

Hormonersatztherapie und deren Wirkung auf Psyche und Gehirn

Im deutschsprachigen Raum befinden sich knapp 17 Mio. Frauen in der Postmenopause, weitere 8 Mio. in der Perimenopause. 2008 wurden 55.000 Spitalsentlassungen von Frauen in der Perimenopause mit einer affektiven Störung dokumentiert, die Zahl der Betroffenen liegt jedoch höher [2]. Phasen erhöhter hormoneller Fluktuation im Leben der Frau können zu psychischen Veränderungen führen [3]. Die Wirkung von Sexualhormonen auf das Gehirn wird derzeit intensiv mit modernsten Bildgebungsmethoden erforscht. Es besteht die Notwendigkeit für standardisierte therapeutische Leitlinien für psychische Beschwerden in der Perimenopause.

Im Jahr 1934 publizierte Werner die erste kontrollierte Studie mit Östrogen (Theelin-Injektionen) bei Depression und nahm dadurch den bis heute diskutierten Therapieansatz mit Hormonsubstitution bei depressiven Verstimmungen in der Perimenopause vorweg [31]. Die Auswirkungen dieser Phase erhöhter hormoneller Fluktuation auf die weibliche Psyche kann heute auf molekularer Ebene mittels moderner bildgebender Verfahren des Gehirns untersucht werden. Die neurobiologischen und endokrinen Hintergründe dieser Wechselwirkungen werden in aktuellen Studien beleuchtet, um Effekte der Steroidhormone auf Neurotransmittersysteme nachzuweisen, die in der Pathogenese der Depression eine maßgebliche Rolle spielen.

Definitionen

Die natürliche Menopause ist definiert als das permanente Aussetzen der Menstruation, resultierend aus dem physiologischen Nachlassen der ovariellen Funktion. Ihr Eintritt wird nach 12 aufeinander folgenden Monaten der Amenorrhö ohne pathologische Ursache festgestellt [15]. Die Perimenopause entspricht dem Übergang der reproduktiven Phase der Frau in die Menopause. Laut World Health Organisation (WHO) erstreckt sich die Perimenopause über die 2 bis 8 der Menopause vorausgehenden Jahre bis zu einem Jahr nach der letzten monatlichen Blutung und dauert durchschnittlich 4 Jahre (mittleres Alter 51,3 Jahre) [3]. Die „Postmenopause“ bezeichnet den Lebensabschnitt der Frau nach der Menopause, gerechnet ab 12 Monaten nach der letzten natürlichen Regelblutung.

Insbesondere die Perimenopause zeichnet sich durch erhebliche hormonelle Veränderungen aus: Die Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) und follikelstimulierenden Hormons (FSH) erfolgt in dieser Phase noch teilweise episodisch, die Plasmakonzentrationen der Gonadotropine steigen jedoch mit Fortschreiten des menopausalen Übergangs, bis es in der Menopause schließlich zu einer tonischen Erhöhung von LH und FSH kommt. Die Produktion der Steroidhormone Östrogen und Progesteron unterliegt in der Perimenopause deutlichen Schwankungen, die letztendlich in chronisch erniedrigten Östrogen- und Progesteronkonzentrationen im Plasma münden [21]. Die Perimenopause wird

von einer Reihe körperlicher Beschwerden begleitet, die insbesondere in Zusammenhang mit dem diese Phase kennzeichnenden Östrogenentzug stehen [3]. Vorherrschend sind dabei vasomotorische Symptome, die sich als Hitzewallungen, Schweißausbrüche (insbesondere nachts), Schwindel und Palpitationen äußern [15]. Darüber hinaus kommt es auch zu einem gehäuftem Auftreten psychischer Symptome wie Insomnie, Stimmungsschwankungen, depressiven Verstimmungen, Verlust der Tatkraft und kognitiven Leistungseinschränkungen, die an die veränderte hormonelle Fluktuation dieser Phase gekoppelt sind [3].

Epidemiologie

Zirka 25 Mio. Frauen in Deutschland, Österreich und der Schweiz sind über 45 Jahre alt, und damit sind fast 50% der weiblichen Bevölkerung im deutschsprachigen Raum in der Peri- bzw. Postmenopause [2]. Knapp 55.000 von 216.000 Patientinnen, die im Jahre 2008 im deutschsprachigen Raum aufgrund einer affektiven Störung (ICD-10-Klassifikation F30–F39) stationär aufgenommen wurden, waren zwischen 45 und 54 Jahren alt, dies entspricht 25% der Betroffenen [2]. Diese Zahlen legen nahe, dass die Konzentrationsveränderungen der Sexualhormone während des menopausalen Übergangs für psychiatrische Erkrankungen prädisponieren. In den vergangenen Jahren haben zahlreiche Studien diesen Zusammenhang untersucht und gezeigt, dass vor allem in Perioden hormoneller Schwankungen ein erhöhtes Risiko

Tab. 1 Risikofaktoren für affektive Störungen in der Perimenopause [3, 21]

– Vergangene depressive Episoden
– Vasomotorische Symptome (Hitzewallungen, Nachtschweiß)
– Prämenstruelle dysphorische Störung, postpartale Depression
– Starke endokrine Fluktuationen
– Verlängerte Perimenopause, frühe Menopause
– Schlafstörungen, psychische Belastung

für Stimmungsstabilität besteht, während dieses Risiko bei chronisch erhöhter oder verminderter absoluter Hormonkonzentration (z. B. chronisch niedrige Östrogenspiegel in der Postmenopause) nicht nachweisbar ist [23]. Andererseits wird während der reproduktiven Phase eine Häufung der depressiven und Angstsymptomatik prämenstruell wie auch peri- und postpartal beobachtet [3]. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch, dass sich der deutliche Prävalenzunterschied von Depression zwischen Männern und Frauen erst ab der Pubertät bemerkbar macht und nach dem 50. Lebensjahr nahezu verschwindet [3].

Risikofaktoren für eine depressive Erkrankung in der Perimenopause

Einige Studien konnten in den vergangenen Jahren Risikofaktoren identifizieren, die mit einem erhöhten Auftreten von affektiven Störungen bzw. depressiven Symptomen in der Perimenopause einhergehen (■ **Tab. 1**). Ein häufig genannter Risikofaktor für depressive Verstimmungen sind vasomotorische Symptome, insbesondere Nachtschweiß und Hitzewallungen. Verschiedene Theorien versuchen das gemeinsame Auftreten von psychischem Missbefinden und vasomotorischen Symptomen zu erklären: Eine der Theorien ist die sog. „Domino-Theorie“, die besagt, dass die durch z. B. Hitzewallungen hervorgerufenen Beschwerden zu körperlichen Störungen führen können, wie beispielsweise Schlafstörungen, was sich wiederum negativ auf die Stimmung und die psychische Gesundheit auswirken kann [23]. Eine andere Theorie wäre die „Östrogenentzugstheorie“, die das starke Absinken des Plasmaspiegels von Östrogen als ursächlich für das Auftreten psychischer Störungen ansieht.

Eine positive frühere Anamnese für affektive Störungen scheint ebenso für das

Auftreten von Depressionen in der Perimenopause zu prädisponieren. Dies betrifft mehr als die Hälfte der Frauen, die im menopausalen Übergang an Depression leiden [17]. Psychische Beschwerden in dieser Phase treten außerdem häufiger bei Frauen auf, die bereits in reproduktiven Jahren eine erhöhte Sensitivität für endokrine Schwankungen zeigten und beispielsweise unter der prämenstruellen dysphorischen Störung (PMDD) oder einer Depression peri- oder postpartal litten [17]. Einige Studien finden außerdem einen Zusammenhang zwischen verfrühter Menopause und/oder verlängerter Perimenopause (> 27 Monate) mit affektiven Störungen [3].

Prämenstruelle dysphorische Störung und postpartale Depression

Erhöhte hormonelle Schwankungen sind nicht nur charakteristisch für die Perimenopause, sie treten auch im Rahmen des menstruellen Zyklus sowie bei Müttern peri- bzw. postnatal auf. Diese Phasen gehen ebenfalls mit einer erhöhter Vulnerabilität für depressive Symptome einher [32]. Zirka 5–8% aller Frauen leiden unter einer PMDD, die insbesondere innerhalb der 6 Tage vor Einsetzen der Regelblutung mit Depressionen, Angstzuständen, erhöhter Reizbarkeit und Aggressivität, Antriebslosigkeit oder im Gegenteil mit Hyperaktivität einhergeht [34]. Die postpartale Depression betrifft bis zu 15% der Mütter und ist definiert als eine schwere depressive Störung, die innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Geburt des Kindes auftritt [18].

Einfluss der Steroidhormone auf die Neurotransmission

Östrogen und Progesteron sind Steroidhormone, die entweder direkt an der Zellmembran die Neurotransmission beein-

flussen können, z. B. über Membranrezeptoren an den Neuronen oder Ionenkanälen, oder indirekt durch Bindung an nukleäre Rezeptoren, wo sie als Transkriptionsfaktoren in die Genregulation eingreifen. Östrogen bindet an zwei östrogenspezifische Rezeptoren, Östrogenrezeptor α und β (ER α und ER β), die in unterschiedlicher Verteilung im Gehirn exprimiert sind. Östrogen- und Progesteronrezeptoren (ER, PR respektive) finden sich im gesamten Gehirn, in besonders hoher Dichte jedoch in Hirnregionen, die bei der Emotionsverarbeitung von Bedeutung sind, wie Amygdala, Hypothalamus und präfrontaler Kortex, und in Arealen, die in Kognition und Gedächtnis eine wichtige Rolle spielen, wie dem Hippokampus [5]. ER α wird insbesondere in den hypothalamischen Kerngebieten und der Amygdala, ER β im Kleinhirn, dem Hypothalamus, dem sensorischen und präfrontalen Kortex sowie ebenfalls in der Amygdala exprimiert. Die ovariellen Steroidhormone beeinflussen über ihre Rezeptoren neuroregulatorische Systeme im Gehirn, die bei der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen eine maßgebliche Rolle spielen, wie z. B. das serotonerge Neurotransmittersystem [5].

Neurosteroide

Neurosteroide können im Gehirn aus Steroidhormonen wie Progesteron synthetisiert werden und üben rasche, nicht genomische Effekte auf die neuronale Erregbarkeit aus, u. a. über verschiedene Rezeptoren des glutamatergen und GABAergen Systems [20]. Zu ihnen zählen beispielsweise die Hormone Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Allopregnanolon (ALLO). Bestimmte Neurosteroide modulieren über die Bindung an den γ -Aminobuttersäure-A-Rezeptor (GABA $_A$) die GABAerge Neurotransmission und üben eine sedative und anxiolytische Wirkung aus [20]. Einige Studien weisen darauf hin, dass Neurosteroide eine Rolle in der Pathogenese der PMDD spielen, da bei den Betroffenen eine verminderte Konzentration ALLO im Gegensatz zu Gesunden nachgewiesen werden konnte [4]. Neurosteroide werden auch mit der Entstehung affektiver Störungen in Verbindung gebracht: Im Tiermodell der

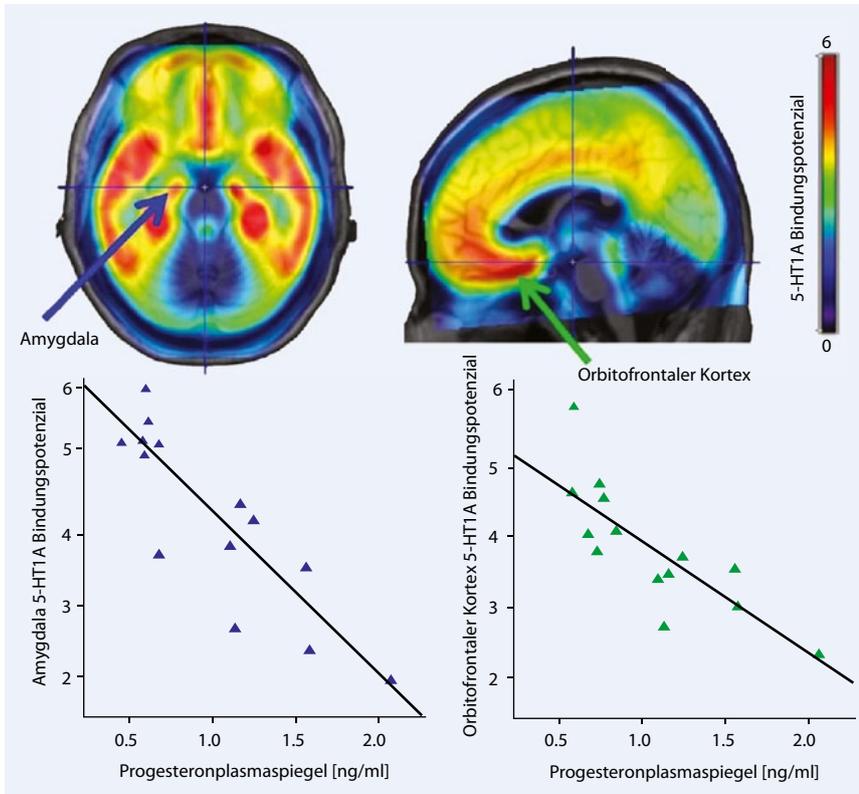


Abb. 1 ▲ Verteilung des Serotonin-1A-Rezeptors im menschlichen Gehirn. Triplanare Darstellung der Schichten, korrespondierende Regionen sind mithilfe des blauen Fadenkreuzes zuordenbar. Die Farbtabelle gibt das Bindungspotenzial des Serotonin-1A-Rezeptors an. Die Graphen zeigen die negative Korrelation von Progesteronplasma Spiegel und Serotonin-1A-Rezeptor-Bindungspotenzial in der Amygdala und im orbitofrontalen Kortex

Depression wurden verminderte ALLO-Werte festgestellt und exogene Verabreichung von ALLO zeigte antidepressive Effekte [30]. Bei postmenopausalen Frauen scheint das Auftreten depressiver Symptome mit sehr niedrigen bzw. kaum nachweisbaren DHEA-S-Konzentrationen im Blut assoziiert zu sein [33].

Steroidhormone und Serotonin

Zahlreiche Studien mit Positronenemissionstomographie (PET) sowie genetische und pharmakologische Studien konnten Veränderungen in der Serotonin(5-HT)-Transmission bei depressiven Patienten nachweisen [6]. Eine besondere Bedeutung wird dem inhibitorischen Serotonin-1A(5-HT_{1A})- und dem exzitatorischen Serotonin-2A(5-HT_{2A})-Rezeptor zugeschrieben, die eine Schlüsselrolle in der serotonergen Signalregulation spielen und deren Dichte im Gehirn depressiver Patienten verändert ist [9, 14]. Pharmakologisch wichtig ist zudem der Serotonintransporter (5-HTT), dessen Aufgabe es ist, Serotonin aus dem synaptischen Spalt zurück in das Neuron zu befördern, und der ein Angriffsziel für die meisten Antidepressiva, wie auch die Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs), ist [16].

In Tierstudien konnte ein hoher Grad an Kolo-kalisation von 5-HTT/5-HT_{1A}/5-HT_{2A}-Rezeptoren und ER/PR in limbischen und kortikalen Hirnarealen nachgewiesen werden [1]. Präklinische Studien konnten zeigen, dass eine Gabe von Sexualhormonen nach Ovariectomie eine Verringerung der 5-HT_{1A}-Rezeptordichte in den Raphekernen und damit eine Aufhebung der Autoinhibition durch den 5-HT_{1A}-Rezeptor verursacht [10].

■ **Abb. 1** veranschaulicht die Verteilung des 5-HT_{1A}-Rezeptors im menschlichen Gehirn. Genauso wie Steroidhormonrezeptoren, ist auch der 5-HT_{1A}-Rezeptor in Regionen der emotionalen Regulation und Kognition verstärkt exprimiert. Sumner et al. zeigten einen Einfluss von Östrogen auf die 5-HT_{2A}-Rezeptorbin-

dung und mRNA-Expression im weiblichen Rattenhirn [26]. In genetischen Studien gibt es Hinweise darauf, dass Östrogen die mRNA-Expression des 5-HTT in der Amygdala, dem Hypothalamus, dem dorsalen Raphekern und im Hippokampus moduliert und weiters auch die Aktivität und Bindung des 5-HTT verändert [19]. Mittels moderner Bildgebungsstudien im menschlichen Gehirn wurde ein reduziertes 5-HT_{1A}-Rezeptor-Bindungspotenzial (BP) bei Frauen mit postpartaler Depression festgestellt [12]. Bei postmenopausalen Frauen konnte mithilfe des Tracers [¹⁸F]Altanserin in Übereinstimmung zu den präklinischen Daten ein erhöhtes 5-HT_{2A}-Rezeptor-BP nach Gabe von Östrogen und Progesteron ermittelt werden [13]. Lanzenberger et al. zeigten mittels PET eine negative Korrelation von Progesteronplasma Spiegel und 5-HT_{1A}-BP in der Amygdala und im orbitofrontalen Kortex (■ **Abb. 1**, [8]). Diese Resultate legen nahe, dass Komponenten des serotonergen Systems durch Östrogen und Progesteron beeinflusst werden und damit zu einer erhöhten Vulnerabilität für affektive Störungen führen könnten.

Wirksamkeit der Hormonersatztherapie

Die Hormonersatztherapie (HET) mit Östrogen und Progesteron sollte erst nach einer intensiven Nutzen-Risiko-Abwägung bzw. in Abwesenheit von Risikofaktoren wie kardiovaskulären Erkrankungen oder einer malignen Erkrankung in der Anamnese (Mammakarzinom) begonnen werden [28]. Die Östrogen-therapie kann nachweislich körperliche Symptome und insbesondere vasomotorische Symptome reduzieren, außerdem wirkt sie lokal appliziert der vaginalen Atrophie und somit auch sexuellen Störungen und der Dranginkontinenz entgegen. Gleichzeitig steigert die Behandlung mit Östrogen jedoch das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Die zusätzliche Gabe von Progesteron unterstützt die Wirkung von Östrogen vor allem hinsichtlich Hitzewallungen und Nachtschweiß, und sie wirkt als Schutz für Gebärmutterkrebs, steigert aber gleichzeitig das Risiko für Brustkrebs [28].

Einige longitudinale Studien beschreiben die therapeutische Wirksamkeit der Hormonersatztherapie mit Östrogen- und Progesteronpräparaten bei Frauen in der Perimenopause mit affektiven Störungen. Ein signifikanter antidepressiver Effekt konnte vor allem bei perimenopausalen Frauen mit Depressionen mit transdermal verabreichtem Östrogen erzielt werden [28]. Drei unabhängige Studien mit Frauen in der Perimenopause konnten bei ca. 60% der Probandinnen eine Remission der depressiven Symptome mittels Östrogentherapie erzielen [24]. Dem gegenüber konnte jedoch kein therapeutischer Effekt von Östrogen in der Postmenopause nachgewiesen werden [11].

Ein gutes Therapieansprechen auf Östrogenpräparate findet sich insbesondere bei Frauen, die zusätzlich unter Hitzewallungen und vermehrtem Schwitzen leiden. Die HET scheint sich günstig auf therapieresistente Depression in der Perimenopause auszuwirken, indem sie in Kombination mit Antidepressiva deren Wirkung verstärkt [17]. Die Gabe von Fluoxetin und HET zeigte eine bessere Wirkung bei postmenopausalen Frauen mit Depressionen als Fluoxetin oder HET allein. Progesteronpräparate hingegen dürften zwar die Wirkung von Östrogen hinsichtlich körperlicher Beschwerden in der Perimenopause unterstützen, die depressiven Symptome jedoch sogar zu verstärken [17]. Progesteron scheint allerdings in der Behandlung der PMDD aufgrund der Wirkung über Neurosteroid eine größere Rolle zu spielen [25].

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren

In diesem Kontext sollte auch die Klasse der selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), die sowohl agonistische als auch antagonistische Effekte am ER haben, nicht unerwähnt bleiben. Tamoxifen und Raloxifen sind Vertreter dieser Substanzgruppe, die vor allem als adjuvante Therapie bei Mammakarzinomen zum Einsatz kommt [25]. Zu den Nebenwirkungen dieser Therapie zählen Symptome ähnlich den typischen Beschwerden in der Perimenopause wie Hitzewallungen, Nachtschweiß sowie Veränderungen des Befindens [25].

Nervenarzt 2013 · 84:14–19 DOI 10.1007/s00115-011-3456-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

P. Baldinger · G. Kranz · A. Höflich · M. Savli · P. Stein · R. Lanzenberger · S. Kasper
Hormonersatztherapie und deren Wirkung auf Psyche und Gehirn

Zusammenfassung

Während der Perimenopause führen hormonelle Schwankungen neben körperlichen Beschwerden auch zu einem gehäuftem Auftreten psychischer Symptome wie Stimmungslabilität, depressiven Episoden, Panikattacken und Schlafstörungen. Gerade bei Depressionen und Angst ist die bedeutsame Rolle des Neurotransmitters Serotonin in der Krankheitsentstehung unbestritten, aber nur wenig ist über den Einfluss der Sexualhormone auf das Serotoninsystem bekannt. Dieser Beitrag soll eine Übersicht über die Risikofaktoren für eine depressive Erkrankung im menopausalen Übergang bieten und mögliche Therapieansätze diskutieren: Aktuelle Forschungsergebnisse aus longitudinalen Studien zur Wirksamkeit der Hormonersatztherapie und serotonerg wirkender Antidepressiva

in der Behandlung von körperlichen und psychischen Beschwerden in der Perimenopause werden präsentiert. Darüber hinaus werden Studien vorgestellt, die mittels Positronenemissionstomographie und genetischer Methoden versuchen, Effekte der Sexualhormone auf einzelne Komponenten des Serotoninsystems zu erforschen. Die Wechselwirkungen zwischen Östrogen, Progesteron und dem serotonergen System werden beschrieben und die möglichen neurobiologischen und endokrinen Ursachen depressiver Symptome in der Perimenopause beleuchtet.

Schlüsselwörter

Menopause · Hormonersatztherapie · Östrogen · Serotonin · Antidepressiva

The effects of hormone replacement therapy on mind and brain

Summary

Hormonal fluctuations during the perimenopausal transition lead to physical discomfort but are also frequently accompanied by mood swings, depressive symptoms, anxiety and sleeping disorders. The important role of the neurotransmitter serotonin in the pathogenesis of anxiety disorders and major depression is unquestioned, but only little is known about the influence of sex hormones on the serotonergic system. This review provides an overview of potential risk factors for the occurrence of affective disorders in the menopausal transition and discusses possible therapeutic options. Current research findings from longitudinal studies testing the efficacy of hormone replacement therapy and antidepressants with effects on the

serotonergic neurotransmission on physical and mental discomforts during menopause are presented. Furthermore, studies using positron emission tomography and genetic methods that explore the effects of sex steroids on different components of the serotonergic system are shown. The interactions between estrogen, progesterone and the serotonergic system are described, and possible neurobiological and endocrinological mechanisms underlying depressive symptoms in the perimenopause are elucidated.

Keywords

Menopause · Hormone replacement therapy · Estrogen · Serotonin · Antidepressants

Die Studienergebnisse bezüglich Tamoxifen und Depression sind inkonsistent, es gibt aber Evidenz, dass die antagonistischen Effekte der SERM auf den ER zu einer verminderten Neurotransmitteraktivität u. a. im serotonergen System und so zu depressiven Symptomen führen [27]. Im Gegensatz dazu zeigten aktuelle Studien, dass Raloxifen keinen negativen Einfluss auf die Befindlichkeit gesunder postmenopausaler Frauen hat, sondern sogar als Augmentationstherapie zur antidepressiven Behandlung postmenopausaler Frauen infrage kommt [7]. Weitere Studien mit depressiven peri- und

postmenopausalen Frauen müssten jedoch durchgeführt werden, um diese Ergebnisse zu untermauern.

Wirksamkeit von Antidepressiva

Einige Studien mit peri- und postmenopausalen depressiven Patientinnen zeigten, dass SSRIs wie z. B. Citalopram und Escitalopram auch während dieser Phasen als Monotherapie eine wirksame und nebenwirkungsarme Behandlungsstrategie darstellen [3]. Auch für Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin konnte eine gute Wirksamkeit in der Perimenopause

Tab. 2 Pharmakotherapie bei affektiven Störungen in der Perimenopause [3, 21, 23]

– Erstmalige depressive Episode in der Perimenopause begleitet von vasomotorischen Symptomen	Nach Ausschluss kardiovaskulärer und maligner Risikofaktoren: HET mit Östrogen und Progesteron in minimaler Dosierung SNRI bei vasomotorischen Symptomen Alternativ SSRI über mindestens 6 Monate
– Rezidivierende depressive Episoden mit erneutem Auftreten in der Perimenopause	Einstellung auf Antidepressiva: SSRI, SNRI, TZA Bei Vorbehandlung mit Antidepressiva: Dosisanpassung oder Augmentation mit Östrogen
HET Hormonersatztherapie, SNRI selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, TZA trizyklische Antidepressiva.	

nachgewiesen werden [5, 22]. Bei Frauen mit therapierefraktärer Depression konnten SSRIs in Kombination mit HET Erfolge erzielen [23]. Zahlreiche Studien betonen auch die positiven Effekte der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) wie z. B. Venlafaxin in der Behandlung von Depressionen und Angststörungen in der Perimenopause, da sie abgesehen von den psychischen Symptomen auch vasomotorische Symptome günstig beeinflussen [17]. Trizyklische Antidepressiva (TZA) konnten bei postmenopausalen Frauen positive Effekte in Kombination mit HET bei psychischen Beschwerden erzielen, jedoch verbunden mit einer Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen. Tendenziell reagieren Frauen in der Postmenopause besser auf TZA als Frauen in reproduktiven Jahren [17].

Die Wirkungsweise und Effektivität der SSRI bei affektiven Störungen scheint u. a. auch abhängig von der modulierenden Wirkung der Neurosteroiden zu sein. Uzunova et al. stellten fest, dass bei depressiven Patienten die Gabe von Fluoxetin zu einem Anstieg des ALLO im Liquor entsprechend den ALLO-Konzentrationen der gesunden Kontrollgruppe führt. Weiters konnte eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des ALLO-Konzentrationsanstiegs und dem Absinken der Punkteanzahl in der Hamilton-Ratingskala für Depression durch die antidepressive Therapie festgestellt werden [29].

Behandlung affektiver Störungen in der Perimenopause

Der Einfluss von Hormonen auf Psyche und Gehirn stellt ein wichtiges Thema der Forschung dar, es sind jedoch weitere

longitudinale Studien mit großen Probandenkollektiven erforderlich, um standardisierte Richtlinien zur Behandlung psychischer Beschwerden in der Perimenopause festzulegen. Die aus den bisher veröffentlichten Studien gewonnenen Informationen sind in **Tab. 2** zusammengefasst. Östrogenpräparate allein sollten erst nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung mit einem Facharzt für Frauenheilkunde und nicht für längere Zeiträume zur Behandlung erstmaliger in der Perimenopause auftretender depressiver Symptome eingesetzt werden. Progesteron unterstützt die Wirkung von Östrogenpräparaten in Hinblick auf vasomotorische Symptome, kann jedoch psychische Beschwerden verstärken. Bei therapierefraktären depressiven Patientinnen besteht die Möglichkeit, eine Kombinationstherapie aus HET und Antidepressiva (insbesondere SSRI) zu beginnen. Bei rezidivierenden depressiven Episoden mit Exazerbation in der Perimenopause ist anfänglich eine Dosisanpassung des Antidepressivums sinnvoll, möglich ist auch der Versuch einer Kombinationstherapie mit HET. Alternativ kann die Umstellung auf ein anderes Antidepressivum (SNRI, TZA) eine Therapieoption darstellen. Insbesondere der Einsatz von SNRIs wird als nebenwirkungsarme Alternative zur HET für Patientinnen mit somatischen Beschwerden in der Perimenopause diskutiert [32].

Fazit für die Praxis

- Anhand der Phasen des reproduktiven Zyklus der Frau, die häufig von Stimmungsschwankungen begleitet sind, wird ersichtlich, dass Sexualhormone auf unser Gehirn wirken. Dies geschieht über indirekte (Genregulation) und direkte (Membranrezeptoren)

Effekte auf verschiedene Neurotransmittersysteme und insbesondere Serotonin. Auch Neurosteroiden beeinflussen die Befindlichkeit der Frau in der Postmenopause.

- Durch die Beeinflussung des serotonergen Systems mittels Antidepressiva kann man den hormonell bedingten psychischen und somatischen Beschwerden der Frau entgegenwirken. Die größte Rolle in der Behandlung psychischer Beschwerden in der Perimenopause spielen die SSRI und SNRI.
- In Zukunft sind weitere longitudinale Studien insbesondere bei Frauen in der Perimenopause durchzuführen, um Daten zur Wirksamkeit von Antidepressiva und der Hormonersatztherapie auf affektive Störungen in der Perimenopause weiter zu erforschen und schließlich international standardisierte Behandlungsrichtlinien festzulegen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. S. Kasper
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
Österreich
sci-biolpsy@meduniwien.ac.at

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: O. Univ.Prof. Dr.med. Dr.h.c.mult. Siegfried Kasper erhielt in den vergangenen 3 Jahren Forschungsförderungen und Beraterhonorare von folgenden Unternehmen: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, CSC, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, Merck Sharp and Dome (MSD), Novartis, Organon, Pierre Fabre, Pfizer, Schwabe, Sepracor, Servier und Wyeth. Ass.-Prof. PD Dr. R. Lanzenberger erhielt in den vergangenen 3 Jahren Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung von AstraZeneca und Lundbeck A/S. Dr. P. Baldinger, Dr. A. Höflich, Mag. G. Kranz, Dr. P. Stein und DI M. Savli geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bethe CL, Lu NZ, Gundlach C et al (2002) Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol* 23:41–100
2. Eurostat epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search_database. In
3. Feld J, Halbreich U, Karkun S (2005) The association of perimenopausal mood disorders with other reproductive-related disorders. *CNS Spectr* 10:461–470

4. Girdler SS, Straneva PA, Light KC et al (2001) All-opregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry* 49:788–797
5. Hildebrandt T, Alfano L, Tricamo M et al (2010) Conceptualizing the role of estrogens and serotonin in the development and maintenance of bulimia nervosa. *Clin Psychol Rev* 30:655–668
6. Jans LA, Riedel WJ, Markus CR et al (2007) Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 12:522–543
7. Jarkova NB, Martenyi F, Masanaukaite D et al (2002) Mood effect of raloxifene in postmenopausal women. *Maturitas* 42:71–75
8. Lanzenberger R, Mitterhauser M, Kranz GS et al (2012) Progesterone level predicts serotonin-1A receptor binding in the male human brain. *Neuroendocrinology* (in press)
9. Lemonde S, Turecki G, Bakish D et al (2003) Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci* 23:8788–8799
10. Mize AL, Poisner AM, Alper RH (2001) Estrogens act in rat hippocampus and frontal cortex to produce rapid, receptor-mediated decreases in serotonin 5-HT(1A) receptor function. *Neuroendocrinology* 73:166–174
11. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T et al (2004) Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 55:406–412
12. Moses-Kolko EL, Wisner KL, Price JC et al (2008) Serotonin 1A receptor reductions in postpartum depression: a positron emission tomography study. *Fertil Steril* 89:685–692
13. Moses EL, Drevets WC, Smith G et al (2000) Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: a PET study. *Biol Psychiatry* 48:854–860
14. Mossner R, Mikova O, Koutsilieri E et al (2007) Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry* 8:141–174
15. Nelson HD (2008) Menopause. *Lancet* 371:760–770
16. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J et al (2002) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 59:613–620
17. Parry BL (2008) Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 165:23–27
18. Pearlstein T, Howard M, Salisbury A et al (2009) Postpartum depression. *Am J Obstet Gynecol* 200:357–364
19. Pecins-Thompson M, Brown NA, Bethea CL (1998) Regulation of serotonin re-uptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques. *Brain Res Mol Brain Res* 53:120–129
20. Reddy DS (2010) Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res* 186:113–137
21. Schmidt PJ, Rubinow DR (2009) Sex hormones and mood in the perimenopause. *Ann NY Acad Sci* 1179:70–85
22. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH et al (1997) Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 5:97–106
23. Soares CN (2008) Depression during the menopausal transition: window of vulnerability or continuum of risk? *Menopause* 15:207–209
24. Soares CN, Almeida OP, Joffe H et al (2001) Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Arch Gen Psychiatry* 58:529–534
25. Soares CN, Poitras JR, Prouty J (2003) Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging* 20:85–100
26. Sumner BE, Fink G (1993) Effects of acute estradiol on 5-hydroxytryptamine and dopamine receptor subtype mRNA expression in female rat brain. *Mol Cell Neurosci* 4:83–92
27. Thompson DS, Spanier CA, Vogel VG (1999) The relationship between tamoxifen, estrogen, and depressive symptoms. *Breast J* 5:375–382
28. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA et al (2008) Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 15:584–602
29. Uzunova V, Sheline Y, Davis JM et al (1998) Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:3239–3244
30. Uzunova V, Wrynn AS, Kinnunen A et al (2004) Chronic antidepressants reverse cerebrocortical allopregnanolone decline in the olfactory-bulbec-tomized rat. *Eur J Pharmacol* 486:31–34
31. Werner A, Johns G, Hoctor E et al (1934) Involuntional melancholia: probable etiology and treatment. *JAMA* 103:13–16
32. Wise DD, Felker A, Stahl SM (2008) Tailoring treatment of depression for women across the reproductive lifecycle: the importance of pregnancy, vasomotor symptoms, and other estrogen-related events in psychopharmacology. *CNS Spectr* 13:647–662
33. Yaffe K, Ettinger B, Pressman A et al (1998) Neuropsychiatric function and dehydroepiandrosterone sulfate in elderly women: a prospective study. *Biol Psychiatry* 43:694–700
34. Yonkers KA, O'brien PM, Eriksson E (2008) Pre-menstrual syndrome. *Lancet* 371:1200–1210

Forschungsförderung durch Helmut-Wölte-Preis 2013

Die Helmut-Wölte-Stiftung unterstützt die psychosoziale Versorgung von Krebspatienten auch im Jahr 2013. Die Stiftung hat den mit 2.500 Euro dotierten Helmut-Wölte-Preis ausgeschrieben. Gefördert werden wissenschaftliche Initiativen, bei denen die psychosoziale Versorgung von Krebspatienten und deren Angehörigen im Vordergrund stehen. Ein zukunftsweisender Modellcharakter ist ebenso wichtig. Gefördert werden Programme, die sich bereits in der Phase der Realisierung befinden. Einsendeschluss ist der 31. März 2013.

Bewerbungen aus dem deutschsprachigen Raum und Anfragen sind in digitaler Form unter dem Stichwort „Helmut-Wölte-Preis 2013“ zu richten an:
 PD Dr. Andrea Schumacher
 Medizinische Klinik A,
 Universitätsklinikum Münster,
 48129 Münster
 E-mail: andrea.schumacher@helmut-woelte-stiftung.de

Quelle: www.helmut-woelte-stiftung.de