänen (N=200).....	94
Tabelle 39 Korrelationen aller Domänen untereinander (N=200)	95
Tabelle 40 Korrelationen aller Domänen untereinander (N=200)	Fehler!
Textmarke nicht definiert.	
Tabelle 41 Koeffiziententabelle der logistischen Regression auf Basis der MRS- Items außer Item 5 (N=200)	96
Tabelle 42 Klassifizierungstabelle der logistischen Regression auf Basis der einzelnen MRS-Items (N=200)	97
Tabelle 43 Koeffiziententabelle der logistischen regression auf Basis des MRS- Gesamtscores und der MRS-Domänen (N=200)	97
Tabelle 44 Klassifizierungstabelle der logistischen Regression auf Basis der MRS-Domänen (N=200).....	98
Tabelle 45 Klassifizierungstabelle der logistischen Regression auf Basis des MRS-Gesamtscores (N=200)	98
Tabelle 46 Vergleich der Ergebnisse der LCQ-Domänen zu Referenzwerten	105
Tabelle 47 Mittelwerte der MRS-Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu internationalen Referenzwerten.....	111
Tabelle 48 ROC-Analyse mit AUC bezüglich der MRS-Domänen	117

1. Einleitung

Die weiblichen Sexualhormone scheinen Einfluss auf die Atemwege sowie auf die Lungenfunktion zu haben. Dies kann zur Ausbildung von respiratorischen Beschwerden und chronischem Husten bei Frauen führen. Insbesondere Frauen im postmenopausalen Alter sind davon betroffen. Dieses Phänomen sollte mit folgender Studie genauer untersucht werden, indem der Zusammenhang zwischen postmenopausaler Klinik und respiratorischen Beschwerden evaluiert wurde. Zudem wurde untersucht, ob das Auftreten respiratorischer Beschwerden anhand der Symptomauspprägung des klimakterischen Syndroms vorhergesagt werden kann.

1.1 Das Symptom Husten

Das Symptom Husten stellt vor allem in seiner akuten Form eines der häufigsten Gründe dar, weshalb PatientInnen eine allgemeinärztliche Behandlung aufsuchen (Schappert und Burt 2006; Morice 2002). Dabei generiert Husten in den USA über 30.000.000 ärztliche Konsultationen pro Jahr (Rosenow und Briggs 1996). Diese Umstände verursachen entsprechend erhebliche wirtschaftliche und ökonomische Kosten (Natt et al. 2012), der weltweite Markt für Hustentherapien beläuft sich auf mehrere Milliarden Dollar (Morice 2002). PatientInnen, die aufgrund ihres Hustens ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen, empfanden das Symptom als ungewöhnlich intensiv, störend und besorgniserregend – laut einer Untersuchung zogen die Hälfte aller Erkrankten Herzprobleme in Betracht (Cornford 1998).

Zur exakten Prävalenz von Husten in Deutschland liegen keine verlässlichen Quellen vor, da die an Fragebögen evaluierten Häufigkeiten stark von den Fragestellungen der epidemiologischen Studien abhängen. Die Tatsache, dass Husten von PatientInnen häufig nicht zwingend als Krankheitsbeschwerde interpretiert wird, spielt für die Unklarheiten hinsichtlich der Prävalenz ebenfalls eine Rolle (Kardos et al. 2019). Zudem können sich respiratorische Symptome in vielfältiger klinischer Ausprägung zeigen (s. 1.1.3). In einer groß angelegten

europäischen Studie mit über 18.000 ProbandInnen im Alter von 20 - 48 Jahren konnte festgestellt werden, dass die mediane Prävalenz nächtlichen Hustens bei jüngeren Menschen 30,7% betrug. Zudem litten die ProbandInnen zu jeweils 10,2% unter unproduktivem sowie produktivem Husten (Janson et al. 2001). Jedoch lassen sich auch im europäischen Vergleich unterschiedliche Prävalenzen finden, weshalb neben genetischen Aspekten auch Umweltfaktoren mit in die Erklärungsfindung für die regionalen Abweichungen einbezogen werden sollten (Kardos et al. 2019; Morice et al. 2014a; Song et al. 2015; Janson et al. 2001; Kauffmann und Varraso 2011). Eine weitere Studie plädiert ebenfalls dafür, dass Schätzungen der Prävalenzraten eines Landes, die auf Prävalenzmessungen ausgewählter Gebiet basieren, sehr vorsichtig interpretiert werden sollten, da starke regionale Unterschiede möglich sein könnten (Wieringa et al. 1998). Die Prävalenz des Symptoms Husten ist außerdem von Geschlecht und Alter abhängig: Seit einigen Jahrzehnten ist bekannt, dass die Sensitivität des Hustenreflexes bei Frauen höher als bei Männern ist (Fujimura et al. 1996), was sich bereits in der pubertären Entwicklung von Jungen und Mädchen zeigt (Plevkova et al. 2017; Varechova et al. 2008).

Der Hustenmechanismus an sich ist ein Reflex der Atemwege, um das respiratorische System vor chemischen Stimuli oder physikalischen Reizen wie beispielsweise Fremdpartikeln oder Mikroorganismen zu schützen. Dabei steht vor allem die Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit der Atemwege im Vordergrund (Farzan 1990). Die Stimulation verschiedener Mechano- und Chemorezeptoren, welche am dichtesten im Bereich des Larynx und der Trachea lokalisiert sind, spielt dabei eine entscheidende Rolle. So werden zu Beginn des Reflexes schnell adaptierende Mechanorezeptoren (rapidly adapting receptors (RARs)) durch Stimuli wie Rauchpartikel, Lungenstauung oder Bronchospasmus gereizt und leiten die Information über A δ -Fasern weiter. Diese werden von sensiblen afferenten C-Faserendungen unterstützt, welche auf chemische Faktoren wie Capsaicin oder Bradykinin reagieren. Langsam adaptierende Mechanorezeptoren (slowly adapting receptors (SARs)) vermitteln zudem eine modulierende Wirkung des Hustens (Kardos et al. 2010). Über den Nervus vagus wird die Information zur zum Hirnstamm gehörenden Medulla oblongata geleitet, um dort über somatosensorische Nerven eine entsprechende Reaktion durch

Innervation von Zwerchfell, Brustwand und Bauchmuskulatur zu generieren (Canning 2006; Pantaleo et al. 2002). Auch subkortikale Regionen des Gehirns beeinflussen den Hustenreflex, was sich an der Tatsache zeigt, dass Husten willkürlich ausgelöst bzw. unterdrückt werden kann (Eccles 2009) sowie während einer Narkose ausbleibt (Chung 2002; Kardos et al. 2019). Mehrere Ionenkanäle sind an der Modulation der Hustenrezeptoren beteiligt. Dabei spielen vor allem die Transient Receptor Potential- (TRP-) Ionenkanäle eine entscheidende Rolle. Eine Aktivierung über Untergruppen, die TRPV1- und TRPA1-Kanäle, führt exemplarisch zu einer erhöhten Erregbarkeit der Nervenfasern und damit zur Auslösung des Hustenreflexes (Kardos et al. 2019). Entzündungsmediatoren wie Bradykinine können den TRPV1-Rezeptor aktivieren und damit die Sensitivität der sensiblen Nervenfasern verstärken (Bessac und Jordt 2008).

Husten kann klinisch in produktiven und nichtproduktiven bzw. trockenen Husten unterteilt werden, wobei als Maßstab für eine produktive Symptomatik eine Exkoration von 30ml Sputum festgelegt wurde. Jedoch wird die therapeutische Bedeutung dieser Unterscheidung als nicht bedeutsam angesehen, da sich Therapien mit Mucolytika und Sekretolytika bei produktivem Husten als nicht evidenzbasiert erwiesen haben. Der makro- und mikroskopische Aspekt des Sputums kann jedoch Hinweise auf die zugrundeliegende Erkrankungen bieten (Kardos et al. 2019).

Zusätzlich erfolgt eine weitere Einteilung von Husten anhand des Zeitraums der Symptomatik: Akuter Husten hält laut Definition zwei Wochen an und tritt meist im Rahmen eines akuten viralen Erkältungsinfekts (common cold) auf (Kardos et al. 2019) (Dicpinigaitis 2011). Die subakute Form dauert drei bis acht Wochen an und wird in der Regel als prolongierter Infekt gewertet. Die Leitlinien empfehlen die Differenzierung zu chronischem Husten bei acht Wochen (Kardos et al. 2019), da eine Infektion mit Viren oder Bakterien im Durchschnitt maximal acht Wochen bis zum völligen Ausheilen benötigt (CORREN 1998). Diese Definition sieht laut Leitlinie vor, dass nach Überschreitung der acht Wochen weitere diagnostische Maßnahmen zur Evaluation der Ätiologie der Symptomatik durchgeführt werden sollten (Kardos et al. 2019).

1.1.1 Chronischer Husten

Chronischer Husten wird definiert als ein Symptom, welches über mindestens acht Wochen besteht. Bei einer internationalen Studie legten über 70% der SpezialistInnen den chronischen Verlauf ebenfalls bei einem Zeitpunkt ab acht bis zwölf Wochen fest (Faruqi et al. 2014). Dabei kann nach heutigen Kriterien dessen Ursache nicht zwingend durch diagnostische Methoden wie Anamnese, körperliche Untersuchung, Röntgen-Thorax und Lungenfunktion evaluiert werden (Koehler et al. 2017). Auch bei chronischem Husten erscheint es schwierig, genaue Prävalenzen zu ermitteln. Global gesehen beträgt die Gesamtprävalenz von chronischem Husten in der weltweiten Bevölkerung im Durchschnitt etwa 9,6%, dabei bestanden jedoch Prävalenzunterschiede zwischen Europa und Amerika (12,7% bzw. 11%) und Asien und Afrika (4,4% bzw. 2,3%) (Song et al. 2015). Auch im europäischen Vergleich lassen sich diese Unterschiede feststellen, die einen Einfluss von Umweltfaktoren wie Urbanisierung und Lebensstil vermuten lassen (Kardos et al. 2019; Kauffmann und Varraso 2011; Janson et al. 2001; Song et al. 2015). Das Symptom trat bei einer Querschnittserhebung in East Yorkshire, England bei HausarztpatientInnen beispielhaft mit einer Prävalenz von etwa 12% auf, wovon zusätzlich 7% unter schwerwiegendem Husten klagten (Ford et al. 2006).

Grundsätzlich ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass „chronischer Husten“ ein unscharfer Begriff ist, der von sehr starker und beeinträchtigender Symptomatik bis hin zu nur leichten klinischen Ausprägungen reichen kann. Dabei kommt es auch darauf an, welche Symptome im Zusammenhang mit Husten gewertet werden und welche Bedeutung diesen beigemessen werde (Chung et al. 2009). Im Kapitel 1.1.3 werden die verschiedenen physischen Symptome chronischen Hustens im Detail dargestellt.

Seit Jahrzehnten ist sich die wissenschaftliche Literatur einig, dass die häufigsten Gründe für chronischen Husten das Upper Airway Cough Syndrome (UACS; früher: Postnasales Drip Syndrom), Asthma bronchiale und die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) darstellen – teilweise liegen die Krankheitsbilder auch in Kombination vor (D'Urzo und Jugovic 2002; Irwin et al. 1981; Alhajjaj und Bajaj 2021; Pratter 2006b). In einer weiteren Untersuchung

wurden speziell symptomatische NichtraucherInnen betrachtet: Auch hier waren die fünf wichtigsten Ursachen für chronischen Husten die Erkrankungen Asthma bronchiale (58,9%), das UACS (57%), GERD (41,1%), Bronchiektasien (17,9%) und tracheobronchialer Kollaps (14,1%). Auch in dieser Studie lagen in 61,5% der Fälle mehrere gleichzeitig vorliegende Gründe für den Husten vor (Palombini et al. 1999). Weitere häufige Differentialdiagnosen, die betrachtet werden müssen, sind die chronische obstruktive Atemwegserkrankung (COPD), die chronische Bronchitis und die postinfektiöse Hyperreagibilität. Grundsätzlich sollte laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie deshalb bei Patienten mit chronischem Husten der Tabakkonsum als mögliche Ursache erfragt und der Raucherstatus in regelmäßigen Abständen dokumentiert werden (Kardos et al. 2019). Zusätzlich gibt es noch viele weitere Ursachen für die Entstehung einer chronischen Hustensymptomatik. Auf diese wird im Verlauf unter dem Punkt „Differentialdiagnosen chronischen Hustens“ (2.4.4, S. 48) noch weiter eingegangen. Eine erwähnenswerte Unterform des chronischen Hustens stellt der refraktäre Husten dar (chronic refractory cough, CRC). Dieser wird diagnostiziert, wenn eine gezielte Therapiemaßnahme die zugrundliegende/n bekannten Erkrankung/en zwar verbessert und deren Trigger reduziert, die Symptomatik jedoch persistiert (Kardos et al. 2019).

Histopathologisch konnte bei nicht-asthmatischem chronischem Husten verschiedene Veränderungen beobachtet werden. So wurde von einer Zunahme bronchoalveolärer Mastzellen, Becherzellhyperplasie und erhöhter epitheliale Sekretion berichtet. Zudem konnte eine Remodellierung der Atemwegswand mit Hyperplasie der glatten Muskulatur gezeigt werden, die im Zusammenhang mit erhöhter Hustenreflexsensibilität stand (Niimi und Chung 2004; Macedo et al. 2017).

1.1.2 Husten quantifizieren

Um die Schwere, Intensität und Frequenz der Symptomatik sowie die Gesamtanzahl der Hustenstöße Erkrankter zu erfassen, gibt es verschiedene Methoden. Insgesamt sind sich aber viele ExpertInnen einig, dass eine Kombination von objektiven und subjektiven Verfahren nötig ist, um die Dimension von Husten und dessen Auswirkungen auf verschiedene Bereiche des Lebens komplett zu erfassen (Birring und Spinou 2015; Koehler et al. 2017; Irwin 2006).

1.1.2.1 Objektive Messmethoden

Auditive Hustenaufzeichnungen stellen eine Möglichkeit der objektiven Erfassung von Hustenfrequenz, –intensität sowie Gesamtanzahl der Hustenstöße dar. Voraussetzung dafür sind stundenlange Datenerfassungen und eine Echtzeit-Höranalyse. Der Hull Automatic Cough Counter (HACC) ist ein Programm, welches digitale Audioaufnahmen auswertet und mithilfe der digitalen Signalverarbeitung (DSP) in Hustenereignisse und Nicht-Hustenereignisse einteilt. In einer Untersuchung erreichte der HACC bei der Erkennung von Husten eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 96% und eine Reproduzierbarkeit von 100% (Barry et al. 2006).

Der Leicester Cough Monitor (LCM) ist ein geräuschbasierter ambulanter Hustenmonitor. Mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 99% unterscheidet das System Husten von anderen Umgebungsgeräuschen und wird deshalb als valides und zuverlässiges Instrument beschrieben (Birring et al. 2008).

Capsaicin und Zitronensäure sind häufige Hilfsmittel zur Induktion des Hustenreizes. Capsaicin (CPS) ist ein natürlich vorkommendes Alkaloid, welches selektiv den Vanilloidrezeptor Typ 1 (transient receptor potential of the vanilloid type 1 (TRPV1)) aktiviert (Darré und Domene 2015) und damit die Freisetzung von Neuropeptiden wie Substanz P aus Ganglionneuronen der Rückenwurzeln induziert (Purkiss et al. 2000). Die Inhalation von Zitronensäure stimuliert weniger die A δ -Fasern, sondern insbesondere die C-Fasern, welche den

Hustenreflex modulieren können (Tanaka und Maruyama 2005). Um die Hustenempfindlichkeit eines Individuums zu bestimmen, können verschiedene Inhalationskonzentrationen verabreicht werden. Dabei wird die Hustenschwelle oft als die niedrigste Capsaicin-Konzentration definiert, die erforderlich ist, um fünf oder mehr Hustenstöße zu erzielen (Fujimura et al. 1996). Dieses Verfahren zur Induktion von Husten spielt jedoch im klinischen Alltag eine geringere Rolle, wird bei der Durchführung wissenschaftlicher Studien jedoch vermehrt angewandt (Kardos et al. 2019). Nur in selteneren Fällen wird zudem Weinsäure in klinischen Versuchsreihen zur Induktion des Hustenreflexes eingesetzt (Addington et al. 2003). Diese Methodik besaß aufgrund des hohen Aufwandes jedoch keine Praktikabilität für unsere durchgeführte klinische Untersuchung.

Auf den folgenden Abbildungen sind die Struktur und Konformation von Capsaicin sowie dessen Interaktion mit dem bereits erwähnten TRPV1-Kanal gezeigt:

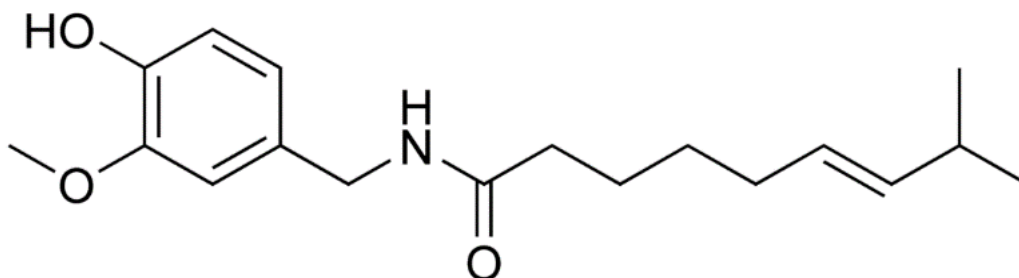


Abbildung 1 2D Struktur Capsaicin (modifiziert nach Wikimedia Commons)

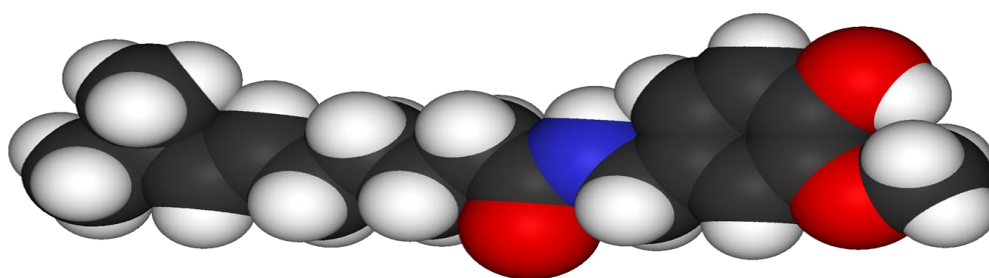


Abbildung 2 3D Konformation Capsaicin (modifiziert nach Wikimedia Commons)

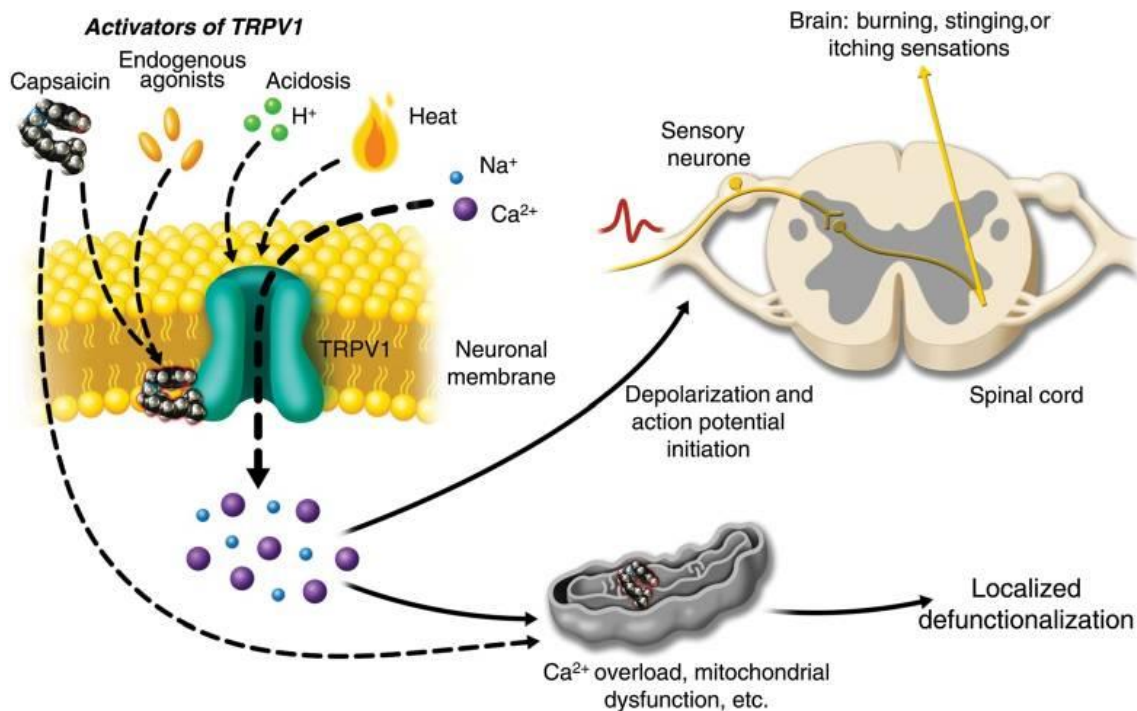


Abbildung 3 Aktivierung von TRPV1 durch Capsaicin (modifiziert nach Wikimedia Commons)

1.1.2.2 Subjektive Messmethoden

Um Husten zu analysieren und quantifizieren, messen subjektive Verfahren insbesondere die Auswirkungen der Hustenintensität (Irwin 2006). Der Leicester Cough Questionnaire (LCQ) stellt eine der validiertesten Methoden dar, um Husten subjektiv zu quantifizieren (Faruqi et al. 2011). Aus diesem Grund erwies er sich in dieser Untersuchung als das beste Instrument zur Erfassung von Hustensymptomatik und all dessen Konsequenzen (s. 2.4.3).

Ein zweiter nützlicher Fragebogen ist der Cough-Specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ). Dieser hat sich ebenfalls als eine valide und zuverlässige Methode erwiesen, mit welcher die Folgeerscheinungen von Husten auf die Lebensqualität sowie die Wirksamkeit von Therapien bewertet werden kann (French et al. 2002; Schmit et al. 2013). Der Fragebogen wird gegenüber dem LCQ bevorzugt angewandt, wenn geschlechtsspezifische Auswirkungen des Hustens näher betrachtet werden sollen (Kelsall et al. 2009). Da bei unserer Studie lediglich weibliche Probandinnen befragt wurden, wurde der CQLQ in unserer Studie nicht verwendet.

Die Symptom Assessment Scale (SAS) stellt ebenfalls eine subjektive Skala dar, mithilfe derer ProbandInnen beispielsweise die Hustenschwere, -häufigkeit und deren Auswirkungen auf Schlaf oder Arbeit angeben können.

Auch die visuelle Analogskala (VAS) wurde schon in mehreren Studien angewandt, um insbesondere die subjektiv wahrgenommene Schwere der Hustensymptomatik zu erfassen (Birring und Spinou 2015). (Faruqi et al. 2011) konnten eine positive Korrelation zwischen den Werten des LCQs, der SAS und der VAS beobachten.

Einer der neuesten Fragebögen ist der Cough Evaluation Test (CET), welcher ebenfalls als ein valider und zuverlässiger Fragebogen für die Erfassung physischer, psychischer und sozialer Auswirkungen chronischen Hustens beschrieben wird (Zhan et al. 2020).

1.1.3 Physische Aspekte chronischen Hustens

Einige Menschen leiden bis zur ersten medizinischen Konsultation wochen - oder sogar jahrelang unter verschiedensten begleitenden Symptomen von chronischem Husten. Das Symptom Husten wird im Vergleich zu klinischen Manifestationen wie Atemnot oder Thoraxschmerzen jedoch häufig nicht zwingend als Krankheitssymptom empfunden, weswegen dies zu den bereits erwähnten Schwierigkeiten führt, die genaue Prävalenz von (chronischem) Husten festzulegen (Kardos et al. 2019). Dabei ist wichtig zu erwähnen, dass die Schwere und Form einer Symptomatik sehr unterschiedlich sein und auch auf verschiedene Weise wahrgenommen bzw. interpretiert werden kann (Chung et al. 2009). So ist bereits bekannt, dass respiratorische Symptome von ProbandInnen unterschiedlicher ethnischer Herkunft anders wahrgenommen werden können (Diaz et al. 2017). Im Folgenden wird deshalb auf die verschiedenen fakultativen klinischen Begleiterscheinungen und Ausprägungen von chronischem Husten eingegangen.

Die Frequenz der Hustenstöße von chronischen HustenpatientInnen unterscheidet sich in der Regel klinisch signifikant von gesunden VergleichsprobandInnen (Birring et al. 2006). Chronischer Husten wird von Erkrankten häufig als trocken beschrieben und ist oftmals lediglich mit einer geringfügigen Produktion von Sputum verbunden. Bei stärkerer Bildung von Schleim wird dagegen eher von spezifischen Erkrankungen wie Bronchiektasien oder Sinusitiden ausgegangen (Smith und Woodcock 2016). Doch chronischer Husten steht gewöhnlich nicht allein als Symptom im Vordergrund, sondern kann viele weitere klinische Zeichen bedingen oder verstärken. Dazu zählen beispielsweise vergleichsweise geringere Beschwerden wie Kitzeln bzw. Jucken im Rachen und ein Globusgefühl (Chung 2014). Die aktuelle S2k-Leitlinie für chronischen Husten charakterisiert die häufigsten Begleiterscheinungen als Räusperzwang, Kopf-/Gesichtsschmerz, rezidivierende Heiserkeit und als Empfindung von herunterfließendem Rachensekret. Wiederkehrende Symptome seien außerdem chronisch oder intermittierend behinderte Nasenatmung und Riech-/und Schmeckverlust (Kardos et al. 2019).

Bei einer weiteren Untersuchung waren schwerwiegendere Symptome zu erkennen, die von den Teilnehmenden als Atemnot (55%), Keuchen (37%), Halsschmerzen (45%) und Sodbrennen (42%) beschrieben wurden. Zudem klagten sie teilweise zusätzlich über Heiserkeit (67%), Schwindel (26%), Brustschmerzen (33%) und Hämoptysen (8%). Ebenfalls gaben 63% der Befragten einen Kontrollverlust des Hustenreflexes an (Everett et al. 2007) – dies spielte insbesondere bei nächtlichem Husten eine große Rolle. So berichteten beispielsweise 50% der Erkrankten, dass ihr Schlaf durch Husten unterbrochen wurde, obwohl sich die Hustenfrequenz nachts durch einen unterdrückten Hustenreflex geringer als tagsüber (vor allem morgens und nachmittags) herausstellte (Lee und Birring 2010; Yousaf et al. 2013). Müdigkeit durch Schlaflosigkeit ist deshalb ebenfalls ein mögliches physisches Symptom und kann damit zu einer verringerten Lebensqualität führen (Irwin et al. 1998). Auch körperliche Erschöpfung kann durch chronischen Husten verursacht werden (Mahashur 2015). Der in dieser Studie verwendete Leicester Cough Questionnaire (LCQ) erfasst viele der hier genannten möglichen Symptome im Rahmen chronischen Hustens (s. 2.5.4).

1.1.4 Psychische und soziale Aspekte chronischen Hustens

In häufigen Fällen führten die möglichen nachteiligen Effekte auf die Lebensqualität hustender PatientInnen zu den ersten Arztbesuchen (Irwin et al. 1998). Denn das Leben mit chronischem Husten kann unter Umständen mit beträchtlichen Auswirkungen auf die physische und psychische Morbidität verbunden sein. Dabei sind die physischen Auswirkungen des Hustens (s. 1.1.3) für den/die Behandelnde/n meist leichter ersichtlich und objektivierbar. Die psychischen und sozialen Faktoren werden von beiden Seiten allerdings oft nicht erkannt bzw. aktiv erfragt, was den Behandlungserfolg erheblich negativ beeinflussen kann. Das Auftreten von psychischen Störungen kann chronischen Husten in etwa so häufig wie Erkrankungen wie COPD, Diabetes und Herzinsuffizienz betreffen (Brignall et al. 2008). Nichtsdestotrotz ist hier ebenfalls der Aspekt erwähnenswert, dass insbesondere schwerwiegende Symptomatik die Gefahr birgt, dass zusätzlich psychische Begleiterscheinungen auftreten. So ist es ebenfalls möglich, dass PatientInnen wenige bis keine psychischen und sozialen Auswirkungen chronischen Hustens verspüren (Hulme et al. 2017).

Bisher wurden in diversen Studien die konkreten psychischen Symptome von PatientInnen mit schwerwiegender chronischer Hustensymptomatik untersucht. So konnten 33-48% der Befragten als ängstlich identifiziert werden, 16% litten unter Depressionen. Zudem waren bezüglich der gesunden Kontrollgruppe Somatisierungen und Zwänge höher repräsentiert (McGarvey et al. 2006; Everett et al. 2007). Eine weitere Untersuchung konnte die Korrelation zwischen Hustensymptomatik und Depressionen bestätigen, da eine gesundheitliche Verbesserung der Werte im verwendeten Hustenscore zu einer Verbesserung in der angewendeten Depressionsskala führte. In genannter Studie war die Rate an depressiver Verstimmung unter den an chronischem Husten Erkrankten sogar bei 53% (Dicpinigaitis et al. 2006). Eine weitere Rolle spielte bei 83% der Befragten die mit der Zeit steigende Frustration über ausbleibende Besserung (Everett et al. 2007). Betroffene gaben zu 43% Verunsicherung und Ärger als die größten Schwierigkeiten ihrer Erkrankung an. Zudem litten sie in 41% der Fälle unter den häufigen Arztkonsultationen und Diagnostikmethoden. Auch die Unterbrechung des Schlafes störte 38% der ProbandInnen erheblich (Kuzniar et

al. 2007). 64% der Befragten berichteten zudem, dass ihre respiratorischen Beschwerden einen erheblichen negativen Einfluss auf ihr soziales Leben hatte (Everett et al. 2007). Die Symptomatik führte in diesen Fällen zu sozialer Isolation, da das Husten in der Öffentlichkeit als störend und unangenehm empfunden wurde. Ebenfalls wurden Schwierigkeiten am Arbeitsplatz und Spannungen in der Familie als mögliche Konsequenzen beschrieben. Zusätzlich konnte das Symptom Husten selbst auf alltägliche Aktivitäten wie Essen, Telefonieren, Gespräche und Freizeitgestaltung erhebliche negative Auswirkungen haben (Brignall et al. 2008). Zudem gaben 34 - 39% der Erkrankten an, seit Beginn ihrer Symptomatik ihr Verhalten bezüglich der Häufigkeit sozialer Aktivitäten wie beispielsweise Kino- und Restaurantbesuchen verändert zu haben. 60% der Personen vermieden generell Aktivitäten, die Husten hervorrufen könnten und 19% berichteten, dass der Husten Auswirkungen auf die Häufigkeit von Besuchen bei Verwandten und Freunden habe (Everett et al. 2007). Da bei der Befragung 55% der Frauen unter einer durch den Husten verursachten Urininkontinenz litten, sind psychische Belastung und soziale Zurückgezogenheit als daraus resultierende Folgen leicht ableitbar. In einer weiteren Untersuchung war vor allem die Stressinkontinenz bei Frauen im Vergleich zu Männern höher vertreten (French et al. 2004).

Da bei dieser klinischen Studie die Auswirkungen von Husten auf das weibliche Geschlecht eine große Rolle spielen, sind die genannten psychischen Faktoren infolge geschlechtsspezifischer Begleiterscheinung von Husten besonders hervorzuheben. Eine Rolle spielt ebenfalls, dass Frauen in subjektiven Fragebögen mehr physische und psychische Beschwerden angeben als Männer und demnach eher dazu neigen, sich medizinische Hilfe zu suchen (French et al. 2004). In einer erweiterten Studie wurde außerdem die Abgrenzung zu akutem Husten getroffen. Dabei war erkennbar, dass sich die Unterschiede in der Wahrnehmung zwischen Männern und Frauen umso mehr verstärkten, je länger der Husten andauerte (French et al. 2005). Auch bei Verschlechterung der Symptomatik stellte sich die Lebensqualität als signifikant beeinträchtigt dar (Liu et al. 2021). Der in dieser Studie verwendete Leicester Cough Questionnaire verfügt über zwei Domänen, welche eine relevante Auswahl an psychischen und sozialen Auswirkungen von Husten erfassen (s. 2.4.3).

1.1.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede chronischen Hustens

1.1.5.1 Die Prävalenz des weiblichen Geschlechts

In einer Untersuchung mit mehr als 10.000 PatientInnen mit chronischem Husten betrug der Anteil an Frauen 65%, meist waren sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung dabei um das 55. Lebensjahr (Morice et al. 2014a). In einigen Studien wurde der weibliche Anteil der PatientInnen mit chronisch idiopathischem Husten (s. 1.1.6) sogar auf bis zu 80% geschätzt (Birring et al. 2003a). Ebenfalls ist das weibliche Geschlecht in Kliniken, die sich auf chronischen Reizhusten spezialisiert haben, deutlich überrepräsentiert (Irwin et al. 1998). Auch in einer groß angelegten internationalen Studie konnte festgestellt werden, dass nächtlicher und unproduktiver Husten vermehrt mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert ist (Janson et al. 2001). Jedoch ist sich die Studienlage über diesen Aspekt nicht gänzlich einig, da sich in einigen Regionen Chinas eine ungefähr ähnliche Geschlechterverteilung in Hustenkliniken zeigte (Bai et al. 2021). Zu dieser Thematik sollte dementsprechend in Zukunft weiter geforscht werden.

Auch die Wirkung auf Medikamente scheint einem geschlechtsspezifischen Einfluss zu unterliegen, was vor einigen Jahrzehnten den Anfang darstellte, sich mit der Bedeutung des weiblichen Geschlechts auf die Atemwege zu befassen. (Fujimura et al. 1992) berichteten bereits zu diesem Zeitpunkt, dass chronischer Husten bei Frauen vergleichsweise häufiger resistent gegenüber bronchodilatatorisch wirksamen Mitteln zu sein schien. Weiterhin konnten (Fujimura et al. 1990; Alharbi et al. 2017; Os et al. 1994) darstellen, dass Frauen bei einer Lisinipril-Behandlung dreimal häufiger als Männer unter der bekannten Nebenwirkung Reizhusten litten. Die weiblichen Kontrollpersonen brachen passend zu diesem Gesichtspunkt eine Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril aufgrund von Reizhusten doppelt so häufig ab wie männliche Vergleichspersonen (Gibson 1989).

1.1.5.2 Ursachenfindung

Eine erhöhte Hustenreflexempfindlichkeit (cough reflex sensitivity; CRS) aufseiten des weiblichen Geschlechts spielt als Ursache für die geschlechtsspezifischen Unterschiede eine große Rolle. Denn bisher wurde bereits in einigen Studien demonstriert, dass sich der Hustenreflex bei weiblichen Personen als deutlich sensitiver erweist. Bei Provokationstests auf Capsaicin stellte sich die Hustenschwelle – definiert als die geringste inhalierte Capsaicinkonzentration, die mindestens fünf Hustenstöße auslöst – bei Frauen um drei- bis fünfmal geringer als bei Männern heraus (Morice et al. 2014a; Kastelik et al. 2002; Ternesten-Hasséus et al. 2013; Plevkova et al. 2017; Diczpinigaitis und Rauf 1998; Fujimura et al. 1996). Die Studien zeigten damit auf, dass der Geschlechtsunterschied den signifikant prädikativsten Faktor für die Hustenschwelle in jeder Altersklasse darstellte. Auch die Sensitivität der Atemwegsschleimhaut bezüglich Zitronensäure (Kelsall et al. 2009; Kastelik et al. 2002) oder Weinsäure (Fujimura et al. 1990) war bei weiblichen ProbandInnen deutlich ausgeprägter vorhanden.

Betrachtet man diesen Effekt bei Kindern mit Erkrankungen der Atemwege, lässt sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied interessanterweise noch nicht darstellen – hier schien das Alter der ausschlaggebende Punkt für die Hustenempfindlichkeit zu sein (Chang et al. 1997). Bei einer zu selbigem Thema durchgeführten Untersuchung wurde die Hustenreflexempfindlichkeit je nach Pubertätsstatus gemessen. Erst die Reifung des frühpubertären zum spätpubertären Hustenreflex führte zu einer Veränderung der Hustenempfindlichkeit bei Jungen und Mädchen, wobei sich die der Mädchen als signifikant höher erwies (Varechova et al. 2008; Plevkova et al. 2017). Zudem zeigte eine weitere Untersuchung, dass die Reifung des Hustenreflexes bei Mädchen stärker als bei Jungen von Umweltfaktoren wie der Exposition gegenüber Feinstaub und Tabak beeinflusst wurde (Demoulin-Alexikova et al. 2016).

(Kavalcikova-Bogdanova et al. 2016) beschrieb zwei weitere relevante Faktoren, die Gründe dafür darstellen könnten, weshalb Frauen häufiger als Männer von chronischem Husten betroffen sind. Dazu gehörte zum einen eine erhöhte Aktivität von TRP-Kanälen (s. 1.1.2.1) beim weiblichen Geschlecht. Zum

anderen spielten Mastzellen eine wichtige Rolle, welche in der BAL von Patienten mit chronischer Hustensymptomatik gefunden wurden und Rezeptoren für weibliche Sexualhormone exprimierten. Zusätzlich wurde beschrieben, dass grundsätzlich viele auf Mastzellen beruhende pathophysiologischen Veränderungen eine unterschiedliche Prävalenz bei Männern und Frauen zeigen. Auf die Bedeutung von Mastzellen in Bezug zur neuronalen Aktivität und Stimulation von Ionenkanälen wurde ebenfalls hingewiesen (Zaitso et al. 2007; Kavalcikova-Bogdanova et al. 2016). Auch (Bai et al. 2021; Keselman und Heller 2015) zeigten auf, dass Östrogene und Progesterone neben der Beeinflussung des TRPV-1-Kanals und Mastzellen zusätzlich eine Rekrutierung von eosinophilen Granulozyten bewirkten.

Damit zeigt sich, dass verschiedene Faktoren zur Diskussion stehen, die die erhöhte Prävalenz von chronischem Husten bei Frauen zu erklären versuchen. Zu den Ursachen der geschlechtsabhängigen Prävalenzunterschiede sollten deshalb weitere wissenschaftliche Studien durchgeführt werden.

1.1.5.3 Der Einfluss des weiblichen Zyklus

Die Mehrzahl der PatientInnen, die sich in einer Hustenklinik behandeln ließen, waren nicht nur weiblich, sondern zusätzlich postmenopausal (Plevkova et al. 2017; Kardos et al. 2019; Mund et al. 2005). In Studien konnte gezeigt werden, dass die Hustenempfindlichkeit auf Capsaicin durch den weiblichen Zyklus beeinflusst wird – im Gegensatz zur Hustensensitivität bei Frauen, deren Zyklus durch Kontrazeptiva hormonell beeinflusst wurde. Dabei stellte sich die Hustensensitivität abhängig vom Zykluszeitpunkt unterschiedlich hoch dar (Plevkova et al. 2017). Passend dazu wurde in weiteren Untersuchungen zusätzlich demonstriert, dass die für den Hustenreflex notwendige Capsaicin-induzierte Aktivierung von C-Fasern von der Phase des weiblichen Zyklus abhängig war. Damit wurde Estradiol als hormoneller Mediator des Ionenkanals TRPV1 beschrieben. Zusätzlich wiesen C-Faserzellen, welche TRPV1 exprimierten, den Östrogenrezeptor- α auf, was laut (Kiasalari et al. 2010) auf eine Zellregulation durch Östrogene hindeutete. Ionenkanäle wie TRPV-1 scheinen damit zusätzlich von Östrogenen hinsichtlich Aktivierung bzw. Sensibilisierung

beeinflusst zu werden (Patberg 2011). Die Studienlage ist sich aber weiterhin in der Betrachtungsweise uneinig, ob Östrogene eine erhöhte oder erniedrigte Hustensensibilität verursachen. (Kavalcikova-Bogdanova et al. 2018) stellte fest, dass die Hustenempfindlichkeit mit dem Verhältnis von Progesteronen zu Östrogenen korrelierte und eine höhere Sensibilität auf Capsaicin mit einem relativen Östrogenmangel in der Lutealphase assoziiert war. Diese Erkenntnis würde zur Hypothese passen, dass chronischer Husten insbesondere im postmenopausalen Alter zu finden ist, welcher von einem Östrogenmangel geprägt ist. Auch (Bai et al. 2021) spekulierte, dass die Abnahme des Östrogenspiegels zu einer erhöhten Hustensensibilität führte, da (Xu et al. 2008) feststellte, dass TRPV-1-Kanäle über Östrogene gehemmt werden konnten. Durch einen Östrogenmangel würde sich diese Hemmung aufheben, weshalb bei dementsprechend stärkerer Aktivierung von TRPV-1-Kanälen die erhöhte Hustensensibilität erklärt werden könnte (Bai et al. 2021). Zu diskutieren wäre deshalb das Vorhandensein eines optimalen hormonellen Bereichs. Die genaue Rolle von Östrogenen auf die Hustensensibilität sollte folglich in weiteren wissenschaftlichen Studien genauer untersucht werden, damit eine Interpretation und mögliche klinische Konsequenz eindeutiger wird.

1.1.6 Chronisch idiopathischer Husten

1.1.6.1 Definition, Epidemiologie und Klinik

Wenn die Diagnostik chronischen Hustens vollständig ausgeschöpft wurde (Kardos et al. 2019) und dennoch keine klare Ursache für die Symptomatik gefunden werden konnte, wird ein weiterer Begriff relevant: chronisch idiopathischer Husten (CIH bzw. chronic idiopathic cough (CIC)). Das Adjektiv „idiopathisch“ (von altgriechisch ἴδιος *ídios* für ‚eigen‘ sowie πάθος *páthos* für ‚Leiden‘) wird für Erkrankungen ohne erkennbare Ursache verwendet, die selbstständig und unabhängig von anderen Krankheitsbildern entstanden sind (Gemoll und Vretska 2002). Bei chronisch idiopathischem Husten handelt es sich demnach um eine Ausschlussdiagnose, welche erst nach Abfolge des diagnostischen Algorithmus für chronischen Husten (s. Abb. 4) gewählt werden darf.

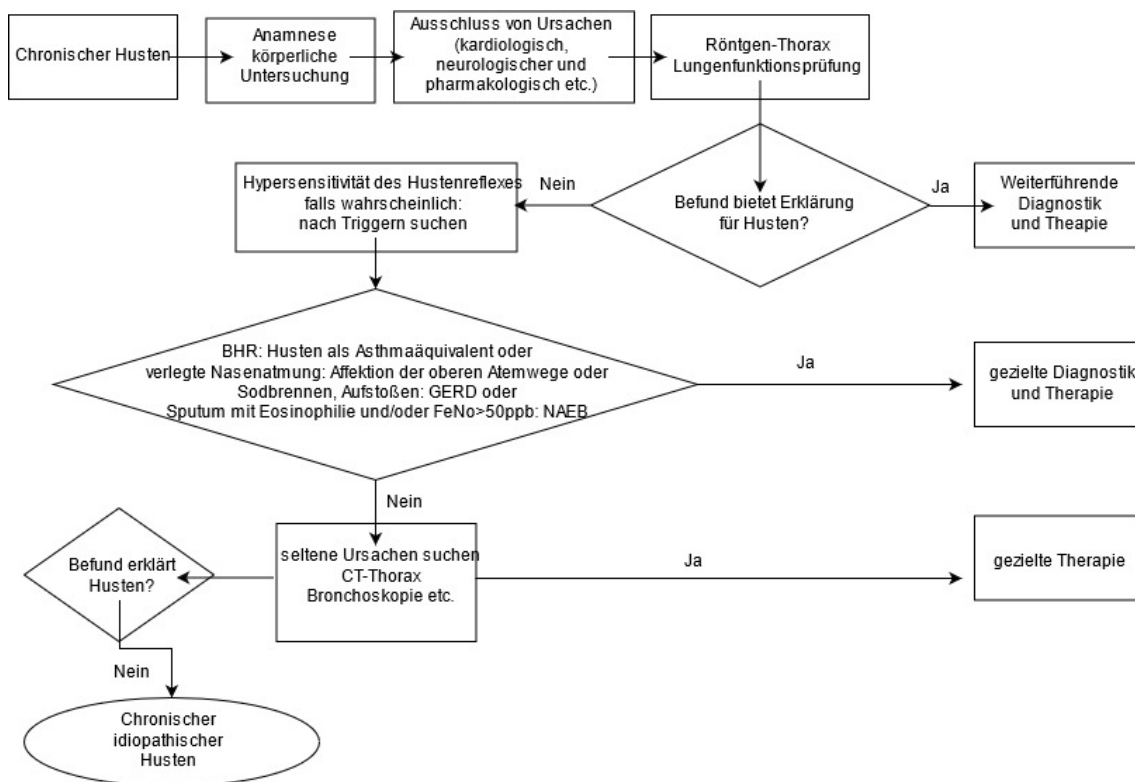


Abbildung 4 Diagnostischer Algorithmus Chronischer Husten (modifiziert nach Kardos, Dinh et al. 1019)

Den Probandinnen, die in unserer klinischen Studie unter Hustensymptomatik litten, kann deshalb schon per Definitionem kein chronisch idiopathischer Husten zugeschrieben werden, da sie den diagnostischen Algorithmus nicht durchlaufen haben. Trotzdem wird im Folgenden genauer auf das Krankheitsbild eingegangen. Denn es zeigt sich auch bei dieser Ausschlussdiagnose eine Assoziation zum Hypersensitivitäts-Syndrom, welches wie bereits beschrieben die Prävalenzhäufigkeiten von chronischem Husten bei Frauen zu erklären versucht (s. 1.1.5.2). Zusätzlich betrifft chronisch idiopathischer Husten vor allem PatientInnen über dem 40. Lebensjahr, speziell Frauen nach der Menopause im Geschlechterverhältnis 2:1. Insbesondere NichtraucherInnen sind betroffen (Kardos et al. 2019). Die genaue Prävalenz von chronischem Husten ohne erkennbare Ursache ist jedoch ebenfalls unklar. Je nach Studienlage wird die Prävalenz bei 10% (Dalal und Geraci 2011) oder bei bis zu 20-42 % der Fälle chronischen Hustens (Kardos et al. 2019) festgelegt. Eine Fragebogenerhebung von ProbandInnen, die aufgrund ihres chronischen Hustens Informationen einforderten, stellte fest, dass in 66% der Fälle keine Diagnose zur Erklärung der Symptomatik bekannt war (Everett et al. 2007). Hier zeigen sich ähnlich wie bei chronischem Husten mit erklärbarer Ursache erneute Schwierigkeiten, verlässliche Daten zur Prävalenz zu finden (Kardos et al. 2019).

Die klinischen Beschwerden des CIH reichen in der Regel über mehrere Jahre anhaltenden, tagsüber auftretenden trockenen Reizhusten sowie Räuspierzwang, Globusgefühl und einem Verschleimungsgefühl ohne produktiven Auswurf. Sodbrennen liegt als klinische Ausprägung nicht oder seltener als 1x/Woche vor. Die Lungenfunktion ist dabei jedoch meist unverändert normal, es kann sich jedoch eine bronchiale Hyperreagibilität zeigen (Kardos et al. 2019). Denn chronisch idiopathischer Husten wird bereits durch schwache subklinische Trigger wie beispielsweise physiologischen Reflux von Magensäure oder thermische Reize wie Temperaturveränderungen ausgelöst (Kardos 2017; McGarvey 2008). Auch tiefes Atmen, Lachen, länger andauerndes Sprechen, passive Inhalation von Zigarettenrauch, Aerosolsprays, Staub, Rauch, Dämpfe, Parfums oder einfaches Hinlegen sind als Auslöser für den Hustenreiz bekannt. Es zeigte sich zudem kein Ansprechen auf eine Asthmatherapie (Chung 2014; Kardos et al. 2019; Kavalcikova-Bogdanova et al. 2016).

1.1.6.2 Hypersensitivität des Hustenreflexes

Das Krankheitsbild wird aufgrund der Reaktion auf subklinische Trigger nach neuester Studienlage mit dem Husten-Hypersensitivitätssyndrom ursächlich in Verbindung gebracht, welches als Grundlage eine Störung der sensorischen Nervenfunktionen besitzt. Der Begriff der Hypersensitivität wird als ein valides und klinisch nützliches Konzept beschrieben (Morice et al. 2014b) und kann als Neuropathie des Hustenreflexes betrachtet werden (Chung et al. 2013; Chung 2014). Demnach führen eine gesteigerte Empfindlichkeit der Hustenrezeptoren und veränderte zentrale Hustenmodulationen zu einer Hyperreaktivität des Hustenreflexes (Kardos et al. 2019). Durch diese Hypothese können sich auch genderspezifische sowie individuelle Unterschiede bei Erkrankten erklären lassen (Song et al. 2014; Morice et al. 2014a).

In einer dazu entwickelten Studie konnte festgestellt werden, dass PatientInnen mit Refluxsymptomatik und Hustenbeschwerden nicht etwa husteten, weil sie an einer besonders starken Refluxintensität litten, sondern weil ihre Hustensensitivität erhöht war und durch den Rückfluss getriggert wurde (Smith et al. 2010). Die gesteigerte Sensitivität wurde zudem anhand chemischer Stimulanzen wie Capsaicin beurteilt: So husteten bei einem Provokationstest an CHI erkrankte ProbandInnen bereits bei einer Inhalation von 1–10 µmol/ml Capsaicin, gesunde Vergleichsprobanden reagierten erst bei einer Konzentration ab 500 µmol/ml (Haque et al. 2005). Dasselbe Phänomen konnten (Pullerits et al. 2014) unter Verwendung der Einzelatmungs-Dosis-Wirkungs-Methode bestätigen. Dabei scheint die Konzentration an Capsaicin, welche fünf oder mehr Hustenstöße verursacht, für eine Differentialdiagnose zu gesunden KontrollprobandInnen am besten geeignet zu sein. Eine an der Pathophysiologie stärkere Beteiligung von sensorischen Afferenzen konnte im Vergleich zu Husten mit offensichtlichen Auslösefaktoren bei einer weiteren Studie auf ähnliche Weise bestätigt werden (Ternesten-Hasséus et al. 2013). Die Diagnostik mit Stimulanzen wie Capsaicin ist jedoch aufgrund des hohen Aufwandes großen wissenschaftlichen Studien vorbehalten – damit bleibt die Erkrankung im klinischen Alltag eine reine Ausschlussdiagnose (Kardos et al. 2019).

Bei einer Vergleichsstudie mit ProbandInnen diagnostizierter Hustenätiologie unterschied sich das mittlere Alter und der erhöhte Anteil an Frauen nicht

signifikant von dem Alter und der Geschlechtshäufigkeit der CIH-Erkrankten. Jedoch berichteten PatientInnen mit unklarer Ursache über einen längeren Beschwerdeweg und vermehrt über eine Infektion der oberen Atemwege als ersten Auslöser des Hustens (Haque et al. 2005; McGarvey 2005). Passend dazu ist bekannt, dass im Rahmen eines Infekts der oberen Atemwege die Sensitivität für Capsaicin ansteigt (O'Connell et al. 1996). (Chung 2014) vermutete deshalb, dass die auslösende Ursache des Hustens möglicherweise nicht mehr erkennbar sei, dessen Wirkung auf den Hustenreflex jedoch länger andauere. Als Beispiele werden ebenfalls vorübergehende Atemwegsinfekte oder eine Exposition gegenüber giftigen Dämpfen aufgeführt, welche zu einer langwierigen Schädigung der Atemwegsschleimhaut geführt hätten. Dadurch könnten entzündliche neuropathische Veränderungen an den sensorischen Nerven entstehen. Zudem könnten wiederholte Hustenanfälle zu einer Freisetzung verschiedener Mediatoren führen, welche den Effekt ebenfalls verstärken und damit den Husten aufrechterhalten würden. Diese Auswirkungen einer Virusinfektion konnten auch im Tiermodell an Meerschweinchen durch Bildung von Tachykininen wie Substanz P bestätigt werden (Carr et al. 2002; Chuaychoo et al. 2005). Auch das Inhalieren von Entzündungsmediatoren wie PGE2 erhöhte bei einer weiteren Untersuchung die Sensitivität für den Hustenreflex (Choudry et al. 1989). Darüber hinaus kann die Sensibilisierung mit einer veränderten Expression von Ionenkanälen wie des Kanals TRPV1 zusammenhängen, welcher wie bereits erwähnt die durch Capsaicin ausgelöste Hustenreaktion vermittelt. So konnte etwa eine signifikante Korrelation zwischen der Sensibilität auf Capsaicin und der Anzahl TRPV1-positiven Neuronen bei chronischen HustenpatientInnen festgestellt werden (Groneberg et al. 2004).

Das Neuropeptid Calcitonin gene-related peptide (CGRP) bewirkt bekanntermaßen eine pulmonale Bronchokonstriktion und Vasodilatation sowie diverse immunmodulatorische Wirkungen (Springer et al. 2003). In einer dazu entwickelten Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der Konzentration des Neuropeptids (CGRP) aus der BAL pädiatrischer HustenpatientInnen und der Sensitivität auf Capsaicin festgestellt (Chang et al. 2007). Wiederholtes Einatmen von Zitronensäure über 25 Tage führte auch bei Meerschweinchen zu folgenden Ergebnissen: Der Husten erreichte seine maximale Frequenz nach etwa 15 Tagen, dies wurde von ähnlichen Veränderungen der Proteinexpression von

Substanz P, CRGP und TRPV1 begleitet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe stellte sich die TRPV1-Expression als signifikant größer dar (Xu et al. 2018).

Die Theorie der Hustenhypersensitivität wird beim chronisch idiopathischen Husten auch dadurch gestützt, dass effektive antitussive Behandlungen mit Opioiden, Pregabalin, Gabapentin und P2X3-Antagonisten (s. 1.1.6.4) ebenfalls neuromodulatorische Eigenschaften besitzen (Morice et al. 2014a; Song und Morice 2017).

Das Auftreten respiratorischer Beschwerden hängt demnach eng mit einer erhöhten Expression, Sensibilisierung sowie Aktivierung von TRP-Kanälen zusammen. Dies würde zu der Feststellung von Studien passen, dass weibliche Sexualhormone die Sensibilität und Aktivität von TRP-Kanälen noch einmal verstärken (Bai et al. 2021). Doch auch hier stellt sich erneut die Frage, wieso chronisch idiopathischer Husten insbesondere im postmenopausalen Alter zu finden ist, welches von Östrogenmangel geprägt ist. Deshalb wird auch an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass nicht nur die Aktivierung, sondern auch die Hemmung von TRP-Kanälen durch Östrogene dargestellt werden konnte (Xu et al. 2018). Denn es wurde demonstriert, dass insbesondere 17- β -Östrogen durch eine Modifikation von TRPV-1-Kanälen Capsaicin daran hinderte, diese Ionenkanäle zu aktivieren. Durch weitere wissenschaftliche Studien sollten die Rolle von Östrogenen hinsichtlich des Hustenreflexes genauer erforscht werden.

1.1.6.3 Auswirkungen auf die Lebensqualität

Die psychischen und sozialen Auswirkungen chronischen Hustens im Allgemeinen wurden bereits erläutert (s. 1.1.4). Bei der chronisch idiopathischen Form, die in der Regel mehrere Jahre ohne klinische Verbesserung verläuft (Kardos et al. 2019), sind diese Effekte häufig noch einmal verstärkt.

In einer Studie wurde zwischen HustenpatientInnen mit erklärbarer Ursache, solchen mit der Diagnosebezeichnung „idiopathisch“ und einer Kontrollgruppe ohne Symptomatik unterschieden. Dabei konnte festgestellt werden, dass Testpersonen mit ungeklärtem Husten im Vergleich zu solchen mit diagnostizierter Ätiologie bezüglich ihrer Erkrankung oft sehr negative

Vorstellungen vor weiteren Konsequenzen besaßen. Zudem war ihr Leiden mit negativeren Gefühlen verbunden und wurde emotionaler dargestellt. Auch Depressionen, Ängstlichkeit, Erschöpfung und somatische Symptome waren signifikant höher vertreten. Interessanterweise erwiesen sich die Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und Erkrankten mit diagnostizierter Ursache als nicht so gravierend (Hulme et al. 2017). Im Verlauf wurde bereits erwähnt, dass die Auswirkungen auf die Lebensqualität von Männern und Frauen, die an chronischem Husten erkrankt sind, sehr unterschiedlich stark empfunden und dargestellt werden. In einer Untersuchung von Männern und Frauen mit idiopathischem Husten unterschied sich die angegebene Lebensqualität nicht mehr so deutlich (Kelsall et al. 2009). Daraus ist ableitbar, dass die Tatsache der Unerklärbarkeit der Symptome eine größere Rolle spielen könnte als die geschlechterspezifischen Unterschiede.

1.1.6.4 Therapiemöglichkeiten

Beim CIH spielt nicht nur das Ausbleiben von identifizierbaren Auslösern des Hustens eine Rolle. Meist ist es schwierig, ein Ansprechen auf therapeutische Optionen zu erlangen, weshalb diese Form des Hustens als ein ernstzunehmendes Problem beschrieben wird (McCroory et al. 2013). Aufgrund der erschwerten Ursachenfindung des chronischen idiopathischen Hustens sind geeignete Therapiemaßnahmen, welche über eine symptomatische Behandlung hinausgehen, dementsprechend selten. Grundsätzlich sollte jedoch der individuelle Leidungsdruck ausschlaggebend dafür sein, ob überhaupt Indikationen für im Folgenden aufgeführte therapeutische Optionen bestehen. Die folgenden Therapiemöglichkeiten dienen deshalb der Gesamtdarstellung von CIH und können nicht per se auf diejenigen Probandinnen übertragen werden, die in dieser Studie respiratorische Symptome zeigten.

Eine Behandlungsoption für CIH stellen lokale Anästhetika dar, welche die Sensitivität für den Hustenreflex reduzieren können. Das Einatmen von vernebeltem Lidocain führte bei einer Untersuchung bei 49% der Probanden zu einer Verbesserung der Hustensymptomatik, in 80% der Fälle schon innerhalb von zwei Wochen (Lim et al. 2013).

Zusätzlich können Opioide eine therapeutische Option darstellen: Die Gabe von 5-10mg Morphin zweimal täglich sorgte in einer englischen Studie für eine Verbesserung von 3,2 Punkten auf der Skala des Leicester Cough Questionnaires. Insbesondere konnte eine rapide und hochsignifikante Hustenreduktion um 40% bei einer langsamen Freisetzung des Morphinsulfats beobachtet werden (Morice et al. 2007).

Da sich Ähnlichkeiten einer zentralen Reflexsensibilisierung bei chronisch refraktärem Husten und neuropathischen Schmerzen zeigen, untersuchte ein australisches Forschungsteam die Wirkung von Gabapentin auf die mit Husten verbundene Lebensqualität. Dabei konnte bei einer Therapie mit Gabapentin eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo festgestellt werden (Ryan et al. 2012). Auch 10mg Amitriptylin konnte bei Patienten mit chronischem idiopathischem Reizhusten zu einer längerfristigen Hustenreduktion um 40% führen, es ließ sich sogar eine kurzfristige Symptomlinderung um 75-100% beobachten (Bastian et al. 2006).

Zudem schienen P2X3-Rezeptoren nach präklinischer Studienlage einen Einfluss auf die Hypersensibilisierung sensorischer Neurone zu haben. Bei einer Therapie mit dem P2X3-Rezeptorantagonisten AF-219 ließ sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Hustenreduktion um 75% verzeichnen. Damit kann diesen Rezeptoren eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung von neuronaler Hustenhypersensibilität zugeschrieben werden und Antagonisten wie AF-219 stellen eine vielversprechende neue Generation an Antitussiva dar (Abdulqawi et al. 2015).

Aber auch nichtmedikamentöse Optionen sollten therapeutisch in Betracht gezogen werden. Eine speziell konzipierte sprachpathologische Intervention im Rahmen einer Sprachtherapie zeigte eine signifikante Reduktion des Hustens und weiterer assoziierter Symptome (Vertigan et al. 2016). Auch (Chamberlain Mitchell et al. 2017) konnten demonstrieren, dass eine Kombination aus Physio- und Sprachtherapie eine Linderung der Hustenhäufigkeit um 41% erreichte. Eine Kombination von Sprachtherapie mit zentral wirksamen Neuromodulatoren scheinen jedoch einen noch besseren Effekt zu besitzen: Eine kombinierte Therapie mindert den Hustenschweregrad und die Hustenhäufigkeit bei CIH-Patienten mehr als eine alleinige Sprachtherapie (Vertigan et al. 2016).

Trotzdessen sind diese Therapieformen rein symptomatisch (Kardos et al. 2019), was noch einmal die Relevanz widerspiegelt, dass die Wissenschaft sich mit der Ätiologie dieser Ausschlussdiagnose befassen sollte, um gegebenenfalls kausale Therapiemöglichkeiten anzubieten.

1.2 Die Menopause

1.2.1 Definitionen

Die Menopause wird definiert als der Zeitpunkt der letzten ovariell gesteuerten Menstruation, weshalb das Ende der reproduktiven ovariellen Funktion nur retrospektiv erfasst werden kann. Das mittlere Alter der Frauen, die in die Menopause gelangen, liegt bei etwa 51 Jahren (Peacock und Ketvertis 2021). Dieses Alter kann jedoch individuell variieren und ist von der Anzahl der Follikel des Ovars abhängig (Ginsberg 1991). Dabei beschleunigt sich der Verlust an Follikeln bis zum Eintritt in die Menopause (Faddy et al. 1992). Dieser Verlust ist auch an dem dünner werdenden Kortex des Ovars erkennbar, zudem verliert dieses grundsätzlich an Gewicht und Volumen und fibrosiert zunehmend (Laszczyńska et al. 2008; BIGELOW 1958; Amargant et al. 2020). Der Zeitraum um die letzte Periode, welcher von meist unregelmäßigen Zyklen geprägt ist, wird als Perimenopause definiert und dauert unter Berücksichtigung individueller Abweichungen im Durchschnitt zwei bis acht Jahre an (Greendale et al. 1999). Die Postmenopause beginnt definitionsgemäß zwölf Monaten nach der letzten Periode. Dabei werden die ersten fünf Jahre der Postmenopause als die frühe Postmenopause bezeichnet, hier dominieren in der Regel vegetative Symptome. In der späten Postmenopause stehen dagegen meist Veränderungen der östrogenabhängigen Gewebe und Schleimhäute im Vordergrund. Jedoch unterliegen die verschiedenen Symptome und deren zeitliches Auftreten einer hohen Variabilität. Ab dem 65. Lebensjahr wird die Postmenopause durch den Terminus Senium abgelöst, in welchem die Auswirkungen des langjährigen Östrogenmangels im Vordergrund stehen (Lehnert 2015a). Der deutsche Begriff „Wechseljahre“ bezieht sich auf das konkrete Ausbleiben der Periode, während die Bezeichnung „Klimakterium“ sich auf die allmähliche, lang andauernde Veränderung der Eierstockfunktion und ihrer Folgen bezieht. (Blümel et al. 2014) plädiert deshalb für eine Unterscheidung dieser Begriffe, da prämenopausale klimakterische Symptome präventiv behandelt werden können und sollten, ohne auf das explizite Ausbleiben der letzten Menstruation warten zu müssen.

1.2.2 Hormonelle Veränderungen

Bereits prämenopausal verändert sich der Hormonhaushalt der Frau. Erste Hinweise auf ein alterndes Ovar stellen Veränderungen des Spiegels des Antimüller-Hormons (AMH) dar. Dieses wird in den Granulosazellen der heranwachsenden Follikel prämenopausal relativ konstant über den gesamten Zyklus gebildet und korreliert positiv mit dem Alter der Frau, der Anzahl der Antrumfollikel und dem Spiegel des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) (Vet et al. 2002; La Marca et al. 2006). Bei einer eingeschränkten Eierstockfunktion betragen die Werte es AMH noch 0,4–1,0µg/l, sinken zum Zeitpunkt der Menopause jedoch auf Werte unter 0,4µg/l herab (Vet et al. 2002; Soares et al. 2020). Das AMH besitzt damit die Funktion eines ovariellen Reservemarkers, wobei jedoch nicht alle Faktoren bekannt sind, die den Serumwert dieses Hormons beeinflussen könnten. Damit verbleiben Einschränkungen für die korrekte klinische Interpretation des AMH (Moolhuijsen und Visser 2020). Die abnehmende ovarielle Funktion ist zudem an dem zunehmenden Anteil anovulatorischen Zyklen bzw. Zyklen mit Lutealphaseninsuffizienz erkennbar. Durch die reduzierte Anzahl an Granulosazellen und funktionsfähigen Follikeln sinkt ebenfalls die Fähigkeit des Ovars, Östrogene zu synthetisieren. Zum Zeitpunkt der letzten Menstruation reichen Östrogenwerte und Wirkdauer nicht mehr aus, um dem Endometrium einen für die Entzugsblutung ausreichenden Stimulus zu setzen (Bühling und Friedmann 2004; Jones K 2021; Burger et al. 2008). Erreicht die Östradiolkonzentration in den ersten drei Monaten nach der Menopause noch Werte von 108 ± 19 pg/ml, sinkt sie in den ersten neun Monaten danach auf 32 ± 7 pg/ml und erlangt ihren Tiefpunkt von 10-20 pg/ml nach durchschnittlich zwei Jahren (Longcope et al. 1986). Beinahe das gesamte Östrogen entsteht dabei durch periphere Aromatisierung von Androgenvorstufen im Fett- und Muskelgewebe. Die Fähigkeit des Fettgewebes, Androgene in Östrogene zu aromatisieren, führt zu einer Korrelation zwischen höherem Körpergewicht und gesteigerter Konversion (Edwards und Li 2013). Östron macht in der Postmenopause den größten Anteil zirkulierender Östrogene aus, die Konzentration liegt durchschnittlich bei 20-80 pg/ml (Brandau et al. 1974). Als Reaktion auf die niedrigen Östrogenwerte steigt die Konzentration von FSH um das 10-20fache an, da die negative Rückkopplung von Estradiol und Inhibin A

und B ausbleibt (Koothirezhi R 2021; Burger et al. 2008). Dabei führt die nachlassende Bildung von Inhibinen bei meist noch nahezu normaler Östrogensynthese zum ersten Anstieg von FSH (Weyerstahl und Stauber 2013). Das maximale Niveau des FSH-Spiegels liegt in den ersten zwei bis drei Jahren der Menopause etwa bei 90mIE/ml. Zwar sinkt der FSH-Spiegel im Verlauf der Postmenopause wieder auf Werte von etwa 70mIE/ml ab, liegt jedoch im Senium weiterhin über dem Level, welches Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter besitzen (Leidenberger et al. 2014; Longcope et al. 1986; Wang et al. 2021). Das Level des luteinisierenden Hormons (LH) erreicht nach etwa zwei bis drei Jahren ebenfalls einen Spitzenwert um das 3-4fache des Werts der proliferativen Phase, etwa bei 20-100 mIE/ml. In den nächsten drei Jahrzehnten fallen die Werte der hypophysären Gonadotropine LH und FSH daraufhin wieder auf 40-50% ihrer Maximalwerte herab, jedoch nicht bis auf prämenopausale Werte (Chakravarti et al. 1976; Weyerstahl und Stauber 2013; Koothirezhi R 2021; Soares et al. 2020). Durch die abnehmende Östradiolsynthese kann durch fehlende Follikelbildung kein Corpus luteum entstehen, weshalb zusätzlich ein Progesteronmangel die Folge ist; in der Regel beträgt der Progesteronwert in der Postmenopause < 1 ng/ml (Bühling und Friedmann 2004; Weyerstahl und Stauber 2013).

Das postmenopausale Ovar ist dennoch nicht inaktiv: Es trägt vor allem zur Sekretion von Androstendion, Testosteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA) bei, was etwa 20-40% der Gesamtsynthese des Körpers entspricht (Leidenberger et al. 2014). Die von Gonadotropinen abhängige Testosteronproduktion scheint nach der Menopause vor allem ovariellen Ursprungs zu sein (Dowsett et al. 1988). Eine Veränderung des Verhältnisses von Östrogen zu Androgenen spiegelt beispielsweise leichte Formen des Hirsutismus wider (Edwards und Li 2013). Beim Eintritt in die Menopause scheint die Testosteronsynthese des Ovars im Vergleich zum prämenopausalen Zustand kurzfristig anzusteigen (Ala-Fossi et al. 1998). Danach nehmen die Werte jedoch allmählich ab und betragen <0,8 ng/ml (Yasui et al. 2012; Weyerstahl und Stauber 2013).

In der Regel erfolgt die Diagnostik bei perimenopausalen Frauen jedoch anhand klinischer Parameter. Messungen der Hormonwerte des Anti-Müller-Hormons, Inhibin A sowie B und die Bestimmung des Ovarialvolumens und der Follikelanzahl werden bei der Diagnostik der Peri- und Postmenopause nicht empfohlen (Ortmann et al. 2020). Laut neuester Leitlinie soll die Messung von FSH lediglich zur Bestimmung der Menopause bei jüngeren Frauen im Alter von 40-45 Jahren mit Beschwerden sowie bei Frauen unter 40 Jahren mit Hinweisen auf eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2020).

1.2.3 Typische klinische Symptomatik

Frauen berichten von unterschiedlichen klinischen Veränderungen während des Klimakteriums, dabei können einige Symptome gehäuft auftreten oder sich gegenseitig verstärken (Santoro 2016). Insbesondere junge Frauen schildern starke klinische Erscheinungen, wenn ihnen (beispielsweise durch beidseitige Ovariectomie) plötzlich die endogene Östrogensekretion entzogen worden ist (Schindler 2006). Zudem gibt es Hinweise, dass das Auftreten von Beschwerden vor der Menopause ein Zeichen dafür sein kann, dass die Beschwerden länger anhalten werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2020). Klinische Untersuchungen haben jedoch ebenfalls zeigen können, dass durchschnittlich 20-25% der Frauen unter keinen subjektiven postmenopausalen Beschwerden leiden.

Die im Verlauf geschilderten Symptome und dessen Schwere wurden zum Großteil durch die Menopause Rating Scale (MRS 2) bei den Probandinnen dieser Studie evaluiert.

1.2.3.1 Somatovegetative Veränderungen

Die zunehmende ovarielle Insuffizienz kann sich schon einige Jahre vor Eintritt in die Menopause durch Poly-, Oligo-, Hypermenorrhö sowie Menorrhagien äußern. Diese Blutungsstörungen sind durch Follikelreifungsstörungen/-persistenz, unvollständige Endometriumtransformation und nicht ausreichender Stabilisation von Stroma, Gefäßen und Bindegewebe zu erklären (Bühling und Friedmann 2004; Paramsothy et al. 2014). Bereits ca. 6-8 Jahre vor der letzten Regelblutung verlängert sich der Menstruationszyklus anhaltend um mindestens sieben Tage. Durchschnittlich zwei Jahre vorher gelangen die Frauen in eine Episode von im Mittel über 60 Tagen Amenorrhö (Harlow und Paramsothy 2011). Auch (Ferrell et al. 2006) konnten anhand einer klinischen Studie aufzeigen, dass die größte Zunahme der mittleren Zykluslänge erst im letzten Jahr vor der Menopause ihren Höhepunkt erreichte.

Auch vegetative Symptome wie Hitzewallungen gehören zu eindeutigen peri- und postmenopausalen Symptomen, da sie eine klare zeitliche Korrelation zum

Übergang in das Klimakterium aufweisen. Sie können in ihrer klinischen Ausprägung von einem leichten, Sekunden anhaltenden Wärmegefühl bis zu starkem, lang andauernden Schwitzen reichen, welches sämtliche Alltagsaktivitäten stören kann (Lugo und Tetrokalashvili 2021). So gaben in einer US-amerikanischen Studie 87% der Frauen tägliche Hitzewallungen an, ein Drittel davon sogar mehr als zehn täglich (Kronenberg 1990). (Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. 2005) zeigten auf, dass Frauen in der Prämenopause zu 14-51%, in der Perimenopause zu 50% und in der Postmenopause zu 30-80% unter Hitzewallungen litten. Die Zeitspanne, in der Hitzewallungen auftreten, beträgt dabei durchschnittlich 7,4 Jahre (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2020). Diese vegetative Veränderung scheint mit einer Fehlsteuerung der zentralen Thermoregulation im Zusammenhang zu stehen. Dabei spielen Dysfunktionen eine Rolle, die auf Veränderungen der Körperkerntemperatur beruhen. Bei relativem Absinken des Östrogenspiegels steigt zusätzlich das Level an Noradrenalin, was zu einer Hochregulation der Serotoninrezeptoren führt, welche die Thermoregulation beeinflussen (Morrow et al. 2011; Freedman 2014; Székely und Garai 2018). Auch Steroidhormone beeinflussen eine Überaktivierung von Neuronen und modulieren damit die Temperaturregulation (Szeliga et al. 2018). Das thermale Regulationszentrum steht zudem in enger anatomischer Nachbarschaft zu den Neuronen, welche das Gonatropin-Releasing-Hormon (GnRH) sezernieren, was wiederum zur Sekretion von FSH und LH beiträgt (Leidenberger et al. 2014). Vasomotorische Symptome korrelieren demnach mit einer pulsatilen Übersekretion von GnRH und LH.

Mögliche weitere somatovegetative Störungen sind Herzbeschwerden, die sich in Tachykardien und als meist unangenehm empfundene Palpitationen äußern können (Schumacher 2021; Gorczyca 2021). Schlafstörungen sind ebenfalls Schwierigkeiten, mit denen einige Frauen im Klimakterium zunehmend zu kämpfen haben (Kravitz et al. 2008). So berichteten Frauen dieses Alters im Vergleich zu Männern etwa doppelt so oft über Störungen des Schlafrhythmus (Manber und Armitage 1999). Die Abnahme von REM-Schlafphasen führte dabei vor allem zu Durchschlafstörungen (Bühling und Friedmann 2004). In einer Studie, die sich mit typischen klinischen Manifestationen während der Perimenopause beschäftigte, stellte die körperliche und geistige Erschöpfung

mit einem Anteil von 72% der Befragten das häufigste Symptom dar. Fast 70% berichteten zusätzlich von Gelenk- und Muskelbeschwerden (Khattoon et al. 2018; Dugan et al. 2006).

Die langfristig niedrigen Östrogenspiegel führen bei vielen Frauen außerdem zur Osteoporose, da der hemmende Einfluss dieses Hormons auf die Osteoklasten wegfällt. Deshalb verliert der Knochen nach und nach an Dichtigkeit. Zudem scheint die erhöhte Expression von Zytokinen, welche die Osteoklastogenese aktivieren, ebenfalls eine Rolle zu spielen (Ji und Yu 2015). (Melton et al. 2003) stellte fest, dass Frauen, die sich einer Ovariectomie unterzogen, eine höhere Anzahl an Frakturen aufwiesen, die mit Osteoporose in Zusammenhang standen.

Die sinkende Östrogenproduktion stellt zudem einen Risikofaktor für Arteriosklerose und damit für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Der Fettstoffwechsel wird beeinflusst, indem LDL-Cholesterin und Lipoprotein A ansteigen und HDL-Cholesterin sinken. Passend dazu verbessert eine Östrogengabe das Lipoproteinprofil, verringert Gefäßendothelschäden und besitzt Einfluss auf Chemokine, die Arteriosklerose andernfalls begünstigen könnten (Nathan und Chaudhuri 1997; Bühling und Friedmann 2004).

1.2.3.2 Psychische und kognitive Veränderungen

Die Menopause kann außerdem von psychischen Veränderungen geprägt sein. So können sich Depressionen im Rahmen des Klimakteriums verstärken. Frauen, die in der Prämenopause noch nicht unter Depressionen litten, entwickelten bei Eintritt in die Perimenopause doppelt so häufig signifikante depressive Symptome, wie Probandinnen, die noch in der Prämenopause verblieben (Cohen et al. 2006). In einer weiteren Studie besaßen Frauen in der Peri- oder Postmenopause höhere Werte auf der Depressionsskala CES-D im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt ihrer Prämenopause (Bromberger et al. 2007). Reizbarkeit scheint außerdem ein häufiges Phänomen zu sein, mit welchem perimenopausale Frauen belastet sein können (Spyropoulou et al. 2009). Es wird zunehmend diskutiert, ob Frauen, die sich vor der Menopause

noch nicht als ängstlich beschrieben hätten, bei Eintritt in die Wechseljahre zu dieser psychischen Veränderung neigen (Bromberger et al. 2013).

Auch die Kognition scheint von den Wechseljahren beeinflusst zu sein (Morgan et al. 2018; Rentz et al. 2017). In einer Untersuchung an 205 postmenopausalen Frauen berichteten 72% von subjektiven Einschränkungen des Gedächtnisses, vor allem der Erinnerung (Santoro et al. 2015). Zudem schienen Frauen, die das Klimakterium bereits erreicht hatten, sich in wiederholten Übungsaufgaben weniger zu verbessern als prämenopausale Vergleichsprobandinnen (Greendale et al. 1999). Dieses Phänomen kognitiver Verschlechterung schien jedoch zeitlich begrenzt zu sein und sich in der späten Menopause wieder zu erholen (Greendale et al. 2009).

1.2.3.3. Urogenitale Veränderungen

Die Prävalenz von urinaler Inkontinenz betrug laut einer Untersuchung postmenopausaler Frauen ca. 25%. Dabei trat tägliche Inkontinenz im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Menopause etwa doppelt so häufig auf, zudem berichteten die Probandinnen von verstärktem Harndrang, Nykturie und Dyspareunie (Rekers et al. 1992). Erklärungen dafür stellen zum einen die abnehmende Blasendehnungsfähigkeit und der verminderte urethrale Verschlussdruck dar (Bühling und Friedmann 2004). Zum anderen können Schleimhautmanifestationen im urogenitalen Bereich ursächlich sein, welche im Abschnitt 1.2.4 thematisiert werden.

Die Sexualität kann ebenfalls Veränderungen während des Klimakteriums unterworfen sein. Beim Übergang der frühen in die späte postmenopausale Phase konnte ein signifikanter Rückgang der sexuellen Aktivität von 74% auf 56% festgestellt werden (Lonnée-Hoffmann et al. 2014). Dabei kann die sexuelle Dysfunktion eine entscheidende Rolle spielen, welche aus mehreren Ursachen resultieren kann: psychosozialen Faktoren, Nebenwirkungen von Medikamenten, vulvovaginaler Atrophie (und damit einhergehender Dyspareunie; s. 1.2.4), chronischer Krankheit oder hypoaktiver sexueller Luststörung (HSDD) (Thornton et al. 2015; Andac und Aslan 2017).

Untersucht man das Östrogenmangelsyndrom im Gesamten nach dessen zeitlicher Abfolge, lassen sich zusammengefasst drei typische Intervalle darstellen, wobei individuelle Unterschiede möglich sind: Zu den kurzfristigen Auswirkungen zählen vor allem Hitzewallungen und Schlafstörungen. Mittelfristig leiden die Frauen unter vegetativen und psychischen Symptomen sowie Hautveränderungen mit vaginaler Atrophie, Dyspareunie und Stressinkontinenz. Langfristige Folgen sind dagegen die Osteoporose und Arteriosklerose (Weyerstahl und Stauber 2013). Die Symptomkonstellation wird oft als „klimakterisches Syndrom“ zusammengefasst, obwohl hierfür keine klare und einheitliche Definition und Abgrenzung existiert (Ortmann und Lattrich 2012).

1.2.4 Veränderungen an der (Schleim-)Haut

Die Haut und Schleimhäute stellen ein Organsystem dar, welches stark von hormonellen Veränderungen beeinflusst werden kann. Östrogenrezeptoren konnten in der Haut nachgewiesen werden (Raine-Fenning et al. 2003; Archer 2012). Das abnehmende Östrogenlevel während der Postmenopause besitzt Einfluss auf die vermehrte Neigung zu Falten, Trockenheit, Atrophie und schlechter Wundheilung (Hall und Phillips 2005; Reus et al. 2020; Raine-Fenning et al. 2003). Mit zunehmendem Alter sinkt der Glycosaminoglycangehalt der Haut, was zu verstärkter Trockenheit und Atrophie beiträgt (Shah und Maibach 2001). Der Kollagengehalt der Haut erfährt nach der Menopause eine signifikante Reduktion um 1-2% pro Jahr (Brincat et al. 1987). Zudem ist Trockenheit einer Körperlokalisierung klar assoziiert mit anderen trockenen Stellen an einer oder mehreren Körperregionen: So zeigte sich eine Assoziation von vaginaler Trockenheit, vaginalem Juckreiz und einer trockenen Nase (Ito et al. 2017). Die Fähigkeit der Haut, Feuchtigkeit zu speichern, stellte sich bei Frauen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher dar, wenn sie sich vorher einer transdermalen Östrogentherapie unterzogen (Piérard-Franchimont et al. 1995). Auch konnte eine weitere Studie signifikant negative Korrelationen zwischen der Elastizität der Haut und der Anzahl der Jahre seit Beginn der Menopause herstellen (Sumino et al. 2004). Zusätzlich korrelierte der Verlust an Haarfollikeln mit dem Zeitpunkt des Klimakteriums (Raine-Fenning et al. 2003; Stevenson und Thornton 2007).

Das urogenitale Epithel scheint besonders anfällig für hormonelle Veränderungen zu sein, da das Gewebe eine verhältnismäßig große Anzahl an Östrogenrezeptoren exprimiert. Die körperlichen Veränderungen der Frau während des Klimakteriums sind damit auf die Kombination von Hypoöstrogenismus und physiologischen Alterns zurückzuführen (Wines und Willstead 2001; Mili et al. 2021). Die atrophische Vulvovaginitis stellt in der Postmenopause eine nahezu universelle Erkrankung dar. Die vaginale Sekretion verringert sich, das atrophische Gewebe wird leichter reizbar und anfälliger für Infektionen, da der pH-Wert von 4,0-5,5 auf 6,0-8,0 steigt. Dies macht eine Besiedelung mit vielfältigen Erregern möglich, einschließlich enterischer Organismen, welche oft mit Harnwegsinfektionen assoziiert sein können. Neuere

Studien zeigten auf, dass der vaginale pH-Wert als sensitiver Marker für den Eintritt in die Menopause gewertet werden kann (Makwana et al. 2020; Moradan et al. 2010). Zusätzlich besitzen vulväre Dermatosen wie Lichen sclerosus ihre höchste Inzidenz in der Peri- und Postmenopause (Farage und Maibach 2006; Wines und Willsteed 2001). Diese Veränderungen gehen häufig mit Dyspareunie und vaginalen Blutungen aus atrophierten Läsionen einher (Calleja-Agius und Brincat 2015). Laut wissenschaftlicher Literatur leiden 27 bis 60% der Frauen während des Klimakteriums an mittleren bis schweren Symptomen vaginaler Atrophie und Dyspareunie (Santoro et al. 2015; Phillips und Bachmann 2021). Diese Symptome lassen sich unter dem Begriff des urogenitalen Syndroms (genitourinary syndrome of menopause (GSM)) zusammenfassen, wobei die häufigsten Symptome verminderte Libido, Harninkontinenz und vaginale Trockenheit darstellen (Ruan et al. 2021).

1.2.5 Einfluss auf die Atemwege

Sexualhormone wie Östrogene, Progesterone und Testosterone beeinflussen die neuronale Steuerung der Atmungsfunktion bei Tieren und Menschen maßgeblich (Behan und Wenninger 2008; Becklake und Kauffmann 1999). Östrogenrezeptoren wurden in zahlreichen immunregulatorischen Zellen der Atemwege gezeigt, welche von endogenen als auch exogenen Östrogenen beeinflusst werden (Bonds und Midoro-Horiuti 2013). (Behan et al. 2003) nahm deshalb an, dass eine Abnahme der Hormone mit zunehmendem Alter das Atmungskontrollsystem als Reaktion auf Belastungen negativ beeinflusst. Auch verschiedene Erkrankungen der Atemwege wie die obstruktive Schlafapnoe (OAS) zeigen geschlechtsspezifische Merkmale auf, was einen Einfluss von Sexualhormonen annehmen lässt (Kapsimalis und Kryger 2002). Zudem ist die Prävalenz und der Schweregrad von Erkrankungen wie Asthma bronchiale bei Frauen nach der Pubertät signifikant höher als bei Männern (Marco et al. 2000). Auch bezüglich Mukoviszidose besitzt Estradiol einen genregulierenden Effekt (Tam et al. 2011).

1.2.5.1 Einfluss des Zyklus auf die Atemwege

Innerhalb des Zyklus der prämenopausalen Frau ist der Atemwegswiderstand Schwankungen unterworfen und stellt sich in der Lutealphase im Vergleich zur Follikelphase geringer dar (Driver et al. 2005). Ein zyklusabhängiger Effekt auf die Atemwege konnte ebenso von (MacSali et al. 2013) dargestellt werden. Demnach verändert sich bei Frauen im Laufe des Menstruationszyklus die Häufigkeit respiratorischer Symptome. So treten diese vor allem während der Lutealphase auf und fallen nahe des Eisprungs ab. Passend dazu stellte sich die Hustensensitivität in der Lutealphase höher als in der Follikelphase dar (Plevkova et al. 2017). Dies gibt Hinweise darauf, dass die weiblichen Geschlechtshormone die Atemwege während des Menstruationszyklus beeinflussen.

Auch Zyklusstörungen scheinen Auswirkungen auf die Atemwege zu haben: (Real et al. 2008b) konnte zeigen, dass sich neben Lungenfunktionsveränderungen auch respiratorische Symptome bei Frauen mit

einer Amenorrhö von über 6 Monaten häuften. Dies schien umso mehr durch einen BMI unter 23 verstärkt zu werden, was unter dem Aspekt relevant ist, da ein geringeres Gewicht mit niedrigeren Östrogenwerten assoziiert ist (Zumoff 1982; Ahmadi et al. 2018). Auch das Symptom der Oligomenorrhö konnte mit signifikant häufiger auftretenden Symptomen des Asthma bronchiale und einer geringeren Vitalkapazität der Lunge dargestellt werden (Real et al. 2007).

1.2.5.2 Einfluss der Menopause auf die Atemwege

Die Lungenfunktion wird durch die Menopause beeinflusst. Ein signifikanter Rückgang mehrerer Parameter des Lungenfunktionstests konnte beim Vergleich prä- und postmenopausaler Frauen evaluiert werden (Memoalia et al. 2018). Diese Erkenntnisse demonstrierten (Hayatbakhsh et al. 2011) ebenfalls, zusätzlich konnten sie darstellen, dass die Auswirkungen von Rauchen auf die Atemfunktion in den Wechseljahren zunehmen. In einer weiteren Untersuchung wurde die mittlere Clearancezeit der Nasenschleimhaut zwischen prä- und postmenopausalen Frauen verglichen. Dabei verlängerte sich die Clearancedauer signifikant in der Postmenopause und korrelierte negativ mit der Dauer der Menopause (Soylu Özler et al. 2015). Passend dazu verbesserte eine Hormonersatztherapie in Kombination mit Östrogen und Progesteron die funktionelle Vitalkapazität (FVC) und die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1) bei postmenopausalen Frauen (Cevrioglu et al. 2004; Triebner et al. 2019). Eine ähnliche Schlussfolgerung erfolgte durch (Pata et al. 2003), in diesem Falle unabhängig von der Form der Hormonersatztherapie. Laut (Triebner et al. 2017) sollten sich behandelnde ÄrztInnen bewusst sein, dass die Menopause mit einer zunehmenden Verschlechterung der Lungenfunktion korreliert.

Die signifikante Assoziation zwischen der Menopause und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für chronischen Husten und Sputumproduktion konnte ebenfalls gezeigt werden (Songür et al. 2010). Bei asthmatischen Frauen nach der Menopause stellte sich der Serumöstrogengehalt geringer als bei postmenopausalen Frauen ohne atemwegsspezifische Symptomatik dar. Nach einer Hormonersatztherapie für eben jene symptomatischen Frauen gelang es,

dass die Patientinnen geringere Mengen an oralen Glukokortikoiden zu Therapiezwecken nutzen mussten, demzufolge zeigten ihre respiratorischen Symptome unter HRT Besserung (Kos-Kudła et al. 2000).

Auch lassen sich histopathologische Veränderungen während der Postmenopause finden: Eine im Alter auftretene Atrophie mit Abnahme der Becherzellen, Verdickung der Basalmembran (Topozada 1988) sowie vermehrter Expression von apoptotischen Markern wie Caspase-3 wurden beschrieben (Beule 2010). Durch sinkenden Östrogenspiegel nahm auch die Elastizität der Nasenschleimhaut ab, weshalb eine intranasale Therapie mit Östrogenen bei Symptomatik diskutiert wurde (Nappi et al. 2004). Auch (Caruso et al. 2004) beschreiben, dass eine intranasale Hormontherapie einen Einfluss auf den nasalen Luftstromwiderstand und die neuronale Plastizität besitzt. (Helmi et al. 1975) konnten ebenfalls einen histopathologischen Einfluss von Östrogen auf das nasale respiratorische Epithel von Meerschweinchen zeigen. Eine Applikation von Ethinylestradiol bewirkte Drüsenhyperplasie, Plattenepithelmetaplasie, Zellinfiltration, Endothelproliferation und Intimaverdickung von Gefäßen. Die glatte Atemwegsmuskulatur kann zudem auf Östrogene bronchodilatatorisch reagieren, da exogene Östrogene das intrazelluläre Calcium der Muskulatur herabsenken (Townsend et al. 2010). Diese Reaktion wird über Östrogenrezeptoren und über den cAMP-Pathway reguliert. Die Aktivierung von Östrogenrezeptoren könnte deshalb in Kombination mit etablierten Therapien ein weiterer therapeutischer Ansatz für reaktive Atemwegserkrankungen sein (Townsend et al. 2012).

Weibliche Sexualhormone haben laut diesen Erkenntnissen eine Bedeutung für die histopathologischen und funktionelle Veränderungen der Lunge sowie für das Ausbilden respiratorischer Symptome.

1.2.6 Ätiologie der Symptomatik

Die Ursache der klinische Symptomatik perimenopausaler Frauen ist noch nicht gänzlich geklärt, auch die Studienlage widerspricht sich in Teilen. Zudem ist es wichtig, jedes einzelne klimakterische Symptom gesondert zu betrachten und weitere mögliche Ursachen mit einzubeziehen.

Naheliegender ist, die hormonellen Veränderungen der Frau als grundlegende Ursache anzusehen. Doch auch hier widerspricht sich die aktuelle Studienlage über den Aspekt, ob eine klimakterische Symptomatik mit Plasmahormonwertveränderungen korreliert. So konnten (Aksel et al. 1976) beispielsweise keinen statistisch signifikanten Unterschied der Gesamtkonzentration von Serumöstrogenen, follikelstimulierendem Hormon oder luteinisierendem Hormon zwischen der Gruppe der Patientinnen mit vasomotorischen Symptomen und der Gruppe ohne klinische Symptomatik finden. Auch eine tägliche Clonidinbehandlung konnte bei symptomatischen Frauen zwar einen hochsignifikanten Rückgang von Hitzewallungen erzielen, jedoch keine Veränderungen der Plasmahormonkonzentrationen erreichen (Schindler et al. 1979). Auch (Freedman 2001) sind der Meinung, dass Hitzewallungen den Östrogenentzug in den Wechseljahren begleiten, dieser Entzug aber nicht allein für das Auslösen der Symptome zuständig ist, da sich die Hormonspiegel bei symptomatischen und asymptomatischen Frauen nicht unterscheiden. Im Unterschied dazu konnten (Abe et al. 1977) jedoch bei prämenopausalen Frauen im Alter von 35-39 Jahren eine Korrelation zwischen später entwickelten klimakterischen Symptomen und niedrigen Östrogenserumwerten sowie hohen GnRH-Werten darstellen. Zusätzlich zeigten (Hunter et al. 1977), dass Frauen, welche nach einer Oophorektomie ein Östrogenimplantat erhielten und dadurch ihr Serumöstrogen auf prämenopausale Werte ansteigen ließen, das Auftreten vasomotorischer Symptome verhindern bzw. lindern konnten. In einer Querschnittsstudie mit 444 Frauen konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten Testosteronwerten und schwerwiegenden psychischen Veränderungen und der Schwere der klimakterischen Gesamtsymptomatik hergestellt werden. Eine Abnahme des Progesteronspiegels korrelierte außerdem mit hohen psychischen und

urogenitalen Beschwerden. Erhöhte Triglyceridwerte standen ebenfalls mit der Schwere der Gesamtsymptomatik im Zusammenhang (Kaya et al. 2017).

Um die Ätiologie klimakterischer Symptomatik ganzheitlich zu verstehen, müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt und weitere Studien durchgeführt werden.

1.2.7 Hormontherapie

Um Frauen mit stark einschränkenden klimakterischen Symptomen Linderung zu verschaffen, sind verschiedene lokale oder systemische Verfahren der Hormontherapie (HT) möglich (Gava et al. 2019; Flores et al. 2021). Die Hormontherapie stellt nach internationalen Richtlinien basierend auf randomisierten kontrollierten Studien die wirksamste Behandlung für die Hauptindikationen (vasomotorische Beschwerden und vulvovaginale Atrophie) dar (Ortmann und Lattrich 2012; Maclennan et al. 2004). Eine strukturierte Anamnese und eine Nutzen-Risiko-Abwägung sind vor der Entscheidung einer medikamentösen Behandlung essentiell. Neueste Studien zeigen, dass sich bei Einsatz einer HRT die Gesamtmortalität und das Risiko für koronare Herzerkrankungen, Demenz und Osteoporose innerhalb von 10 Jahren reduziert (Langer et al. 2021). Andererseits beschreiben neueste Leitlinien der HRT, dass es weiterhin unklar bleibt, ob eine HRT vor dem 65. Lebensjahr das Demenzrisiko beeinflusst (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2020).

Für eine Hormonersatztherapie mittels Östrogenen stehen Estriol, Estradiol, Estrion, Estradiolvalerat, Estriolsuccinat sowie veresterte und konjugierte Östrogene zur Verfügung (Lasch und Fillenberg 2017). Die Entscheidung, in welcher Applikationsform die medikamentöse Behandlung angeboten wird, richtet sich nach den individuellen Beschwerden. Bei urogenitalen Problemen werden beispielsweise lokale Therapieoptionen mit Estriol oder Estradiol als Vaginaltablette, Zäpfchen oder Creme empfohlen, da sie Dyspareunie und vaginale Trockenheit vermindern sowie den physiologischen pH-Wert der Vaginalschleimhaut wiederherstellen (Goldstein 2010). Damit senken sie unter anderem auch das Risiko für wiederkehrende Harnwegsinfektionen (Ortmann und Lattrich 2012). Die lokale Therapie kann mit Befeuchtungs- und Gleitmitteln kombiniert werden, dabei kann die Anwendung so lange wie nötig erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2020). Die systemische Therapie mittels Östrogenen birgt den Nachteil, dass nach dem first-pass-Effekt der Leber lediglich 5% der Substanz bioverfügbar ist, während bei einer lokalen Therapie nahezu 100% verfügbar bleiben (Lehnert 2015b). Eine lokale Therapie verringert die Symptome einer vaginalen Atrophie um 80-90%,

während eine systemische nur in 75% der Fälle zur Linderung beiträgt (Goldstein 2010). Zudem erhöhen sich bei dieser Form die systemischen Risiken für einen zerebralen ischämischen Insult sowie Thrombosen. Bei (zusätzlichen) vasomotorischen Beschwerden werden jedoch eine systemisch wirksame Östrogentherapie oder eine Kombination mit Gestagenen empfohlen (Lehnert 2015b; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2020). Grundsätzlich wird bei der Empfehlung einer HRT eine Kombination mit Gestagenen (estrogen-progestin therapy (EPT)) angeboten, um die Risiken von hormonabhängigen Malignomen zu vermindern (Noss und Ortmann 2010; Fournier et al. 2009; Green et al. 1996). Auch aus diesen Gründen stellt ein Zustand nach Mamma- oder Endometriumkarzinom eine Kontraindikation für eine HRT dar. Eine Ausnahme sind dabei hysterektomierte Patientinnen, welchen eine reine Estrogentherapie (ET) nahegelegt wird (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2020).

Eine ebenfalls im Vergleich zu Placebo wirksame Alternative zur systemischen Behandlung mit Östrogen ist Tibolon (Formoso et al. 2016). Dieses stellt ein Gestagen mit selektiver gewebeöstrogener Aktivität dar. Zu den Vorteilen gehören laut Studie dabei eine Unterdrückung vasomotorischer Symptomatik sowie Verbesserungen von Libido und Stimmung. Auch eine Linderung vaginaler Atrophie und Schutz der Knochenmasse wurden bestätigt. Zudem reduziert es die Proliferation von Brustdrüsenzellen und beeinträchtigt nicht das Endometrium (Fait 2019).

Grundsätzlich sollte vor jeder Therapie demnach also eine strenge Indikationsprüfung durchgeführt werden. Da Frauen zusätzlich auch unter Komorbiditäten leiden könnten, ist es laut (Santoro 2016) sinnvoll, eine Therapie zu finden, die gegen mehrere Erkrankungen Wirkung zeigt. Dies müsse in dem Fall nicht immer eine Hormontherapie sein. Als Beispiel wird Clonidin bei gleichzeitigem Vorliegen von vasomotorischen Beschwerden und arterieller Hypertonie genannt.

1.3 Zielsetzung

Ziel dieser klinischen Studie ist die Untersuchung der Zusammenhänge klimakterischer und respiratorischer Symptome, um den möglichen Einfluss des postmenopausalen Hormonmangels auf das Auftreten von chronischem Husten darzustellen.

2. Methoden und Material

2.1 Ethikvotum

Das Ethikkommissionsvotum für die Studie „Chronischer Reizhusten bei Frauen: Zusammenhang mit postmenopausalen Beschwerden beim klimakterischen Syndrom“ wurde am 04.04.2017 durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg erteilt. Das Aktenzeichen lautet 74/16.

2.2 Probandinnenkollektiv

Das Probandinnenkollektiv umfasste 200 Frauen, welche sich auf persönliche Anfrage bereit erklärten, an einer Befragung teilzunehmen. Die Probandinnen konnten im Rahmen von gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen oder aus Sprechstunden des Schwerpunkts gynäkologischer Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) rekrutiert werden.

2.3 Methodik

2.3.1 Vorgehensweise

Die Probandinnen wurden mündlich und schriftlich über den genauen Ablauf und die Zielsetzung der Studie aufgeklärt (s. Anhang) und hatten die Möglichkeit, offene Fragen zu klären. Daraufhin unterschrieben die Probandinnen die Einverständniserklärung zur Studie sowie die Datenschutzerklärung (s. Anhang). Ein- und Ausschlusskriterien wurden überprüft. Daraufhin erfolgte eine Abfrage postmenopausaler Beschwerden mittels der Menopause Rating Skala (MRS). Im Anschluss daran wurden respiratorische Beschwerden mittels des Leicester Cough Questionnaires (LCQ) erhoben. Der LCQ wurde durch drei Zusatzfragen ergänzt. Die Probandinnen füllten die Fragebögen selbstständig aus.

2.3.2 Einschlusskriterien

Das Alter der Probandinnen musste dem 45. - 65. Lebensjahr entsprechen, da das mittlere Alter des Eintritts in die Menopause bei etwa 51 Jahren liegt (Ginsberg 1991). Ab dem 65. Lebensjahr löst der Terminus „Senium“ die Postmenopause ab, weshalb die Altersgrenze zu diesem Zeitpunkt gesetzt wurde.

Zusätzlich durften die Probandinnen in den letzten 12 Monaten nicht menstruiert haben, da per definitionem die Postmenopause erst nach einem Jahr der Amenorrhö beginnt (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2015). Auch unregelmäßige Zwischenblutungen, die im Rahmen der Perimenopause auftreten können, durften nicht stattgefunden haben, um den Zeitpunkt der Menopause klar festlegen zu können.

Tabelle 1 Einschlusskriterien

➤ Alter 45 - 65 Jahre
➤ Letzte Periode vor >12 Monaten

2.3.3 Ausschlusskriterien

Tabelle 2 Ausschlusskriterien

➤ Patientinnen, die die Teilnahme an der Studie ablehnen
➤ Patientinnen, die beschränkt / nicht einwilligungsfähig sind
➤ Raucherinnen bzw. letzter Nikotinkonsum vor <5 Jahren
➤ Akute Bronchitis innerhalb der letzten zwei Wochen
➤ Karzinom aktuell oder in der Vergangenheit
➤ Z.n. Chemotherapie, Radiatio, Operation der Trachea bzw. Bronchien
➤ Einnahme von ACE- Hemmern
➤ Einnahme von oralen hormonellen Kontrazeptiva
➤ Prämenopausale Frauen mit Störungen des Menstruationszyklus
➤ Hormon(-ersatz)therapie im Rahmen der Menopause

Eine Nichtteilnahme konnte durch fehlende oder beschränkte Einwilligungsfähigkeit oder ein grundsätzliches Ablehnen der Studienteilnahme begründet werden. Die weiteren Ausschlusskriterien begründen sich dadurch, dass sie verschiedene Bedingungen darstellen, weshalb die Probandinnen aus anderen Gründen sowohl klimakterischer als auch atemwegsspezifischer Symptomatik unterliegen könnten. Diese Ursachen könnten jedoch den Aussagewert der Studie vermindern oder verfälschen.

Nikotinkonsum besitzt einen Einfluss auf die Hustenreflexempfindlichkeit, da sich diese nach langjährigem Konsum verringern kann und ein erneuter Anstieg nach einer Raucherentwöhnung kurzfristig möglich ist (Dicpinigaitis 2003; Sitkauskienė und Dicpinigaitis 2010). Selbst die einmalige Wirkung eines nikotinhaltigen E-Zigaretten-Dampfs bewirkte in einer Studie bei NichtraucherInnen eine Hemmung der Hustenreflexempfindlichkeit. Da dieses Phänomen bei einem Präparat ohne Nikotin keinen Effekt zeigte, wurde Nikotin als Verursacher dieses antitussiven Effekts in Betracht gezogen (Dicpinigaitis 2017). Die verminderte Hustenreflexempfindlichkeit führte außerdem zu einer verminderten Wahrnehmung von Hustenreiz (Kanezaki et al. 2010). Dementsprechend ist dieses dynamische Phänomen der Änderung der

Hustenreflexempfindlichkeit für die Aussagekraft der klinischen Studie nicht erwünscht. Zum anderen stellt langjähriger Nikotinkonsum einen häufigen Grund für chronischen Husten dar. In einer finnischen Studie war die Prävalenz chronischen Hustens und Auswurf bei täglichen RaucherInnen etwa 40%, bei gelegentlichen RaucherInnen 27% und bei NichtraucherInnen mit 12% vergleichsweise gering (Hamari et al. 2010). Diesen positiven Dosis-Wirkungseffekt zwischen Tabakkonsum und Husten bzw. Sputumproduktion konnte auch (Brown et al. 1993) nachweisen. Aufgründessen wurden nur Nichtraucherinnen bzw. ehemalige Raucherinnen mit letztem Nikotinkonsum vor >5 Jahren eingeschlossen.

Da der LCQ die Hustensymptomatik und damit verbundene Lebensqualität der letzten zwei Wochen betrachtet, musste vorher eine akute Bronchitis, die zu akutem Husten führen kann (Dicpinigaitis 2011), anamnestisch ausgeschlossen werden.

Eine aktuelle maligne Veränderung bzw. ein Karzinom in der Vergangenheit musste ebenfalls anamnestisch ausgeschlossen werden.

Eine Chemotherapie, Bestrahlung oder Operation an den Atemwegen könnte zusätzlich Auswirkungen auf die Aussagekraft der Befragung des LCQs besitzen, weshalb diese Kriterien bei den Probandinnen nicht zutreffen durften. So zählen laut (Astolfi et al. 2013) Husten, Brustschmerz, Atemnot und Tachypnoe zu relevanten Nebenwirkungen unter einer Chemotherapie mit Cisplatin. Zudem kann eine Bestrahlung des Thorax zu Veränderungen der Atemwegsschleimhaut, Entzündungsprozessen und Verletzungen von Nervenendigungen führen. Diese wiederum könnten daraufhin die Hustensensitivität und den Hustenreflex an sich beeinflussen. Eine signifikante Verringerung der Capsaicin-induzierten Hustenschwelle konnte bei PatientInnen festgestellt werden, welche sich aufgrund von Tumoren der Lunge oder des Pharynx einer Bestrahlung unterziehen mussten (Javorkova et al. 2006). Des Weiteren kann Husten eine Komplikation nach Operationen an der Trachea und den Bronchien darstellen. So führen Anastomoseninsuffizienzen zu vermehrter Auswurfproduktion und Husten, die seltene Komplikation der tracheoösophagealen Fistelbildung kann noch Monate nach der Operation zu

postprandialem Husten, Pneumonien und obstruktiven Symptomen führen (Auchincloss und Wright 2016).

Zusätzlich musste ausgeschlossen werden, dass die Probandinnen mit Medikamenten der Klasse der ACE-Hemmer (Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyms) therapiert wurden. Denn je nach Studienlage leiden 5-35% der Behandelten als Nebenwirkung an chronischem Reizhusten (Dicpinigaitis 2006). Diese unerwünschte Arzneimittelwirkungen entsteht durch eine Akkumulation von nicht abgebauten Prostaglandinen, Kininen oder der Substanz P und sistiert wenige Wochen nach Absetzen der Medikation (Israili und Hall 1992).

Jegliche systemische Hormontherapie, die einen Einfluss auf den Hormonhaushalt und damit auch auf den Menstruationszyklus sowie eine eventuelle klinische Symptomatik der Probandinnen haben könnte, musste außerdem im Vorfeld ausgeschlossen werden. Dazu zählten orale hormonelle Kontrazeptiva und eine Hormonersatztherapie im Rahmen der Menopause (s. 1.2.7). Da die HRT in der Regel angewendet wird, um starke postmenopausale Symptomatik zu lindern, hätte ein Abschwächen, Kaschieren oder Beeinflussen von Beschwerden nicht verhindert werden können. Auch eine Therapie mit oralen Kontrazeptiva greift in den weiblichen Hormonhaushalt ein.

Zudem sollten Frauen mit einer einjährigen Amenorrhö, die aufgrund prämenopausaler Zyklusstörungen oder anderer anatomischer sowie funktioneller Ursachen (Rebar 2018) besteht, ebenfalls nicht an der klinischen Studie teilnehmen.

2.3.4 Differentialdiagnosen chronischen Hustens

Auch unten genannte Diagnosen, die als klinische Symptomatik häufig einen chronischen Husten als Leit- oder Nebensymptom aufweisen, mussten vor einer Teilnahme anamnestisch ausgeschlossen werden. Die Differentialdiagnosen wurden den DEGAM-Leitlinien zu chronischem Husten entnommen (Kardos et al. 2019).

Tabelle 3 Differentialdiagnosen zu chronischem Husten

➤ Chronische Bronchitis
➤ Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
➤ Upper Airway Cough Syndrom (UACS, ehem. Postnasales Drip Syndrom)
➤ Gastroösophageale Refluxerkrankung
➤ Asthma bronchiale
➤ Bronchiale Hyperreagibilität (postinfektiös)
➤ Eosinophile Bronchitis
➤ Chronische Linksherzinsuffizienz
➤ Bronchial-/Lungentumore
➤ Stimmbanddysfunktion
➤ Pertussis
➤ Tuberkulose
➤ Tracheobronchialer Kollaps
➤ Bronchiektasien
➤ Interstitielle Lungenerkrankungen (Alveolitis, Sarkoidose, Zn. Radiotherapie)
➤ Hodgkin-Lymphom
➤ Ösophageale Divertikel
➤ Mukoviszidose

Zu den sozioökonomisch bedeutsamsten Erkrankungen zählt das Erkrankungsbild der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Die klinische Symptomatik wird durch chronischen Husten über einen längeren

Zeitraum sowie vermehrte Sputumproduktion charakterisiert, gekoppelt an Atemnot, obstruktive Beschwerden und gestörten Gasaustausch. Demgegenüber abzugrenzen ist die nicht obstruktive chronische Bronchitis, welche laut WHO-Definition von Husten und Sputumhypersekretion in einem Zeitraum von über drei Monaten in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren geprägt ist. Diese kann allerdings in eine obstruktive Form der Bronchitis übergehen (Groneberg et al. 2006).

In neuerer Literatur wird zunehmend auf das Upper Airway Cough Syndrom (UACS) eingegangen, welches enge Überschneidungen zu dem sinubronchialen Syndrom (SBS) und dem atopischen Husten (AC) besitzt (Yu et al. 2015). Dabei liegen Rhinosinuitiden unterschiedlicher Ätiologie dem UACS zugrunde. Als Auslöser wird ein postnasaler Drip oder eine durch Irritation oder Entzündung bedingte Stimulation der für den Hustenreflex verantwortlichen Rezeptoren diskutiert (Pratter 2006a). Zu den typischen Symptomen gehören dabei Husten, Niesen, Rhinorrhö, Dysosmie, Gesichtsschmerz und eine verstopfte Nase (Gao et al. 2019).

Die klinische Manifestation der gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) kann in typische, atypische und extraösophageale Symptome eingeteilt werden. Dabei spielen neben den häufigen Symptomen des sauren Aufstoßens und retrosternalen Brennens ein Völlegefühl, epigastrischer (Druck-)Schmerz, Übelkeit und Dyspepsie eine Rolle. Die extraösophagealen Symptome betreffen dagegen häufig die Atemwege: So klagten die Patienten über chronischen Husten, Bronchospasmus, Giemen, Heiserkeit, Halsschmerzen, Laryngitis und asthmatische Beschwerden (Badillo und Francis 2014).

Zu den häufigsten Symptomen von Asthma bronchiale gehört bei Kindern sowie Erwachsenen ein Engegefühl in der Brust, Keuchen und Atemnot. Das Symptom des Hustens ist bei 80-90% der AsthmapatientInnen vertreten (Globe et al. 2015).

Laut Definition stellt eine bronchiale Hyperreagibilität eine Zunahme der Empfindlichkeit gegenüber Reizen, die zu einer Atemwegsverengung führen, dar. COPD und Asthma bronchiale haben diese Veränderung meist als Grundlage für die Entstehung der Symptome (Zanini et al. 2015).

Eine weitere Differentialdiagnose stellt die Eosinophile Bronchitis dar. Hier ist keine Überempfindlichkeit der Atemwege entscheidend, stattdessen scheint die Rekrutierung und Aktivierung von Mastzellen ein besonderes Merkmal dieser Erkrankung zu sein, welche sich ebenfalls durch Husten äußern kann (Gonlugur und Gonlugur 2008).

Nebenerscheinungen der chronischen Linksherzinsuffizienz sind auf einen Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf zurückzuführen. Dazu gehören unter anderem Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Tachypnoe und Husten (Ahmed 2009).

Zudem kann jede Form von benignen oder malignen Lungentumoren mit Husten einhergehen. Bei > 65% der PatientInnen war Husten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose vertreten. Jedoch kann im Gegensatz dazu nur bei $\leq 2\%$ der an chronischen Husten Erkrankten eine maligne Veränderung der Lunge festgestellt werden (Kvale 2006).

Anhaltender Husten tritt ebenfalls bei Dysfunktionen des Larynx und der Stimmbänder auf. Diese Beschwerden sind durch eine erhöhte Hustenreflexempfindlichkeit, Hyperreaktivität der extrathorakalen Atemwege und paradoxe Stimmlippenbewegungen zu erklären (Ryan et al. 2009).

Bei Pertussis, welches durch das Bakterium *Bordetella pertussis* ausgelöst wird, hält der Husten in der Regel über acht Wochen an, weshalb dieser per Definition schon unter den Zeitraum des chronischen Hustens fällt. Deshalb musste die Erkrankung vor einer Teilnahme an dieser Studie anamnestisch ausgeschlossen werden (Hewlett und Edwards 2005).

Eine weitere bakterielle Erkrankung, welche meist mit tagsüber auftretendem chronischem Husten assoziiert sein kann, ist die Tuberkulose. Der Husten spielt zudem für die Übertragung des *Mycobacterium tuberculosis* eine Rolle (Proaño et al. 2017; Turner 2019).

Das Syndrom des Tracheobronchialen Kollapses ist durch eine Schlaffheit der Trachealwand gekennzeichnet, welche zu einem expiratorischen Kollaps von $\geq 50\%$ der zentralen Atemwege führt. Zu den häufigsten Symptomen gehören Husten, Atemnot, Keuchen und wiederkehrende Infektionen (Nygaard et al. 2017).

Die Bronchiektasie stellt eine chronische Lungenerkrankung mit permanenter Atemwegserweiterung, Schleimretention und wiederkehrenden Infektionen dar. Husten ist dabei eines der am häufigsten auftretenden Symptome und kann teilweise mit einem Hustensensibilisierungssyndrom kombiniert sein (McCallion und Soyza 2017).

Interstitielle Lungenerkrankungen wie die Sarkoidose oder die idiopathische Lungenfibrose können ebenfalls das Symptom Husten auslösen, meist zusätzlich bedingt durch eine erhöhte Hustenreflexempfindlichkeit (Madison und Irwin 2005; Tully und Birring 2016; Birring et al. 2018).

In selteneren Fällen kann sich auch ein (primäres pulmonales) Hodgkin-Lymphom zuerst mit andauerndem Husten manifestieren. In der Regel treten Lungenläsionen jedoch erst später im Krankheitsverlauf auf (Akers et al. 1992; Lluch-Garcia et al. 2010).

PatientInnen mit ösophagealen Divertikeln leiden in der Regel hauptsächlich am Symptom der Dysphagie sowie an Aufstoßen unverdauter Nahrung. Husten, Hypersalivation und Aspirationspneumonien sind jedoch ebenfalls übliche klinische Manifestationen (Yam und Ahmad 2019; Achkar 2008).

Die letzte Differentialdiagnose, die es vor Studienbeginn anamnestisch auszuschließen galt, war das Erkrankungsbild der Mukoviszidose. Dabei stellt Husten ein alltägliches Problem für Erkrankte dar (Vilozni et al. 2014). Die Häufigkeit nächtlichen Hustens zeigte sich bei Erkrankten im Vergleich zu Gesunden deutlich erhöht (van der Giessen et al. 2009).

2.3.5 Anamnese

Nachdem alle Kriterien erfüllt wurden und auch die Differentialdiagnosen zu chronischem Husten ausgeschlossen werden konnten, wurden folgende Angaben anamnestisch erfragt:

Tabelle 4 Basisdaten

Geburtsdatum sowie Alter
Gewicht (kg), Größe (cm)
Zeitpunkt der letzten Periode (Jahr)
Vorerkrankungen, Voroperationen
Aktuelle Medikamenteneinnahme

Die Anamnese der Vorerkrankungen und der medikamentösen Therapie sollten zusätzlich mögliche Ursachen für postmenopausale oder atemwegsspezifische Symptomatik ausschließen. Der Body-Mass-Index der Probandinnen wurde anhand von Größe und Gewicht errechnet.

2.4 Fragebögen

Um typische Wechseljahresbeschwerden zu evaluieren, wurde die Menopause Rating Scale (MRS II) herangezogen. Für eine eventuell bestehende Hustensymptomatik kam der Leicester Cough Questionnaire (LCQ) zum Einsatz.

2.4.1 Likert-Skala

Die bei dieser Studie verwendeten Fragebögen sind in Form einer Likert-Skala erstellt worden. Die Likert Skala fällt auf den US-amerikanischen Psychologen und Sozialforscher Rensis Likert (1903-1981) zurück. Sie stellt ein Skalierungsverfahren dar, welches meist aus 5-, 7- oder 11-stufigen Antwortskalen besteht, welche numerisch kodiert werden. Die Antwortmöglichkeiten werden aufsteigend angeordnet. Eine ungerade Anzahl an Antwortmöglichkeiten kann dabei zu einer Entscheidung für die mittlere Antwortauswahl führen (s. 4.2.1). Im Rahmen einer Likert-Skala wird den Befragten bei der Beantwortung ein Code zu der gewählten Antwort zugeteilt, bei mehreren Items zum selben Bereich der Mittelwert der Codes dieser Items (Bühner 2011). Grundsätzlich ist das Ziel einer Likert-Skala, bei der Konstruktion der Antwortmöglichkeiten ähnliche Abstände zwischen den Antworten zu erzielen (Carifio und Perla 2007).

2.4.2 Menopause Rating Scale II

2.4.2.1 Hintergrund

Die erste Version der Menopause Rating Scale (MRS I) fand seit 1994 in der klinischen Praxis Anwendung. Die Erhebung der klinischen Symptomatik der Wechseljahre wurde damals mithilfe einer ärztlichen Anamnese durchgeführt. Im Gegensatz zum seinerzeit noch häufig verwendeten Kupperman-Index fand hier die zusätzliche Erfassung psychischer Symptome, Beschwerden der Harnwege sowie sexueller Störungen und Muskel-/Gelenkschmerzen Einzug (Hauser et al. 1994). Andere ubiquitäre Symptome wie Schwindel oder Kopfschmerzen wurden dagegen nicht mehr gesondert aufgeführt. Da jedes Symptom in der MRS-Skala als gleichwertig befunden wurde und der Multiplikationsfaktor einzelner ungerechtfertigter Symptome wegfiel, erwies sich die MRS gegenüber dem Kupperman-Index als vorteilhafter (Hauser GA et al. 1999). Kritische methodische Einschätzung und praktisches Wissen führten 1999 zu einer Überarbeitung des Fragebogens zur MRS II, der nun eher auf die Selbstbeurteilung von klimakterischen Beschwerden ausgelegt war. Dies hatte das Ziel, dass Probandinnen ausreichend Zeit und Privatsphäre besaßen, um unangenehm empfundene Fragestellungen ehrlich beantworten zu können. Damit stellte sich die MRS II im Laufe der Jahre als ein einfaches, flexibles und schnell durchführbares Hilfsmittel für die Evaluation perimenopausaler Symptomatik heraus (Hauser GA et al. 1999). Die möglichen Symptome sind nach einer Likert-Skala in 11 Items mit fünf Intensitätsstufen von 0 = keine Beschwerden bis 4 = sehr starke Beschwerden angegeben (Potthoff et al. 2000). Die Gesamtanzahl an Punkten kann deshalb von 0 Punkten (asymptomatisch) bis 44 (höchster Grad an Beschwerden) reichen. Die klinische Ausprägung bezieht sich auf den aktuellen Zeitraum der Befragung, weshalb der Einfluss von Erinnerungslücken bezogen auf die Symptomatik vernachlässigbar ist (Heinemann et al. 2002). Um die genaue Validität der Skala zu bestimmen, untersuchte das Institut für Gesundheitsforschung in München mithilfe einer Stichprobe von 479 Frauen im Alter von 45-60 Jahren 32 Items. Dabei stellte sich heraus, dass ein niedriger Skala-Wert hochsignifikant mit einer höheren Lebensqualität korrelierte (Hauser GA et al. 1999).

2.4.2.2 Unterteilung in MRS-Domänen

Bei zuletzt genannter Studie konnten außerdem drei Untergruppen mit Hilfe multivariaten statistischen Verfahren evaluiert werden (Hauser GA et al. 1999): Der „somatovegetative“ Typ Frau litt vermehrt an Schlafstörungen, Herzbeschwerden, Hitzewallungen und Gelenk-/Muskelbeschwerden (Item 1,2,3 und 11 mit 0 - 16 möglichen Punkten). Im Gegensatz dazu bestimmten beim „urogenitale“ Typ eher Beschwerden der Harnwege, der Scheide und der Sexualität (Item 8,9 und 10 mit 0 - 12 Punkten) das Gesamtbild an Symptomen. Der „psychische“ Typ Frau hatte dagegen unter Erschöpfung, Reizbarkeit, Ängstlichkeit und depressiver Verstimmung zu leiden (Item 4,5,6 und 7 mit 0 -16 möglichen Punkten. Eine geringe Korrelation zwischen Subskalen (0,4 – 0,7) und Gesamtskala (0,7 – 0,9) konnte in weiteren Untersuchungen gefunden werden (Dinger et al. 2006).

Um den Summenscore für die drei Subskalen zu errechnen, werden die Schweregrade der zugehörigen Items addiert. Um die Gesamtpunktzahl zu errechnen, werden die Subskalenwerte miteinander addiert. Die verschiedenen Untergruppen mit den zugehörigen Items sind in folgender Abbildung dargestellt, dabei wurden Stichworte für die Iteminhalte verwendet:

Tabelle 5 MRS aufgeschlüsselt nach Domänen

MRS-Items	Psychische Domäne	Somatische Domäne	Urogenitale Domäne
1) Hitzewallungen, Schwitzen			
2) Herzbeschwerden			
3) Schlafprobleme			
4) depressive Verstimmung			
5) Reizbarkeit			
6) Ängstlichkeit			
7) Erschöpfung			
8) sexuelle Beschwerden			
9) Blasenbeschwerden			
10) vaginale Trockenheit			
11) Gelenk-/Muskelschmerzen			

2.4.2.3 Internationale Anwendung

Die MRS-Skala wurde in 25 Sprachversionen übersetzt und findet international Anwendung. Dabei erfolgte die erste Übersetzung vom deutschen Original ins Englische (USA und UK), wonach diese als Ausgangssprache für die Übersetzungen ins Französische, Spanische, Schwedische, Mexikanische / Argentinische, Brasilianische, Türkische, Indonesische und für weitere Sprachen verwendet wurde (Heinemann et al. 2003). Um einen gleichwertigen Übersetzungsprozess zu gewährleisten, wurden sechs Schritte angewandt, welche in einer kognitiven Nachbesprechung mit einem Vortest an einzelnen ausgewählten Patientinnen endete. In Studien ist die Reliabilität bestehend aus interner Konsistenz und Re-Test-Stabilität auch im internationalen Vergleich als gut befunden worden (Heinemann et al. 2004a). Der Korrelationskoeffizient als Maß für die interne Konsistenz der Items untereinander ist in Bezug auf verschiedenen Kontinenten bzw. Länder in folgenden Tabellen sichtbar:

Tabelle 6 Reliabilität; Test-Retest-Korrelationskoeffizient verschiedener Regionen (Heinemann et al. 2004a)

	N	Gesamtscore MRS	psychische Domäne	somatov. Domäne	urogenitale Domäne
Alle Länder	349	0,9	0,8	0,9	0,9
Europa	259	0,9	0,9	0,9	0,9
Lateinamerika	60	0,8	0,7	0,9	0,7
Asien	30	0,8	0,7	0,7	0,5

Tabelle 7 Koeffizient alpha für die interne Konsistenz der MRS verschiedener Länder (Heinemann et al. 2004a)

	N	Gesamtscore MRS	psychische Domäne	somatov. Domäne	urogenitale Domäne
Alle Länder	9907	0,83	0,87	0,66	0,65
Europa	4465	0,86	0,88	0,64	0,65
Schweden	1490	0,85	0,88	0,65	0,64
Deutschland	1050	0,84	0,86	0,64	0,63
Frankreich	941	0,86	0,89	0,64	0,67
USA	1440	0,88	0,90	0,70	0,70
Lateinamerika	3002	0,86	0,65	0,66	0,60
Mexiko	1002	0,87	0,86	0,65	0,62
Brasilien	1000	0,86	0,87	0,69	0,55
Argentinien	1000	0,83	0,81	0,64	0,62
Indonesien	1000	0,84	0,79	0,69	0,65

Um eine Interpretation der MRS-Werte zu erreichen, sind Informationen über Referenzwerte der Bevölkerung wichtig (s. Tab. 8). Die unterschiedlichen Werte könnte auf kulturelle Differenzen oder einen tatsächlichen Prävalenzunterschied hindeuten, ein direkter Vergleich miteinander ist deshalb nur bedingt möglich (Heinemann et al. 2004a).

Tabelle 8 Durchschnittswerte der Gesamtskala und der der Subskalen (Heinemann et al. 2004a)

	Gesamtscore MRS		psychische Domäne		somatov. Domäne		urogenitale Domäne	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Europa	4246	8.8 (7.1)	4453	3.4 (3.4)	4465	3.6 (2.9)	4465	1.9 (2.2)
USA	1376	9.1 (7.6)	1426	3.4 (3.5)	1440	3.8 (3.1)	1437	2.0 (2.3)
Latein-amerika	3001	10.4 (8.8)	3002	4.9 (4.5)	3006	4.1 (3.6)	3005	1.4 (2.2)
Asien	1000	7.2.(6.0)	1000	2.9 (2.9)	1000	3.3 (2.7)	1000	1.0 (1.6)

2.4.2.4 Gütekriterien

In einer Vergleichsstudie der MRS II mit dem Kupperman-Index ergab sich eine Wertekorrelation von $r = 0,91$, weshalb die Skala als zuverlässig bezeichnet wurde. Eine positive Korrelation zwischen den somatischen und psychischen Subskalen des MRS und des Shortform 36 – Gesundheitsfragebogens (SF-36) konnte dargestellt werden (Schneider et al. 2000a). In einer weiteren Untersuchung zeigte sich eine signifikante Korrelation ($r = 0,6$) der Werte zweier Befragungen im Abstand von anderthalb Jahren (Schneider et al. 2000b). Auch im Abstand von 14 Tagen erwies sich die Re-Test-Reliabilität als signifikant ($r = 0,8$) (Heinemann et al. 2002). Zusätzlich kann die MRS II in Hinsicht des Vergleichs der Symptomatik vor und nach einer hormonellen Therapie Anwendung finden, auch bei Frauen mit gering ausgeprägten Beschwerden. Die subjektive Beurteilung des/der behandelnden Arztes/Ärztin konnte vorausgesagt werden (Heinemann et al. 2004b; Dinger et al. 2006).

2.4.3 Leicester Cough Questionnaire (LCQ)

2.4.3.1 Hintergrund

Der LCQ wurde 2003 im Vereinigten Königreich von einem multidisziplinären Expertenteam entwickelt, um ursprünglich lediglich die Symptome chronischen Hustens zu evaluieren (Ward 2016). Heutzutage wird er beispielsweise auch erfolgreich für die Erkrankungen COPD (Berkhof et al. 2012) und Bronchiektasien (Murray et al. 2009) herangezogen und wurde in viele verschiedene Sprachen, unter anderem auch Deutsch, übersetzt. Die Validität, Reliabilität und Erfüllung der Standards der übersetzten deutschen Version wurde am Beispiel der Sarkoidose überprüft (Schupp et al. 2018). Zusätzlich wurde ein abgewandelter Fragebogen entwickelt, der auf Husten als akutes Symptom ausgelegt ist (LCQ-acute) (Yousaf et al. 2011).

Grundsätzlich betrachtet der LCQ die Häufigkeit und Schwere von Symptomen im Zusammenhang mit chronischem Husten in Bezug auf die letzten zwei Wochen. Dabei sind die Items mithilfe einer Likert-Skala mit sieben verschiedenen Möglichkeiten von 1 = „die ganze Zeit“ / „jedes Mal“ bis 7 = „zu keiner Zeit“ / „niemals“ angeordnet. Demzufolge ist eine maximale Gesamtpunktzahl von 133 Punkten möglich (19 x 7 Punkte). Ein höherer Wert im LCQ korreliert klar mit einer geringeren Symptomatik und einer besseren Lebensqualität (Birring et al. 2006; Ward 2016; Birring et al. 2003a). Eine Beantwortung des Fragebogens dauert im Durchschnitt 5-10 Minuten, weshalb er eine gute Praktikabilität im klinischen Alltag aufweist.

Ein inhaltlicher Kritikpunkt am LCQ ist, dass verschiedene Begleiterecheinungen chronischen Hustens wie beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit, Würgen, Erbrechen und Schwindel nicht erfasst werden. Zudem wird eine vorhandene Urininkontinenz im Gegensatz zum Cough specific quality of life questionnaire (CLCQ) nicht aktiv erfragt, weshalb zuletzt genannter Fragebogen bei der Evaluation geschlechtsspezifischer Begleitsymptome eher empfohlen wird (Kelsall et al. 2009). Da in unserer klinischen Studie allerdings nur Frauen befragt wurden und dieses Symptom bereits durch die Menopausal Rating Scale

(MRS) evaluiert wurde, ist das Fehlen der Frage nach einer möglichen begleitenden Urininkontinenz in diesem Falle unerheblich.

2.4.3.2 Unterteilung in LCQ-Domänen

Der LCQ besteht aus 19 Items, die sich in eine physische (acht Items), psychische (sieben Items) und soziale Domäne (vier Items) gliedern lassen. Der physische Zustand der PatientInnen wird durch die Items 1,2,3,9,10,11,14,15 erfragt und bezieht sich auf körperliche Symptome, die mit Husten einhergehen können - unter anderem Brust-/Bauchschmerzen, die Produktion von Sputum, Müdigkeit, Schlafstörungen, Heiserkeit und veränderte Leistungsfähigkeit. Zudem werden bestimmte, den Husten auslösende Situationen wie das Einatmen von Lacken oder Dämpfen mit den physischen Items erfasst. Auf psychische Aspekte wird durch die Items 4,5,6,12,13,16,17 eingegangen. Dabei spielen die Kontrollfähigkeit des Hustens und die mit der Symptomatik einhergehenden Gefühle (Ängste, Verlegenheit, Entmutigung, Frustration und Sorge) eine Rolle. Soziale Auswirkungen werden dagegen von den Fragen 7,8,18,19 abgedeckt. In diesem Falle wird der Einfluss der Hustensymptomatik auf alltägliche Situationen, Beziehungen zu Familienmitgliedern und auf die grundsätzliche Lebensfreude erfragt (Birring et al. 2003b).

Die drei Domänen sind gleichmäßig über den gesamten Fragenkatalog verteilt, sodass für teilnehmenden PatientInnen keine klare inhaltliche Fragenaufteilung erkennbar ist. In der physischen Domäne sind 56 Punkte, im psychischen Bereich 49 Punkte und in der sozialen Domäne 28 Punkte maximal erreichbar. In folgender Tabelle sind die Items pro Domänen zur Übersicht mittels Stichworten dargestellt:

Tabelle 9 LCQ aufgeschlüsselt nach Domänen (Brignall et al. 2008)

LCQ-Items	Psychische Domäne	Somatische Domäne	Soziale Domäne
1) Brust-/Bauchschmerzen			
2) Sputumproduktion			
3) Müdigkeit			
4) Hustenkontrolle			
5) Unannehmlichkeit			
6) Beängstigung			
7) Störfaktor für einen selbst			
8) Stimmungsbeeinträchtigung			
9) Auslöser Lack, Dämpfe			
10) Schlafprobleme			
11) Hustenanfälle			
12) Entmutigung			
13) Gernervtheit			
14) Heiserkeit			
15) Energie, Tatendrang			
16) Sorge vor Krankheit			
17) Sorge vor Verurteilung			
18) Gesprächsunterbrechung			
19) Störfaktor für andere			

2.4.3.3 Anwendung

Viele SpezialistInnen sind sich einig, dass Husten grundsätzlich in einer Kombination aus objektiven und subjektiven Messverfahren evaluiert werden sollte. Dabei können die reine Häufigkeit und Frequenz von Hustenattacken durch validierte Überwachungsgeräte wie dem Leicester Cough Monitor und dem VitaloJAK erfasst werden. Die subjektive Schwere einer Erkrankung kann zusätzlich durch einfachere Methoden wie der visuellen Analogskala (VAS) dargestellt werden. Den genauen Effekt auf die Lebensqualität kann aber nur

ein Fragebogen erfüllen, der physische, psychische und soziale Komponenten zugleich ermittelt (Birring und Spinou 2015; Brignall et al. 2008; Koehler et al. 2017; Raj und Birring 2007; Irwin 2006). Deshalb werden Fragebögen wie der LCQ auch in den Leitlinien der American College of Chest Physicians, European Respiratory Society und British Thoracic Society empfohlen.

Der LCQ kann zudem die Symptomatik vor, während und nach einer Therapie erfassen, um so eine mögliche Veränderung durch eine Behandlung evaluieren zu können. Die minimal important difference (MID) des LCQ beträgt im Mittelwert 1,3 Punkte und ist definiert als die kleinste Änderung der Lebensqualitätsbewertung, die als klinisch sinnvoll angesehen wird (Raj et al. 2009). Auch (Birring et al. 2019) definierten die minimal clinically important differences (MCID) und stellte fest, dass eine Erhöhung des LCQ-Gesamtscores um 1,5 bis 2 Punkte als klinisch bedeutsame Verbesserung für Patienten betrachtet werden kann.

2.4.3.4 Gütekriterien

Die verschiedenen Items des LCQ wurden mit Hilfe von Patienten mit chronischem Husten ausgewählt, damit die wichtigsten Fragestellungen Aufmerksamkeit erlangen. Die interne Konsistenz der Domänen und des Gesamtwerts wurden bei Entwicklung des Fragebogens als hoch bewertet und auch die Validität bezüglich anderer Fragebögen stellte sich als signifikant heraus (Ward 2016). Dabei gaben sogar 68% der PatientInnen an, den LCQ gegenüber anderen Fragebögen zu präferieren (Birring et al. 2003b). Der Fragebogen korreliert mit anderen Skalen, welche sich ebenfalls mit chronischem Husten und der diesbezüglichen Lebensqualität befassen, beispielsweise mit dem St. George`s Respiratory Questionnaire (SGRQ) (Ward 2016). Zusätzlich stellte sich eine hohe Korrelation mit objektiven Messverfahren wie der Hustenregistrierung und dem Capsaicin-Provokationstest heraus. Auch ein Vergleich mit den Ergebnissen einer Visuellen Analogskala (VAS) war möglich (Faruqi et al. 2011), (Kelsall et al. 2008). Zudem stellte sich die Validität, interne Konsistenz und Reliabilität auch bezüglich des Re - Tests als hoch heraus (Schmit et al. 2013; Faruqi et al. 2011). Auch die Anzahl der Hustenstöße korrelierte signifikant mit

den physischen, sozialen und totalen LCQ-Werten. (Birring et al. 2006). Internationale Studien bewerteten ebenfalls die interne Konsistenz bezüglich der Domänen und des Gesamtscores des LCQ. Dabei zeigte sich Cronbachs Alpha je nach Studie im Bereich von 0,67-0,86.

Tabelle 10 Koeffizient alpha für die interne Konsistenz des LCQ

LCQ	(Birring et al. 2003b)	(Kwon et al. 2015)	(Berkhof et al. 2012)
Physische Domäne	0,79	0,77	0,67
Psychische Domäne	0,89	0,84	0,75
Soziale Domäne	0,85	0,83	0,74
Gesamtscore	0,92	0,93	0,86

2.4.3.5 Zusatzfragen

Um die genaue Dimension einer eventuellen Hustensymptomatik zu bestimmen, wurden drei zusätzliche Fragen ergänzend zum LCQ entwickelt. Diese sollten zum einen das zeitliche Ausmaß der Symptome sowie eine mögliche Dynamik oder Veränderung der klinischen Situation erfassen. Da der LCQ nur die letzten zwei Wochen betrachtete, musste außerdem geklärt werden, ob der Fragebogen zu einem anderen Zeitpunkt auf andere Weise ausgefüllt worden wäre.

Tabelle 11 Zusatzfragen LCQ

Sollte eine Hustenproblematik bestehen: Seit wann besteht diese? [Wochen, Jahre]
Ist Ihre jetzige Situation repräsentativ für diesen gesamten Zeitraum? [Ja/Nein]
Wie stark hat sich die Situation verändert auf einer Skala von -7 (stark verschlechtert) bis +7 (stark verbessert)?

2.4.3.5 Definition von chronischem Husten

Chronischer Husten beginnt per Definition bei Beschwerden, die seit acht Wochen bestehen (Faruqi et al. 2014). Aufgründessen wurden Probandinnen, deren Symptome länger als acht Wochen bestanden, bei der statistischen Auswertung dem Gruppenkollektiv „Probandinnen mit Husten“ zugeteilt.

2.5 Statistisches Auswertungsverfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM GmbH).

Aufgrund der hohen Fallzahl von $n = 200$ wurden parametrische Testverfahren für deskriptive und inferenzstatistische Analysen herangezogen. Zusätzlich wurden alle Variablen auf Normalverteilung, Schiefe und Kurtosis geprüft. Wären signifikante Abweichung von einer Normalverteilung mit sehr hohen Schiefewerten (>2) aufgetreten, wäre für diese Variablen nach visueller Inspektion der Verteilung ggf. entweder auf nichtparametrische Auswertungsmethoden zurückgegriffen worden oder die Variablen wären transformiert worden, sodass sich eine annähernde Normalverteilung für die transformierten Variablen ergeben hätte.

Zur Stichprobenbeschreibung wurden dementsprechend Mittelwert und Standardabweichung ($MW \pm SD$) oder Median und 1. und 3. Quartil berechnet ($MD;Q1;Q3$). Durch den T-Test wurden die Stichproben untersucht, wie sich die Mittelwerte zueinander verhalten. Zusätzlich wurde in dieser Hinsicht der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt.

Zusammenhänge zwischen LCQ-Werten und Ergebnissen der Menopause Rating Scale wurden mittels Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten (für normalverteilte Variablen) quantifiziert. Als Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $p \leq 0,05$ verwendet. Da die Hauptfragestellung in diesem Projekt der Zusammenhang zwischen Hustenintensität und Beschwerden während der Menopause ist, wird keine Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit für multiples, nicht unabhängiges Testen vorgenommen. Alle anderen Signifikanzangaben, beispielsweise Zusammenhänge mit anthropometrischen Variablen, dienen nicht dem Schluss auf die Grundgesamtheit, sondern sind lediglich als standardisierte Maße zu bewerten, die innerhalb der Stichprobe gefunden wurden.

Die logistische Regression wurde hinsichtlich einer dichotomen (binären) abhängigen Variable (postmenopausale Symptomatik) durchgeführt, um eine Vorhersagbarkeit im Datensatz zu ermitteln. Auch hier wurde die Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit bei $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Erhebung der Daten und Dropout

205 Probandinnen wurden im Zeitraum vom 06.07.2017 bis 18.10.2019 befragt. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien und Differentialdiagnosen ergab sich ein Dropout von fünf Probandinnen, sodass Angaben von 200 Frauen mit in die Auswertung einbezogen werden konnten. Die Gründe für einen Dropout waren dabei die Erkrankungen Asthma bzw. COPD oder die Einnahme einer Hormonersatztherapie sowie von ACE-Hemmern im Rahmen einer Hypertonie.

3.2. Gesamtes Probandinnenkollektiv

3.2.1 Basisdaten Gesamtkollektiv

Die 200 Probandinnen waren zum Zeitpunkt der Befragung im Mittel 57 Jahre alt. Dabei waren die ältesten Probandinnen 65 Jahre, die jüngsten 47 Jahre alt. Das Gewicht der Probandinnen lag im Mittel bei 68,7 kg bei einer durchschnittlichen Größe von 165,6cm. Der aus diesen Werten errechnete Body Mass Index (BMI) der Frauen lag im Durchschnitt bei 24,97 kg/m².

Tabelle 12 Basisdaten aller Probandinnen (N=200)

N=200	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (kg/m ²)
Mittelwert	57,18	68,7	165,6	24,97
SD	3,8	12,8	6,1	4,19
Minimum	47	41	147	17,1
Maximum	65	112	181	39,78

Ihre letzte Periode bekamen die Frauen anamnestisch durchschnittlich mit 49,1 Jahren (SD 4,9 Jahre). Das minimale Lebensjahr bei Eintritt in die Menopause lag bei 31 Jahren, das Maximale bei 57 Jahren. Die teilnehmenden Frauen befanden sich im Mittel etwa seit 8,12 Jahren in der Menopause.

Tabelle 13 Werte aller Probandinnen bezüglich Jahren seit Beginn der Menopause (N=200)

N=200	Jahre seit Menopausenbeginn
Mittelwert	8,12
SD	6,04
Minimum	1
Maximum	32

20 Frauen (10%) gaben an, sich einer Hysterektomie unterzogen zu haben. Die Anzahl an Vorerkrankungen lag im Mittel bei 1,1 Erkrankungen pro Probandin. 45,5% der Frauen gaben eine Erkrankung, 29% keine und 16,5% zwei Vorerkrankungen an. Eine Hypothyreose lag bei 33 Probandinnen und somit bei 16,5% vor. Osteoporose war bei 40 Frauen (20%) und Osteopenie bei 26 Frauen (13%) vorbekannt. Die anamnestische Anzahl eingenommener Medikamente lag im Durchschnitt bei 0,89 Präparate pro Probandin. 94 Frauen (47%) nahmen keine Medikamente, 66 Probandinnen (33%) ein Präparat und 20 Frauen (10%) zwei Präparate regelmäßig ein.

Tabelle 14 Anzahl der Vorerkrankungen und Medikamente aller Probandinnen (N=200)

N=200	Anzahl Vorerkrankungen	Anzahl Medikamente
Mittelwert	1,1	0,89
SD	0,99	1,16
Minimum	0	0
Maximum	5	7

3.2.2 LCQ-Ergebnisse Gesamtkollektiv

Mit eingeschlossen sind bei den folgenden Darstellungen auch die Frauen, die keine Anzeichen für Hustensymptomatik zeigten. Im Mittel erreichten die Probandinnen eine Punktzahl von 125,3 (SD 12,2 Punkte). Im Minimum erreichten die Frauen 62 Punkte und im Maximum 133 mögliche Punkte.

Im Mittel erzielten die Frauen in der physischen Domäne 51,7 Punkte. Hinsichtlich der psychischen Kategorie erreichten die Probandinnen im Mittel eine Gesamtpunktzahl von 47,1 Punkten. 26,6 Punkte wurden im Mittel in der sozialen Domäne erzielt.

Tabelle 15 LCQ-Gesamtpunktzahl und einzelne LCQ-Domänen (N=200)

N=200	Mittelwerte	SD	Minimum	Maximum
LCQ Gesamt	125,26	12,16	62	133
LCQ physisch	51,70	5,49	27	56
LCQ psychisch	47,10	4,25	25	49
LCQ sozial	26,51	3,00	10	28

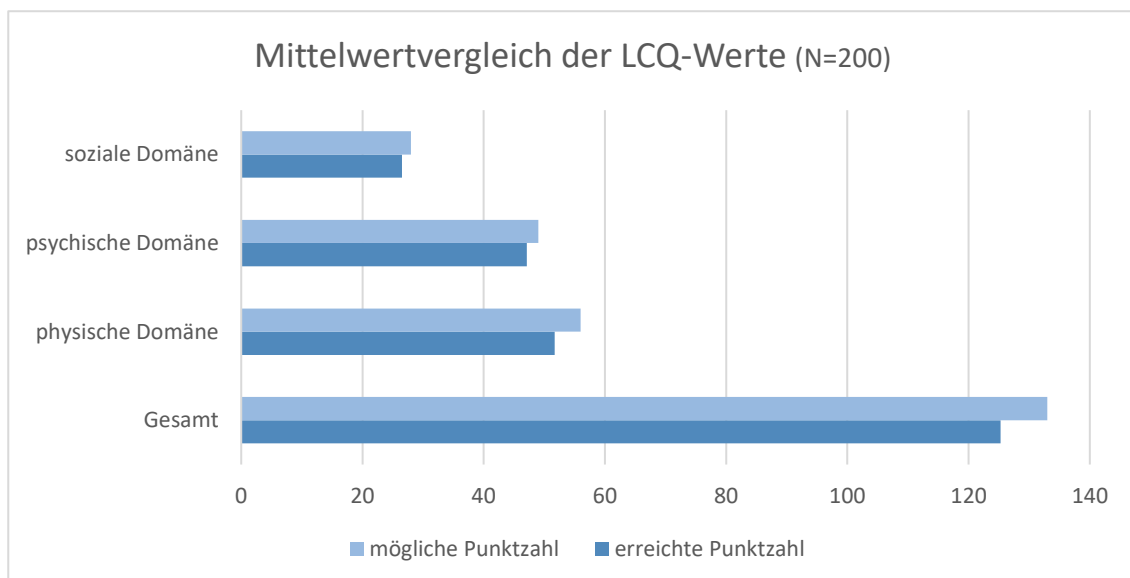


Abbildung 5 Mittelwerte aller Probandinnen bezüglich der LCQ-Gesamtpunktzahl und der einzelnen LCQ-Domänen im Bezug zur mögliche Punktzahl; N=200

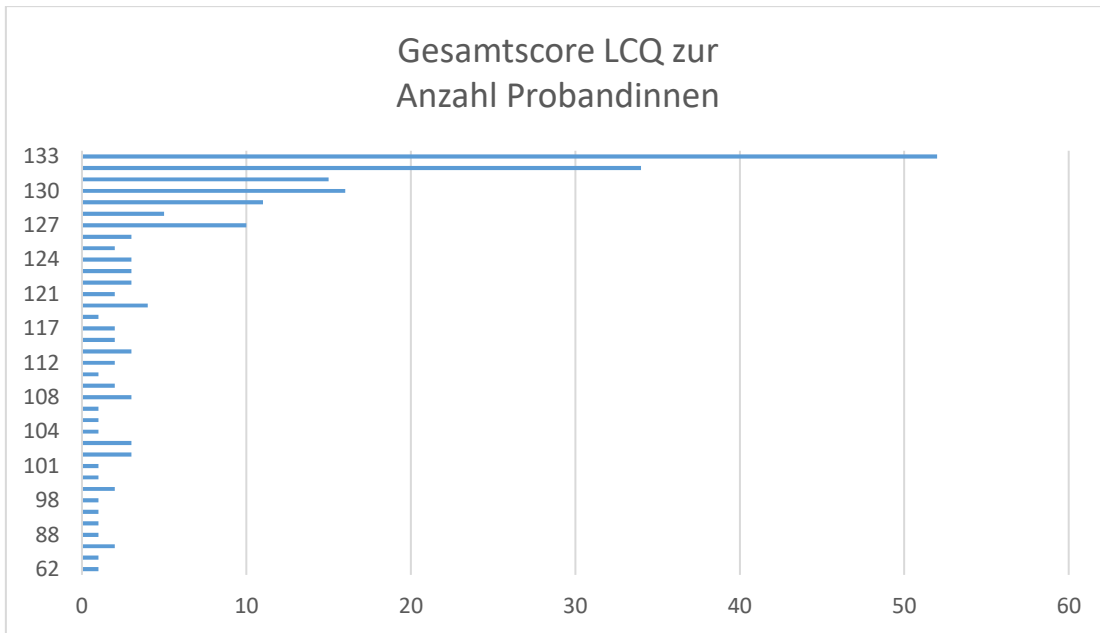


Abbildung 6 Gesamtscore LCQ (y-Achse) bezüglich der Anzahl der Probandinnen (x-Achse); N=200

Auf die Frage, wie viele Jahre/Wochen der Husten schon bestehe, antwortete die Gesamtheit der Probandinnen im Mittel mit 1,38 Jahren. Eine Veränderung der Hustensymptomatik wurde im Mittel mit +0,14 Punkten beantwortet, einer leichten Tendenz zur Verbesserung der Hustensymptomatik. Auf die dritte Zusatzfrage „Ist Ihre jetzige Situation repräsentativ für diesen gesamten Zeitraum?“ antworteten 171 Frauen (85,5%) mit „Ja“.

Tabelle 16 Dauer und Dynamik der Hustensymptomatik (N=200)

N=200	Mittelwerte	SD	Minimum	Maximum
Dauer (Jahre)	1,4	3,2	0	20
Dynamik (-7 bis +7)	+0,14	1,56	-5	+7

3.2.3 MRS-Ergebnisse Gesamtkollektiv

Im Mittel betrug die Anzahl an Gesamtpunkten aller 200 Probandinnen 10,71 Punkte. Dabei erreichten die befragten Frauen in der somatovegetativen Domäne durchschnittlich eine Punktzahl von 4,73 Punkten. Hinsichtlich der urogenitalen Items betrug der Mittelwert 2,8 Punkte. In der psychischen Domäne erreichten die Probandinnen im Mittel eine Punktzahl von 3,2.

Tabelle 17 MRS-Gesamtpunktzahl sowie einzelnen MRS-Domänen (N=200)

N=200	mögliche Punktzahl	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
MRS Gesamt	44	10,71	6,50	0	31
MRS somatovegetativ	16	4,73	2,90	0	13
MRS urogenital	12	2,81	2,23	0	9
MRS psychisch	16	3,17	2,86	0	13

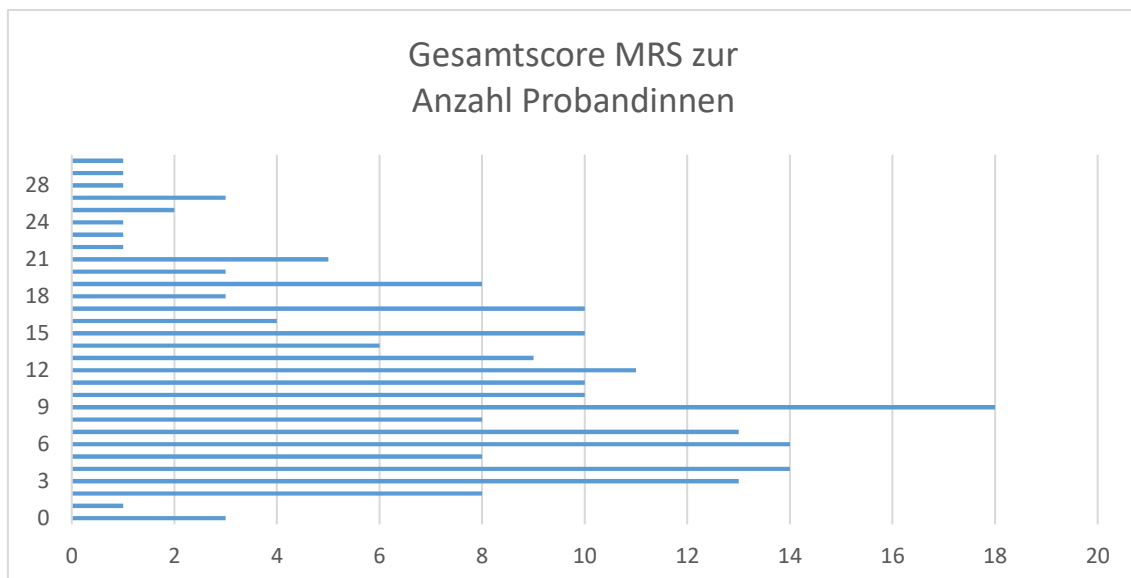


Abbildung 7 Gesamtscore MRS (y-Achse) bezüglich der Anzahl der Probandinnen (x-Achse); N=200

Das Histogramm zur Darstellung der Anzahl an Personen, welche eine bestimmte Gesamtpunktzahl im MRS erreicht haben, stellt sich annähernd normalverteilt dar. Dabei wird die Gesamtpunktzahl hier aufgeteilt auf 17 Gruppen (0, 1-2, 3-4, (...), 29-30, 31 Punkte).

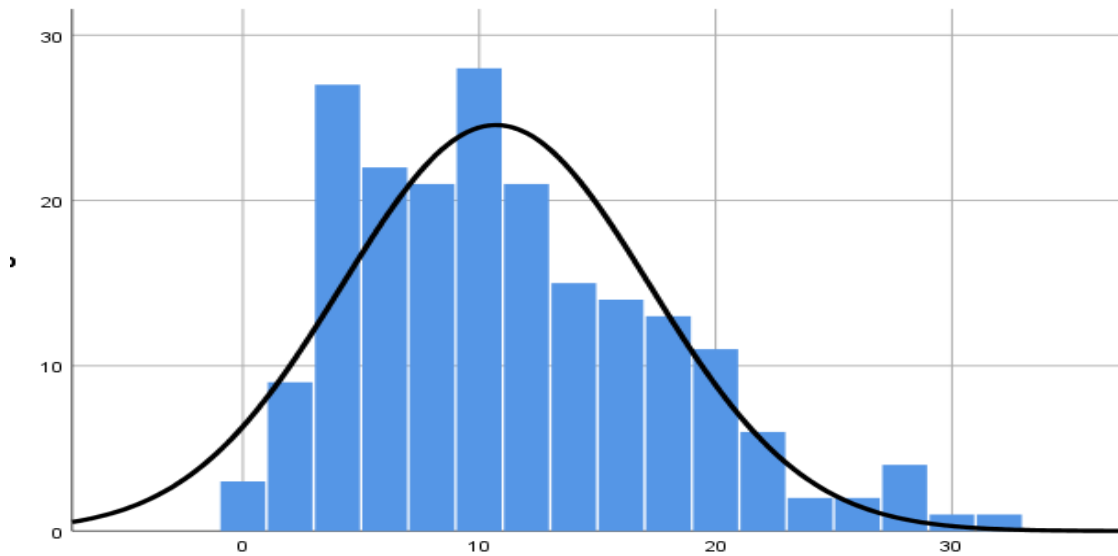


Abbildung 8 Histogramm der Häufigkeiten (y-Achse) der Gesamtpunktzahl im MRS (x-Achse); N=200

3.3. Gruppeneinteilung

66 von 200 befragten Frauen litten unter einer Hustensymptomatik, da die Beschwerden dieser Probandinnen länger als acht Wochen bestanden und damit den Kriterien für chronischen Husten entsprachen (Faruqi et al. 2014). Demnach erfolgte bei der statistischen Auswertung eine Gruppeneinteilung der Frauen in Probandinnen mit (N=66) und ohne Hustensymptomatik (N=134).

Das Kollektiv aus Probandinnen mit Hustensymptomatik (N=66) gab den Zeitraum der bestehenden Symptomatik im Durchschnitt mit 4,7 Jahren an, zu diesem Zeitpunkt waren sie im Mittel 52,6 Jahre alt. Im Folgenden sind diese Angaben im Verhältnis zum Alter bei durchschnittlichem Eintritt in die Menopause bzw. den Jahren seit Beginn der Menopause dargestellt.

Tabelle 18 Basisdaten Gruppenkollektiv mit Husten (N=66)

N=66	Jahre seit Menopausen-Eintritt	Jahre seit Hustenbeginn	Alter bei Menopausen-Eintritt (Jahre)	Alter Hustenbeginn (Jahre)
MW	8,05	4,74	49,14	52,60
SD	5,60	4,50	4,85	5,17
Min.	1	0,16	36	36
Max.	24	20	57	61

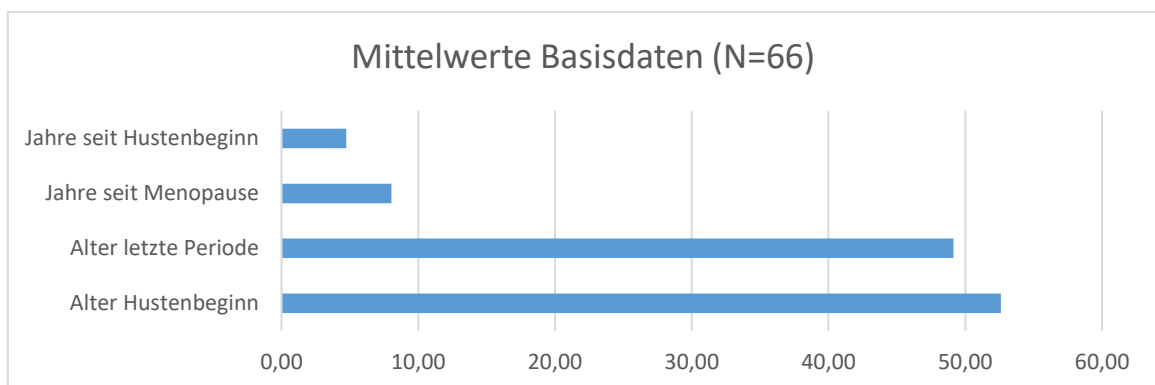


Abbildung 9 Basisdaten Jahre seit Hustenbeginn bzw. seit Menopause und Alter bei letzter Periode bzw. Hustenbeginn (y-Achse) im Bezug zu Jahren (x-Achse); N=66

Auf die Frage, ob sich die Symptomatik in den letzten Jahren verbessert oder verschlechtert habe, antworteten sie im Mittel mit +0,42 Punkten (SD 2,7).

3.3.1. Vergleich der Basisdaten

Bei Gegenüberstellung der Basisdaten der Frauen mit und ohne Hustensymptomatik ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede.

Tabelle 19 Gegenüberstellung der Basisdaten im Gruppenkollektivvergleich (N=200)

N=200	Mit Husten (N=66)		Ohne Husten (N=134)	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Alter	57,18	3,56	57,17	3,91
Gewicht	70,38	13,83	67,82	12,23
Größe	165,5	6,10	165,74	6,19
BMI	25,63	4,44	24,65	4,03
Jahre seit Menopause	8,05	5,60	8,15	6,27
Anzahl Vorerkrankungen	1,23	0,97	1,01	1,00
Anzahl Medikamente	1,10	1,45	0,79	0,99

Die Unterschiede zwischen den Basisdaten der Probandinnen mit und ohne Hustensymptomatik stellten sich als nicht statistisch signifikant heraus ($p > 0,05$).

Tabelle 20 T-Test der Basisdaten (N=200)

N=200	T-Test, Signifikanz 2-seitig	Mittlere Differenz	95% KI
Alter	0,99	0,01	-1,12; 1,14
Gewicht	0,19	2,56	-1,08; 1,10
Größe	0,80	-0,24	-2,07; 1,59
BMI	0,12	0,97	-0,26; 2,21
Jahre seit Menopause	0,91	-0,10	-1,90; 1,70
Anzahl Vorerkrankungen	0,16	0,21	-0,08; 0,51
Anzahl Medikamente	0,09	0,30	-0,05; 0,65

3.3.1.1 Häufigkeiten

In den folgenden Säulendiagrammen sind die Häufigkeiten der Vorerkrankungen bzw. Medikamenteneinnahmen bei Probandinnen mit und ohne Hustensymptomatik dargestellt.

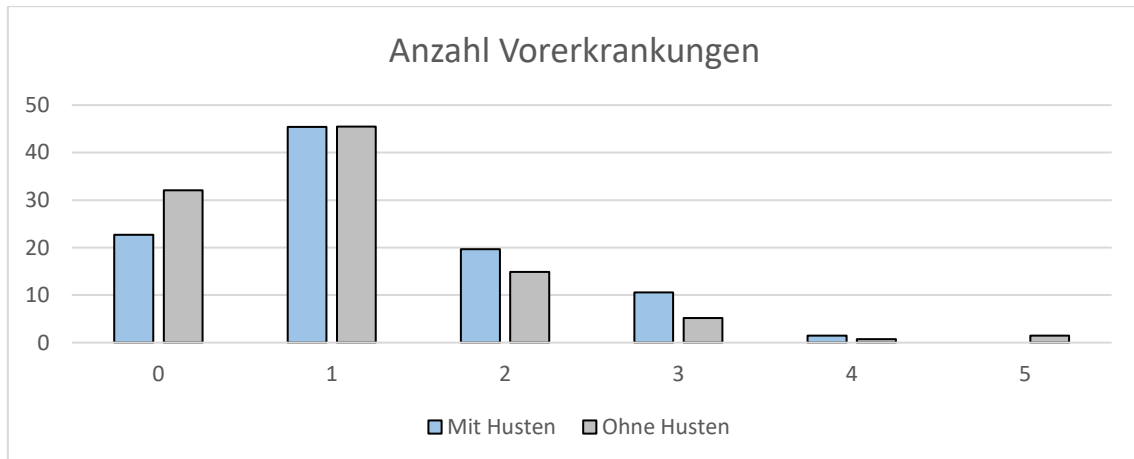


Abbildung 10 Säulendiagramme zur mittleren Anzahl der Vorerkrankungen (x-Achse) in % (y-Achse) bezogen auf Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik

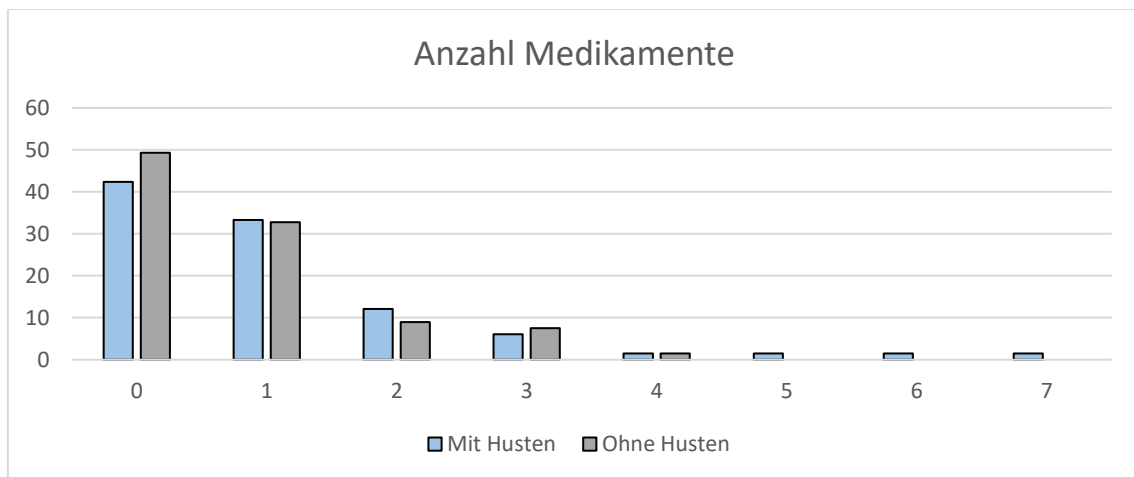


Abbildung 11 Säulendiagramme zur mittleren Anzahl der Medikamenteneinnahmen (x-Achse) in % (y-Achse) bezogen auf Probandinnen mit (N=66) und ohne Hustensymptomatik (N=134)

Anhand von Kreuztabellen wurde nachfolgend der Chi-Quadrat-Test in Bezug auf genannte Häufigkeiten erstellt. Dabei betrug die Signifikanz nach Pearson sowohl bei der Anzahl der Vorerkrankungen als auch bei der Anzahl der eingenommenen Medikamente $p > 0,05$.

Tabelle 21 Chi-Quadrat-Test bezüglich Vorerkrankungen und Anzahl an Medikamenten (N=200)

N=200	Chi-Quadrat nach Pearson Asymptomatische Signifikanz (zweiseitig)
Anzahl Vorerkrankungen	0,413
Anzahl der Medikamente	0,418

Die Vorerkrankungen wurden zusätzlich im Detail betrachtet, dabei wurden insbesondere die häufigsten Komorbiditäten (Hypothyreose, Osteoporose, Osteopenie, Z.n. Hysterektomie) miteinbezogen (s. Abb. 13).

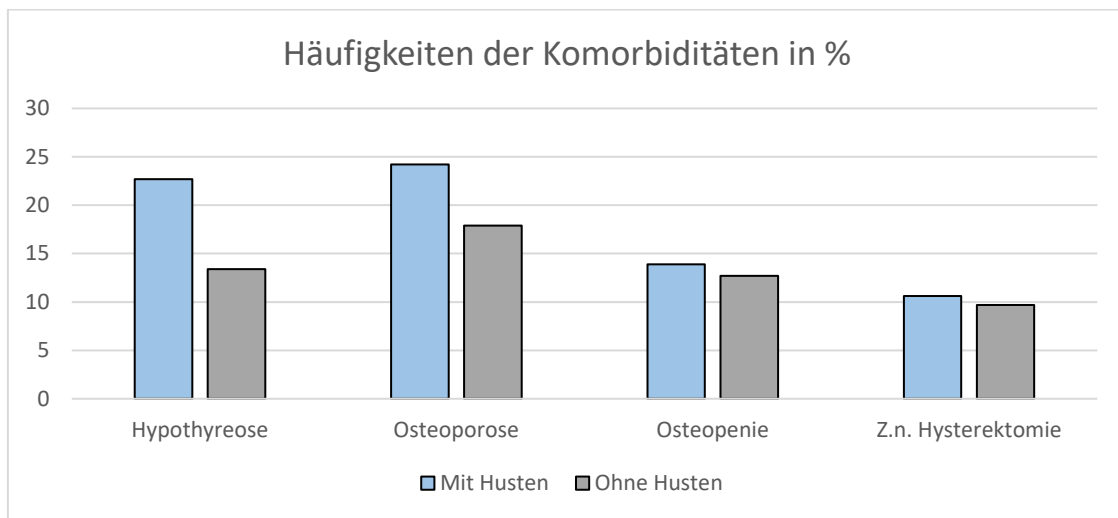


Abbildung 12 Säulendiagramm Häufigkeiten der Komorbiditäten Hypothyreose, Osteoporose und Osteopenie sowie Z.n. Hysterektomie in % (y-Achse) zwischen Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik

Auch bei den Häufigkeiten der spezifischen Komorbiditäten zeigten sich im Gruppenvergleich nach dem exakten Test nach Fisher keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$; s. nachfolgende Tabellen 22-25).

Tabelle 22 Exakter Test nach Fisher bezüglich Hypothyreose im Gruppenkollektivvergleich (N=200)

N=200	Keine Hypothyreose	Hypothyreose	N	Exakte Signifikanz nach Fisher
Husten	51	15	66	
Kein Husten	116	18	134	
				p= 0,108

Tabelle 23 Exakter Test nach Fisher bezüglich Osteoporose im Gruppenkollektivvergleich (N=200)

N=200	Keine Osteoporose	Osteoporose	N	Exakte Signifikanz nach Fisher
Husten	50	16	66	
Kein Husten	110	24	134	
				p= 0,348

Tabelle 24 Exakter Test nach Fisher bezüglich Osteopenie im Gruppenkollektivvergleich (N=200)

N=200	Keine Osteopenie	Osteopenie	N	Exakte Signifikanz nach Fisher
Husten	57	9	66	
Kein Husten	117	17	134	
				p= 0,827

Tabelle 25 Exakter Test nach Fisher bezüglich Z.n. Hysterektomie im Gruppenkollektivvergleich (N=200)

N=200	Keine Hysterektomie	Z.n. Hysterektomie	N	Exakte Signifikanz nach Fisher
Husten	59	7	66	
Kein Husten	121	13	134	
				p= 0,808

3.3.2 Vergleich der LCQ-Werte

Bei der Gegenüberstellung der erreichten LCQ-Werte der Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik ist die Klinik an der Beantwortung des LCQs erkennbar. So erreichten die Probandinnen mit Husten bei der Beantwortung jedes der 19 Items eine geringere Punktzahl.

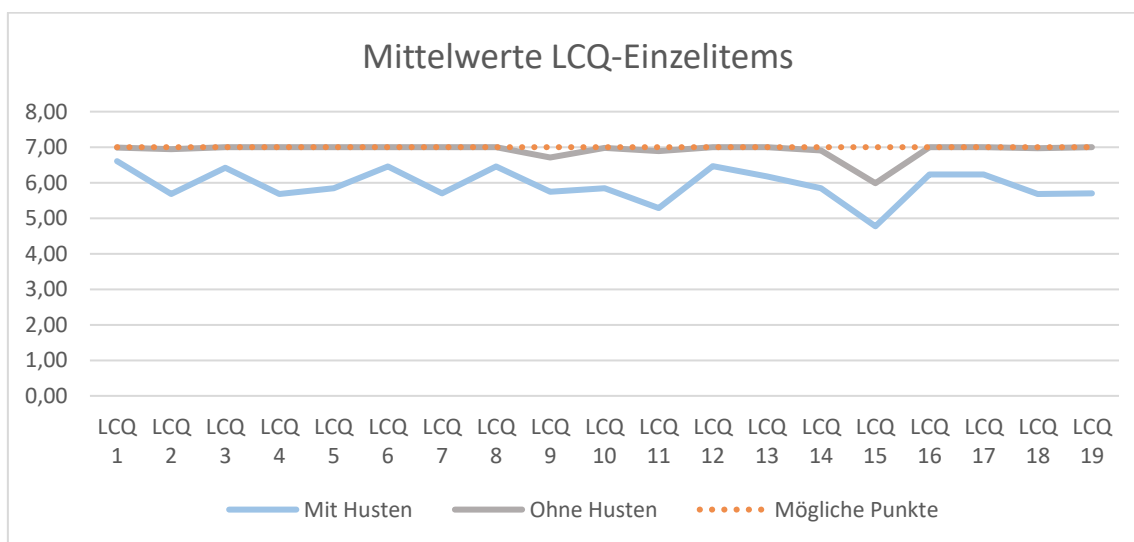


Abbildung 13 Abbildung zur Darstellung von möglichen Punkten sowie der erreichten mittleren Punktzahl (y-Achse) bzgl. der Einzelitems (x-Achse) bei Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik

Der p-Wert betrug laut T-Test bei jedem Item $<0,001$; daraus ergaben sich im Gruppenvergleich für alle Items hochsignifikante Unterschiede.

Tabelle 26 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen LCQ-Items; T-Test bezüglich der Signifikanz* (N=200)

N=200	MW mit Husten	MW ohne Husten	Diff.	T-Test Signifikanz
1) Brust-/Bauchschmerzen	6,61	6,99	0,38	$<0,001^*$
2) Sputumproduktion	5,68	6,95	1,27	$<0,001^*$
3) Müdigkeit	6,42	7,00	0,58	$<0,001^*$
4) Hustenkontrolle	5,68	7,00	1,32	$<0,001^*$
5) Unannehmlichkeit	5,85	7,00	1,15	$<0,001^*$
6) Beängstigung	6,45	7,00	0,55	$<0,001^*$
7) Störfaktor für einen selbst	5,70	7,00	1,30	$<0,001^*$

8) Stimmungsbeeinträchtigung	6,45	7,00	0,55	<0,001*
9) Auslöser Lack, Dämpfe	5,74	6,71	0,97	<0,001*
10) Schlafprobleme	5,85	6,98	1,13	<0,001*
11) Hustenanfälle	5,29	6,89	1,60	<0,001*
12) Entmutigung	6,47	7,00	0,53	<0,001*
13) Gernervtsein	6,18	7,00	0,82	<0,001*
14) Heiserkeit	5,86	6,91	1,05	<0,001*
15) Energie, Tatendrang	4,77	5,99	1,22	<0,001*
16) Sorge vor Krankheit	6,23	7,00	0,77	<0,001*
17) Sorge vor Verurteilung	6,23	7,00	0,77	<0,001*
18) Gesprächsunterbrechung	5,68	6,97	1,29	<0,001*
19) Störfaktor für andere	5,70	7,00	1,30	<0,001*

Hinsichtlich der Domänen und des Gesamtscores betrug der p-Wert betrug ebenfalls <0,001; daraus ergaben sich im Gruppenvergleich erneut hochsignifikante Unterschiede (s. Abb. 15, Tab. 27).

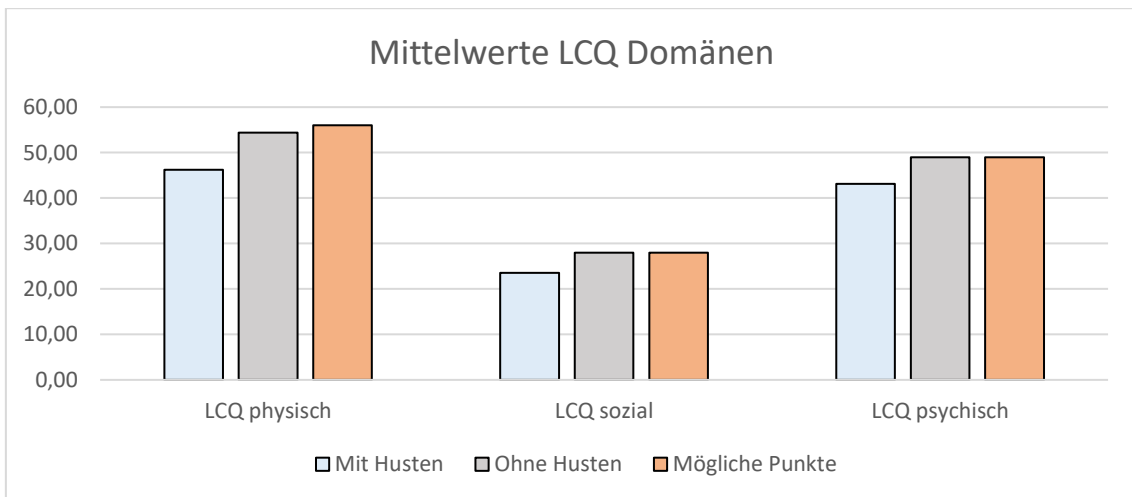


Abbildung 14 Säulendiagramm zur Darstellung von möglichen Punkten sowie der erreichten Punktzahl (y-Achse) bzgl. der Domänen bei Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik

Tabelle 27 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen LCQ-Werte;T-Test bezüglich der Signifikanz* (N=200)

	MW mit Husten (N=66)	MW ohne Husten (N=134)	Maximalpunktzahl	Diff.	T-Test Signifikanz
LCQ Gesamt	112,83	131,37	133	18,54	<0,001*
LCQ physisch (Item1,2,3,9,10,11,14,15)	46,21	54,40	56	8,19	<0,001*
LCQ psychisch (Item 4,5,6,12,13,16,17)	43,09	49,00	49	5,19	<0,001*
LCQ sozial (Item 7,8,18,19)	23,53	27,97	36	4,44	<0,001*

Laut Zusatzfragen litten die Probandinnen mit Husten im Mittel 4,74 Jahre unter diesen Beschwerden. Die Symptomatik erreichte auf der Dynamik-Skala von -7 bis +7 0,42 Punkte. 96,3% der Frauen ohne klinische Ausprägung von Husten bestätigten die Repräsentativität ihrer Antworten. Bei der Gruppe, die dem hustenden Kollektiv zugeordnet wurde, waren es 63,6%.

Tabelle 28 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen LCQ-Zusatzfragen;T-Test bezüglich der Signifikanz* (N=200)

LCQ Zusatzfragen	MW mit Husten (N=66)	MW ohne Husten (N=134)	T-Test Signifikanz
LCQ Zusatz 1	4,74	0	0,070
LCQ Zusatz 3	0,42	0	<0,001*

3.3.3 Vergleich der MRS-Werte

Bei der Gegenüberstellung der Beantwortung der einzelnen MRS-Items zeigte sich, dass Probandinnen mit Hustensymptomatik jedes der 11 Items mit einer höheren Punktzahl bewerteten. Die größte Differenz (0,6 Punkte) wurde bei der Fragestellung nach Schlafproblemen erreicht. Es ergaben sich zwischen der Gruppe der Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik signifikant nachweisbare Unterschiede bei sechs Items (s. Tabelle 29; $p < 0,05$). Die signifikanten Unterschiede bezogen sich auf die Symptome *Herzbeschwerden (Item 2)*, *Schlafstörungen (Item 3)* und *sexuelle Beschwerden (Item 8)*. Ebenfalls waren signifikante Unterschiede bei *körperlicher/geistiger Erschöpfung (Item 7)*, *Trockenheit der Scheide (Item 10)* und *Gelenk-/Muskelbeschwerden (Item 11)* zu erkennen. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei den einzelnen Symptomen *Hitzewallungen (Item 1)*, *depressive Verstimmung (Item 4)*, *Reizbarkeit (Item 5)*, *Ängstlichkeit (Item 6)* und *Harnwegsbeschwerden (Item 9)*.

Tabelle 29 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen MRS-Items T-Test bezüglich der Signifikanz* (N=200)

N=200	MW mit Husten (N=66)	MW ohne Husten (N=134)	Diff.	T-Test Signifikanz
1) Hitzewallungen, Schwitzen	1,39	1,19	0,2	0,192
2) Herzbeschwerden	0,88	0,51	0,37	0,007*
3) Schlafprobleme	1,92	1,34	0,58	0,001*
4) depressive Verstimmung	0,85	0,66	0,19	0,164
5) Reizbarkeit	0,86	0,80	0,06	0,640
6) Ängstlichkeit	0,76	0,51	0,25	0,054
7) Erschöpfung	1,30	0,91	0,39	0,007*
8) sexuelle Beschwerden	1,32	0,82	0,5	0,002*
9) Blasenbeschwerden	0,70	0,46	0,24	0,053
10) vaginale Trockenheit	1,58	1,13	0,45	0,009*
11) Gelenk-/Muskelschmerzen	1,58	1,17	0,41	0,031*

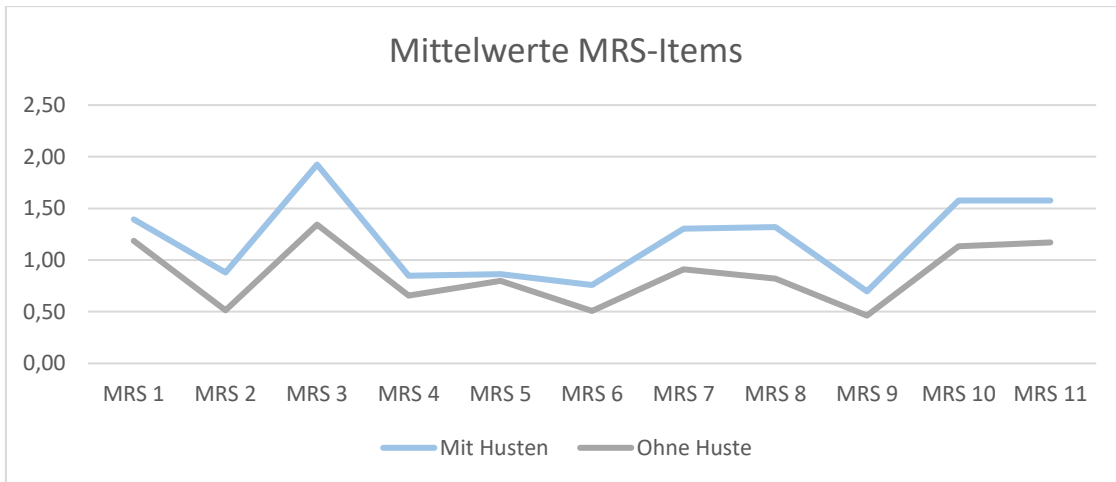


Abbildung 15 Gegenüberstellung der Mittelwerte (y-Achse) der einzelnen MRS-Items (x-Achse) bei Frauen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik

Frauen mit dem Symptom Husten erreichten in der Gesamtpunktzahl im Durchschnitt 3,6 zusätzliche Punkte ($p < 0,001$). In den einzelnen Domänen betrug der Unterschied im Mittel +1,6 Punkte (somatovegetativ, $p < 0,001$), +1,2 Punkte (urogenital, $p < 0,001$) und +0,9 Punkte (psychisch, $p < 0,05$).

Tabelle 30 Gegenüberstellung der gruppenspezifischen MRS-Werte T-Test bezüglich der Signifikanz* (N=200)

N = 200	MW mit Husten (N=66)	MW ohne Husten (N=134)	Diff.	T-Test Signifikanz
MRS Gesamt	13,14	9,51	3,63	<0,001*
MRS somatovegetativ (Item 1,2,3,11)	5,77	4,22	1,55	<0,001*
MRS urogenital (Item 8,9,10)	3,59	2,42	1,17	<0,001*
MRS psychisch (Item 4,5,6,7)	3,77	2,87	0,9	0,036*

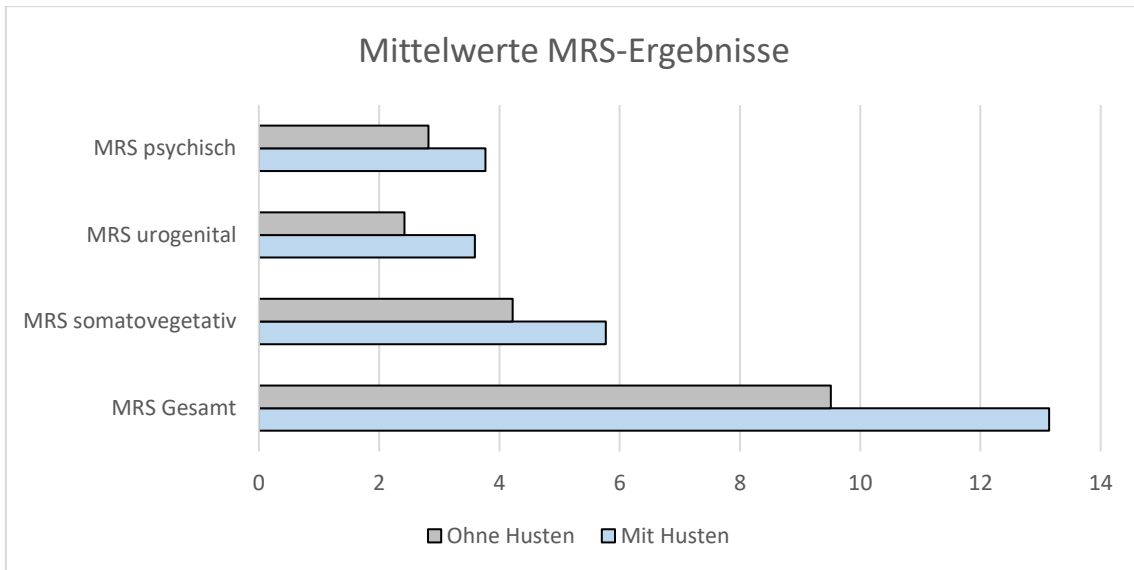


Abbildung 16 Balkendiagramm zur Gegenüberstellung der mittleren Gesamtpunktzahlen sowie der einzelnen Domänen bei Frauen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik

3.4. Korrelationen

3.4.1 Korrelationen innerhalb des LCQs

Betrachtet man gesondert die Korrelationen der Gesamthustensymptomatik bezüglich der physischen, psychischen und sozialen LCQ-Domänen, so ergaben sich hochsignifikante Ergebnisse Korrelationen im Rahmen von 0,953-0,959 ($p < 0,001$). Auch die LCQ-Domänen korrelierten untereinander hochsignifikant positiv miteinander (0,846 bis 0,928; ($p < 0,001$)).

Tabelle 31 Korrelationen LCQ-Gesamtscore vs. LCQ Domänen (N=200)

N=200	Gesamtscore LCQ	
	Korrelation nach Pearson	p
LCQ sozial	0,953	<0,001
LCQ psychisch	0,959	<0,001
LCQ physisch	0,955	<0,001

Tabelle 32 Korrelationen LCQ Domänen untereinander (N=200)

N=200	LCQ sozial		LCQ psychisch		LCQ physisch	
	Korrelation n. Pearson	p	Korrelation n. Pearson	p	Korrelation n. Pearson	p
LCQ sozial	1		0,928	<0,001	0,848	<0,001
LCQ psych.	0,928	<0,001	1		0,846	<0,001
LCQ physisch	0,848	<0,001	0,846	<0,001	1	

3.4.2 Korrelationen innerhalb der MRS

Betrachtet man die Korrelationen des MRS-Gesamtscores mit den somatovegetativen, urogenitalen und psychischen MRS-Domänen, so ergaben sich hochsignifikante Korrelationen im Rahmen von 0,734 bis 0,844 ($p < 0,001$). Die drei MRS-Domänen korrelierten auch untereinander hochsignifikant positiv miteinander (0,431 bis 0,558; ($p < 0,001$)).

Tabelle 33 Korrelationen MRS-Gesamtscore vs. MRS-Domänen (N=200)

N=200	Gesamtscore MRS	
	Korrelation nach Pearson	p
MRS somatov.	0,841	<0,001
MRS urogenital	0,734	<0,001
MRS psychisch	0,844	<0,001

Tabelle 34 Korrelationen MRS-Domänen untereinander (N=200)

N=200	MRS somatoveg.		MRS urogenital		MRS psychisch	
	Korrelation n. Pearson	p	Korrelation n. Pearson	p	Korrelation n. Pearson	p
MRS somatov.	1		0,431	<0,001	0,558	<0,001
MRS urogen.	0,431	<0,001	1		0,449	<0,001
MRS psych.	0,558	<0,001	0,449	<0,001	1	

3.4.3 Korrelationen der Gesamtscores

Zwischen der Gesamtpunktzahl des LCQ und des MRS ergab sich eine negative Korrelation nach Pearson von -0,428.

Tabelle 35 Korrelation bezüglich Gesamtscore des LCQ und MRS (N=200)

N=200	Pearson	Gesamtscore LCQ
	Korrelation nach Pearson	-0,428
Gesamtscore MRS	Signifikanz (2-seitig)	<0,001

Bei Durchführung einer partiellen Korrelation mit den Kontrollvariablen Alter, BMI und Jahre seit Menopausenbeginn ergab sich keine nennenswerte Änderung des Ergebnisses, diese Korrelation blieb hochsignifikant bei -0,429 ($p < 0,001$).

Tabelle 36 Partielle Korrelation bezüglich Gesamtscore des LCQ und MRS (N=200)

Kontrollvariablen	N=200		Gesamtscore LCQ
Alter & BMI & Jahre seit Menopause	Gesamtscore MRS	Korrelation	-0,429
		Signifikanz (2-seitig)	<0,001

Anhand folgender Abbildung ist die Streuung der Gesamtscores des LCQ bezüglich des MRS-Gesamtscores erkennbar.

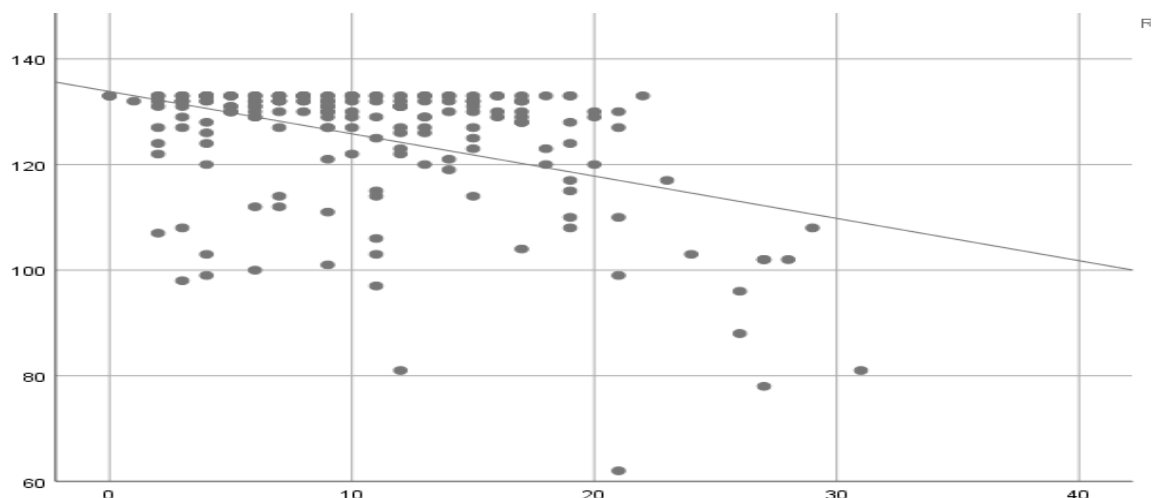


Abbildung 12 Streudiagramm Gesamtscores LCQ (y-Achse) vs. MRS (x-Achse) (N=200)

3.4.4 Korrelation des Gesamtscores mit den Domänen des jeweilig anderen Fragebogens

Zwischen LCQ-Gesamtscore und einzelnen Domänen des MRS zeigte sich eine hochsignifikant negative Korrelation von -0,299 bis -0,382 ($p < 0,001$).

Bei einer Korrelation des MRS-Gesamtscore mit den drei LCQ-Domänen ergab sich ebenfalls eine hochsignifikant negative Korrelation von -0,336 bis -0,481 ($p < 0,001$). Die LCQ-Domäne, die die physische Hustensymptomatik erfasst, erreichte die negativste Korrelation (-0,481).

Tabelle 37 Korrelation bezüglich des Gesamtscore des LCQ und MRS- Domänen (N=200)

N=200	Gesamtscore LCQ	
	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)
MRS somatov.	-0,382	<0,001
MRS urogenital	-0,365	<0,001
MRS psychisch	-0,299	<0,001

Tabelle 38 Korrelation bezüglich des Gesamtscore des MRS und LCQ- Domänen (N=200)

N=200	Gesamtscore MRS	
	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)
LCQ sozial	-0,336	<0,001
LCQ psychisch	-0,336	<0,001
LCQ physisch	-0,481	<0,001

3.4.5 Korrelationen der Domänen von LCQ bzw. MRS untereinander

Alle drei Domänen des einen Fragebogens korrelierten hochsignifikant mit den drei Domänen des jeweilig anderen Fragebogens ($p < 0,001$). Die Korrelationen zeigen sich insbesondere dann negativ, wenn die physische Domäne des LCQ korreliert wurde.

Tabelle 39 Korrelationen aller Domänen untereinander (N=200)

N=200	LCQ sozial		LCQ psychisch		LCQ physisch	
	Korrelation n.Pearson	p	Korrelation n. Pearson	p	Korrelation n. Pearson	p
MRS somatov.	-0,296	<0,001	-0,323	<0,001	-0,436	<0,001
MRS urogenital	-0,294	<0,001	-0,322	<0,001	-0,399	<0,001
MRS psychisch	-0,233	0,001	-0,254	<0,001	-0,339	<0,001

3.5 Vorhersage von Husten anhand postmenopausaler Symptomatik (logistische Regression)

3.5.1 Vorhersage anhand MRS-Einzelitems

Bei der Regressionsanalyse anhand MRS-Items wurden alle MRS-Items außer Item 5 miteinbezogen, welches Reizbarkeit, Nervosität und innere Anspannung erfragte. Dieses Item verzeichnete bei der Korrelation mit Husten lediglich eine Signifikanz von 0,64 (s. Tab. 29) und wurde deshalb nicht mit in die logistische Regression miteinbezogen.

Auf der Ebene der Einzel-Items ließ sich kein signifikanter Vorhersagewert für die Produktion von Husten verzeichnen ($p > 0,05$).

Tabelle 40 Koeffiziententabelle der logistischen Regression auf Basis der MRS-Items außer Item 5 (N=200)

MRS-Items	RK B	p	Exp(B)	95% KI für Exp(B)
1) Hitzewallungen, Schwitzen	-0,05	0,767	0,952	0,689-1,316
2) Herzbeschwerden	0,20	0,342	1,220	0,810-1,836
3) Schlafprobleme	0,25	0,096	1,288	0,956-1,734
4) depressive Verstimmung	-0,08	0,703	0,923	0,610-1,396
6) Ängstlichkeit	0,00	0,992	1,002	0,632-1,589
7) Erschöpfung	0,10	0,631	1,104	0,738-1,652
8) sexuelle Beschwerden	0,17	0,335	1,185	0,839-1,674
9) Blasenbeschwerden	0,06	0,767	1,064	0,707-1,599
10) vaginale Trockenheit	0,19	0,216	1,213	0,893-1,648
11) Gelenk-, Muskelschmerzen	0,12	0,396	1,127	0,855-1,487

Durch die Tatsache, dass die Gruppen nicht gleich verteilt sind (66 vs. 134 Probandinnen), betrug die maximale Zufallswahrscheinlichkeit 67% (134/200). Im Falle der Gruppe ohne Hustensymptomatik betrug die Vorhersage für das Nicht-Vorhandensein von Husten auf Basis der MRS-Einzelitems 95,5%. 128 von 133 Probandinnen wurden der Gruppeneinteilung ohne Hustensymptomatik richtig zugeordnet. Die Vorhersage für das Auftreten von Husten auf Basis der

MRS-Items betrug 27,3%. 18 von 66 teilnehmenden Probandinnen wurden der Gruppe mit Hustensymptomatik richtig zugeordnet. Insgesamt ergab dies eine Vorhersagbarkeit von 73%.

Tabelle 41 Klassifizierungstabelle der logistischen Regression auf Basis der einzelnen MRS-Items (N=200)

N=200	Kein Husten	Husten	Prozentsatz der Richtigen
Kein Husten	128	6	95,5
Husten	48	18	27,3
Gesamtprozentsatz			73,0

3.5.2 Vorhersage anhand MRS-Gesamtscore und MRS-Domänen

Bei Durchführung der logistischen Regression auf Basis des MRS-Gesamtscores sowie der einzelnen Domänen wurden hochsignifikante Ergebnisse bezüglich des Gesamtscores ($p < 0,001$) sowie signifikante Ergebnisse hinsichtlich der somatovegetativen und urogenitalen Domäne ($p < 0,05$) ersichtlich. Die psychische Domäne verzeichnet jedoch keine signifikanten Ergebnisse für die Vorhersage von Husten ($p > 0,05$).

Tabelle 42 Koeffiziententabelle der logistischen regression auf Basis des MRS-Gesamtscores und der MRS-Domänen (N=200)

N=200	RK B	Signifikanz	Exp(B)	95% KI für Exp(B)
MRS-Gesamt	0,09	<0,001	1,091	1,040-1,144
MRS somatovegetativ (Item 1,2,3,11)	0,15	0,024	1,164	1,020-1,328
MRS urogenital (Item 8,9,10)	0,18	0,025	1,195	1,023-1,396
MRS psychisch (Item 4,5,6,7)	0,04	0,600	0,965	0,844-1,103

Im Falle der Gruppe ohne Hustensymptomatik betrug der Prozentsatz der Richtigen für das Nicht-Vorhandensein von Husten auf Basis der MRS-Domänen 94,8%. 127 von 133 Probandinnen wurden der Gruppeneinteilung ohne Hustensymptomatik richtig zugeordnet. Der Prozentsatz für das Auftreten von Husten auf Basis der MRS-Domänen betrug 28,8%. 19 von 66 teilnehmenden Probandinnen wurden der Gruppe mit Hustensymptomatik richtig zugeordnet. Insgesamt ergibt dies ebenfalls eine Vorhersage von 73%.

Tabelle 43 Klassifizierungstabelle der logistischen Regression auf Basis der MRS-Domänen (N=200)

N=200	Kein Husten	Husten	Prozentsatz der Richtigen
Kein Husten	127	7	94,8
Husten	47	19	28,8
Gesamtprozentsatz			73,0

Wurde allein der MRS-Gesamtscore als Grundlage für die Vorhersage für Husten angewendet, so betrug im Falle der Gruppe ohne Hustensymptomatik die Vorhersage für das Nicht-Vorhandensein von Husten auf Basis des Gesamtscores 97%. 130 von 133 Probandinnen wurden der Gruppeneinteilung ohne Hustensymptomatik richtig zugeordnet. Die Vorhersage für das Auftreten von Husten auf Basis des MRS-Gesamtscores betrug 22,7%, 15 von 66 teilnehmenden Probandinnen wurden der Gruppe mit Hustensymptomatik richtig zugeordnet. Insgesamt ergab dies eine ähnliche Vorhersagbarkeit von 72,5%.

Tabelle 44 Klassifizierungstabelle der logistischen Regression auf Basis des MRS-Gesamtscores (N=200)

N=200	Kein Husten	Husten	Prozentsatz der Richtigen
Kein Husten	130	4	97,0
Husten	51	15	22,7
Gesamtprozentsatz			72,5

4. Diskussion

4.1 Ergebnisse und Interpretation

Um eine Korrelation von $r \geq 0,2$ mit ausreichender Teststärke (0,8) von $r=0$ abzugrenzen, wurde im Vorfeld festgelegt, dass ein Einschluss von $n=200$ Patientinnen erforderlich ist (Cohen 1988). Die vor Studienbeginn anvisierte Probandinnenanzahl konnte eingehalten werden. Ein konsequentes Prescreening durch Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien führte zu einem Dropout von nur 5 Probandinnen.

4.1.1 Analyse des Kollektivs „Probandinnen mit Hustensymptomatik“

Die Gruppenaufteilung in ein hustendes und nicht hustendes Kollektiv wurde auf der Grundlage der Symptombdauer des Hustens gefällt. Nur bei Überschreitung einer Symptombdauer von acht Wochen wurden die Befragten dem hustenden Kollektiv zugeordnet. Diese Gruppierung erfolgte damit dem gültigen zeitlichen Kriterium, nach welchem Husten als chronisch bezeichnet wird (Faruqi et al. 2014). Dabei steht zur Diskussion, ob das zeitliche Kriterium für die Einordnung zu dem hustenden Kollektiv ausreichend war. Eine weitere Möglichkeit wäre gewesen, die Zuteilung zusätzlich bei Erreichen einer bestimmten Punktzahl im LCQ festzulegen. In der internationalen Literatur ist bezüglich des LCQs jedoch keine festgelegte Punktzahl bekannt, ab welcher von chronischem Husten gesprochen werden kann. Dies liegt unter anderem daran, dass der LCQ als ein Fragebogen für die subjektive Erfassung von Symptomen konzipiert wurde, welcher insbesondere zur Beurteilung von Therapiemaßnahmen Anwendung findet (Birring und Spinou 2015; Raj et al. 2009; Birring et al. 2019). Da somit nur das zeitliche Kriterium der Beschwerden relevant für die Gruppeneinteilung war, folgt, dass Probandinnen mit unterschiedlicher Schwere der Symptomatik diesem Kollektiv zugeordnet wurden.

Die Probandinnen waren zu dem Zeitpunkt des Hustenbeginns im Durchschnitt 52,6 Jahre alt, was einem typischen postmenopausalen Alter entspricht. Dabei befanden sich im Mittel seit 8,05 Jahren in der Menopause, ihre

Hustensymptomatik begann im Durchschnitt vor 4,74 Jahren (s. Tab. 18). Daraus ist abzuleiten, dass die klinische Hustenmanifestation bei diesen Probandinnen im Mittel 3,31 Jahre nach Eintritt in die Menopause auftrat. Dies könnte darauf hindeuten, dass sich der Husten erst im Verlauf der ersten postmenopausalen Jahre entwickelte. Passend dazu stellten (Soylu Özler et al. 2015) fest, dass die Clearancedauer der Atemwege negativ mit der Dauer der Menopause korrelierte. Dies lässt Freiraum für Spekulation, dass der festgestellte positive histopathologischen Einfluss von Östrogen hinsichtlich Proliferation und Hyperplasie der Schleimhaut der Atemwege (Helmi et al. 1975; Townsend et al. 2010; Townsend et al. 2012) sich erst im Verlauf der Menopause so weit reduziert, dass respiratorische Symptome auftreten. Passend dazu konnte (Longcope et al. 1986) aufzeigen, dass die Östradiolkonzentration postmenopausaler Frauen ihren Tiefpunkt erst durchschnittlich zwei Jahren nach Eintritt in die Menopause erreicht (s. 1.2.2). Auch wurde bereits in der Einleitung darauf hingewiesen, dass sich Veränderungen der östrogenabhängigen Gewebe und Schleimhäute unter Abweichung individueller Unterschiede erst in der späteren Postmenopause zeigen (s. 1.2.1).

Die klinische Ausprägung des Hustens blieb seit Symptombeginn bei den Probandinnen mit 0,42 Punkten im Mittel jedoch nahezu konstant (s. Tab. 28). Somit steht zur Diskussion, ob die beschriebene negative Korrelation von respiratorischer Clearancedauer und Dauer der Menopause (Soylu Özler et al. 2015) auch zu einer mit der Dauer des Klimakteriums zunehmenden respiratorischen Klinik führt. Ebenfalls wäre möglich, dass sich die Dynamik der Beschwerden im Verlauf gleichbleibend zeigt, sobald die Symptome auftreten. Auch andere Faktoren, wie beispielsweise ein gelernter Umgang bzw. Gewöhnung an die Symptomatik, könnten für die gefundene Konstanz der Beschwerden eine Rolle spielen. Durch weitere Untersuchungen sollte deshalb die Dynamik der Hustensymptomatik während der Menopause zukünftig näher betrachtet werden, da sich anhand dieser Studie zu diesem Aspekt keine eindeutige Aussage treffen lässt.

Ein weiterer relevanter Aspekt ist, dass die Symptomatik der Probandinnen nicht als chronisch idiopathischer Husten per Definitionem bezeichnet werden kann. Die Diagnose des CIH ist eine Ausschlussdiagnose und kann erst nach

vollständiger Abklärung des diagnostischen Algorithmus für chronischen Husten (s. 1.1.6) erfolgen (Kardos et al. 2019). Da dieser Algorithmus bei den Probandinnen nicht vollzogen wurde, ist es folglich nur möglich, von chronischem Husten zu sprechen, bei dem rein anamnestisch keine Ursache bzw. ursächliche Erkrankung bekannt ist. Trotzdem ist aufgrund der hohen Prävalenz von CIH im postmenopausalen Alter (Kardos et al. 2019; Kardos 2017) wahrscheinlich nicht auszuschließen, dass bei Probandinnen nach Durchführung des Algorithmus die Diagnose gegebenenfalls gestellt worden wäre. Für zukünftige Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen chronisch idiopathischem Husten und dem klimakterischen Syndrom sollte deshalb zuerst genannter Algorithmus vollzogen werden, bevor die Rekrutierung von Probandinnen erfolgen kann.

4.1.2 Analyse der Basisdaten

Die Basisdaten der Probandinnen (s. Tab. 12-14) zeigten eine typische postmenopausale Kohorte mit einem Altersbereich 50-65 Jahren mit im Mittel 57,18 Jahren. Auch ein BMI von 24,97 kg/m² sprach für durchschnittlich normalgewichtiges Kollektiv. Der anamnestische Eintritt in die Menopause erfolgte im Mittel mit 49,1 Jahren, dies lag nur geringfügig unter dem allgemeingültigen durchschnittliche Eintritt ins Klimakterium mit 51 Jahren (Ginsberg 1991). Im Durchschnitt litten die Probandinnen an 1,1 Vorerkrankungen und nahmen 0,89 Medikamente ein.

Beim Vergleich der Basisdaten zwischen Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Hustensymptomatik ergaben sich laut des T-Tests keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, BMI, Jahren seit Menopausenbeginn und Anzahl Vorerkrankungen bzw. erfolgten Hysterektomien sowie Medikamenteneinnahmen ($p > 0,05$) (s. Tab. 20). Dies spricht für sehr gut miteinander vergleichbare Gruppenkollektive ohne größere Störfaktoren, die die Ergebnisse beeinflussen könnten. Dies passt auch insofern, da ähnliche Ergebnisse bei den partiellen Korrelationen der Gesamtscores erzielt wurden, bei denen Kontrollvariablen bestehend aus Basisdaten ausgeschlossen wurden (s. Tabelle 36).

4.1.3 Analyse der LCQ-Werte

4.1.3.1 Analyse des LCQ-Gesamtscores und der Domänen

Bei Betrachtung aller Probandinnen (N=200) erreichten diese im Durchschnitt eine LCQ-Gesamtpunktzahl von 125,3 Punkten (s. Tab. 15). Dies spricht bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 133 (keine Hustensymptomatik) für eine im Gesamten sehr geringe Hustensymptomatik. Dieses Ergebnis überrascht jedoch nicht, da die Rekrutierung von Probandinnen nicht aus einer spezifischen Hustenpopulation erfolgte. Die physische Domäne verzeichnete die verhältnismäßig höchste Symptomatik (Punkteverhältnis zur Maximalpunktzahl 0,92). Im Vergleich stellte sich die soziale Symptomatik (Punkteverhältnis 0,94) sowie psychische Symptomatik (Punkteverhältnis 0,96) geringer dar.

Beim Vergleich der Probandinnen mit (N=66) und ohne (N=134) Husten ergaben sich in dieser Studie hochsignifikante Unterschiede bei der Beantwortung des LCQs (s. Tab. 27). Im LCQ-Gesamtscore wurden bei Probandinnen ohne Husten im Mittel 18,5 zusätzliche Punkte verzeichnet (+13,9%). Bei den LCQ-Domänen betragen die Unterschiede in der physischen Domäne durchschnittlich zusätzlich 8,2 Punkte (+14,6%). Bei der psychischen Domäne verzeichneten die Probandinnen ohne Hustensymptomatik durchschnittlich 5,9 weitere Punkte (+12%). Auch die soziale Komponente chronischen Hustens erreichte im Durchschnitt 4,4 zusätzliche Punkte (+15,7%). Im Gesamten betrachtet spielen bei den Probandinnen mit Hustensymptomatik also insbesondere die vermehrten sozialen Folgen chronischen Hustens eine Rolle, dicht gefolgt von den physischen und psychischen Auswirkungen. Die sozialen Auswirkungen, die chronischer Husten verursachen kann und welche für ärztliches Personal häufig nicht auf den ersten Blick ersichtlich sind (French et al. 1998), bestätigten sich auch in der Literatur (s. 1.1.4) (Everett et al. 2007; Brignall et al. 2008).

Die Gesamtsymptomatik des hustenden Probandinnenkollektivs ist insgesamt gesehen relativ mild, da die Differenzpunkte im Vergleich zur möglichen Punktzahl relativ gering erscheinen. Die hier gezeigten Unterschiede im Gruppenvergleich sind zwar statistisch signifikant, aber dennoch nicht besonders groß. Dies passt zu der Tatsache, dass Husten als mögliches postmenopausales Symptom bisher noch wenig untersucht wurde, da sich die klinischen Zeichen

sowohl den Patientinnen als auch den behandelnden Ärzten mild darstellen und eine große Bandbreite an verschiedenen Symptomen möglich ist. Zusätzlich ist die niedrige Symptomatik insofern plausibel, da die Probandinnen ein insgesamt als gesund zu beschreibendes Kollektiv von Frauen mit verhältnismäßig geringer Anzahl an Vorerkrankungen (s. Tabelle 14) und ohne diagnostizierte Atemwegserkrankung darstellten.

4.1.3.2 Analyse der LCQ-Einzelitems

Bei jedem der 19 LCQ-Items wurde ein höherer Mittelwert bei Probandinnen ohne Hustensymptomatik verzeichnet, die Differenzen lagen im Bereich von 0,38-1,6 Punkten (+5-22%), es zeigten sich hochsignifikante Unterschiede bei der Beantwortung ($p < 0,001$); s. Tabelle 26). Hustenanfälle sowie Husten als Störfaktor für die Betroffenen selbst, für das Umfeld und während Gesprächen spielten die vergleichsweise größte Rolle. Auch Kontrollverlust über den Hustenreflex, Sputumproduktion, Energieverlust, Husten als Unannehmlichkeit sowie Heiserkeit wurden im Vergleich häufiger genannt. Zusätzlich wurden Schlafprobleme und Beschwerden bei Einatmen von Lacken oder Dämpfen aufgrund des Hustens als Symptome häufiger genannt. Vergleichsweise weniger häufig berichtete Begleiterscheinungen waren Müdigkeit, Brust-/Bauchschmerzen, Sorge vor Krankheit oder Verurteilung sowie Gefühle der Verängstigung, Entmutigung, des Genervtseins und eine allgemeine Stimmungsbeeinträchtigung. Die damit seltener genannten psychischen Begleiterscheinungen könnten darin begründet sein, dass bei insgesamt niedrigen Gesamtbeschwerden psychische Begleiterscheinungen eine vergleichsweise geringere Rolle spielten (Hulme et al. 2017). Die unter 1.1.4 genannten möglichen psychischen Aspekte chronischen Hustens wurden bei ProbandInnen mit schwerwiegenden respiratorischen Symptomen festgestellt (McGarvey et al. 2006; Everett et al. 2007). Die unter 1.1.6.4 dargestellten Therapieoptionen für chronisch idiopathischen Husten diesen ebenfalls lediglich der Gesamtdarstellung und nicht der Folgerung, dass die Probandinnen dieser Studie Bedarf an diesen therapeutischen Möglichkeiten haben.

4.1.3.3 Analyse der gefundenen Hustenprävalenz

Grundsätzlich ist bei dieser Studie zu beobachten, dass bei einem im Gesamten eher gesunden Kollektiv von Frauen ca. ein Drittel an mehr oder weniger stark ausgeprägter chronischer Hustensymptomatik litten. Laut internationaler Literatur konnte in der Postmenopause exemplarisch ein signifikanter Rückgang mehrerer Lungenfunktionsparameter (Memoalia et al. 2018; Hayatbakhsh et al. 2011), eine verlängerte Clearancezeit der Atemwege (Soylu Özler et al. 2015) und das vergleichsweise häufigere Auftreten respiratorischer Beschwerden (Songür et al. 2010) beschrieben werden. Demnach reiht sich die Studie in die Datenlage insofern ein, da sie eine hohe Prävalenz an Frauen aufzeigt, die unter respiratorischen Auswirkungen zu leiden haben. Damit wird die Beobachtung untermauert, dass sich die Wahrscheinlichkeit für chronischen Husten und Sputumproduktion nach der Menopause signifikant erhöht (Songür et al. 2010). Allerdings scheint die Anzahl an Frauen, die von Hustensymptomatik betroffen ist, in dieser Untersuchung vergleichsweise besonders hoch zu sein. Über die genaue Prävalenz chronischen Hustens ist sich die Literatur zwar uneinig (Kauffmann und Varraso 2011; Song et al. 2015), europaweit wurde sie jedoch (unabhängig vom Geschlecht) bei durchschnittlich 12,7% erfasst (Song et al. 2015). Die in dieser Untersuchung festgestellte Prävalenz von 33% liegt insbesondere an dem Aspekt, dass die Zuteilung der Probandinnen zum hustenden Kollektiv anhand des zeitlichen Kriteriums der Hustensymptomatik gefällt wurde, nicht anhand einer als Mindestmaß definierten Schwere der Klinik. Insofern kann die Prävalenz nicht direkt mit in anderen Studien beschriebenen Häufigkeiten verglichen werden.

4.1.3.4 Analyse der LCQ-Domänen im Vergleich zu internationalen Referenzwerten

Die leichten Hustenbeschwerden der Probandinnen lassen sich ebenfalls erkennen, wenn Referenzwerte anderer Studien von ProbandInnen mit chronisch produktivem Husten und COPD zum Vergleich herangezogen werden (Berkhof et al. 2012). Diese Ergebnis-Vergleiche sind insofern nicht überraschend, da bei der dargestellten Studie die Probandinnen unter bereits diagnostizierten Atemwegserkrankungen litten.

Tabelle 45 Referenzwerte der LCQ-Domänen im Vergleich zu Ergebnissen dieser Studie

	Mittelwerte Scores		Maximalpunkte
	(Berkhof et al. 2012)	diese Studie	
LCQ			
Physische Domäne	33,6	46,2	56
Soziale Domäne	18,4	23,5	28
Psychische Domäne	33,6	43,1	49

4.1.4 Analyse der MRS-Werte

4.1.4.1 Analyse des MRS-Gesamtscores und der Domänen

In der Menopause Rating Scale verzeichneten die Probandinnen (N=200) im Durchschnitt eine Gesamtpunktzahl von 10,71 Punkten. Bei einer möglichen Maximalpunktzahl von 44 Punkten spricht dies für eine leichte postmenopausale klinische Ausprägung. Dies ist passend zur allgemeingültige Feststellung, dass Frauen zu jeweils einem Drittel an keinen, leichten oder sehr belastenden Wechseljahresbeschwerden leiden (Schultz-Zehden 2004), im Durchschnitt demnach unter leichten Symptomen leiden. Die Probandinnen verzeichneten bei der somatovegetativen Domäne im Durchschnitt 4,73 Punkte (30% der Maximalpunktzahl). In den anderen beiden Bereichen betrug die Punktzahl im Bezug zu den möglichen Punkten im Mittel 24% (urogenital) bzw. 20% (psychisch). Aus diesen Berechnungen ist ableitbar, dass insbesondere somatovegetative Beschwerden vergleichsweise stärker auftraten. Psychische Symptome schienen im Mittel mit geringerer Häufigkeit aufzutreten. Dies deckt sich ebenfalls mit Ergebnissen aus der Literatur, die bei den Probandinnen neben psychischen Beschwerden am häufigsten somatovegetative Symptome wie körperliche/geistige Erschöpfung, Schlafprobleme, Gelenk-/Muskelbeschwerden und Herzbeschwerden zeigten (Kalhan et al. 2020). Die Probandinnen waren im Durchschnitt seit 8,1 Jahren im Klimakterium (s. Tab. 13), einige befanden sich in der frühen, andere in der späteren Postmenopause. Unter 1.2.3 wurde bereits darauf eingegangen, dass unter Berücksichtigung individueller Unterschiede in der frühen Postmenopause insbesondere die vegetativen Symptome im Vordergrund stehen, wohingegen die späte Postmenopause vornehmlich durch Veränderungen der östrogenabhängigen Gewebe und Schleimhäute geprägt ist. Dies ist passend zu der Feststellung, dass sowohl somatovegetative, also auch urogenitale Beschwerden im Gesamtkollektiv dieser Studie zu finden waren.

Interessant ist der Vergleich der Ergebnisse des Gesamtscores und der Domänen zwischen dem Kollektiv der hustenden Probandinnen (N=66) und der Frauen ohne Hustensymptomatik (N=134) (s. Tab. 30). So erreichten Frauen mit dem Symptom Husten in der Gesamtpunktzahl im Durchschnitt 3,6 zusätzliche Punkte (+8%). In der somatovegetativen Domäne betrug der Unterschied +1,6

Punkte (+10%). Die urogenitale Domäne erreichte zusätzliche 1,2 Punkte (+10%), in der psychischen Domäne konnten ebenfalls +0,9 Punkte aufgezeigt werden (+6%). Bezüglich der Gesamtpunktzahl und der drei Domänen ergaben sich im Vergleich der beiden Gruppenkollektive ausschließlich signifikante bis hochsignifikante Unterschiede bei der Beantwortung (s. Tab. 30). Die hochsignifikanten Ergebnisse konnten sowohl beim Vergleich der Gesamtsymptomatik als auch der Domänen mit urogenitalem und somatovegetativem Bezug erzielt werden ($p < 0,001$). Die signifikanten Unterschiede wurden bei der psychischen Domäne verzeichnet ($p < 0,05$). Dies zeigt auf, dass Probandinnen mit Hustensymptomatik in dieser Studie unter signifikant stärkeren postmenopausalen Beschwerden litten, die sich insbesondere im somatovegetativen und urogenitalen Bereich äußerten. Wäre nur in der psychischen Domäne ein signifikanter Unterschied ersichtlich gewesen, hätte der Verdacht naheliegen können, dass lediglich eine psychische Beteiligung, beispielsweise als mögliche Belastungsreaktion auf vorhandene Hustensymptomatik, (McGarvey et al. 2006; Dicipinigitis et al. 2006; Everett et al. 2007) erfasst worden wäre.

4.1.4.2 Analyse der MRS-Einzelitems

Jedes einzelne MRS-Item wurde von Frauen mit Hustensymptomatik im Vergleich zu Probandinnen ohne respiratorische Beschwerden mit einer höheren Punktzahl bewertet. Die größte Item-Differenz wurde bei der Fragestellung nach Schlafproblemen erreicht (0,6 Punkte, 15%). Aus den Ergebnissen ergaben sich entsprechend des T-Tests für sechs einzelne Items signifikante Unterschiede ($p < 0,05$; s. Tab. 29). Diese Unterschiede bezogen sich zum einen auf die Symptome körperliche/geistige Erschöpfung, Gelenk-/Muskelbeschwerden und vaginale Trockenheit. Ebenfalls konnten signifikante Unterschiede bei den Symptomen Herzbeschwerden, Schlafstörungen und Sexualstörungen gezeigt werden. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei den einzelnen Symptomen Hitzewallungen, depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Ängstlichkeit und Harnwegsbeschwerden.

Als Erklärung für diese Ergebnisse steht zum einen zur Diskussion, ob Frauen mit stärkerer postmenopausaler Symptomatik grundlegend auch eher unter sich klinisch äußernden hormonellen Veränderungen leiden, die sich letztlich auch mit Einflüssen auf die Atemwege zeigen könnten. Die hormonellen postmenopausalen Veränderungen auf die Schleimhäute des Körpers könnten eine Erklärung für die in dieser Studie dargestellten Unterschiede darstellen. Diese könnten sich sowohl mit vaginaler Trockenheit (Item 10) und damit einhergehenden Sexualproblemen (Item 11) als auch mit Veränderungen der Atemwegsschleimhaut und damit zusammenhängenden respiratorischen Symptomen zeigen. (Ito et al. 2017) stellte bereits fest, dass Trockenheit einer Körperlokalisierung, beispielsweise vaginale Trockenheit, klar mit trockenen Bereichen an weiteren Körperregionen assoziiert ist, wie etwa im nasopharyngealen Bereich. Damit liegt die Vermutung nahe, dass Frauen, die grundsätzlich zu postmenopausalen Epithelveränderungen wie Atrophie, Hyposekretion, Kollagenminderung und Elastizitätsverlust (Hall und Phillips 2005; Brincat et al. 1987; Piérard-Franchimont et al. 1995) neigen, auch an den Atemwegen folgende hormonabhängige Veränderungen zeigen könnten: verminderte Epithelproliferation, -hyperplasie und vermehrte Bronchokonstriktion (Helmi et al. 1975; Townsend et al. 2010), die sich letztlich in respiratorischen Beschwerden äußern können. So beschrieben (Niimi und Chung 2004), dass bei Probandinnen mit chronischem Husten histopathologisch eine Zunahme von Entzündungszellen und epithelialer Sekretion sowie Veränderungen im Bereich der glatten Muskulatur verzeichnet wurden, welche bei der Pathogenese der Hustenrezeptorsensibilisierung von Bedeutung waren. Mehrere wissenschaftliche Studie zeigen auf, dass sich die vaginale Trockenheit im Gegensatz zu vasomotorischen Beschwerden häufig auch im höheren Alter nicht bessert (Santoro 2016). Unter diesem Aspekt wäre es interessant, die respiratorische Symptomatik in weiteren Studien auch im höheren Alter zu evaluieren. Die weiteren signifikant häufigeren Items aufseiten des hustenden Probandinnenkollektivs stellen grundlegende Symptome des klimakterischen Syndroms dar, die auf hormonellen Veränderungen des Körpers beruhen. Angesichts dessen kann darüber diskutiert werden, ob chronischer Husten auch ein Symptom des klimakterischen Syndroms darstellt. Wenn dies zutreffen würde, würden Probandinnen, die Gelenk-/Muskelbeschwerden (Item 11),

körperliche/geistige Erschöpfung (Item 7), Herzbeschwerden (Item 2) und Schlafstörungen (Item 3) intensiver beschreiben, auch eher die Neigung besitzen, Husten zu entwickeln. Diese Hypothese müsste durch weitere klinische Untersuchungen und Studien genauer erforscht werden, damit allgemeine Rückschlüsse gezogen werden könnten. Bei der Fragestellung nach Harnwegsbeschwerden (Item 9) konnte im Gruppenvergleich ein $p=0,053$ dargestellt werden, ein signifikantes Ergebnis wurde gering verfehlt. Weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen sind nötig, um einen möglichen Zusammenhang genauer zu evaluieren, da bereits (Wines und Willsted 2001) feststellte, dass insbesondere das urogenitale Epithel viele Östrogenrezeptoren besitzt. Auch können bestimmte Formen der Harninkontinenz häufig konservativ mittels Östrogenen zu subjektiver Linderung der Beschwerden führen (Fantl et al. 1994), was für eine Hormonsensibilität des Epithels spricht.

Als alternative Erklärung muss limitierend ebenfalls diskutiert werden, dass die gefundenen Ergebnisse auf der Tatsache beruhen könnten, dass chronischer Husten an sich zu verschiedensten körperlichen Beschwerden und Folgen führen kann (s. 1.1.3). So könnten die signifikant häufiger auftretenden Schlafstörungen (Item 3) mitunter auf der Tatsache beruhen, dass chronischer Husten laut (Lee und Birring 2010) zu Durchschlafstörungen und Unterbrechung des Schlafs führen kann. Ebenfalls ist es möglich, dass chronische respiratorische Beschwerden zu geistiger und körperlicher Erschöpfung (Item 7) führen könnten (Mahashur 2015), was bei den Probandinnen mit Husten ebenfalls signifikant häufiger vertreten war. Husten als Ursache bzw. in Verbindung mit Gelenk-/Muskelschmerzen (Item 11) ist in der Literatur hauptsächlich im Rahmen von Systemerkrankungen oder Infektionen zu finden (Turchin et al. 2008). Jedoch beschreibt (Irwin et al. 1998), dass chronischer Husten zu Schmerzen am Bewegungsapparat führen kann. Auch eine Assoziation von chronischem Husten und chronischen Schmerzen konnte in der Literatur gefunden werden (Arinze et al. 2021). Eine Erklärung dafür, dass Probandinnen dieser Studie lediglich aufgrund ihres vorbestehenden chronischen Hustens signifikant häufiger Herzbeschwerden (Item 2) angeben würden, ist in der internationalen Literatur nicht dargestellt. Es wird nicht beschrieben, dass Husten eine bekannte Ursache für Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern oder Herzbeklemmungen darstellt. Eine grundlegende Herzerkrankung würde jedoch wiederum zu Husten führen

können, jedoch stellte das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz bereits im Vorfeld ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an dieser Studie dar. Die einzige sinnvolle Begründung für die signifikant häufigere Angabe von Herzbeschwerden aufgrund des Hustens könnte sein, dass chronischer Husten zu Brustschmerzen führen kann (Morice et al. 2006), die dann bei der Befragung als Herzbeklemmungen fehlgedeutet worden sein könnten. Für die Items vaginale Trockenheit (Item 10) und Sexualprobleme (Item 8) ist in der Literatur keine sinnvolle Erklärung dafür zu finden, dass diese durch chronischen Husten ausgelöst werden könnten.

Demnach erscheint es plausibler, Husten nicht als Ursache von klimakterischer Symptomatik, sondern im Kontext von postmenopausalen Beschwerden zu betrachten. Zukünftige Studien sollten sich ausführlich mit den Zusammenhängen und Kausalitäten beschäftigen.

4.1.4.3 Analyse der MRS-Ergebnisse im Vergleich zu internationalen Referenzwerten

Bei Vergleich der Referenzwerte internationaler Studie und den Ergebnissen dieser Untersuchung (s. Tab. 47) zeigt sich, dass die Mittelwerte des Kollektivs ohne Hustensymptomatik sowohl im Gesamtscore als auch in der somatovegetativen und urogenitalen Domäne den internationalen Referenzwerten ähneln. Das Gruppenkollektiv mit Hustensymptomatik erreichte in allen drei Domänen sowie im Gesamtscore höhere Punkte, die Differenz bezüglich des europäischen Vergleichs liegt bei 0,3-1,69 Punkten (Domänen) sowie 4,34 Punkten (Gesamtscore). Demnach zeigt sich auch im Vergleich mit internationalen Bezugswerten, dass die Probandinnen mit Husten vergleichsweise stärkere postmenopausale Beschwerden angaben.

Tabelle 46: Mittelwerte der MRS-Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu internationalen Referenzwerten

	MRS Gesamtscore	Psychische Domäne	Somatovegetative Domäne	Urogenitale Domäne
Kollektiv mit Husten	13,14	3,77	5,77	3,59
Kollektiv ohne Husten	9,51	2,87	4,22	2,42
Gesamt- kollektiv	10,7	3,17	4,73	2,81
Europa	8,8	3,4	3,6	1,9
USA	9,1	3,4	3,8	2,0
Latein- amerika	10,4	4,9	4,1	1,4
Asien	7,2	2,9	3,3	1,0

4.1.5 Analyse der Korrelationen

4.1.5.1 Korrelationen der Fragebögen bezüglich der jeweilig zugehörigen Domänen

Der LCQ hat sich in mehreren Studien als validiertes Messinstrument herausgestellt (Schupp et al. 2018). Auch in unserer Untersuchung ergaben sich bei der Betrachtung der Korrelationen der Gesamthustensymptomatik bezüglich der einzelnen LCQ-Domänen Ergebnisse im Bereich von $r = 0,953-0,959$ (s. Tab. 31). Auch die LCQ-Domänen untereinander korrelierten positiv miteinander ($r = 0,846$ bis $0,928$, s. Tab. 32).

Die MRS gilt ebenfalls als standardisierter, validierter Fragebogen zur Erfassung postmenopausaler Beschwerden (Hauser GA et al. 1999; Dinger et al. 2006). Auch in dieser Untersuchung ergaben sich bei der Betrachtung der Korrelationen der gesamten postmenopausalen Symptomatik bezüglich der jeweiligen MRS-Domänen Ergebnisse im Bereich von $r = 0,734 - 0,844$ (s. Tab. 33). Insbesondere die Korrelationen der gesamten postmenopausalen Symptomatik bezüglich der somatovegetativen ($0,841$) und der psychischen Domäne ($0,844$) stellten sich damit als nahezu linear dar. Die Korrelation mit der urogenitalen Domäne zeigte sich mit $r = 0,734$ etwas geringer. Auch die drei MRS-Domänen korrelierten untereinander insgesamt positiv miteinander ($r = 0,431 - 0,558$, s. Tab. 34). Passend dazu konnte auch in weiteren wissenschaftlichen Studien eine ähnliche Korrelation zwischen den Subskalen ($r = 0,4 - 0,7$) und der Gesamtskala ($r = 0,7 - 0,9$) gezeigt werden (Dinger et al. 2006). Damit reihen sich die Ergebnisse dieser Untersuchung in den Erwartungshorizont ein.

4.1.5.2 Korrelationen der Gesamtscores

Die Korrelation der Gesamtpunktzahlen der Fragebögen MRS und LCQ ergab nach Pearson eine negative Korrelation von $r = -0,428$ (s. Tab. 35). Auch nach Durchführung einer partiellen Korrelation mit den Kontrollvariablen Alter, BMI und Jahre seit Menopausenbeginn bestätigte sich eine negative Korrelation von $r = -0,429$ (s. Tab. 36). Demnach hatten die Basisdaten Alter, BMI und Jahre seit

Menopausenbeginn keinen nennenswerten Einfluss auf die Korrelation. Bei Anstieg der postmenopausalen Symptomatik (hohe Punktzahl im MRS) folgt laut den gefundenen Ergebnissen damit eine stärkere Ausbildung von Hustensymptomatik (niedrige Punktzahl im LCQ) und umgekehrt.

4.1.5.3 Korrelation des Gesamtscores mit den jeweilig anderen Domänen

Bei Korrelationen des LCQ-Gesamtscores mit den einzelnen MRS-Domänen ergaben sich ebenfalls negative Ergebnisse von $r = -0,299$ bis $-0,382$ (s. Tab. 37). Damit konnte gezeigt werden, dass Hustensymptomatik in dieser Studie mit physischen und psychischen Manifestationen der Menopause zusammenhängt. Insbesondere bei steigender Ausbildung von somatovegetativen und urogenitalen klimakterischen Symptomen ($r = -0,365$ und $r = -0,382$) erhöhte sich demnach auch die Hustenmanifestation. Dies würde zu der Hypothese passen, dass somatische postmenopausale Beschwerden, die letztlich Symptome von hormonellen Veränderungen im Körper klimakterischer Frauen sind, nach weiterer wissenschaftlicher Untersuchung gegebenenfalls durch das Symptom chronischer Husten ergänzt werden könnten. Der Aspekt, dass chronischer Husten sowohl insbesondere im postmenopausalen Alter auftritt (Morice et al. 2014a; Birring et al. 2003a), als auch auf (postmenopausalen) Schleimhautveränderungen der Atemwege beruhen kann (Memoalia et al. 2018; Cevrioglu et al. 2004; Triebner et al. 2017), ist in diesem Zusammenhang erneut erwähnenswert. Die Korrelation bezüglich psychischer Domäne des MRS und Hustensymptomatik fiel geringer aus ($r = -0,299$), weshalb es unwahrscheinlicher ist, dass eine vorbestehende psychische Belastung somatische Beschwerden aggraviert hätte (Verkuil et al. 2012). Bei alleiniger signifikanter Korrelation zwischen psychischer MRS-Domäne und LCQ-Gesamtscore hätten deshalb verzerrte Ergebnisse vermutet werden können.

Weitgehend ähnliche, ebenfalls negative Korrelationen ließen sich zwischen MRS-Gesamtscore und den drei LCQ-Domänen finden ($r = -0,336$ bis $-0,481$, s. Tab. 38). Damit konnte gezeigt werden, dass postmenopausale Symptomatik bei dieser Untersuchung mit physischen, sozialen und psychischen Auswirkungen von Husten zusammenhing. In diesem Fall korrelierte besonders die physische

LCQ-Domäne stark negativ ($r = -0,481$) mit der postmenopausalen Gesamtsymptomatik. Damit besitzen insbesondere die physischen Begleiterscheinungen von Husten wie Schmerzen, Sputumproduktion, Heiserkeit sowie Müdigkeit und Schlafstörungen (s. physische Items) einen Zusammenhang zu stärker ausgeprägter postmenopausaler Symptomatik.

Bei der Befragung durch den LCQ standen die genannten physischen Items klar mit Husten in Zusammenhang, dies wurde durch die Formulierung „(...) aufgrund ihres Hustens“ oder „(...) wenn sie husteten“ impliziert. Damit wurde ausgeschlossen, dass lediglich physische Beschwerden wie Müdigkeit, Schlafstörungen etc., die eigentlich im Rahmen des Klimakteriums auftraten, durch den LCQ erfasst wurden.

4.1.5.4 Korrelation der Domänen von LCQ und MRS untereinander

Alle drei Domänen des einen Fragebogens korrelierten im Bereich $r = -0,233$ bis $-0,436$ mit allen drei Domänen des anderen Fragebogens (s. Tab. 39). Das bedeutet, dass sich mit zunehmenden oder abnehmenden sozialen, psychischen oder physischen Begleiterscheinungen von Husten auch die somatovegetativen, urogenitalen und psychischen Beschwerden im Rahmen der Menopause entsprechend verändern. Die klimakterischen Beschwerden korrelierten insbesondere mit zunehmenden physischen Hustenmanifestationen (wie Bauchschmerzen, Sputumproduktion, Müdigkeit, Schlafstörungen, Hustenanfälle, Heiserkeit und Energieabnahme). Wurden die sozialen Begleiterscheinungen von Husten in Zusammenhang mit den anderen Domänen des MRS gebracht, war lediglich eine leichte Korrelation erkennbar ($-0,233$ bis $-0,296$). Dies ist unter dem Aspekt zu erklären, dass die Probandinnen mit respiratorischen Beschwerden insgesamt unter vergleichsweise geringerer Hustensymptomatik litten (s. 3.3.2). Die in der Literatur ersichtlichen sozialen und psychischen Auswirkungen von chronischem Husten wurden insbesondere bei schwerwiegend Erkrankten festgestellt (McGarvey et al. 2006; Everett et al. 2007).

4.1.6 Vorhersage für die Ausbildung von Husten (logistische Regression)

4.1.6.1 Vorhersage anhand MRS-Einzelitems

Die logistische Regression wurde zum einen auf Basis der Beantwortung der einzelnen 11 MRS-Items durchgeführt. Dabei ließ sich von einer Beantwortung einzelner postmenopausaler Symptome nicht signifikant auf eine vorhandene Hustensymptomatik schließen (s. Tab. 41; $p > 0,05$). Bei der Vorhersage für das Nicht-Vorhandensein von Husten auf Basis der MRS-Einzelitems lag der Prozentsatz der Richtigen jedoch bei 95,5%, also sehr viel höher als die maximale Zufallswahrscheinlichkeit von 67% (134/200) (s. Tab. 42).

4.1.6.2 Vorhersage anhand MRS-Domänen

Die Domänen für somatovegetative und urogenitale Beschwerden erzielten signifikante Ergebnisse für die Vorhersage von respiratorischer Symptomatik (s. Tab. 43; $p < 0,05$). Dies bedeutet, dass mit zunehmender somatovegetativer und urogenitaler postmenopausaler Klinik die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Husten signifikant steigt. Der Prozentsatz der Richtigen für das Nicht-Vorhandensein von Husten lag auf Basis der MRS-Domänen mit 94,8% ebenfalls sehr viel höher als die maximale Zufallswahrscheinlichkeit (67%, 134/200) (s. Tab. 44). Diese Ergebnisse passen inhaltlich zu den bereits durchgeführten Korrelationen, die aufzeigten, dass insbesondere somatische postmenopausale Symptomatik einen Zusammenhang zur Ausbildung von Husten aufwies (s. Tab. 37). Die Korrelation von psychischen klimakterischen Beschwerden korrelierte geringer mit der Intensität von Husten. Interessanterweise ergab sich auch aus einer hohen psychischen postmenopausalen Symptomatik keine signifikante Vorhersage für das Auftreten von Husten. Dies bedeutet, dass mit höheren psychischen Beschwerden wie Depressivität, Reizbarkeit, Ängstlichkeit und Erschöpfung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Husten nicht signifikant steigt. Wäre nur eine signifikante Vorhersage für Husten anhand der psychischen MRS-Domäne gezeigt worden, hätte die Vermutung naheliegen müssen, dass psychische Belastung die Sensitivität für körperliche Symptomatik erhöhen kann

– damit wären die Ergebnisse zu hinterfragen gewesen. Denn depressive Verstimmung, geistige sowie körperliche Erschöpfung und Ängstlichkeit haben einen nachweisbaren Effekt auf das Empfinden von stärkeren Krankheitssymptomen (Verkuil et al. 2012; Verkuil et al. 2007; Brosschot et al. 2006). Doch die Tatsache, dass nur die Domänen für körperliche postmenopausale Beschwerden eine Vorhersage für die Ausbildung von Husten bieten, bekräftigt den Zusammenhang zwischen somatischer postmenopausaler Klinik und chronischer Hustensymptomatik. Der Prozentsatz der Richtigen für das Auftreten von Husten auf Basis der MRS-Domänen zeigte sich mit 28,8% vergleichsweise geringer. Dies lässt sich insofern erklären, als dass in diesen auch die psychische Domäne einbezogen wurde, welche keine signifikante Vorhersage bot (s. Tab. 44).

4.1.6.3 Vorhersage anhand des MRS-Gesamtscores

Bei der Betrachtung der logistischen Regression auf Basis des MRS-Gesamtscores wurden hochsignifikante Ergebnisse für die Vorhersage von Husten erzielt (s. Tab. 43, $p < 0,001$). Damit führte in unserem Datensatz eine zunehmende allgemeine postmenopausale Klinik hochsignifikant zu einem wahrscheinlicheren Auftreten von Hustensymptomatik. Der Prozentsatz der Richtigen auf Grundlage des MRS-Gesamtscores betrug für das Nicht-Vorhandensein von Husten dabei 97% (s. Tab. 45). Der Prozentsatz der Richtigen für die Vorhersage von Husten betrug jedoch nur 23%, doch auch hier wurden die Items für psychische Symptomatik miteinbezogen.

4.1.7 ROC-Analyse

Die ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristics) wurde zur reinen Veranschaulichung als statistisches Verfahren für die Beurteilung der Sensitivität für das Auftreten von Husten anhand des MRS-Gesamtscores und der drei Domänen erstellt (s. Abb. 19-22). Dabei wurde auch die Fläche unter der Kurve (AUC = area under the curve) berechnet, welche sich je nach MRS-Bezugsgröße im Rahmen von 0,566-0,640 bewegte (s. Tab. 48). Eine signifikante Sensitivität für das Auftreten von Husten war laut den berechneten Werten bei der urogenitalen und somatovegetativen MRS-Domäne sowie beim MRS-Gesamtscore gegeben. Die psychische Domäne bot keine signifikante Sensitivität für das Auftreten von Husten, dementsprechend zeigte sich auch die Fläche unter der Kurve bei der psychischen Domäne am kleinsten. Außerdem verlief die ROC-Kurve der psychischen Domäne nahe an der Diagonalen und wies damit eine geringere Trennschärfe auf als die anderen untersuchten Parameter.

Tabelle 47 ROC-Analyse mit AUC bezüglich der MRS-Domänen

MRS	Fläche	Std.-Fehler	asymptotische Signifikanz	asymptotische 95%-Konfidenzintervall
MRS Gesamt	0,621	0,046	0,006	0,531-0,710
MRS somatovegetativ	0,614	0,047	0,009	0,521-0,706
MRS urogenital	0,640	0,042	0,001	0,558-0,723
MRS psychisch	0,566	0,045	0,129	0,479-0,654

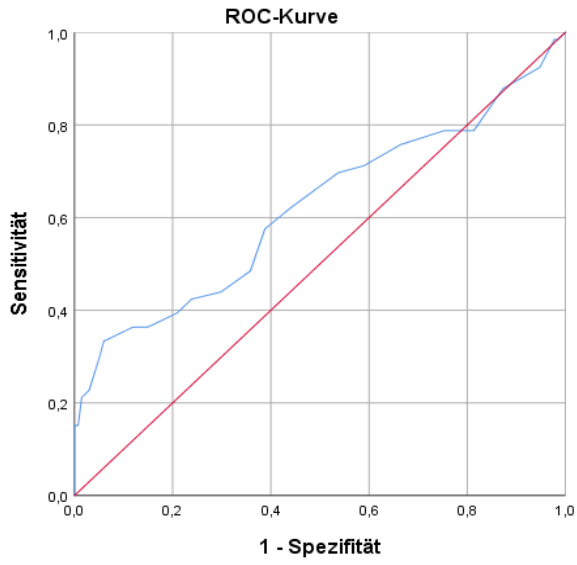


Abbildung 18 ROC-Kurve MRS Gesamt

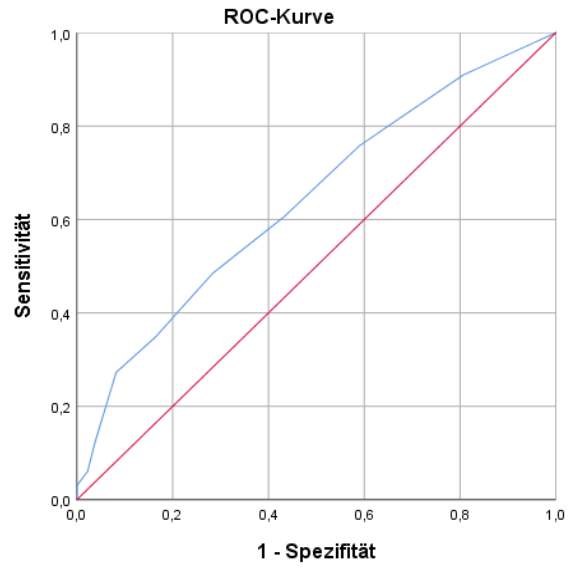


Abbildung 20 ROC-Kurve MRS urogenital

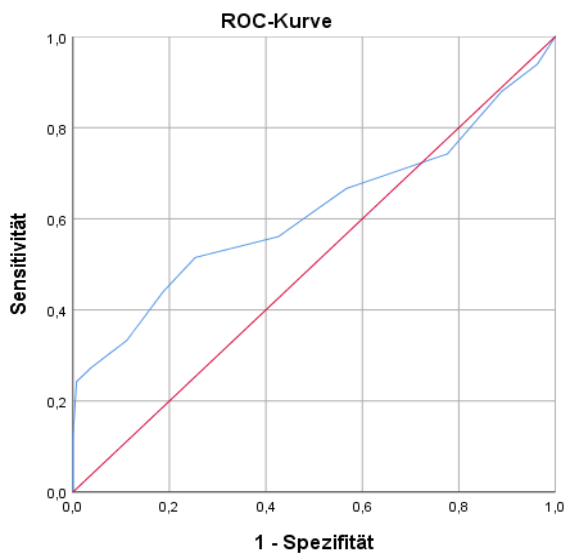


Abbildung 19 ROC-Kurve MRS somatovegetativ

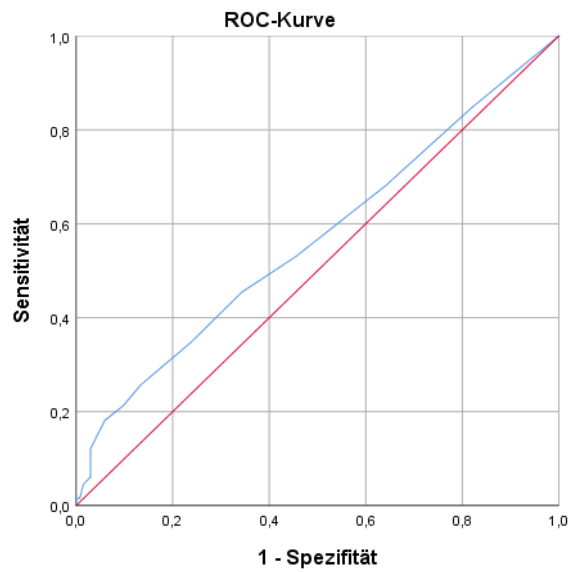


Abbildung 21 ROC-Kurve MRS psychisch

4.2 Diskussion der Methodik

4.2.1 Response-Bias

Bei Befragungen wird grundsätzlich das Risiko einer Entstehung von Antwortverzerrungen (response bias) eingegangen. Laut (Paulhus 1991) kann eine Antwortverzerrung definiert werden als eine systematische Tendenz, auf Fragebogenelemente auf einer anderen Basis als dem spezifischen Elementinhalt zu antworten.

Dies kann zum einen durch Verhaltensweisen im Sinne einer sozial erwünschten Reaktion (SDR) hervorgerufen werden, bei welcher die Antwort durch eine Tendenz zur positiven Selbstbeschreibung geprägt ist. Dieser Bias kann dabei sowohl durch eine absichtliche Komponente als auch eine unbewusste Komponente (Selbsttäuschung) entstehen (Paulhus 2002). Auch Ausweichen, Verdrängen, Anpassen oder Lügen sind weitere Formen (Hussy et al. 2010). Außerdem können Simulationen oder Dissimulationen (z. B. Über- oder Unterberichterstattungen) von bestimmten Symptomen eine Rolle spielen (Meehl 1946). Diesen Formen von Antwortverzerrungen wurde bei beiden angewandten Fragebögen durch die wirksame Neutralität der Antwortmöglichkeiten anhand einer Likert-Skale entgegengewirkt (Nederhof 1985). Zusätzlich lief die Befragung anhand der Fragebögen ohne direkten fragenstellenden Kontakt zur Probandin ab, um eine neutrale Beantwortung zu fördern.

Eine weitere Form der Antwortverzerrung können die sog. Nachfrageeigenschaften sein. Dabei handelt es sich um Reaktionsänderungen der ProbandInnen aufgrund der Tatsache, dass sie Teil eines Experiments sind. Diese Verhaltensänderungen kann beispielweise die Motivation betreffen, die Hypothese der Untersuchung zu stützen, da die Teilnehmenden ihre Rolle ordnungsgemäß erfüllen wollen (Orne 1962). Darüber hinaus kann die Interaktion zwischen ProbandInnen und FragestellerIn oder frühere Erfahrungen mit ähnlichen Studien die Beantwortung beeinflussen (Nichols und Maner 2008). Aus diesem Grund wurde in der Durchführung dieser Studie deren Hypothese bzw. inhaltlicher Hintergrund erst nach Beantwortung der Fragen genannt. Auch wurde auf ähnliche Formulierungen bzw. Interaktion bei den Gesprächen geachtet, um

allen Probandinnen eine weitgehend ähnliche Gesprächssituation zu ermöglichen. Da die Probandinnen die Fragebögen selbstständig ausfüllten, waren die Fragen von vornherein auf ein und dieselbe Art und Weise formuliert. Auch eine Neigung zu extremen Antworten (Furnham 1986) oder die gegenteilige Antworttendenz zur Mitte (Schnell et al. 1999) ist möglich. Einer Mittelwertorientierung hätte bei beiden Fragebögen in geringem Maße entgegengewirkt werden können, indem die Fragebögen von vornherein mit einer gerade Anzahl an Antwortmöglichkeiten pro Item konzipiert worden wären, damit die Probandinnen sich für eine Richtung hätten entscheiden müssen (Greve et al. 1997). Auch der sog. Reihenfolgeeffekt stellt eine Form der Antwortverzerrung dar, bei welcher Befragte je nach Reihenfolge der Fragen unterschiedliche Reaktionen zeigen (Blankenship 1942). Diesem Effekt hätte entgegengewirkt werden können, indem die Reihenfolge der Items in den Fragebögen LCQ und MRS variiert worden wären (Lucas 1992). Die standardisierten Fragebögen wurden in dieser Studie jedoch mit Absicht nicht verändert, um die Güte nicht zu beeinflussen.

Zusätzlich ist bei Teilnehmenden eine Neigung zur Widerspruchsfreiheit mit vorausgegangenen Antworten (Hussy et al. 2010) nicht auszuschließen. Dem Retrospektionseffekt, einer in der Rückschau zu positiven oder negativen Bewertung von Ereignissen (Baum 2001), hätte entgegengewirkt werden können, indem die Probandinnen die Fragebögen mehrmals mit zeitlichen Abständen beantwortet hätten und Mittelwerte daraus in die Bewertung miteinbezogen worden wären. Diese Methodik hätte den Rahmen der klinischen Studie jedoch übertroffen, zumal der Nutzen unklar gewesen wäre.

Da beiden verwendeten Fragebögen jedoch in Studien optimale Gütekriterien zugeordnet wurden (s. 2.4.2.4, 2.4.3.4), sind die aufgeführten response bias zu vernachlässigen.

4.2.2 Diskussion der verwendeten Fragebögen

4.2.2.1 LCQ

Der LCQ erfasste insgesamt sehr viele verschiedene physische, soziale und psychische Erscheinungsformen von chronischem Husten. Erfragte physische Begleiterscheinungen wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Heiserkeit, Energieabnahme und Kontrollverlust wurden durch weitere Studien beschrieben (Mahashur 2015; Yousaf et al. 2013; Everett et al. 2007). Weitere in der Literatur charakterisierte physische Aspekte wie ein Globusgefühl, Räusperzwang, Kitzeln bzw. Jucken im Rachen (Chung 2014), Atemnot, Keuchen, Halsschmerzen und Hämoptysen (s. 1.1.3) (Everett et al. 2007) wurden durch den LCQ jedoch nicht erfasst. Die durch den LCQ erfragten sozialen Konsequenzen chronischen Hustens wie Husten als Störfaktor für die/den Betroffene/n selbst sowie für Mitmenschen und Gesprächsunterbrechungen durch Hustenanfälle sind ebenfalls in der Literatur zu finden (Brignall et al. 2008). Andere in der Literatur aufgeführte soziale Aspekte wie eine mögliche Isolation durch Einschränkung von Aktivitäten, Schwierigkeiten am Arbeitsplatz und Spannungen in der Familie (Brignall et al. 2008; Everett et al. 2007) wurden durch den LCQ nicht erfragt. Psychische Aspekte wie die Sorge vor Verurteilung sowie vor Krankheit, Gefühle der Angst, Entmutigung, des Genervtseins und der Unannehmlichkeit wurden durch den LCQ aufgegriffen und in Studien ebenfalls bei chronischem Husten festgestellt (Everett et al. 2007; McGarvey et al. 2006). Weitere mögliche psychische Symptome wie Depressivität, Somatisierungen und Zwänge (McGarvey et al. 2006; Dicipinigaitis et al. 2006) wurden im LCQ jedoch nicht aufgegriffen.

Durch die Tatsache, dass PatientInnen bei der Erstellung des LCQs an der Auswahl der Items beteiligt waren (Ward 2016), erfasste der LCQ jedoch insgesamt gesehen die wichtigsten physischen, psychischen und sozialen Aspekte chronischen Hustens.

Der Leicester Cough Questionnaire bezieht sich in allen Items auf die Symptomatik der letzten zwei Wochen. Eine schwankende Hustensymptomatik, die auch von anderen endogenen und exogenen Faktoren abhängig sein könnte, wurde durch die genaue und auch begrenzte zeitliche Vorgabe gegebenenfalls nicht korrekt

erfasst. Dieser Aspekt ist auch an der Tatsache erkennbar, dass die Repräsentativität des Fragebogens für die individuelle Symptomatik unterschiedlich bewertet wurde. So bestätigten 96,3% der Frauen ohne Husten zwar die Repräsentativität ihrer Beantwortung, bei den Probandinnen mit Hustensymptomatik waren es jedoch nur 63,6% (s. 3.3.2). Dies lag bei den meisten Frauen insbesondere an der vorgegebenden zeitlichen Angabe. Aus diesem Grund sollte erwogen werden, die Hustensymptomatik bei einer erneuten Studie über einen Fragebogen ohne klar vorgegebenen Symptomzeitraum zu erfassen oder die Befragung mehrmals durchzuführen. Indem bei dieser Studie jedoch drei zusätzliche Fragestellungen zur Symptombdauer und dynamischen Symptomentwicklung ergänzt wurden, konnte die Hustensymptomatik trotzdem in ihrer Gesamtheit erfasst werden. Ein Vorteil der klaren Zeitangabe der letzten zwei Wochen ist jedoch, dass auf diese Weise Verfälschungen im Sinne von Erinnerungslücken reduziert konnten (Heinemann et al. 2002).

Die Probandinnen dieser Studie hatten keinen zuvor diagnostizierten chronisch idiopathischen Hustens. Trotzdem ist nicht auszuschließen, dass diese Form des Hustens bei genauerer klinischer Untersuchung diagnostiziert worden wäre. Verschiedene bekannte Trigger von CIH, wie Dämpfe, Lacke oder länger andauerndes Sprechen (Chung 2014; Kardos et al. 2019) wurden durch die Items 9 und 19 erfasst. Auch das neben der chronischen Hustensymptomatik typische klinische Erscheinungsbild mit Verschleimungsgefühl und Heiserkeit (Kardos et al. 2019) wurden durch die Items 2 und 14 erfragt.

Die Verwendung von objektiven Messmethoden zur Quantifizierung von Husten (s. 1.1.2.1) wäre in dieser Studie ebenfalls möglich gewesen, hätte den Rahmen der Studie jedoch überstiegen. Zudem kann die subjektive Belastung im Rahmen von Hustenbeschwerden laut (Faruqi et al. 2011) am ehesten durch die Anwendung eines Fragebogens wie des LCQs erreicht werden. Dennoch erscheint eine Kombination von subjektiven und objektiven Messmethoden (Birring und Spinou 2015; Koehler et al. 2017) als eine sinnvolle Ergänzung für zukünftige Studien.

4.2.2.2 MRS

Die somatovegetativen Beschwerden der Probandinnen wurden mittels Fragen nach Hitzewallungen, Herzbeschwerden, Schlafproblemen und Gelenk-/Muskelbeschwerden erfragt – Symptome, die auch in der wissenschaftlichen Literatur als typische Wechseljahresbeschwerden aufgeführt werden (Manber und Armitage 1999; Kronenberg 1990; Gorczyca 2021; Schumacher 2021; Dugan et al. 2006; Khatoon et al. 2018). Psychische Beschwerden wie Depressivität, Reizbarkeit, Ängstlichkeit und Erschöpfungssymptome waren in der MRS ebenfalls inbegriffen und sind in der Literatur zu finden (Khatoon et al. 2018; Bromberger et al. 2007; Spyropoulou et al. 2009; Cohen et al. 2006). Urogenitale Beschwerden nehmen in der Menopause ebenfalls zu (Thornton et al. 2015; Rekers et al. 1992; Bühling und Friedmann 2004). Die MRS erfragte diese mittels Items bezüglich vaginaler Trockenheit, Sexualproblemen und Blasenstörungen. Damit erfasste die MRS einen Großteil der häufigsten Beschwerden im Rahmen der Wechseljahre. Lediglich Hautveränderungen (Hall und Phillips 2005) oder Folgeerscheinungen einer Osteoporose (Souza 2010) wurden durch die MRS nicht ermittelt.

Auch die MRS erfragte die Symptomatik „der letzten Zeit“, weshalb auch hier Ungenauigkeiten im Sinne von Erinnerungslücken reduziert werden konnten (Heinemann et al. 2002). Eine gewisse Einschränkung der Bewertung ergibt sich daraus, dass keine zeitliche Verlaufsbeurteilung standardisiert erfasst wird. Es ist daher nicht möglich den zeitlichen Zusammenhang von Menopausensymptomatik und Hustensymptomatik zu evaluieren. Dieser interessante Aspekt könnte eine Fragestellung für weitere Untersuchungen sein.

4.3 Ergebnisse in Bezug zur Studienlage

Die Ergebnisse dieser Untersuchung reihen sich bei der aktuellen Studienlage in einigen Aspekten ein. So konnten mehrere unabhängige Studien zeigen, dass chronischer (idiopathischer) Husten insbesondere beim weiblichen Geschlecht und im postmenopausalen Alter auftritt (Morice et al. 2014a; Irwin et al. 1998; Janson et al. 2001; Birring et al. 2003a). Ein Drittel der Befragten dieser Studie zeigte leichte bis schwerere Symptome im Rahmen von chronischem Husten, die nicht anamnestisch auf andere Diagnosen oder Medikamenteneinnahmen zurückzuführen waren. Dabei waren die Beschwerden der Probandinnen mindestens acht Wochen vorhanden, sodass sie rein unter dem zeitlichen Aspekt als chronischer Husten gewertet wurden. Objektiv wurde kein Mindestmaß an Beschwerden vorgegeben, dass für eine Einordnung der Probandinnen in das hustende Kollektiv eine Voraussetzung darstellte. Da der LCQ ein Fragebogen für die subjektive Erfassung von Symptomen ist, lag die Entscheidung bei den Probandinnen, ob sie ihre Beschwerden im Rahmen von bestehender Hustensymptomatik deuteten. Dementsprechend wurden auch Probandinnen in das hustende Kollektiv aufgenommen, die objektiv betrachtet nur unter vergleichsweise geringen respiratorischen Beschwerden wie beispielsweise Heiserkeit und Sputumproduktion litten. Im Vergleich dazu beschrieb (Song et al. 2015) die Prävalenz chronischen Hustens im europäischen Durchschnitt bei 13%, jedoch wurden in weiteren Studien erhebliche Unterschiede in den Prävalenzraten festgestellt, sodass weiterhin Unklarheiten darüber bestehen (Kardos et al. 2019; Kauffmann und Varraso 2011; Janson et al. 2001). Zusätzlich ist bei dieser Studie relevant, dass durch die Kriterienauswahl der Probandinnen (weiblich und postmenopausal) das vergleichsweise häufigere Vorkommen chronischen Hustens maßgeblich beeinflusst wurde, sodass die gefundene Prävalenz nur bedingt mit in anderen Studien dargestellten Häufigkeiten verglichen werden kann. Ein weiterer Punkt ist, dass die befragten Probandinnen mit ihrer respiratorischen Symptomatik unter Umständen keine ärztliche Konsultation in Anspruch genommen hätten. Dementsprechend ist die hier beschriebene Häufigkeit höher als bei Studien, welche die Prävalenz anhand der Anzahl an therapiebedürftigen PatientInnen ermittelten.

Die Neigung des weiblichen Geschlechts, chronischen Husten zu entwickeln lässt sich laut Studienlage durch mehrere Faktoren erklären: Zum einen spielt die unter 1.1.6.2 bereits erwähnte niedrigere Hustenschwelle und erhöhte Hustenreflexempfindlichkeit bei Frauen eine Rolle (Fujimura et al. 1996; Dicipinigaitis und Rauf 1998; Kastelik et al. 2002; Ternesten-Hasséus et al. 2013; Plevkova et al. 2017). Die Effekte des Hormonhaushalts auf die Atemwege bilden dabei die Grundlage (Behan und Wenninger 2008; Behan et al. 2003; Bonds und Midoro-Horiuti 2013; Becklake und Kauffmann 1999). Unter diesen Aspekten wäre es interessant, in weiteren Studien die Hustensensibilität postmenopausaler Probandinnen mittels Capsaicin genauer zu quantifizieren (Haque et al. 2005), um auf diese Weise die Zusammenhänge zum klimakterischen Syndrom darzustellen. Denn die Datenlage zeigt auf, dass der weibliche Zyklus Auswirkungen auf die Atemfunktion sowie das Auftreten respiratorischer Symptome haben kann (Kiasalari et al. 2010; Patberg 2011; Driver et al. 2005; Macsali et al. 2013) (Plevkova et al. 2017). Dies zeigt sich auch unter dem Gesichtspunkt, dass sich diese Beschwerden bei Frauen mit Zyklusstörungen verändern können (Real et al. 2008a; Real et al. 2007) oder dass bestimmte Atemwegserkrankungen beim weiblichen Geschlecht häufiger vertreten sind (Kapsimalis und Kryger 2002; Marco et al. 2000). Dies liegt zu großen Anteilen darin begründet, dass Lungenfunktionsparameter hormonellen Schwankungen unterliegen und sich dementsprechend sowohl während des Zyklus als auch perimenopausal verändern können (Memoalia et al. 2018; Hayatbakhsh et al. 2011). Auch der Standpunkt, dass eine Hormonersatztherapie Einfluss auf die Atemfunktion zeigen konnte (Cevrioglu et al. 2004; Triebner et al. 2019; Pata et al. 2003), unterstreicht diese Argumentation. Eine geschlechtsspezifische Reaktion auf die Einnahme von Medikamenten, die sich sowohl in Neigung zu Resistenz gegenüber Bronchodilatoren (Fujimura et al. 1992) als auch durch häufiger auftretendem Husten im Sinne einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (Fujimura et al. 1990; Os et al. 1994) äußert, konnte außerdem dargestellt werden.

Nachfolgend stellt sich damit die Frage nach den konkreten Ursachen für die sowohl in Studien als auch in dieser Untersuchung gefundenen Erkenntnisse. In diesem Zusammenhang liegt es nahe, die hormonellen Effekte der Menopause auf die Atemwege als mögliche Ursache anzunehmen. Der Aspekt, dass eine Hormontherapie neben den bereits bekannten Effekten auf das urogenitale Epithel (s. 1.2.7) sowohl Einfluss auf die Atemfunktion als auch auf das respiratorische Epithel besitzt (Helmi et al. 1975; Cevrioglu et al. 2004; Triebner et al. 2019; Pata et al. 2003), lässt diskutieren, ob auch postmenopausaler chronischer Husten gegebenenfalls durch Einsatz einer HRT gelindert werden könnte. Denn chronischer Husten kann unter anderem durch eine veränderte Hustensensibilität hervorgerufen werden, welche auf Schleimhautveränderungen und entzündlichen, neuropathische Veränderungen sensorischer Nerven beruht (Morice et al. 2014b; Chung et al. 2013; Chung 2014).

Die Kausalität von Menopause und respiratorischen Beschwerden sollte deshalb auch in Hinblick auf mögliche Therapieoptionen in Zukunft Gegenstand größerer wissenschaftlicher Studien sein.

5. Zusammenfassung

Östrogene sind Steroidhormone mit vielfältiger Wirkung auf den gesamten Körper. Mit dem Östrogenmangel im Klimakterium verändern sich auch die Schleimhäute. Nachlassender Gewebeturgor, Abnahme der Schleimhautdicke, der Hyaluronsäure, der Wasserbindung und des Kollagengehaltes sind mögliche Ursachen für postmenopausale atrophische Veränderungen am Epithel. Auch die Schleimhäute der Atemwege und die Lungenfunktion sind östrogenabhängig. Immer wieder berichten Frauen in der Menopause über unproduktiven Husten, welcher nach Ausschluss möglicher Ursachen meist als idiopathisch klassifiziert werden muss. Unter diesen Aspekten stellt sich die Frage, ob der postmenopausal bedingte Östrogenmangel zu einem gehäuften Auftreten von Husten führt.

Um den Zusammenhang klimakterischer Beschwerden und Husten zu evaluieren, wurde eine fragebogengestützte Kohortenstudie bei 200 im Allgemeinen gesunden postmenopausalen Frauen im Alter von 45-65 Jahren durchgeführt. Frauen mit Husten bekannter Ursache wurden ausgeschlossen. Komorbiditäten, Medikamente und Basisdaten wurden erfasst. Die Messung der klimakterischen Beschwerden erfolgte mit der „Menopause Rating Scale II (MRS II)“, mögliche Hustenbeschwerden wurden mit dem Leicester Cough Questionnaire (LCQ) erfasst. Die Gruppen wurden in chronisch hustende und nicht hustende Teilnehmerinnen eingeteilt, wobei Husten durch den zeitlichen Aspekt von einer mindestens acht Wochen anhaltenden subjektiven Klinik definiert wurde. Sechsendsechzig von 200 Frauen (33 %) berichteten über leichte bis stärkere Symptome von chronischem Husten. Bei den Basisdaten (Alter, BMI, Beginn der Menopause, Jahre seit der Menopause, Anzahl an Begleiterkrankungen sowie Medikamenteneinnahmen) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen hustenden und nicht hustenden Frauen festgestellt. Die Auswertung des MRS II zeigte, dass Patienten mit Husten intensivere Wechseljahrsbeschwerden beschrieben, mit signifikanten Unterschieden in den urogenitalen und somatovegetativen MRS-Domänen ($p < 0,001$). Zudem zeigten sich starke Korrelationen zwischen postmenopausaler Symptomatik und Husten ($p < 0,001$). Eine logistische Regressionsanalyse zeigte

eine signifikante Vorhersagbarkeit von Husten anhand des Vorhandenseins von somatovegetativer und urogenitaler postmenopausaler Klinik ($p < 0,05$).

Daher sollte chronischer Husten als mögliches klimakterisches Symptom und die Kausalitäten dieser Zusammenhänge näher erforscht werden. Denn dieser Form von chronischem Husten könnte in Zukunft möglicherweise mit Aufklärung sowie neuen Therapiekonzepten begegnet werden, die die hormonellen Veränderungen postmenopausaler Frauen berücksichtigen und integrieren.

5.1 Summary

Estrogens are steroid hormones that have multiple effects on the entire body. With the lack of estrogen in menopause, the mucous membranes also change. Decrease in tissue turgor, mucosal thickness, hyaluronic acid, water retention and collagen content are possible causes of postmenopausal atrophic changes in the epithelium. The mucous membranes of the respiratory tract and lung function are equally estrogen-dependent. Menopausal women often report an unproductive cough, which, after ruling out possible causes, usually has to be classified as idiopathic. With these aspects in mind, the question arises whether the postmenopausal estrogen deficiency leads to an increased incidence of coughs. In order to evaluate the connection between menopausal symptoms and coughing, a questionnaire-based cohort study was carried out in 200 generally healthy postmenopausal women aged 45-65 years. Women with coughs of known origin were excluded. Comorbidities, medication and basic data were recorded. Menopause Rating Scale II (MRS II) was used to measure climacteric complaints, and possible respiratory complaints were recorded using the Leicester Cough Questionnaire (LCQ). The groups were divided into chronically coughing and non-coughing participants, with cough being defined by the temporal aspect of a subjective symptomatic lasting at least eight weeks. Sixty-six out of 200 women (33%) reported mild to severe symptoms of chronic cough. In the basic data (age, BMI, onset of menopause, years since menopause, number of previous diseases and medication intake) no significant differences were found between coughing and non-coughing women. Patients with cough described more intense menopausal symptoms with significant differences in the genitourinary and somatovegetative MRS domains ($p < 0.001$). In addition, there were strong correlations between postmenopausal symptoms and cough ($p < 0.001$). A logistic regression analysis showed a significant predictability of cough based on the presence of somatovegetative and urogenital postmenopausal symptoms ($p < 0.05$). Therefore, chronic cough as a possible climacteric symptom and the causalities of these correlations should be researched in more detail. Because in the future, this form of chronic cough could possibly be countered with education and new therapy concepts that include and integrate the hormonal changes in postmenopausal women.

6. Literaturverzeichnis

- Abdulqawi, Rayid; Dockry, Rachel; Holt, Kimberley; Layton, Gary; McCarthy, Bruce G.; Ford, Anthony P.; Smith, Jaclyn A. (2015): P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. In: *Lancet (London, England)* 385 (9974), S. 1198–1205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61255-1.
- Abe, Tetsuro; Furuhashi, Nobuaki; Yamaya, Yoshihiro; Wada, Yuichi; Hoshiai, Akira; Suzuki, Masakuni (1977): Correlation between climacteric symptoms and serum levels of estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 129 (1), S. 65–67. DOI: 10.1016/0002-9378(77)90822-5.
- Achkar, Edgar (2008): Esophageal Diverticula. In: *Gastroenterology & Hepatology* 4 (10), S. 691–693.
- Addington, W. Robert; Stephens, Robert E.; Widdicombe, John G.; Anderson, Jeffrey W.; Rekab, Kamel (2003): Effect of tartaric acid-induced cough on pulmonary function in normal and asthmatic humans. In: *American journal of physical medicine & rehabilitation* 82 (5), S. 374–378. DOI: 10.1097/01.PHM.0000064729.05306.62.
- Ahmadi, Somaye; Eshraghian, Mohammad Reza; Hedayati, Mehdi; Pishva, Hamideh (2018): Relationship between estrogen and body composition, energy, and endocrine factors in obese women with normal and low REE. In: *Steroids* 130, S. 31–35. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.12.008.
- Ahmed, Ali (2009): DEFEAT – Heart Failure: A Guide to Management of Geriatric Heart Failure by Generalist Physicians. In: *Minerva medica* 100 (1), S. 39–50.
- Akers, S. M.; Bartter, T. C.; Pratter, M. R. (1992): Chronic cough as the sole manifestation of Hodgkin's disease. In: *Chest* 101 (3), S. 853–854. DOI: 10.1378/chest.101.3.853.
- Aksel, Sezer; Schomberg, David W.; Tyrey, Lee; Hammond, Charles B. (1976): Vasomotor symptoms, serum estrogens, and gonadotropin levels in surgical menopause. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 126 (2), S. 165–169. DOI: 10.1016/0002-9378(76)90270-2.
- Ala-Fossi, S. L.; Mäenpää, J.; Aine, R.; Punnonen, R. (1998): Ovarian testosterone secretion during perimenopause. In: *Maturitas* 29 (3), S. 239–245. DOI: 10.1016/s0378-5122(98)00034-6.
- Alhajjaj, Mohamed S.; Bajaj, Puneet (2021): StatPearls. Chronic Cough. Treasure Island (FL).
- Alharbi, Fawaz F.; Kholod, Anzhelika A. V.; Souverein, Patrick C.; Meyboom, Ronald H.; Groot, Mark C. H. de; Boer, Anthonius de; Klungel, Olaf H. (2017): The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase. In: *Fundamental & clinical pharmacology* 31 (6), S. 676–684. DOI: 10.1111/fcp.12313.
- Amargant, Farners; Manuel, Sharrón L.; Tu, Qing; Parkes, Wendena S.; Rivas, Felipe; Zhou, Luhan T. et al. (2020): Ovarian stiffness increases with age in the mammalian ovary and depends on collagen and hyaluronan matrices. In: *Aging cell* 19 (11), e13259. DOI: 10.1111/accel.13259.
- Andac, Tugba; Aslan, Ergul (2017): Sexual life of women in the climacterium: A community-based study. In: *Health care for women international* 38 (12), S. 1344–1355. DOI: 10.1080/07399332.2017.1352588.

- Archer, David F. (2012): Postmenopausal skin and estrogen. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 28 Suppl 2, S. 2–6. DOI: 10.3109/09513590.2012.705392.
- Arinze, Johnmary T.; Verhamme, Katia M. C.; Luik, Annemarie I.; Stricker, Bruno; van Meurs, Joyce B. J.; Brusselle, Guy G. (2021): The interrelatedness of chronic cough and chronic pain. In: *The European respiratory journal* 57 (5). DOI: 10.1183/13993003.02651-2020.
- Astolfi, Laura; Ghiselli, Sara; Guaran, Valeria; Chicca, Milvia; Simoni, Edi; Olivetto, Elena et al. (2013): Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours: a retrospective evaluation. In: *Oncology reports* 29 (4), S. 1285–1292. DOI: 10.3892/or.2013.2279.
- Auchincloss, Hugh G.; Wright, Cameron D. (2016): Complications after tracheal resection and reconstruction: prevention and treatment. In: *Journal of thoracic disease* 8 (Suppl 2), S160-7. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.86.
- Badillo, Raul; Francis, Dawn (2014): Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. In: *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* 5 (3), S. 105–112. DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i3.105.
- Bai, Haodong; Sha, Bingxian; Xu, Xianghuai; Yu, Li (2021): Gender Difference in Chronic Cough: Are Women More Likely to Cough? In: *Frontiers in physiology* 12, S. 654797. DOI: 10.3389/fphys.2021.654797.
- Barry, Samantha J.; Dane, Adrie D.; Morice, Alyn H.; Walmsley, Anthony D. (2006): The automatic recognition and counting of cough. In: *Cough (London, England)* 2, S. 8. DOI: 10.1186/1745-9974-2-8.
- Bastian, Robert W.; Vaidya, Abhay M.; Delsupehe, Kathelijne G. (2006): Sensory neuropathic cough. A common and treatable cause of chronic cough. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 135 (1), S. 17–21. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.02.003.
- Baum, Andrew (Hg.) (2001): Handbook of health psychology. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Becklake, M.; Kauffmann, F. (1999): Gender differences in airway behaviour over the human life span. In: *Thorax* 54 (12), S. 1119–1138.
- Behan, Mary; Wenninger, Julie M. (2008): Sex steroidal hormones and respiratory control. In: *Respiratory physiology & neurobiology* 164 (1-2), S. 213–221. DOI: 10.1016/j.resp.2008.06.006.
- Behan, Mary; Zabka, Andrea G.; Thomas, Cathy F.; Mitchell, Gordon S. (2003): Sex steroid hormones and the neural control of breathing. In: *Respiratory physiology & neurobiology* 136 (2-3), S. 249–263.
- Berkhof, Farida F.; Boom, Lisenka N.; Hertog, Nynke E. ten; Uil, Steven M.; Kerstjens, Huib A. M.; van den Berg, Jan W. K. (2012): The validity and precision of the Leicester Cough Questionnaire in COPD patients with chronic cough. In: *Health and quality of life outcomes* 10, S. 4. DOI: 10.1186/1477-7525-10-4.

- Bessac, Bret F.; Jordt, Sven-Eric (2008): Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. In: *Physiology (Bethesda, Md.)* 23, S. 360–370. DOI: 10.1152/physiol.00026.2008.
- Beule, Achim G. (2010): Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. In: *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery* 9, Doc07. DOI: 10.3205/cto000071.
- BIGELOW, B. (1958): Comparison of ovarian and endometrial morphology spanning the menopause. In: *Obstetrics and gynecology* 11 (5), S. 487–513.
- Birring, S.; Brightling, C.; Symon, F.; Barlow, S.; Wardlaw, A.; Pavord, I. (2003a): Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. In: *Thorax* 58 (12), S. 1066–1070. DOI: 10.1136/thorax.58.12.1066.
- Birring, S. S.; Fleming, T.; Matos, S.; Raj, A. A.; Evans, D. H.; Pavord, I. D. (2008): The Leicester Cough Monitor: preliminary validation of an automated cough detection system in chronic cough. In: *The European respiratory journal* 31 (5), S. 1013–1018. DOI: 10.1183/09031936.00057407.
- Birring, S. S.; Prudon, B.; Carr, A. J.; Singh, S. J.; Morgan, M. D. L.; Pavord, I. D. (2003b): Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough. Leicester Cough Questionnaire (LCQ). In: *Thorax* 58 (4), S. 339–343.
- Birring, Surinder; Muccino, David; Bacci, Elizabeth D.; Vernon, Margaret K.; Nguyen, Allison M. (2019): Defining Minimal Clinically Important Differences (MCID) on the Leicester Cough Questionnaire (LCQ): Analyses of a Phase 2 Randomized Controlled Trial in Chronic Cough. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143 (2), AB52. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.158.
- Birring, Surinder S.; Kavanagh, Joanne E.; Irwin, Richard S.; Keogh, Karina A.; Lim, Kaiser G.; Ryu, Jay H. (2018): Treatment of Interstitial Lung Disease Associated Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. In: *Chest* 154 (4), S. 904–917. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.038.
- Birring, Surinder S.; Matos, Sergio; Patel, Ronnak B.; Prudon, Benjamin; Evans, David H.; Pavord, Ian D. (2006): Cough frequency, cough sensitivity and health status in patients with chronic cough. In: *Respiratory medicine* 100 (6), S. 1105–1109. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.09.023.
- Birring, Surinder S.; Spinou, Arietta (2015): How best to measure cough clinically. In: *Current opinion in pharmacology* 22, S. 37–40. DOI: 10.1016/j.coph.2015.03.003.
- Blankenship, Albert (1942): Psychological Difficulties in Measuring Consumer Preference. In: *Journal of Marketing* 6 (4_part_2), S. 66–75. DOI: 10.1177/002224294200600420.1.
- Blümel, J. E.; Lavín, P.; Vallejo, M. S.; Sarrá, S. (2014): Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? In: *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 17 (3), S. 235–241. DOI: 10.3109/13697137.2013.838948.
- Bonds, Rana S.; Midoro-Horiuti, Terumi (2013): Estrogen effects in allergy and asthma. In: *Current opinion in allergy and clinical immunology* 13 (1), S. 92–99. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835a6dd6.
- Brandau, H.; Brandau, L.; Mestwerdt, W. (1974): Endocrine activity in postmenopausal ovaries. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 4 (1 SUPPL), S187-96.

- Brignall, Kate; Jayaraman, Bhagyashree; Birring, Surinder S. (2008): Quality of life and psychosocial aspects of cough. In: *Lung* 186 Suppl 1, S55-8. DOI: 10.1007/s00408-007-9034-x.
- Brincat, M.; Kaban, S.; Studd, J. W.; Moniz, C. F.; Trafford, J. de; Montgomery, J. (1987): A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. In: *Obstetrics and gynecology* 70 (6), S. 840–845.
- Bromberger, Joyce T.; Kravitz, Howard M.; Chang, Yuefang; Randolph, John F.; Avis, Nancy E.; Gold, Ellen B.; Matthews, Karen A. (2013): Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of women's health across the nation. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 20 (5), S. 488–495. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182730599.
- Bromberger, Joyce T.; Matthews, Karen A.; Schott, Laura L.; Brockwell, Sarah; Avis, Nancy E.; Kravitz, Howard M. et al. (2007): Depressive symptoms during the menopausal transition: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). In: *Journal of affective disorders* 103 (1-3), S. 267–272. DOI: 10.1016/j.jad.2007.01.034.
- Brosschot, Jos F.; Gerin, William; Thayer, Julian F. (2006): The perseverative cognition hypothesis: a review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health. In: *Journal of psychosomatic research* 60 (2), S. 113–124. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2005.06.074.
- Brown, C. A.; Woodward, M.; Tunstall-Pedoe, H. (1993): Prevalence of chronic cough and phlegm among male cigar and pipe smokers: results of the Scottish Heart Health Study. In: *Thorax* 48 (11), S. 1163–1167. DOI: 10.1136/thx.48.11.1163.
- Bühling, Kai Joachim; Friedmann, Wolfgang (Hg.) (2004): Intensivkurs: Gynäkologie und Geburtshilfe. Zum GK 3 ; mit 183 Tabellen. 1. Aufl. München: Urban & Fischer (GK3).
- Bühner, Markus (2011): Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion. 3., aktualisierte und erw. Aufl. München: Pearson Studium (PS Psychologie). Online verfügbar unter <http://lib.myilibrary.com/detail.asp?id=404890>.
- Burger, Henry G.; Hale, Georgina E.; Dennerstein, Lorraine; Robertson, David M. (2008): Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 15 (4 Pt 1), S. 603–612. DOI: 10.1097/gme.0b013e318174ea4d.
- Calleja-Agius, J.; Brincat, M. P. (2015): The urogenital system and the menopause. In: *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 18 Suppl 1, S. 18–22. DOI: 10.3109/13697137.2015.1078206.
- Canning, Brendan J. (2006): Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. In: *Chest* 129 (1 Suppl), 33S-47S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.33S.
- Carifio, James; Perla, Rocco J. (2007): Ten Common Misunderstandings, Misconceptions, Persistent Myths and Urban Legends about Likert Scales and Likert Response Formats and their Antidotes. In: *Journal of Social Sciences* 3 (3), S. 106–116. DOI: 10.3844/jssp.2007.106.116.
- Carr, Michael J.; Hunter, Dawn D.; Jacoby, David B.; Udem, Bradley J. (2002): Expression of tachykinins in nonnociceptive vagal afferent neurons during respiratory viral infection in guinea pigs. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 165 (8), S. 1071–1075. DOI: 10.1164/ajrccm.165.8.2108065.

- Caruso, Salvatore; Grillo, Calogero; Agnello, Carmela; Di Mari, Lucia; Farina, Marco; Serra, Agostino (2004): Olfactometric and rhinomanometric outcomes in post-menopausal women treated with hormone therapy: a prospective study. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 19 (12), S. 2959–2964. DOI: 10.1093/humrep/deh465.
- Cevrioglu, Arif Serhan; Fidan, Fatma; Unlu, Mehmet; Yilmazer, Mehmet; Orman, Ayse; Fenkci, Ibrahim Veysel; Serteser, Mustafa (2004): The effects of hormone therapy on pulmonary function tests in postmenopausal women. In: *Maturitas* 49 (3), S. 221–227. DOI: 10.1016/j.maturitas.2004.01.009.
- Chakravarti, S.; Collins, W. P.; Forecast, J. D.; Newton, J. R.; Oram, D. H.; Studd, J. W. (1976): Hormonal profiles after the menopause. In: *British medical journal* 2 (6039), S. 784–787. DOI: 10.1136/bmj.2.6039.784.
- Chamberlain Mitchell, Sarah A. F.; Garrod, Rachel; Clark, Lynne; Douiri, Abdel; Parker, Sean M.; Ellis, Jenny et al. (2017): Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough. A multicentre randomised control trial. In: *Thorax* 72 (2), S. 129–136. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208843.
- Chang, A. B.; Gibson, P. G.; Ardill, J.; McGarvey, L. P. A. (2007): Calcitonin gene-related peptide relates to cough sensitivity in children with chronic cough. In: *The European respiratory journal* 30 (1), S. 66–72. DOI: 10.1183/09031936.00150006.
- Chang, A. B.; Phelan, P. D.; Sawyer, S. M.; Del Brocco, S.; Robertson, C. F. (1997): Cough sensitivity in children with asthma, recurrent cough, and cystic fibrosis. In: *Archives of disease in childhood* 77 (4), S. 331–334.
- Choudry, N. B.; Fuller, R. W.; Pride, N. B. (1989): Sensitivity of the human cough reflex: effect of inflammatory mediators prostaglandin E2, bradykinin, and histamine. In: *The American review of respiratory disease* 140 (1), S. 137–141. DOI: 10.1164/ajrccm/140.1.137.
- Chuaychoo, Benjamas; Hunter, Dawn D.; Myers, Allen C.; Kollarik, Marian; Udem, Bradley J. (2005): Allergen-induced substance P synthesis in large-diameter sensory neurons innervating the lungs. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 116 (2), S. 325–331. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.04.005.
- Chung, K. F. (2002): Cough: potential pharmacological developments. In: *Expert opinion on investigational drugs* 11 (7), S. 955–963. DOI: 10.1517/13543784.11.7.955.
- Chung, Kian Fan (2014): Approach to chronic cough. The neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. In: *Journal of thoracic disease* 6 (Suppl 7), S699-707. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.41.
- Chung, Kian Fan; Bolser, Don; Davenport, Paul; Fontana, Giovanni; Morice, Alyn; Widdicombe, John (2009): Semantics and types of cough. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 22 (2), S. 139–142. DOI: 10.1016/j.pupt.2008.12.008.
- Chung, Kian Fan; McGarvey, Lorcan; Mazzone, Stuart B. (2013): Chronic cough as a neuropathic disorder. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 1 (5), S. 414–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.

- Cohen, Jacob (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum. Online verfügbar unter <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0731/88012110-d.html>.
- Cohen, Lee S.; Soares, Claudio N.; Vitonis, Allison F.; Otto, Michael W.; Harlow, Bernard L. (2006): Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. In: *Archives of general psychiatry* 63 (4), S. 385–390. DOI: 10.1001/archpsyc.63.4.385.
- Cornford, C. S. (1998): Why patients consult when they cough. A comparison of consulting and non-consulting patients. In: *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 48 (436), S. 1751–1754.
- CORREN, J. (1998): The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 101 (2), S352-S356. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70218-0.
- Dalal, Bhavin; Geraci, Stephen A. (2011): Office management of the patient with chronic cough. In: *The American journal of medicine* 124 (3), S. 206–209. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.005.
- Darré, Leonardo; Domene, Carmen (2015): Binding of Capsaicin to the TRPV1 Ion Channel. In: *Molecular pharmaceutics* 12 (12), S. 4454–4465. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00641.
- Demoulin-Alexikova, Silvia; Plevkova, Jana; Mazurova, Lenka; Zatko, Tomas; Alexik, Mikulas; Hanacek, Jan; Tatar, Milos (2016): Impact of Air Pollution on Age and Gender Related Increase in Cough Reflex Sensitivity of Healthy Children in Slovakia. In: *Frontiers in physiology* 7, S. 54. DOI: 10.3389/fphys.2016.00054.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) (Hg.) (2020): Leitlinie "Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen.
- Diaz, Alejandro A.; Rahaghi, Farbod N.; Doyle, Tracy J.; Young, Thomas P.; Maclean, Erick S.; Martinez, Carlos H. et al. (2017): Differences in Respiratory Symptoms and Lung Structure Between Hispanic and Non-Hispanic White Smokers: A Comparative Study. In: *Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.)* 4 (4), S. 297–304. DOI: 10.15326/jcopdf.4.4.2017.0150.
- Dicpinigaitis, P. V.; Rauf, K. (1998): The influence of gender on cough reflex sensitivity. In: *Chest* 113 (5), S. 1319–1321.
- Dicpinigaitis, Peter V. (2003): Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. In: *Chest* 123 (3), S. 685–688.
- Dicpinigaitis, Peter V. (2006): Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. In: *Chest* 129 (1 Suppl), 169S-173S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.169S.
- Dicpinigaitis, Peter V. (2011): Cough: an unmet clinical need. In: *British journal of pharmacology* 163 (1), S. 116–124. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01198.x.
- Dicpinigaitis, Peter V. (2017): Effect of tobacco and electronic cigarette use on cough reflex sensitivity. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 47, S. 45–48. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.013.

- Dicpinigaitis, Peter V.; Tso, Raymond; Banauch, Gisela (2006): Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. In: *Chest* 130 (6), S. 1839–1843. DOI: 10.1378/chest.130.6.1839.
- Dinger, Jürgen; Zimmermann, Thomas; Heinemann, Lothar Aj; Stoehr, Diana (2006): Quality of life and hormone use: new validation results of MRS scale. In: *Health and quality of life outcomes* 4, S. 32. DOI: 10.1186/1477-7525-4-32.
- Dowsett, M.; Cantwell, B.; Lal, A.; Jeffcoate, S. L.; Harris, A. L. (1988): Suppression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with the luteinizing hormone-releasing hormone agonist goserelin. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 66 (4), S. 672–677. DOI: 10.1210/jcem-66-4-672.
- Driver, Helen S.; McLean, Heather; Kumar, David V.; Farr, Nancy; Day, Andrew G.; Fitzpatrick, Michael F. (2005): The influence of the menstrual cycle on upper airway resistance and breathing during sleep. In: *Sleep* 28 (4), S. 449–456. DOI: 10.1093/sleep/28.4.449.
- Dugan, Sheila A.; Powell, Lynda H.; Kravitz, Howard M.; Everson Rose, Susan A.; Karavolos, Kelly; Luborsky, Judith (2006): Musculoskeletal pain and menopausal status. In: *The Clinical journal of pain* 22 (4), S. 325–331. DOI: 10.1097/01.ajp.0000208249.07949.d5.
- D'Urzo, Anthony; Jugovic, Pieter (2002): Chronic cough. Three most common causes. In: *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 48, S. 1311–1316.
- Eccles, R. (2009): Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect. In: *Handbook of experimental pharmacology* (187), S. 241–262. DOI: 10.1007/978-3-540-79842-2_12.
- Edwards, Beatrice J.; Li, Jin (2013): Endocrinology of menopause. In: *Periodontology 2000* 61 (1), S. 177–194. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00407.x.
- Everett, Caroline F.; Kastelik, Jack A.; Thompson, Rachel H.; Morice, Alyn H. (2007): Chronic persistent cough in the community. A questionnaire survey. In: *Cough (London, England)* 3, S. 5. DOI: 10.1186/1745-9974-3-5.
- Faddy, M. J.; Gosden, R. G.; Gougeon, A.; Richardson, Sandra J.; Nelson, J. F. (1992): Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 7 (10), S. 1342–1346. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137570.
- Fait, Tomas (2019): Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. In: *Drugs in context* 8, S. 212551. DOI: 10.7573/dic.212551.
- Fantl, J. A.; Cardozo, L.; McClish, D. K. (1994): Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. In: *Obstetrics and gynecology* 83 (1), S. 12–18.
- Farage, Miranda; Maibach, Howard (2006): Lifetime changes in the vulva and vagina. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 273 (4), S. 195–202. DOI: 10.1007/s00404-005-0079-x.
- Faruqi, Shoaib; Murdoch, Robert D.; Allum, Fabrice; Morice, Alyn H. (2014): On the definition of chronic cough and current treatment pathways: an international qualitative study. In: *Cough (London, England)* 10, S. 5. DOI: 10.1186/1745-9974-10-5.

- Faruqi, Shoaib; Thompson, Rachel; Wright, Caroline; Sheedy, Wayne; Morice, Alyn H. (2011): Quantifying chronic cough. Objective versus subjective measurements. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 16 (2), S. 314–320. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01893.x.
- Farzan, Sattar (1990): Cough and Sputum Production: Butterworths.
- Ferrell, Rebecca J.; Simon, James A.; Pincus, Steven M.; Rodríguez, Germán; O'Connor, Kathleen A.; Holman, Darryl J.; Weinstein, Maxine (2006): The length of perimenopausal menstrual cycles increases later and to a greater degree than previously reported. In: *Fertility and sterility* 86 (3), S. 619–624. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.045.
- Flores, Valerie A.; Pal, Lubna; Manson, JoAnn E. (2021): Recommended Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies and Approach to Treatment. In: *Endocrine reviews*. DOI: 10.1210/edrev/bnab011.
- Ford, A. C.; Forman, D.; Moayyedi, P.; Morice, A. H. (2006): Cough in the community. A cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. In: *Thorax* 61 (11), S. 975–979. DOI: 10.1136/thx.2006.060087.
- Formoso, Giulio; Perrone, Enrica; Maltoni, Susanna; Balduzzi, Sara; Wilkinson, Jack; Basevi, Vittorio et al. (2016): Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 10, CD008536. DOI: 10.1002/14651858.CD008536.pub3.
- Fournier, Agnès; Mesrine, Sylvie; Boutron-Ruault, Marie-Christine; Clavel-Chapelon, Françoise (2009): Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? In: *Journal of Clinical Oncology* 27 (31), S. 5138–5143. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6432.
- Freedman, R. R. (2001): Physiology of hot flashes. In: *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council* 13 (4), S. 453–464. DOI: 10.1002/ajhb.1077.
- Freedman, Robert R. (2014): Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 142, S. 115–120. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.010.
- French, C. L.; Irwin, R. S.; Curley, F. J.; Krikorian, C. J. (1998): Impact of chronic cough on quality of life. In: *Archives of internal medicine* 158 (15), S. 1657–1661.
- French, Cynthia T.; Fletcher, Kenneth E.; Irwin, Richard S. (2004): Gender differences in health-related quality of life in patients complaining of chronic cough. In: *Chest* 125 (2), S. 482–488.
- French, Cynthia T.; Fletcher, Kenneth E.; Irwin, Richard S. (2005): A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers. In: *Chest* 127 (6), S. 1991–1998. DOI: 10.1378/chest.127.6.1991.
- French, Cynthia T.; Irwin, Richard S.; Fletcher, Kenneth E.; Adams, Todd M. (2002): Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. In: *Chest* 121 (4), S. 1123–1131. DOI: 10.1378/chest.121.4.1123.
- Fujimura, M.; Kasahara, K.; Kamio, Y.; Naruse, M.; Hashimoto, T.; Matsuda, T. (1996): Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. In: *The European respiratory journal* 9 (8), S. 1624–1626.

- Fujimura, M.; Sakamoto, S.; Kamio, Y.; Matsuda, T. (1990): Sex difference in the inhaled tartaric acid cough threshold in non-atopic healthy subjects. In: *Thorax* 45 (8), S. 633–634. DOI: 10.1136/thx.45.8.633.
- Fujimura, M.; SAKAMOTO, Sayuri; MATSUDA, Tamotsu (1992): Bronchodilator-Resistive Cough in Atopic Patients. Bronchial Reversibility and Hyperresponsiveness. In: *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 31 (4), S. 447–452. DOI: 10.2169/internalmedicine.31.447.
- Furnham, Adrian (1986): Response bias, social desirability and dissimulation. In: *Personality and Individual Differences* 7 (3), S. 385–400. DOI: 10.1016/0191-8869(86)90014-0.
- Gao, Fan; Gu, Qing-Long; Jiang, Zi-Dong (2019): Upper airway cough syndrome in 103 children. In: *Chinese medical journal* 132 (6), S. 653–658. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000118.
- Gava, Giulia; Orsili, Isabella; Alvisi, Stefania; Mancini, Ilaria; Seracchioli, Renato; Meriggiola, Maria Cristina (2019): Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. In: *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 55 (10). DOI: 10.3390/medicina55100668.
- Gemoll, Wilhelm; Vretska, Karl (2002): Griechisch-deutsches Schul- und Handwörterbuch. 9. Aufl. Zug: HPT-Medien AG.
- Gibson, G. R. (1989): Enalapril-induced cough. In: *Archives of internal medicine* 149 (12), S. 2701–2703.
- Ginsberg, J. (1991): What determines the age at the menopause? In: *BMJ : British Medical Journal* 302 (6788), S. 1288–1289.
- Globe, Gary; Martin, Mona; Schatz, Michael; Wiklund, Ingela; Lin, Joseph; Maltzahn, Robyn von; Mattera, Maria S. (2015): Symptoms and markers of symptom severity in asthma—content validity of the asthma symptom diary. In: *Health and quality of life outcomes* 13. DOI: 10.1186/s12955-015-0217-5.
- Goldstein, Irwin (2010): Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. In: *Journal of women's health (2002)* 19 (3), S. 425–432. DOI: 10.1089/jwh.2009.1384.
- Gonlugur, Ugur; Gonlugur, Tanseli Efeoglu (2008): Eosinophilic bronchitis without asthma. In: *International archives of allergy and immunology* 147 (1), S. 1–5. DOI: 10.1159/000128580.
- Gorczyca, Monika (2021): Vasomotorische Beschwerden in der Menopause. In: *J. Gynäkol. Endokrinol. AT* 19 (4), S. 387. DOI: 10.1007/s41974-021-00183-x.
- Green, Pamela K.; Weiss, Noel S.; McKnight, Barbara; Voigt, Lynda F.; Beresford, Shirley A. A. (1996): Risk of endometrial cancer following cessation of menopausal hormone use (Washington, United States). In: *Cancer Causes Control* 7 (6), S. 575–580. DOI: 10.1007/BF00051699.
- Greendale, G. A.; Huang, M-H; Wight, R. G.; Seeman, T.; Luetters, C.; Avis, N. E. et al. (2009): Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. In: *Neurology* 72 (21), S. 1850–1857. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a71193.
- Greendale, Gail A.; Lee, Nancy P.; Arriola, Edga R. (1999): The menopause. In: *The Lancet* 353 (9152), S. 571–580. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.

Greve, Werner; Wentura, Dirk; Gräser, Horst; Schmitz, Ulrich (1997): Wissenschaftliche Beobachtung. Eine Einführung. [2. Aufl.]. Weinheim: Beltz.

Groneberg, D. A.; Golpon, H.; Welte, T. (2006): Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) Grundlagen, Risikofaktoren und Diagnose. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 60 (11), 679-89; quiz 690-3. DOI: 10.1055/s-2006-932219.

Groneberg, David A.; Niimi, Akio; Dinh, Q. Thai; Cosio, Borja; Hew, Mark; Fischer, Axel; Chung, K. Fan (2004): Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 170 (12), S. 1276–1280. DOI: 10.1164/rccm.200402-174OC.

Hall, Glenda; Phillips, Tania J. (2005): Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 53 (4), 555-68; quiz 569-72. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.08.039.

Hamari, Anna; Toljamo, Tuula; Nieminen, Pentti; Kinnula, Vuokko L. (2010): High frequency of chronic cough and sputum production with lowered exercise capacity in young smokers. In: *Annals of medicine* 42 (7), S. 512–520. DOI: 10.3109/07853890.2010.505933.

Haque, Rubaiyat A.; Usmani, Omar S.; Barnes, Peter J. (2005): Chronic idiopathic cough. A discrete clinical entity? In: *Chest* 127 (5), S. 1710–1713. DOI: 10.1378/chest.127.5.1710.

Harlow, Siobán D.; Paramsothy, Pangaja (2011): Menstruation and the menopausal transition. In: *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 38 (3), S. 595–607. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.05.010.

Hauser, G. A.; Huber, I. C.; Keller, P. J.; Lauritzen, C.; Schneider, H. P. (1994): Evaluation der klimakterischen Beschwerden (Menopause Rating Scale MRS). In: *Zentralblatt für Gynäkologie* 116 (1), S. 16–23.

Hauser GA; Potthoff P; Rosemeier PJ; Schneider HPG (1999): Die Selbstbeurteilungs-Skala für klimakterische Beschwerden (Menopause Rating Scale II).

Hayatbakhsh, Mohammad R.; Najman, Jake M.; O'Callaghan, Michael J.; Williams, Gail M.; Paydar, Anita; Clavarino, Alexandra (2011): Association between smoking and respiratory function before and after menopause. In: *Lung* 189 (1), S. 65–71. DOI: 10.1007/s00408-010-9269-9.

Heinemann, K.; Assmann, A.; Möhner, S.; Schneider, H. P.; Heinemann, L. A. (2002): Reliabilität der Menopause-Rating-Skala (MRS) - Untersuchung für die deutsche Bevölkerung. In: *Zentralblatt für Gynäkologie* 124 (3), S. 161–163. DOI: 10.1055/s-2002-32268.

Heinemann, Klaas; Ruebig, Alexander; Potthoff, Peter; Schneider, Hermann P. G.; Strelow, Frank; Heinemann, Lothar A. J.; Do, Minh Thai (2004a): The Menopause Rating Scale (MRS) scale. A methodological review. In: *Health and quality of life outcomes* 2, S. 45. DOI: 10.1186/1477-7525-2-45.

Heinemann, Lothar A. J.; DoMinh, Thai; Strelow, Frank; Gerbsch, Silvia; Schnitker, Jörg; Schneider, Hermann P. G. (2004b): The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. In: *Health and quality of life outcomes* 2, S. 67. DOI: 10.1186/1477-7525-2-67.

Heinemann, Lothar A. J.; Potthoff, Peter; Schneider, Hermann P. G. (2003): International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). In: *Health and quality of life outcomes* 1, S. 28. DOI: 10.1186/1477-7525-1-28.

Helmi, A. M.; El Ghazzawi, I. F.; Mandour, M. A.; Shehata, M. A. (1975): The effect of oestrogen on the nasal respiratory mucosa. An experimental histopathological and histochemical study. In: *The Journal of laryngology and otology* 89 (12), S. 1229–1241. DOI: 10.1017/s0022215100081597.

Hewlett, Erik L.; Edwards, Kathryn M. (2005): Clinical practice. Pertussis--not just for kids. In: *The New England journal of medicine* 352 (12), S. 1215–1222. DOI: 10.1056/NEJMcp041025.

Hulme, Katrin; Deary, Vincent; Dogan, Sian; Parker, Sean M. (2017): Psychological profile of individuals presenting with chronic cough. In: *ERJ open research* 3 (1). DOI: 10.1183/23120541.00099-2016.

Hunter, D. J.; Julier, D.; Franklin, M.; Green, E. (1977): Plasma levels of estrogen, luteinizing hormone, and follicle stimulating hormone following castration and estradiol implant. In: *Obstetrics and gynecology* 49 (2), S. 180–185.

Hussy, Walter; Schreier, Margrit; Echterhoff, Gerald (2010): Forschungsmethoden in Psychologie und Sozialwissenschaften für Bachelor. 1 Online-Ressource (VIII, 312 Seiten). Berlin, Heidelberg: Springer. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10369919>.

Irwin, R. S.; Boulet, L. P.; Cloutier, M. M.; Fuller, R.; Gold, P. M.; Hoffstein, V. et al. (1998): Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. In: *Chest* 114 (2 Suppl Managing), 133S-181S.

Irwin, R. S.; Corrao, W. M.; Pratter, M. R. (1981): Chronic persistent cough in the adult. The spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. In: *The American review of respiratory disease* 123 (4 Pt 1), S. 413–417. DOI: 10.1164/arrd.1981.123.4.413.

Irwin, Richard S. (2006): Assessing cough severity and efficacy of therapy in clinical research. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. In: *Chest* 129 (1 Suppl), 232S-237S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.232S.

Israili, Z. H.; Hall, W. D. (1992): Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. In: *Annals of internal medicine* 117 (3), S. 234–242. DOI: 10.7326/0003-4819-117-3-234.

Ito, Kayoko; Takamatsu, Kiyoshi; Nohno, Kaname; Sugano, Aki; Funayama, Saori; Katsura, Kouji et al. (2017): Factors associated with mucosal dryness in multiple regions and skin: A web-based study in women. In: *The journal of obstetrics and gynaecology research* 43 (5), S. 880–886. DOI: 10.1111/jog.13290.

Janson, C.; Chinn, S.; Jarvis, D.; Burney, P. (2001): Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. In: *The European respiratory journal* 18 (4), S. 647–654.

Javorkova, N.; Hajtmanova, E.; Kostkova, L.; Zamecnik, L.; Pecova, R.; Hanacek, J.; Tatar, M. (2006): Changes of cough reflex sensitivity induced by cancer radiotherapy of chest and neck

regions. In: *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 57 Suppl 4, S. 157–163.

Ji, Meng-Xia; Yu, Qi (2015): Primary osteoporosis in postmenopausal women. In: *Chronic Diseases and Translational Medicine* 1 (1), S. 9–13. DOI: 10.1016/j.cdtm.2015.02.006.

Jones K, Sung S. (2021): Anovulatory Bleeding.

Kalhan, Meenakshi; Singhanian, Komal; Choudhary, Priyanka; Verma, Seema; Kaushal, Pankaj; Singh, Tarun (2020): Prevalence of Menopausal Symptoms and its Effect on Quality of Life among Rural Middle Aged Women (40-60 Years) of Haryana, India. In: *International journal of applied & basic medical research* 10 (3), S. 183–188. DOI: 10.4103/ijabmr.IJABMR_428_19.

Kanezaki, Masashi; Ebihara, Satoru; Nikkuni, Etsuhiro; Gui, Peijun; Suda, Chihiro; Ebihara, Takae et al. (2010): Perception of urge-to-cough and dyspnea in healthy smokers with decreased cough reflex sensitivity. In: *Cough (London, England)* 6 (1), S. 1. DOI: 10.1186/1745-9974-6-1.

Kapsimalis, Fotis; Kryger, Meir H. (2002): Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. In: *Sleep* 25 (4), S. 412–419.

Kardos, P.; Berck, H.; Fuchs, K-H; Gillissen, A.; Klimek, L.; Morr, H. et al. (2010): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 64 (6), S. 336–373. DOI: 10.1055/s-0029-1244083.

Kardos, P.; Dinh, Q. T.; Fuchs, K-H; Gillissen, A.; Klimek, L.; Koehler, M. et al. (2019): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 73 (3), S. 143–180. DOI: 10.1055/a-0808-7409.

Kardos, Peter (2017): Chronischer idiopathischer Husten. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 142 (3), S. 197–200. DOI: 10.1055/s-0042-121765.

Kastelik, Jack A.; Thompson, Rachel H.; Aziz, Imran; Ojoo, Josephine C.; Redington, Anthony E.; Morice, Alyn H. (2002): Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 166 (7), S. 961–964. DOI: 10.1164/rccm.2109061.

Kauffmann, Francine; Varraso, Raphaëlle (2011): The epidemiology of cough. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 24 (3), S. 289–294. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.10.012.

Kavalcikova-Bogdanova, N.; Buday, T.; Plevkova, J.; Song, W. J. (2016): Chronic Cough as a Female Gender Issue. In: *Advances in experimental medicine and biology* 905, S. 69–78. DOI: 10.1007/5584_2015_182.

Kavalcikova-Bogdanova, Natalia; Kovacikova, Lea; Buday, Tomas; Biringer, Kamil; Sivakova, Jana; Calkovsky, Vladimir et al. (2018): Sensitivity of airway cough-related afferents is influenced by female sex hormones. In: *Respiratory physiology & neurobiology* 257, S. 12–17. DOI: 10.1016/j.resp.2018.01.006.

Kaya, Cihan; Cengiz, Hüseyin; Yeşil, Ali; Ekin, Murat; Yaşar, Levent (2017): The relation among steroid hormone levels, lipid profile and menopausal symptom severity. In: *Journal of*

psychosomatic obstetrics and gynaecology 38 (4), S. 284–291. DOI: 10.1080/0167482X.2017.1321633.

Kelsall, A.; Decalmer, S.; McGuinness, K.; Woodcock, A.; Smith, J. A. (2009): Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough. In: *Thorax* 64 (5), S. 393–398. DOI: 10.1136/thx.2008.106237.

Kelsall, A.; Decalmer, S.; Webster, D.; Brown, N.; McGuinness, K.; Woodcock, A.; Smith, J. (2008): How to quantify coughing. Correlations with quality of life in chronic cough. In: *The European respiratory journal* 32 (1), S. 175–179. DOI: 10.1183/09031936.00101307.

Keselman, Aleksander; Heller, Nicola (2015): Estrogen Signaling Modulates Allergic Inflammation and Contributes to Sex Differences in Asthma. In: *Frontiers in immunology* 6, S. 568. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00568.

Khatoun, Aisha; Husain, Samia; Husain, Sonia; Hussain, Saba (2018): An Overview of Menopausal Symptoms Using the Menopause Rating Scale in a Tertiary Care Center. In: *Journal of mid-life health* 9 (3), S. 150–154. DOI: 10.4103/jmh.JMH_31_18.

Kiasalari, Zahra; Salehi, Iman; Zhong, Yu; McMahon, Stephen B.; Michael-Titus, Adina T.; Michael, Gregory J. (2010): Identification of perineal sensory neurons activated by innocuous heat. In: *The Journal of comparative neurology* 518 (2), S. 137–162. DOI: 10.1002/cne.22187.

Koehler, Ulrich; Hildebrandt, Olaf; Walliczek-Dworschak, Ute; Nikolaizik, Wilfried; Weissflog, Andreas; Urban, Christof et al. (2017): Chronischer Husten – Neue diagnostische Perspektiven? In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 142 (1), S. 47–53. DOI: 10.1055/s-0041-105748.

Koothirezhi R, Ranganathan S. (2021): Postmenopausal Syndrome. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-*

Kos-Kudła, B.; Ostrowska, Z.; Marek, B.; Ciesielska-Kopacz, N.; Sieminska, L.; Kajdaniuk, D. et al. (2000): Hormone replacement therapy in postmenopausal asthmatic women. In: *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 25 (6), S. 461–466.

Kravitz, Howard M.; Zhao, Xinhua; Bromberger, Joyce T.; Gold, Ellen B.; Hall, Martica H.; Matthews, Karen A.; Sowers, MaryFran R. (2008): Sleep Disturbance During the Menopausal Transition in a Multi-Ethnic Community Sample of Women. In: *Sleep* 31 (7), S. 979–990.

Kronenberg, F. (1990): Hot flashes: epidemiology and physiology. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 592, 52-86; discussion 123-33.

Kuzniar, Tomasz J.; Morgenthaler, Timothy I.; Afessa, Bekele; Lim, Kaiser G. (2007): Chronic cough from the patient's perspective. In: *Mayo Clinic proceedings* 82 (1), S. 56–60. DOI: 10.4065/82.1.56.

Kvale, Paul A. (2006): Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. In: *Chest* 129 (1 Suppl), 147S-153S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.147S.

Kwon, Jae Woo; Moon, Ji Yong; Kim, Sae Hoon; Song, Woo Jung; Kim, Min Hye; Kang, Min Gyu et al. (2015): Reliability and validity of a korean version of the leicester cough questionnaire. In: *Allergy, asthma & immunology research* 7 (3), S. 230–233. DOI: 10.4168/aair.2015.7.3.230.

- La Marca, A.; Stabile, G.; Arsenio, A. Carducci; Volpe, A. (2006): Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 21 (12), S. 3103–3107. DOI: 10.1093/humrep/del291.
- Langer, R. D.; Hodis, H. N.; Lobo, R. A.; Allison, M. A. (2021): Hormone replacement therapy - where are we now? In: *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 24 (1), S. 3–10. DOI: 10.1080/13697137.2020.1851183.
- Lasch, Lidia; Fillenberg, Sabine (2017): Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe (Springer-Lehrbuch).
- Laszczyńska, M.; Brodowska, A.; Starczewski, A.; Masiuk, M.; Brodowski, J. (2008): Human postmenopausal ovary--hormonally inactive fibrous connective tissue or more? In: *Histology and histopathology* 23 (2), S. 219–226. DOI: 10.14670/HH-23.219.
- Lee, Kai K.; Birring, Surinder S. (2010): Cough and sleep. In: *Lung* 188 Suppl 1, S91-4. DOI: 10.1007/s00408-009-9176-0.
- Lehnert, Hendrik (2015a): 8.10 Physiologie des Periklimakteriums und des Klimakteriums – Hormontherapie. In: Hendrik Lehnert (Hg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in der Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4. komplett überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Lehnert, Hendrik (Hg.) (2015b): Rationelle Diagnostik und Therapie in der Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4. komplett überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Leidenberger, Freimut; Strowitzki, Thomas; Ortmann, Olaf (2014): Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 5. Aufl.
- Lim, Kaiser G.; Rank, Matthew A.; Hahn, Peter Y.; Keogh, Karina A.; Morgenthaler, Timothy I.; Olson, Eric J. (2013): Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series. In: *Chest* 143 (4), S. 1060–1065. DOI: 10.1378/chest.12-1533.
- Liu, Wei; Wu, Qinqin; Mao, Bing; Jiang, Hongli (2021): Gender difference in the association between cough severity and quality of life among patients with postinfectious cough. In: *Health and quality of life outcomes* 19 (1), S. 34. DOI: 10.1186/s12955-021-01680-5.
- Lluch-Garcia, Rafael; Briones-Gomez, A.; Castellano, E. Monzó; Sanchez-Toril, F.; Lopez, A.; Brotons, B. (2010): Primary pulmonary Hodgkin's lymphoma. In: *Canadian respiratory journal* 17 (6), e106-8. DOI: 10.1155/2010/252746.
- Longcope, Christopher; Franz, Charlene; Morello, Carol; Baker, Rebecca; Johnston, C. Conrad (1986): Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. In: *Maturitas* 8 (3), S. 189–196. DOI: 10.1016/0378-5122(86)90025-3.
- Lonnè-Hoffmann, Risa A. M.; Dennerstein, Lorraine; Leher, Philippe; Szoeki, Cassandra (2014): Sexual function in the late postmenopause: a decade of follow-up in a population-based cohort of Australian women. In: *The journal of sexual medicine* 11 (8), S. 2029–2038. DOI: 10.1111/jsm.12590.
- Lucas, C. P. (1992): The order effect: reflections on the validity of multiple test presentations. In: *Psychological medicine* 22 (1), S. 197–202. DOI: 10.1017/s0033291700032852.

- Lugo, Tania; Tetrokalashvili, Maggie (2021): StatPearls. Hot Flashes. Treasure Island (FL).
- Macedo, Patricia; Zhang, Qingling; Saito, Junpei; Liang, Zhike; Ffolkes, Lorrette; Nicholson, Andrew G.; Chung, Kian Fan (2017): Analysis of bronchial biopsies in chronic cough. In: *Respiratory medicine* 127, S. 40–44. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.04.001.
- MacLennan, A. H.; Broadbent, J. L.; Lester, S.; Moore, V. (2004): Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD002978. DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub2.
- Macsali, Ferenc; Svanes, Cecilie; Sothorn, Robert B.; Benediktsdottir, Bryndis; Bjørge, Line; Dratva, Julia et al. (2013): Menstrual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 187 (4), S. 366–373. DOI: 10.1164/rccm.201206-1112OC.
- Madison, J. Mark; Irwin, Richard S. (2005): Chronic cough in adults with interstitial lung disease. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 11 (5), S. 412–416.
- Mahashur, Ashok (2015): Chronic dry cough: Diagnostic and management approaches. In: *Lung India : official organ of Indian Chest Society* 32 (1), S. 44–49. DOI: 10.4103/0970-2113.148450.
- Makwana, Nitin; Shah, Maitri; Chaudhary, Megha (2020): Vaginal pH as a Diagnostic Tool for Menopause: A Preliminary Analysis. In: *Journal of mid-life health* 11 (3), S. 133–136. DOI: 10.4103/jmh.JMH_1_20.
- Manber, R.; Armitage, R. (1999): Sex, steroids, and sleep: a review. In: *Sleep* 22 (5), S. 540–555.
- Marco, R. de; Locatelli, F.; Sunyer, J.; Burney, P. (2000): Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 162 (1), S. 68–74. DOI: 10.1164/ajrccm.162.1.9907008.
- McCallion, Paul; Soyza, Anthony de (2017): Cough and bronchiectasis. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 47, S. 77–83. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.04.010.
- McCrory, Douglas C.; Coeytaux, Remy R.; William S Yancy, JR; Schmit, Kristine M.; Kemper, Alex R.; Goode, Adam et al. (2013): Assessment and Management of Chronic Cough: Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- McGarvey, L. P. A. (2005): Idiopathic chronic cough. A real disease or a failure of diagnosis? In: *Cough (London, England)* 1, S. 9. DOI: 10.1186/1745-9974-1-9.
- McGarvey, Lorcan P. A. (2008): Does idiopathic cough exist? In: *Lung* 186 Suppl 1, S78-81. DOI: 10.1007/s00408-007-9048-4.
- McGarvey, Lorcan P. A.; Carton, Carol; Gamble, Lucy A.; Heaney, Liam G.; Shepherd, Richard; Ennis, Madeline; MacMahon, Joseph (2006): Prevalence of psych morbidity among patients with chronic cough. In: *Cough (London, England)* 2, S. 4. DOI: 10.1186/1745-9974-2-4.
- Meehl, P. (1946): The K factor as a suppressor variable in the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. In: *The Journal of applied psychology* 30 (5), S. 525–564. DOI: 10.1037/h0053634.
- Melton, L. Joseph; Khosla, Sundeep; Malkasian, George D.; Achenbach, Sara J.; Oberg, Ann L.; Riggs, B. Lawrence (2003): Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. In:

Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 18 (5), S. 900–905. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.5.900.

Memoalia, Jyoti; Anjum, Batul; Singh, Navinderpal; Gupta, Mrityunjay (2018): Decline in Pulmonary Function Tests after Menopause. In: *Journal of Menopausal Medicine* 24 (1), S. 34–40. DOI: 10.6118/jmm.2018.24.1.34.

Mili, Nikoletta; Paschou, Stavroula A.; Armeni, Anastasia; Georgopoulos, Neoklis; Goulis, Dimitrios G.; Lambrinouadaki, Irene (2021): Genitourinary syndrome of menopause: a systematic review on prevalence and treatment. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 28 (6), S. 706–716. DOI: 10.1097/GME.0000000000001752.

Moolhuijsen, Loes M. E.; Visser, Jenny A. (2020): Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 105 (11). DOI: 10.1210/clinem/dgaa513.

Moradan, Sanam; Ghorbani, Raheb; Nasiri, Zahra (2010): Can vaginal pH predict menopause? In: *Saudi medical journal* 31 (3), S. 253–256.

Morgan, Kelly N.; Derby, Carol A.; Gleason, Carey E. (2018): Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. In: *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 45 (4), S. 751–763. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.011.

Morice, A. H.; McGarvey, L.; Pavord, I. (2006): Recommendations for the management of cough in adults. In: *Thorax* 61 Suppl 1, i1-24. DOI: 10.1136/thx.2006.065144.

Morice, Alyn H. (2002): Epidemiology of cough. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 15 (3), S. 253–259. DOI: 10.1006/pupt.2002.0352.

Morice, Alyn H.; Jakes, Adam D.; Faruqi, Shoaib; Birring, Surinder S.; McGarvey, Lorcan; Canning, Brendan et al. (2014a): A worldwide survey of chronic cough. A manifestation of enhanced somatosensory response. In: *The European respiratory journal* 44 (5), S. 1149–1155. DOI: 10.1183/09031936.00217813.

Morice, Alyn H.; Menon, Madhav S.; Mulrennan, Siobhan A.; Everett, Caroline F.; Wright, Caroline; Jackson, Jennifer; Thompson, Rachel (2007): Opiate therapy in chronic cough. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 175 (4), S. 312–315. DOI: 10.1164/rccm.200607-892OC.

Morice, Alyn H.; Millqvist, Eva; Belvisi, Maria G.; Bieksiene, Kristina; Birring, Surinder S.; Chung, Kian Fan et al. (2014b): Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. In: *The European respiratory journal* 44 (5), S. 1132–1148. DOI: 10.1183/09031936.00218613.

Morrow, Phuong Khanh H.; Mattair, Danielle N.; Hortobagyi, Gabriel N. (2011): Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. In: *The oncologist* 16 (11), S. 1658–1664. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0174.

Mund, Ester; Christensson, Birger; Grönneberg, Reidar; Larsson, Kjell (2005): Noneosinophilic CD4 lymphocytic airway inflammation in menopausal women with chronic dry cough. In: *Chest* 127 (5), S. 1714–1721. DOI: 10.1378/chest.127.5.1714.

- Murray, M. P.; Turnbull, K.; MacQuarrie, S.; Pentland, J. L.; Hill, A. T. (2009): Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. In: *The European respiratory journal* 34 (1), S. 125–131. DOI: 10.1183/09031936.00160508.
- Nappi, Carmine; Di Spiezio Sardo, Attilio; Guerra, Germano; Di Carlo, Costantino; Bifulco, Giuseppe; Acunzo, Giuseppe et al. (2004): Comparison of intranasal and transdermal estradiol on nasal mucosa in postmenopausal women. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 11 (4), S. 447–455. DOI: 10.1097/01.gme.0000113849.74835.53.
- Nathan, L.; Chaudhuri, G. (1997): Estrogens and atherosclerosis. In: *Annual review of pharmacology and toxicology* 37, S. 477–515. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.477.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2015): Diagnosis of perimenopause and menopause: National Institute for Health and Care Excellence (UK).
- Natt, R. S.; Earis, J. E.; Swift, A. C. (2012): Chronic cough: a multidisciplinary approach. In: *The Journal of laryngology and otology* 126 (5), S. 441–444. DOI: 10.1017/S0022215111003409.
- Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. (2005): Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. Management of Menopause-Related Symptoms: Summary.
- Nichols, Austin Lee; Maner, Jon K. (2008): The good-subject effect: investigating participant demand characteristics. In: *The Journal of general psychology* 135 (2), S. 151–165. DOI: 10.3200/GENP.135.2.151-166.
- Niimi, A.; Chung, K. F. (2004): Airway inflammation and remodelling changes in patients with chronic cough: do they tell us about the cause of cough? In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 17 (6). DOI: 10.1016/j.pupt.2004.09.004.
- d. Noss; Ortmann, O. (2010): Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. In: *Gynäkologe* 43 (4), S. 318–323. DOI: 10.1007/s00129-009-2470-3.
- Nygaard, Mette; Bendstrup, Elisabeth; Dahl, Ronald; Hilberg, Ole; Rasmussen, Finn (2017): Tracheal collapse diagnosed by multidetector computed tomography: evaluation of different image analysis methods. In: *European clinical respiratory journal* 4 (1), S. 1407624. DOI: 10.1080/20018525.2017.1407624.
- O'Connell, F.; Thomas, V. E.; Studham, J. M.; Pride, N. B.; Fuller, R. W. (1996): Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. In: *Respiratory medicine* 90 (5), S. 279–286.
- Orne, Martin T. (1962): On the social psychology of the psychological experiment: With particular reference to demand characteristics and their implications. In: *American Psychologist* 17 (11), S. 776–783. DOI: 10.1037/h0043424.
- Ortmann, Olaf; Beckermann, Maria J.; Inwald, Elisabeth C.; Strowitzki, Thomas; Windler, Eberhard; Tempfer, Clemens (2020): Peri- and postmenopause-diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 302 (3), S. 763–777. DOI: 10.1007/s00404-020-05682-4.
- Ortmann, Olaf; Latrich, Claus (2012): The treatment of climacteric symptoms. In: *Deutsches Arzteblatt international* 109 (17), 316-23; quiz 324. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0316.

- Os, I.; Bratland, B.; Dahlöf, B.; Gisholt, K.; Syvertsen, J. O.; Tretli, S. (1994): Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. In: *American journal of hypertension* 7 (11), S. 1012–1015.
- Palombini, B. C.; Villanova, C. A.; Araujo, E.; Gastal, O. L.; Alt, D. C.; Stolz, D. P.; Palombini, C. O. (1999): A pathogenic triad in chronic cough. Asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. In: *Chest* 116 (2), S. 279–284.
- Pantaleo, Tito; Bongianni, Fulvia; Mutolo, Donatella (2002): Central nervous mechanisms of cough. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 15 (3), S. 227–233. DOI: 10.1006/pupt.2002.0358.
- Paramsothy, P.; Harlow, S. D.; Greendale, G. A.; Gold, E. B.; Crawford, S. L.; Elliott, M. R. et al. (2014): Bleeding patterns during the menopausal transition in the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): a prospective cohort study. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 121 (12), S. 1564–1573. DOI: 10.1111/1471-0528.12768.
- Pata, Ozlem; Atiş, Sibel; Utku Oz, A.; Yazici, Gürkan; Tok, Ekrem; Pata, Cengiz et al. (2003): The effects of hormone replacement therapy type on pulmonary functions in postmenopausal women. In: *Maturitas* 46 (3), S. 213–218.
- Patberg, Kornelis W. (2011): The female preponderance to cough hypersensitivity syndrome: another clue pointing to the role of TRPV1 in cough. In: *Lung* 189 (3), S. 257–258. DOI: 10.1007/s00408-011-9295-2.
- Paulhus, D. L. (2002): Socially desirable responding: The evolution of a construct.
- Paulhus, Delroy L. (1991): Measurement and Control of Response Bias. In: John P. Robinson, Phillip R. Shaver und Lawrence S. Wrightsman (Hg.): *Measures of personality and social psychological attitudes*. San Diego: Academic Press (Measures of social psychological attitudes, volume 1), S. 17–59.
- Peacock, Kimberly; Ketvertis, Kari M. (2021): StatPearls. Menopause. Treasure Island (FL).
- Phillips, Nancy A.; Bachmann, Gloria A. (2021): The genitourinary syndrome of menopause. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 28 (5), S. 579–588. DOI: 10.1097/GME.0000000000001728.
- Piérard-Franchimont, C.; Letawe, C.; Goffin, V.; Piérard, G. E. (1995): Skin water-holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study. In: *Maturitas* 22 (2), S. 151–154.
- Plevkova, J.; Buday, T.; Kavalcikova-Bogdanova, N.; Ioan, I.; Demoulin-Alexikova, S. (2017): Sex differences in cough reflex. In: *Respiratory physiology & neurobiology* 245, S. 122–129. DOI: 10.1016/j.resp.2016.12.001.
- Potthoff, P.; Heinemann, L. A.; Schneider, H. P.; Rosemeier, H. P.; Hauser, G. A. (2000): Menopause-Rating-Skala (MRS II): Methodische Standardisierung in der deutschen Bevölkerung. In: *Zentralblatt für Gynäkologie* 122 (5), S. 280–286.
- Pratter, Melvin R. (2006a): Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. In: *Chest* 129 (1 Suppl), 63S-71S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.63S.

- Pratter, Melvin R. (2006b): Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. In: *Chest* 129 (1 Suppl), 59S-62S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.59S.
- Proaño, Alvaro; Bravard, Marjory A.; López, José W.; Lee, Gwenyth O.; Bui, David; Datta, Sumona et al. (2017): Dynamics of Cough Frequency in Adults Undergoing Treatment for Pulmonary Tuberculosis. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 64 (9), S. 1174–1181. DOI: 10.1093/cid/cix039.
- Pullerits, Teet; Ternesten-Hasséus, Ewa; Johansson, Ewa-Lena; Millqvist, Eva (2014): Capsaicin cough threshold test in diagnostics. In: *Respiratory medicine* 108 (9), S. 1371–1376. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.012.
- Purkiss, John; Welch, Mary; Doward, Sarah; Foster, Keith (2000): Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. In: *Biochemical Pharmacology* 59 (11), S. 1403–1406. DOI: 10.1016/S0006-2952(00)00260-4.
- Raine-Fenning, Nicholas J.; Brincat, Mark P.; Muscat-Baron, Yves (2003): Skin aging and menopause : implications for treatment. In: *American journal of clinical dermatology* 4 (6), S. 371–378. DOI: 10.2165/00128071-200304060-00001.
- Raj, A. A.; Pavord, D. I.; Birring, S. S. (2009): Clinical cough IV: what is the minimal important difference for the Leicester Cough Questionnaire? In: *Handbook of experimental pharmacology* (187), S. 311–320. DOI: 10.1007/978-3-540-79842-2_16.
- Raj, Anita A.; Birring, Surinder S. (2007): Clinical assessment of chronic cough severity. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 20 (4), S. 334–337. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.10.002.
- Real, F. G.; Svanes, C.; Macsali, F.; Omenaas, E. R. (2008a): Hormonal factors and respiratory health in women--a review. In: *The clinical respiratory journal* 2 Suppl 1, S. 111–119. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2008.00093.x.
- Real, Francisco Gómez; Svanes, Cecilie; Omenaas, Ernst Reidar; Antò, Josep Maria; Plana, Estel; Janson, Christer et al. (2007): Menstrual irregularity and asthma and lung function. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 120 (3), S. 557–564. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.041.
- Real, Francisco Gómez; Svanes, Cecilie; Omenaas, Ernst Reidar; Antò, Josep Maria; Plana, Estel; Jarvis, Deborah et al. (2008b): Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 121 (1), 72-80.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.057.
- Rebar, Robert (2018): Evaluation of Amenorrhea, Anovulation, and Abnormal Bleeding: MDText.com, Inc.
- Rekers, H.; Drogendijk, A. C.; Valkenburg, H. A.; Riphagen, F. (1992): The menopause, urinary incontinence and other symptoms of the genito-urinary tract. In: *Maturitas* 15 (2), S. 101–111.
- Rentz, Dorene M.; Weiss, Blair K.; Jacobs, Emily G.; Cherkerzian, Sara; Klibanski, Anne; Remington, Anne et al. (2017): Sex differences in episodic memory in early midlife: impact of reproductive aging. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 24 (4), S. 400–408. DOI: 10.1097/GME.0000000000000771.

- Reus, Thamile Luciane; Brohem, Carla Abdo; Schuck, Desiree Cigaran; Lorencini, Marcio (2020): Revisiting the effects of menopause on the skin: Functional changes, clinical studies, in vitro models and therapeutic alternatives. In: *Mechanisms of ageing and development* 185, S. 111193. DOI: 10.1016/j.mad.2019.111193.
- Rosenow, Edward C.; Briggs, Dick D. (1996): Persistent Cough: Causes and Cures. In: *Hospital Practice* 31 (9), S. 121–128. DOI: 10.1080/21548331.1996.11443350.
- Ruan, X.; Zhang, L.; Cui, Y.; Gu, M.; Mueck, A. O. (2021): Genitourinary syndrome of menopause in Chinese perimenopausal and postmenopausal women. In: *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 24 (3), S. 297–304. DOI: 10.1080/13697137.2021.1889498.
- Ryan, Nicole M.; Birring, Surinder S.; Gibson, Peter G. (2012): Gabapentin for refractory chronic cough. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The Lancet* 380 (9853), S. 1583–1589. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
- Ryan, Nicole M.; Vertigan, Anne E.; Gibson, Peter G. (2009): Chronic cough and laryngeal dysfunction improve with specific treatment of cough and paradoxical vocal fold movement. In: *Cough (London, England)* 5, S. 4. DOI: 10.1186/1745-9974-5-4.
- Santoro, Nanette (2016): Perimenopause: From Research to Practice. In: *Journal of women's health (2002)* 25 (4), S. 332–339. DOI: 10.1089/jwh.2015.5556.
- Santoro, Nanette; Epperson, C. Neill; Mathews, Sarah B. (2015): Menopausal Symptoms and Their Management. In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 44 (3), S. 497–515. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
- Schappert, Susan M.; Burt, Catharine W. (2006): Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments. United States, 2001–02. In: *Vital and health statistics. Series 13, Data from the National Health Survey* (159), S. 1–66.
- Schindler, A. E.; Müller, D.; Keller, E.; Göser, R.; Runkel, F. (1979): Studies with clonidine (dixarit) in menopausal women. In: *Archives of gynecology* 227 (4), S. 341–347.
- Schindler, Adolf E. (2006): Climacteric symptoms and hormones. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 22 (3), S. 151–154. DOI: 10.1080/09513590600629134.
- Schmit, Kristine M.; Coeytaux, Remy R.; Goode, Adam P.; McCrory, Douglas C.; Yancy, William S.; Kemper, Alex R. et al. (2013): Evaluating cough assessment tools. A systematic review. In: *Chest* 144 (6), S. 1819–1826. DOI: 10.1378/chest.13-0310.
- Schneider, H. P.; Heinemann, L. A.; Rosemeier, H. P.; Potthoff, P.; Behre, H. M. (2000a): The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. In: *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 3 (1), S. 50–58.
- Schneider, H. P.; Heinemann, L. A.; Rosemeier, H. P.; Potthoff, P.; Behre, H. M. (2000b): The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. In: *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 3 (1), S. 59–64.
- Schnell, Rainer; Hill, Paul B.; Esser, Elke (1999): Methoden der empirischen Sozialforschung. 6., völlig überarb. u. erw. Aufl. München: Oldenbourg.

- Schultz-Zehden, Beate (2004): Das Klimakterium als Herausforderung. In: *Psychotherapeut* 49 (5). DOI: 10.1007/s00278-004-0393-y.
- Schumacher, Beate (2021): Unangenehme Palpitationen in der Menopause. In: *gynäkologie + geburtshilfe* 26 (1), S. 12. DOI: 10.1007/s15013-021-4029-x.
- Schupp, Jonas Christian; Fichtner, Urs Alexander; Frye, Björn Christian; Heyduck-Weides, Katja; Birring, Surinder S.; Windisch, Wolfram et al. (2018): Psychometric properties of the German version of the Leicester Cough Questionnaire in sarcoidosis. In: *PloS one* 13 (10), e0205308. DOI: 10.1371/journal.pone.0205308.
- Shah, M. G.; Maibach, H. I. (2001): Estrogen and skin. An overview. In: *American journal of clinical dermatology* 2 (3), S. 143–150. DOI: 10.2165/00128071-200102030-00003.
- Sitkauskiene, Brigita; Diczpinigaitis, Peter V. (2010): Effect of smoking on cough reflex sensitivity in humans. In: *Lung* 188 Suppl 1, S29–32. DOI: 10.1007/s00408-009-9188-9.
- Smith, Jaclyn A.; Decalmer, Samantha; Kelsall, Angela; McGuinness, Kevin; Jones, Helen; Galloway, Simon et al. (2010): Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. In: *Gastroenterology* 139 (3), S. 754–762. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.050.
- Smith, Jaclyn A.; Woodcock, Ashley (2016): Chronic Cough. In: *The New England journal of medicine* 375 (16), S. 1544–1551. DOI: 10.1056/NEJMc1414215.
- Soares, Ana Goncalves; Kilpi, Fanny; Fraser, Abigail; Nelson, Scott M.; Sattar, Naveed; Welsh, Paul I. et al. (2020): Longitudinal changes in reproductive hormones through the menopause transition in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). In: *Scientific reports* 10 (1), S. 21258. DOI: 10.1038/s41598-020-77871-9.
- Song, Woo-Jung; Chang, Yoon-Seok; Faruqi, Shoab; Kim, Ju-Young; Kang, Min-Gyu; Kim, Sujeong et al. (2015): The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. In: *The European respiratory journal* 45 (5), S. 1479–1481. DOI: 10.1183/09031936.00218714.
- Song, Woo-Jung; Chang, Yoon-Seok; Morice, Alyn H. (2014): Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? In: *Asia Pacific allergy* 4 (1), S. 3–13. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
- Song, Woo-Jung; Morice, Alyn H. (2017): Cough Hypersensitivity Syndrome: A Few More Steps Forward. In: *Allergy, asthma & immunology research* 9 (5), S. 394–402. DOI: 10.4168/aair.2017.9.5.394.
- Songür, Necla; Aydin, Zeynep D.; Oztürk, Onder; Sahin, Unal; Khayri, Ulugbik; Bircan, Ahmet; Akkaya, Ahmet (2010): Respiratory symptoms, pulmonary function, and reproductive history: Isparta Menopause and Health Study. In: *Journal of women's health (2002)* 19 (6), S. 1145–1154. DOI: 10.1089/jwh.2009.1715.
- Souza, Márcio Passini Gonçalves de (2010): OSTEOPOROSIS DIAGNOSIS AND TREATMENT. In: *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)* 45 (3), S. 220–229. DOI: 10.1016/S2255-4971(15)30361-X.

- Soylu Özler, Gül; Akbay, Ercan; Akkoca, Ayşe Neslin; Karapınar, Oya Soylu; Şimşek, Gökçe Özel (2015): Does menopause effect nasal mucociliary clearance time? In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 272 (2), S. 363–366. DOI: 10.1007/s00405-014-3118-z.
- Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A. (2003): Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 16 (3), S. 121–130. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00049-X.
- Spyropoulou, A. C.; Zervas, I. M.; Christodoulakos, G.; Lambrinouadaki, I.; Rizos, D.; Koundi, K. et al. (2009): Irritability in menopause: an investigation of its relation to menopausal, hormonal and physical factors. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 78 (2), S. 128–130. DOI: 10.1159/000203120.
- Stevenson, Susan; Thornton, Julie (2007): Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. In: *Clinical interventions in aging* 2 (3), S. 283–297. DOI: 10.2147/cia.s798.
- Sumino, Hiroyuki; Ichikawa, Shuichi; Abe, Masatoshi; Endo, Yukie; Ishikawa, Osamu; Kurabayashi, Masahiko (2004): Effects of aging, menopause, and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in women. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 52 (6), S. 945–949. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52262.x.
- Székely, Miklós; Garai, János (2018): Thermoregulation and age. In: *Handbook of clinical neurology* 156, S. 377–395. DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00023-0.
- Szeliga, Anna; Czyzyk, Adam; Podfigurna, Agnieszka; Genazzani, Andrea R.; Genazzani, Alessandro D.; Meczekalski, Blazej (2018): The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from physiology to potential therapeutic applications. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 34 (11), S. 913–919. DOI: 10.1080/09513590.2018.1480711.
- Tam, Anthony; Morrish, Don; Wadsworth, Samuel; Dorscheid, Delbert; Man, S. F. Paul; Sin, Don D. (2011): The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. In: *BMC women's health* 11, S. 24. DOI: 10.1186/1472-6874-11-24.
- Tanaka, Motomu; Maruyama, Kei (2005): Mechanisms of capsaicin- and citric-acid-induced cough reflexes in guinea pigs. In: *Journal of pharmacological sciences* 99 (1), S. 77–82. DOI: 10.1254/jphs.fpj05014x.
- Ternesten-Hasséus, Ewa; Larsson, Christel; Larsson, Sven; Millqvist, Eva (2013): Capsaicin sensitivity in patients with chronic cough- results from a cross-sectional study. In: *Cough (London, England)* 9 (1), S. 5. DOI: 10.1186/1745-9974-9-5.
- Thornton, Kimberley; Chervenak, Judi; Neal-Perry, Genevieve (2015): Menopause and Sexuality. In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 44 (3), S. 649–661. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.009.
- Topozada, H. (1988): The human nasal mucosa in the menopause (a histochemical and electron microscopic study). In: *The Journal of laryngology and otology* 102 (4), S. 314–318.

- Townsend, Elizabeth A.; Sathish, Venkatachalem; Thompson, Michael A.; Pabelick, Christina M.; Prakash, Y. S. (2012): Estrogen effects on human airway smooth muscle involve cAMP and protein kinase A. In: *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 303 (10), L923-8. DOI: 10.1152/ajplung.00023.2012.
- Townsend, Elizabeth A.; Thompson, Michael A.; Pabelick, Christina M.; Prakash, Y. S. (2010): Rapid effects of estrogen on intracellular Ca²⁺ regulation in human airway smooth muscle. In: *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 298 (4), L521-30. DOI: 10.1152/ajplung.00287.2009.
- Triebner, Kai; Accordini, Simone; Calciano, Lucia; Johannessen, Ane; Benediktsdóttir, Bryndís; Bifulco, Ersilia et al. (2019): Exogenous female sex steroids may reduce lung ageing after menopause: A 20-year follow-up study of a general population sample (ECRHS). In: *Maturitas* 120, S. 29–34. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.11.007.
- Triebner, Kai; Matulonga, Bobette; Johannessen, Ane; Suske, Sandra; Benediktsdóttir, Bryndís; Demoly, Pascal et al. (2017): Menopause Is Associated with Accelerated Lung Function Decline. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 195 (8), S. 1058–1065. DOI: 10.1164/rccm.201605-0968OC.
- Tully, Timothy; Birring, Surinder S. (2016): Cough in Sarcoidosis. In: *Lung* 194 (1), S. 21–24. DOI: 10.1007/s00408-015-9799-2.
- Turchin, Irina; Nguyen, Khue; Ménard, Henri André (2008): Cough, fever, joint pain and tender nodules: what is your call? In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 178 (2), S. 151–152. DOI: 10.1503/cmaj.071255.
- Turner, Richard Douglas (2019): Cough in pulmonary tuberculosis: Existing knowledge and general insights. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 55, S. 89–94. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.008.
- van der Giessen, Lianne; Loeve, Martine; Jongste, Johan de; Hop, Wim; Tiddens, Harm (2009): Nocturnal cough in children with stable cystic fibrosis. In: *Pediatric pulmonology* 44 (9), S. 859–865. DOI: 10.1002/ppul.21004.
- Varechova, S.; Plevkova, J.; Hanacek, J.; Tatar, M. (2008): Role of gender and pubertal stage on cough sensitivity in childhood and adolescence. In: *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 59 Suppl 6, S. 719–726.
- Verkuil, Bart; Brosschot, Jos F.; Meerman, Esther E.; Thayer, Julian F. (2012): Effects of momentary assessed stressful events and worry episodes on somatic health complaints. In: *Psychology & health* 27 (2), S. 141–158. DOI: 10.1080/08870441003653470.
- Verkuil, Bart; Brosschot, Jos F.; Thayer, Julian F. (2007): A sensitive body or a sensitive mind? Associations among somatic sensitization, cognitive sensitization, health worry, and subjective health complaints. In: *Journal of psychosomatic research* 63 (6), S. 673–681. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.08.010.
- Vertigan, Anne E.; Kapela, Sarah L.; Ryan, Nicole M.; Birring, Surinder S.; McElduff, Patrick; Gibson, Peter G. (2016): Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough. A Randomized Controlled Trial. In: *Chest* 149 (3), S. 639–648. DOI: 10.1378/chest.15-1271.

- Vet, Annemarie de; Laven, Joop S.E.; Jong, Frank H. de; Themmen, Axel P.N.; Fauser, Bart C.J.M. (2002): Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. In: *Fertility and sterility* 77 (2), S. 357–362. DOI: 10.1016/S0015-0282(01)02993-4.
- Vilozni, Daphna; Lavie, Moran; Ofek, Miryam; Sarouk, Ifat; Efrati, Ori (2014): Cough characteristics and FVC maneuver in cystic fibrosis. In: *Respiratory care* 59 (12), S. 1912–1917. DOI: 10.4187/respcare.03290.
- Wang, Y.; Tang, R.; Luo, M.; Sun, X.; Li, J.; Yue, Y. et al. (2021): Follicle stimulating hormone and estradiol trajectories from menopausal transition to late postmenopause in indigenous Chinese women. In: *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 24 (1), S. 80–88. DOI: 10.1080/13697137.2020.1775807.
- Ward, Nathan (2016): The Leicester Cough Questionnaire. In: *Journal of physiotherapy* 62 (1), S. 53. DOI: 10.1016/j.jphys.2015.05.011.
- Weyerstahl, Thomas; Stauber, Manfred (2013): Gynäkologie und Geburtshilfe. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe). Online verfügbar unter <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-94109>.
- Wieringa, M. H.; Weyler, J. J.; Nelen, V. J.; van Hoof, K. J.; van Bastelaer, F. J.; van Sprundel, M. P.; Vermeire, P. A. (1998): Prevalence of respiratory symptoms: marked differences within a small geographical area. In: *International journal of epidemiology* 27 (4), S. 630–635. DOI: 10.1093/ije/27.4.630.
- Wines, N.; Willsteed, E. (2001): Menopause and the skin. In: *The Australasian journal of dermatology* 42 (3), 149-8; quiz 159.
- Xu, Shenghong; Cheng, Ying; Keast, Janet R.; Osborne, Peregrine B. (2008): 17beta-estradiol activates estrogen receptor beta-signalling and inhibits transient receptor potential vanilloid receptor 1 activation by capsaicin in adult rat nociceptor neurons. In: *Endocrinology* 149 (11), S. 5540–5548. DOI: 10.1210/en.2008-0278.
- Xu, Xianghuai; Chen, Qiang; Qiu, Zhongmin; Shi, Cuiqin; Ding, Hongmei; Wang, Lan et al. (2018): Association of cough hypersensitivity with tracheal TRPV1 activation and neurogenic inflammation in a novel guinea pig model of citric acid-induced chronic cough. In: *The Journal of international medical research* 46 (7), S. 2913–2924. DOI: 10.1177/0300060518778951.
- Yam, Julie; Ahmad, Sarah A. (2019): Esophageal Diverticula: StatPearls Publishing.
- Yasui, Toshiyuki; Matsui, Sumika; Tani, Anna; Kunimi, Kotaro; Yamamoto, Satoshi; Irahara, Minoru (2012): Androgen in postmenopausal women. In: *The journal of medical investigation : JMI* 59 (1-2), S. 12–27.
- Yousaf, Nadia; Lee, Kai K.; Jayaraman, Bhagyashree; Pavord, Ian D.; Birring, Surinder S. (2011): The assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-acute). In: *Cough (London, England)* 7 (1), S. 4. DOI: 10.1186/1745-9974-7-4.
- Yousaf, Nadia; Monteiro, William; Matos, Sergio; Birring, Surinder S.; Pavord, Ian D. (2013): Cough frequency in health and disease. In: *The European respiratory journal* 41 (1), S. 241–243. DOI: 10.1183/09031936.00089312.

Yu, Li; Xu, Xianghuai; Lv, Hanjing; Qiu, Zhongmin (2015): Advances in upper airway cough syndrome. In: *The Kaohsiung journal of medical sciences* 31 (5), S. 223–228. DOI: 10.1016/j.kjms.2015.01.005.

Zaitso, Masafumi; Narita, Shin-Ichiro; Lambert, K. Chad; Grady, James J.; Estes, D. Mark; Curran, Edward M. et al. (2007): Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor-alpha and calcium influx. In: *Molecular immunology* 44 (8), S. 1977–1985. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.09.030.

Zanini, Andrea; Cherubino, Francesca; Zampogna, Elisabetta; Croce, Stefania; Pignatti, Patrizia; Spanevello, Antonio (2015): Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and reversibility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 10, S. 1155–1161. DOI: 10.2147/COPD.S80992.

Zhan, Wenzhi; Zhang, Liting; Jiang, Mei; Chen, Meihua; Yuan, Xiaoling; Sun, Jianxin et al. (2020): A new simple score of chronic cough: cough evaluation test. In: *BMC pulmonary medicine* 20 (1), S. 68. DOI: 10.1186/s12890-020-1106-1.

Zumoff, B. (1982): Relationship of obesity to blood estrogens. In: *Cancer research* 42 (8 Suppl), 3289s-3294s.

7. Anhang

7.1 Menopause Rating Scale II

Welche der folgenden Beschwerden haben Sie zur Zeit?

Kreuzen Sie bitte jede Beschwerde an und wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte „keine“ an.

Beschwerden:

	keine	leicht	mittel	stark	sehr stark
	----- ----- ----- -----				
	Punktwert = 0	1	2	3	4
1. Wallungen, Schwitzen (Aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schlafstörungen (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Reizbarkeit (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ängstlichkeit (innere Unruhe, Panik)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Körperliche und geistige Erschöpfung (allgemeine Leistungsminderung, Gedächtnisminderung, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sexualprobleme (Veränderung des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Harnwegsbeschwerden (Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Harndrang, unwillkürlicher Harnabgang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Trockenheit der Scheide (Trockenheitsgefühl oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheuma-ähnliche Beschwerden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7.1.1 MRS Domänen

- somatovegetative Domäne: Items 1, 2, 3, 11

- urogenitale Domäne: Items 8, 9, 10

- psychische Domäne: Items 4, 5, 6, 7

7.2 Leicester Cough Questionnaire

7.2.1 Englische Version:

This questionnaire is designed to assess the impact of cough on various aspects of your life. Read each question carefully and answer by CIRCLING the response that best applies to you. Please answer ALL questions, as honestly as you can.

1. In the last 2 weeks, have you had chest or stomach pains as a result of your cough?

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
2. In the last 2 weeks, have you been bothered by sputum (phlegm) production when you cough?

1	2	3	4	5	6	7
Every time	Most times	Several times	Some times	Occasionally	Rarely	Never
3. In the last 2 weeks, have you been tired because of your cough?

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
4. In the last 2 weeks, have you felt in control of your cough?

1	2	3	4	5	6	7
None of the time	Hardly any of the time	A little of the time	Some of the time	A good bit of the time	Most of the time	All of the time
5. How often during the last 2 weeks have you felt embarrassed by your coughing?

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
6. In the last 2 weeks, my cough has made me feel anxious

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
7. In the last 2 weeks, my cough has interfered with my job, or other daily tasks

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
8. In the last 2 weeks, I felt that my cough interfered with the overall enjoyment of my life

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
9. In the last 2 weeks, exposure to paints or fumes has made me cough

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
10. In the last 2 weeks, has your cough disturbed your sleep?

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
11. In the last 2 weeks, how many times a day have you had coughing bouts?

1	2	3	4	5	6	7
All of the time (continuously)	Most times during the day	Several times during the day	Some times during the day	Occasionally through the day	Rarely	None
12. In the last 2 weeks, my cough has made me feel frustrated

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
13. In the last 2 weeks, my cough has made me feel fed up

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
14. In the last 2 weeks, have you suffered from a hoarse voice as a result of your cough?

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
15. In the last 2 weeks, have you had a lot of energy?

1	2	3	4	5	6	7
None of the time	Hardly any of the time	A little of the time	Some of the time	A good bit of the time	Most of the time	All of the time
16. In the last 2 weeks, have you worried that your cough may indicate serious illness?

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
17. In the last 2 weeks, have you been concerned that other people think something is wrong with you, because of your cough?

1	2	3	4	5	6	7
All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
18. In the last 2 weeks, my cough has interrupted conversation or telephone calls

1	2	3	4	5	6	7
Every time	Most times	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	Hardly any of the time	None of the time
19. In the last 2 weeks, I feel that my cough has annoyed my partner, family or friends

1	2	3	4	5	6	7
Every time I cough	Most times when I cough	Several times when I cough	Some times when I cough	Occasionally when I cough	Rarely	Never

Thank you for completing this questionnaire.

7.2.2 Deutsche Version:

Leicester Hustenfragebogen © 2001

Randomisierungs-Nr.: _____

Dieser Fragebogen wurde konzipiert, um die Auswirkung von Husten auf unterschiedliche Bereiche Ihres Lebens einzuschätzen. Lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und beantworten Sie sie durch **UMKREISEN** der Antwort, die am besten auf Sie zutrifft. Beantworten Sie bitte **ALLE** Fragen, so ehrlich wie Sie können.

1. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Brust- oder Bauchschmerzen aufgrund Ihres Hustens?

1	2	3	4	5	6	7
die ganze Zeit	die meiste Zeit	oft	ein Teil der Zeit	gelegentlich	kaum jemals	zu keiner Zeit

2. Wurden Sie in den vergangenen 2 Wochen durch die Produktion von Sputum (Schleim), wenn Sie husteten, gestört?

1	2	3	4	5	6	7
jedesmal	meistens	mehrmals	manchmal	gelegentlich	selten	nie

3. Waren Sie während der vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihres Hustens müde?

1	2	3	4	5	6	7
die ganze Zeit	die meiste Zeit	oft	ein Teil der Zeit	gelegentlich	kaum jemals	zu keiner Zeit

4. Hatten Sie in der vergangenen 2 Wochen das Gefühl, Ihr Husten unter Kontrolle zu haben?

1	2	3	4	5	6	7
zu keiner Zeit	kaum jemals	gelegentlich	ein Teil der Zeit	oft	die meiste Zeit	die ganze Zeit

5. Wie oft während der vergangenen 2 Wochen war Ihnen Ihr Husten peinlich?

1	2	3	4	5	6	7
die ganze Zeit	die meiste Zeit	oft	ein Teil der Zeit	gelegentlich	kaum jemals	zu keiner Zeit

6. In den vergangenen 2 Wochen hat mich mein Husten beängstigt.

1	2	3	4	5	6	7
die ganze Zeit	die meiste Zeit	oft	ein Teil der Zeit	gelegentlich	kaum jemals	zu keiner Zeit

7. In den vergangenen 2 Wochen hat mein Husten mich bei meiner Arbeit oder bei anderen täglichen Verrichtungen gestört.

1 2 3 4 5 6 7
die ganze Zeit die meiste Zeit oft ein Teil der Zeit gelegentlich kaum jemals zu keiner Zeit

8. In den vergangenen 2 Wochen hatte ich das Gefühl, dass mein Husten meine allgemeine Freude am Leben beeinträchtigte.

1 2 3 4 5 6 7
die ganze Zeit die meiste Zeit oft ein Teil der Zeit gelegentlich kaum jemals zu keiner Zeit

9. In den vergangenen 2 Wochen musste ich husten, wenn ich Farben (Lacken) und Dämpfen ausgesetzt war.

1 2 3 4 5 6 7
die ganze Zeit die meiste Zeit oft ein Teil der Zeit gelegentlich kaum jemals zu keiner Zeit

10. Hat Ihr Husten in den vergangenen 2 Wochen Ihren Schlaf gestört?

1 2 3 4 5 6 7
die ganze Zeit die meiste Zeit oft ein Teil der Zeit gelegentlich kaum jemals zu keiner Zeit

11. Wie oft hatten Sie Hustenanfälle in den vergangenen 2 Wochen?

1 2 3 4 5 6 7
die ganze Zeit die meiste Zeit mehrere Male einige Male gelegentlich selten nie
(dauernd) während des Tages während des Tages während des Tages über den Tag

12. In den vergangenen 2 Wochen hat mein Husten mich entmutigt.

1 2 3 4 5 6 7
die ganze Zeit die meiste Zeit oft ein Teil der Zeit gelegentlich kaum jemals zu keiner Zeit

13. In den vergangenen 2 Wochen hatte ich wegen meines Hustens die Nase voll.

1 2 3 4 5 6 7
die ganze Zeit die meiste Zeit oft ein Teil der Zeit gelegentlich kaum jemals zu keiner Zeit

14. Litten Sie in den vergangenen 2 Wochen wegen Ihres Hustens an heiserer Stimme (oder: Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Ihres Hustens wegen eine heisere Stimme?).

1 2 3 4 5 6 7
die ganze Zeit die meiste Zeit oft ein Teil der Zeit gelegentlich kaum jemals zu keiner Zeit

15. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen voller Energie (Tatendrang)?

1 2 3 4 5 6 7
zu keiner Zeit kaum jemals gelegentlich ein Teil der Zeit oft die meiste Zeit die ganze Zeit

16. Hatten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen Sorgen darum gemacht, dass Ihr Husten Zeichen einer schweren Krankheit sein könnte? (... eine schwere Krankheit andeuten könnte?)

1	2	3	4	5	6	7
die ganze Zeit	die meiste Zeit	oft	ein Teil der Zeit	gelegentlich	kaum jemals	zu keiner Zeit

17. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen die Sorge, dass andere Menschen wegen Ihres Hustens denken könnten, mit Ihnen wäre etwas nicht in Ordnung?

1	2	3	4	5	6	7
die ganze Zeit	die meiste Zeit	oft	ein Teil der Zeit	gelegentlich	kaum jemals	zu keiner Zeit

18. In den vergangenen 2 Wochen hat mein Husten Unterhaltungen oder Telefongespräche unterbrochen.

1	2	3	4	5	6	7
jedesmal	meistens	oft	ein Teil der Zeit	gelegentlich	kaum jemals	niemals

19. In den vergangenen 2 Wochen habe ich das Gefühl, mein Husten würde meinen Partner, meine Familie oder meine Freunde stören.

1	2	3	4	5	6	7
Jedes Mal, wenn ich huste	meistens, wenn ich huste	mehrere Male, wenn ich huste	manchmal, wenn ich huste	gelegentlich, wenn ich huste	selten	nie

Wir bedanken uns dafür, dass Sie den Fragebogen ausgefüllt haben.

7.2.3 LCQ Domänen

- Physische Domäne: Items 1,2,3,9,10,11,14,15
- Soziale Domäne: Items 7,8,18,19
- Psychische Domäne: Items 4,5,6,12,13,16,17
-

7.2.4 Zusätzliche Fragen

- Sollte eine Hustenproblematik bestehen: Seit wann besteht diese?
[Wochen]
- Ist Ihre jetzige Situation repräsentativ für diesen gesamten Zeitraum?
[Ja/Nein]
- Wie stark hat sich die Situation verändert auf einer Skala von -7 (stark verschlechtert) bis +7 (stark verbessert)?

7.3 Patienteninformation zur Studie

Fachbereich Medizin

Klinik für Gynäkologie und gyn. Endokrinologie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Pneumologie

Baldingerstraße. 1, 35034 Marburg

Chronischer Reizhusten bei Frauen: Zusammenhang mit postmenopausalen Beschwerden beim klimakterischen Syndrom?

Sehr geehrte Patientin,

Marburg, 07.03.2017

mit diesem Schreiben möchten wir Sie bitten, an der oben genannten Studie, die derzeit in der Klinik für Frauenheilkunde Marburg durchgeführt wird, teilzunehmen und wollen Ihnen im Folgenden Informationen dazu geben. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Eine Nichtteilnahme oder ein Abbruch der Studie führt zu keinerlei Nachteilen.

Wir werden Sie zusätzlich in einem Aufklärungsgespräch über diese Studie informieren.

Immer wieder wird berichtet, dass Frauen in der Menopause vermehrt unter Reizhusten unklarer Ursache leiden. Man vermutet, dass die Ursache hierfür der verringerte Östrogenspiegel (weibliches Sexualhormon) ist. Untersuchungen hierzu gibt es jedoch bis dato nicht. Daher wollen wir zu diesem Thema Frauen nach der Menopause untersuchen.

Was wird mit Ihnen gemacht?

Wir möchten Sie bitten, uns einige Fragen zum Thema Husten und zu Wechseljahressymptomen zu beantworten. Wir möchten im Anschluss Ihre Angaben zur Hustensituation und Ihren hormonellen Beschwerden miteinander vergleichen, um zu errechnen, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen Werten gibt.

Der zusätzliche Zeitaufwand beträgt ca. 30 Minuten.

Speicherung der Daten

Im Rahmen der Studie ist es vorgesehen, die für die Studie bedeutsamen Untersuchungsergebnisse sowie Alter und Geschlecht und eine Studiennummer (sog. Pseudonymisierung) zu speichern. Die Liste, die diese verschlüsselten Daten Ihren persönlichen Daten wieder zuordnen lässt, verbleibt bei Ihrem/r Arzt/Ärztin. Die persönlichen Daten werden an keine anderen Personen weitergegeben. Ihr Name sowie sonstige personenbezogenen Daten werden vom Pürfarzt/Prüfärztin nicht veröffentlicht.

Abbruch

Sie haben jederzeit das Recht, aus dieser Studie auszusteigen (die Studie zu beenden). Dies können Sie selbstverständlich ohne Angaben von Gründen tun. Ein Aussteigen aus der Studie bzw. eine Beendigung der Studie führt zu keinerlei Nachteilen.

Fragen

Sollten Sie weitere Fragen haben, so vermerken Sie diese bitte auf diesem Blatt. Wir werden in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit Ihnen alle Sie interessierenden Fragen besprechen und stehen selbstverständlich auch für Fragen, die im Laufe der Studie auftreten, zur Verfügung.

7.4 Einverständniserklärung zur Studie

Fachbereich Medizin

Klinik für Gynäkologie und gyn. Endokrinologie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Pneumologie

Baldingerstraße. 1, 35034 Marburg

Einverständniserklärung zur Studie

Chronischer Reizhusten bei Frauen: Zusammenhang mit postmenopausalen Beschwerden beim klimakterischen Syndrom?

Ich, _____ (Name der Patientin), wurde vom zuständigen Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie mit o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Der Arzt hat mich über die mit der Teilnahme der Studie verbundenen Risiken und möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass diese freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass dieser Entschluss einen Nachteil für mich ergibt.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. Ich habe eine Kopie der Patienteneininformation und eine Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

Ort und Datum (eigenhändig), Unterschrift Patientin

Ort und Datum, Unterschrift des aufklärenden Arztes

7.5 Datenschutz-Grundverordnung

Ergänzende Information für Studienteilnehmer gemäß Europäischer Datenschutz-Grundverordnung¹ für bereits laufende medizinische Forschungsvorhaben nach Berufsordnung für Ärztinnen/Ärzte (Start vor 25.05.2018)

Chronischer Reizhusten bei Frauen:
Zusammenhang mit postmenopausalen Beschwerden
beim klimakterischen Syndrom?

Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in,

aufgrund des Wirksamwerdens der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung = **DS-GVO** zum 25. Mai 2018, ändern sich die Datenschutzvorschriften in Europa. Auch für bereits laufende medizinische Forschungsvorhaben (im folgenden klinische Studien genannt), ergeben sich dadurch neue Anforderungen an die Verarbeitung personenbezogener Daten.

Wenn sie bereits Teilnehmer/in an einer klinischen Studie sind, wurden Sie in der jeweiligen Patienteninformation- und Einwilligungserklärung bereits über die Aspekte zum Datenschutz informiert und haben dem schriftlich zugestimmt. Dies beinhaltet z. B. Informationen über die Erfassung, Speicherung und Weiterleitung ihrer personenbezogenen Daten sowie Ihre diesbezüglichen Rechte.

Der in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie beschriebene Umgang mit Ihren Daten gilt weiterhin.

¹ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)

Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der DS-GVO festgelegten Rechte informiert (Artikel 12 ff. DS-GVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. DS-GVO):

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtigen personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtigen personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DS-GVO).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet

werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

Im Falle Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die ihre Daten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 DS-GVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie / klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO).

Sie haben das Recht, ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie / Prüfung genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DSGVO).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das **Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen**, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (**siehe Kontaktdaten**).

Kontaktdaten**Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
ggf. Name:	Datenschutzbeauftragter der Philipps-Universität Marburg	ggf. Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Biegenstraße 10 35032 Marburg (Paketpost: 35037 Marburg)	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	06421-2826155	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-marburg.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r

ggf. Name	Philipps Universität Marburg
Adresse:	Biegenstrasse 10 35037 Marburg
Telefon:	06421- 28 20
E-Mail	info@uni-marburg.de

Eine **Unterschrift** ist **nur für ab dem 25.05.2018 neu eingeschlossenen Patienten** erforderlich, für bereits eingeschlossenen Patienten optional zur Bestätigung der Kenntnisnahme.

Name in Druckschrift

Datum

Unterschrift

8. Curriculum vitae

9. Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrerenden waren in Marburg:

Adamkiewicz	Höffken	Pankuweit
Alter	Hofmann	Patrascan
Balz	Holst	Peter
Barth	Hoyer	Peterlein
Bartsch	Hundt	Pfützner
Bauer	Jansen	Plant
Baum	Jerrentrup	Preisig-Müller
Becker A.	Kalder	Printz
Becker S.	Kampmann	Quint
Bender	Kann	Renke
Berger	Kanngießler	Reese
Bertoune	Keil	Renz
Bette	Kim-Berger	Richter
Bien	Kinscherf	Rost
Boekhoff	Kircher	Rothmund
Bösner	Kirschbaum	Ruchholtz
Bonaterria	Klaus	Rust
Braun	Koehler U.	Sahmland
Brehm	Köhler S.	Schäfer
Bücking	Köhler C.	Schieffer
Burchert	König	Schmeck
Cetin	Kolb-Niemann	Schu
Czubayko	Koolmann	Schütz
Daut	Krieg	Schwarz
Decher	Kruse	Seipelt
del Rey	Kühnert	Seitz
Denkert	Leonhardt	Sekundo
Dettmeyer	Lill	Sevinc
Dietz	Lohoff	Sommer
Dodel	Luster	Steininger
Donner-Banzhoff	Mahnken	Stuck
Duda	Maier	Suske
Eberhart	Maisner	Tackenberg
Ermisch	Milani	Thieme
Fendrich	Mirow	Timmermann
Feuser	Moll	Timmesfeld
Frink	Moosdorf	Vogelmeier
Fritz	Mueller	Wagner
Fuchs-Winkelmann	Mutters	Weber
Geks	Neubauer	Weihe
Göbert	Neumüller	Westermann
Görg	Nikolaizik	Wilhelm
Gress	Nimsky	Worzfeld
Grosse	Oberkircher	Wrocklage
Grundmann	Oberwinkler	Wulf
Hegele	Oliver	Zemlin
Hertl	Opitz	Ziller
Hildebrand	Pagenstecher	Zwiorek

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Volker Ziller für die Überlassung des Themas, die herausragende Betreuung, den Zuspruch und konstruktive Kritik bei der Durchführung dieser Dissertation ganz herzlich danken.

Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Ulrich Koehler, welcher mich inhaltlich mit wertvollen Ratschlägen unterstützte. Ebenfalls gilt ein besonderer Dank Herrn Diplom-Psychologe Werner Cassel für den konstruktiven und hilfsbereiten Einsatz bei der Durchführung der statistischen Auswertung.

Ebenfalls gilt mein Dank Frau Alexandra Naumann und den weiteren Mitarbeitenden des Reproduktionsmedizinischen Kompetenzzentrums am Universitätsklinikum Marburg für die Hilfsbereitschaft bei der praktischen Umsetzung der Befragungen.

Auch Frau Karin Rein und ihrem Team gilt ein ganz besonderer Dank für ihr Engagement.

Danken möchte ich ebenfalls den vielen Probandinnen, welche sich bereit erklärten, an dieser Studie teilzunehmen.

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mir während der gesamten Studienzeit auch in schwierigen Phasen zur Seite stand, mir das Studium sowie die Fertigstellung dieser Dissertation ermöglicht hat und mich dabei tatkräftig unterstützte. Auch meinen Freunden danke ich dafür, dass sie immer ein offenes Ohr haben. Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Philip für die stetige Ermutigung und Geduld.

11. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Chronischer Reizhusten bei Frauen: Zusammenhang mit postmenopausalen Beschwerden beim klimakterischen Syndrom?“ in der Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Endokrinologie unter Leitung von PD Dr. Volker Ziller ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Eine Publikation ist in Planung.

Ort, Datum, Unterschrift Doktorandin

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum, Unterschrift Referent
