

Redaktion

M. Birkhäuser, Basel
 O. Ortmann, Regensburg

M. Birkhäuser

Prof. emer. für gynaekologische Endokrinologie und
 Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Bern, Basel

Depression und Östrogene

Besteht eine kausale Beziehung?

Es ist bekannt, dass die Inzidenz von Depressionen bei Frauen erheblich höher ist als bei Männern, sodass es naheliegt, hierfür hormonelle Einflüsse mit verantwortlich zu machen. Insbesondere in der Peri- und Postmenopause kann deshalb der Einsatz von Östrogenen diskutiert werden.

Östrogene als neuroprotektive und psychoprotektive Substanzen

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts hatte Manfred Bleuler den Begriff der „endokrinen Depression“ definiert. In den „rationalen“ 1950er- und 1960er-Jahren wurde diese Hypothese aber als unfundiert weitgehend verworfen. Erst als vor über 20 Jahren im limbischen System Östrogenrezeptoren nachgewiesen worden sind, setzte sich wieder die Meinung durch, dass Sexualsteroid

im ZNS nicht nur regulatorische Funktionen für das endokrine System ausüben, sondern dass sie auch eine modulatorische Aufgabe bei der Neurotransmission besitzen [45]. Die Neuromodulation durch Sexualsteroid könnte somit auch bei psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle spielen.

In den letzten 3 Jahrzehnten wurde der Nachweis erbracht, dass Östrogene auf verschiedene Weise Psyche und mentales Gleichgewicht positiv beeinflussen [53]. Östrogene besitzen im ZNS zahlreiche günstige Wirkungen: Sie fördern im ZNS die Neurogenese, die Myelogenese sowie die Synapsenbildung und -plastizität, sie stimulieren die neuronale Vernetzung, sie verbessern die Durchblutung und den Glukosestoffwechsel des Gehirns, sie wirken als Antioxidanzien, und sie hemmen den neuronalen Zelltod. Daten bei Alzheimer-Demenz lassen vermuten, dass ein langfristiger protektiver Östrogeneffekt auf das ZNS besteht [77]. Ein solcher langfristiger protektiver Östrogeneffekt auf das ZNS tritt aber nur dann ein, wenn mit der Östrogengabe unmittelbar nach dem Absinken der endogenen Östrogenproduktion begonnen wird, also in der Peri- und frühen Postmenopause [60, 77].

Östrogene, Stimmungslage und Kognition

Östrogene können mild antipsychotisch wirken (s. weiterführende Literatur, **Infobox 1**), vor Stress schützen, affektive Symptome verbessern, die Aggressivität senken und das Suizidver-

halten beeinflussen [53]. Es gibt starke Anhaltspunkte dafür, dass Östrogene auch die Kognition und eine depressive Verstimmung verbessern [5, 41, 45, 62, 75]. Pearce und Hawton [50] berichten, dass nach bilateraler Oophorektomie eine HRT die kognitiven Funktionen und psychischen Symptome klar verbessert, dass aber nach einer natürlichen Menopause keine sicheren Daten für eine Verbesserung von Kognition und psychischen Symptomen durch eine HRT vorliegen. Sie schließen daraus, dass die Verbesserung der psychischen Symptomatik nach Ovariektomie allein eine Folge des Rückganges der bei diesen Frauen stärkeren vasomotorischen Beschwerden sein könnte. Andererseits zeigten Yaffe et al. [75] eine Korrelation zwischen hohen endogenen Östrogenspiegeln und einer geringeren Abnahme der kognitiven Fähigkeiten. Auch Halbreich [26] und Maki et al. [41] stimmen darin überein, dass Östrogene die kognitive Funktion verbessern. Dennoch ist die Datenlage zur Wirkung von Östrogenen auf die Kognition widersprüchlich [39]. Dabei fällt allerdings auf, dass nur in denjenigen Studien keine Verbesserung von Kognition und Lebensqualität aufgefunden wurde, bei denen die untersuchten Frauen bei Studienbeginn beschwerdefrei waren [30]. Dies gilt insbesondere für alle Resultate aus dem einzigen RCT bei – allerdings älteren postmenopausalen – Frauen der Women’s Health Initiative Studie (WHI) [58, 63]. Aufgrund von Daten, die eine Korrelation von tiefen endogenen Östradiolspiegeln mit der Abnahme der kognitiven Fähigkeiten auf-

Infobox 1 Weiterführende Literatur zum Thema „Psychose und Östrogene“

Riecher-Rössler A (2009) Psychoprotektive Effekte von Östrogenen. J Neurol Neurochir Psychiatrie (pre-published online), <http://www.kup.at/kup/pdf/8445.pdf>

Riecher-Rössler A (2003) Oestrogens and schizophrenia – review. Cur Opin Psychiatry 16:187–192

Riecher-Rössler A (1997) Psychische Störungen und Erkrankungen nach der Entbindung. Fortschr Neurol Psychiatr 65(3):97–107

Riecher-Rössler A, Hafner A (1993) Schizophrenia and oestrogens – is there an association? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 242(6):323–328

zeigen [41, 60, 75], wurde postuliert, dass Östrogene ihre positive Wirkung auf Stimmungslage und Kognition nur bei tiefen endogenen Östrogenspiegeln ausüben, also bei Östrogenmangelsituation wie der Postmenopause [60, 75].

— Östrogene sind durch ihre zerebralen Rezeptoren in der Lage, Kognition und Stimmungslage zu beeinflussen.

Dabei greifen sie via dopaminerge, serotoninerge, noradrenerge, cholinerge und glutaminerge Mechanismen ein. Der Östrogeneffekt kann im ZNS genomisch und als schnelle Intervention nichtgenomisch erfolgen, was die unterschiedlich rasch erfolgenden Antworten auf Östradiol erklärt [42, 45, 68]. Ein günstiger Östrogeneffekt wurde in klinischen Studien insbesondere für 17- β -Östradiol gezeigt, dem Hauptvertreter der Östrogene beim Menschen [42, 53, 71].

Zusammenhang zwischen Östrogenen, Menopause und Depression

Es ist schon lange bekannt, dass Frauen ab der Pubertät in jeder Altersgruppe eine höhere Inzidenz für depressive Erkrankungen aufweisen als Männer [4, 6, 22, 73]. Die lebenslängliche Inzidenz endogener Depressionen ist bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern (■ **Tab. 1**). Perugi et al. [49] verglichen die geschlechtsabhängige Inzidenz von Depressionen bei 538 Frauen und Männern. Diese Arbeit bestätigt, dass generell Frauen häufiger an Depressionen leiden als Männer. Aber sie zeigt auch, dass geschlechtsabhängige Unterschiede in Abhängigkeit vom Typus der Depression bestehen (■ **Tab. 2**): Zum Beispiel sind unipolare Depressionen bei Frauen häufiger als bei Männern, depressive Frauen sind häufiger hospitalisiert als depressive Männer. Auch leiden mehr Frauen als Männer an Angstzuständen und Somatisierung. Somit könnten endokrine Faktoren nicht nur die Inzidenz depressiver Erkrankungen beeinflussen, sondern auch deren klinisches Erscheinungsbild. Benazzi et al. [4] verglichen die Inzidenz von Depression und/oder Manie vor und nach dem Alter von 40 Jahren. Die Untersuchung stützt sich auf die Be-

Zusammenfassung · Abstract

Gynäkologische Endokrinologie 2010 · 8:82–88 DOI 10.1007/s10304-009-0317-6
© Springer-Verlag 2010

M. Birkäuser

Depression und Östrogene. Besteht eine kausale Beziehung?

Zusammenfassung

Über Rezeptoren im Zentralnervensystem haben Östrogene modulierende Effekte auf die Stimmungslage sowie auf mentale und kognitive Funktionen. Die Inzidenz von Depressionen ist bei Frauen erheblich höher als bei Männern. Bei Frauen mit besonderer Vulnerabilität kann die menopausale Übergangszeit eine depressive Störung auslösen. Es gibt solide Evidenz aus klinischen Studien dafür, dass eine Östrogengabe während der menopausalen Übergangszeit die Stimmungslage anheben kann, besonders bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden. Für Frauen mit klimakterischen Beschwerden können Östrogene daher als Behandlungsoption bei leichter depressiver Symptomatik angesehen werden. Weiterhin gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass Östrogene als adjuvante Thera-

pie die Wirkung von Antidepressiva potenzieren können bei der Behandlung von depressiven Störungen in der Perimenopause und in der frühen Postmenopause sowie – in besonderen Situationen – bei einer schweren Depression in der späten Postmenopause. Keinen positiven Einfluss haben Östrogene auf leichtere Ausprägungen von Depression in der späten Postmenopause. Nicht erwiesen ist, dass Patientinnen mit schweren Depressionen auf Östrogene ansprechen. Ob eine Östrogentherapie kognitive Funktionen verbessern kann, wird noch kontrovers diskutiert.

Schlüsselwörter

Depression · Kognition · Östrogene · Menopause · Postmenopause · Antidepressiva

Depression and estrogens. Is there a causal relationship?

Abstract

Through their brain receptors, estrogens modulate mood, mental function, and cognition. The incidence of depression is significantly greater in women than in men. In particularly vulnerable women, the menopausal transition might trigger a depressive disorder. There is suggestive evidence from clinical trials that estrogen therapy improves mood in the menopausal transition, particularly in women suffering from vasomotor symptoms. In women with climacteric symptoms, estrogens might therefore be considered as a treatment for mild depressive symptoms. There are data suggesting that estrogens giv-

en as adjuvant therapy potentiate the effect of antidepressants in depressive disorders during the peri- and early postmenopause, and, in special situations, in severe depression in the late postmenopause. Estrogens do not improve even milder forms of depression in the late postmenopause. Estrogens have not been shown to improve severe depression. Estrogen therapy might improve cognition, which is still a controversial issue.

Keywords

Depression · Estrogens · Cognition · Menopause · Postmenopause · Antidepressants

Tab. 1 Schlüsse auf die unterschiedliche Inzidenz der Erkrankung bei Männern und bei Frauen im Vergleich von 557 Fällen von unipolaren und bipolaren (II) Depressionen [4]

Global: Proportion Frauen zu Männern = 2:1
Zwischen Frauen und Männern findet sich kein Unterschied bei:
– Alter bei der Diagnose
– Dauer der Erkrankung
– Schweregrad
– Rückfall
– Psychose
– Chronizität
Das Alter bei der Diagnose ist bei bipolaren Depression (Typ II) signifikant tiefer als bei Frauen mit unipolaren Depressionen
Atypische Symptome und Komorbidität sind bei Frauen häufiger

Tab. 2 Inzidenz verschiedener Formen von Depressionen bei Mann und Frau [49]

	Frauen/ Männer
Unipolare Depression	4:1
1 depressive Episode, bipolar I	2:1
1 depressive Episode, bipolar II	1:1
Kein Unterschied bei Alter bei Erkrankungsbeginn, psychotischen Symptomen, Tentamen, Chronizität	1:1

obachtung von 512 unipolaren und bipolaren I/II-Depressionen. Die Resultate zeigen, dass bei Frauen im Alter von mehr als 40 Jahren mehr unipolare und weniger bipolare Depressionen auftreten. Diese Beobachtung weist auf eine unterschiedliche Biologie von depressiven Erkrankungen bei Frauen vor der Menopause und bei Männern gegenüber postmenopausalen Frauen hin. Ein kürzlicher Review von longitudinalen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Menopause und Depression weist auf eine bidirektionale Beziehung hin [9].

Im Rahmen des klimakterischen Syndroms treten in der menopausalen Übergangszeit vermehrt depressive Symptome auf.

Auch bei vorzeitiger Menopause treten vermehrt Depressionen auf [28, 76]. Es wurde immer wieder vermutet, dass dieser auffällige „gender gap“

mit der unterschiedlichen hormonellen Grundsituation bei Männern und bei Frauen zusammenhängen könnte und dass Östrogenmangel ein Risikofaktor für eine depressive Entwicklung darstelle. Doch besteht keine Einigkeit darüber, ob die Menopause selbst auch zu einem vermehrten Auftreten von depressiven Erkrankungen führt. Da depressive Krankheitsbilder beim älteren Menschen für unser Gesundheitswesen ein wichtiges Problem darstellen [38], ist eine allfällige Korrelation zwischen Menopause und Depression von praktischer Bedeutung. Im deutschsprachigen Raum wurde die Diskussion um einen Zusammenhang zwischen Endokrinium und Psyche v. a. von der Gruppe von A. Riecher-Rössler wieder aufgegriffen [53].

Manfred Bleuler hatte in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts eine kausale Beziehung zwischen dem Endokrinium und psychiatrischen Erkrankungen postuliert, insbesondere auch zwischen hormonellen Veränderungen bei der Frau und Schizophrenie einerseits sowie Depressionen andererseits. Allerdings wurde dieser Hypothese später immer wieder entgegengehalten, dass Depression und Menopause 2 verschiedene Phänomene sind, die unabhängig voneinander in derselben Altersgruppe auftreten. Auch scheint sich die höhere Inzidenz von depressiven Erkrankungen bei Frauen („gender gap“) mit dem Übergang von der Prä- in die Postmenopause trotz der Abnahme der Östrogenproduktion nicht zu ändern [37]. Das Dilemma, in dem wir noch heute stehen, unterstreicht dieses Zitat von 1984 von Osborn [46]: „Für einen Arzt, der mit einer unglücklichen, weinerlichen, reizbaren menopausalen Frau mit Schlafstörungen konfrontiert ist, ist es oft schwierig zu entscheiden, ob diese Symptome eine natürliche Folge ihres endokrinen Status sind oder die Folge von sozialen oder psychologischen Faktoren. Ohne Zweifel sollte nicht automatisch eine Verbindung zwischen Depression und Menopause angenommen werden.“ Neuere Studien sind hinsichtlich eines vermehrten Auftretens von depressiven Erkrankungen in der späteren und damit endokrin wieder stabilen Postmenopause eher negativ, auch wenn die

Diskussion kontrovers bleibt [21, 29, 34, 44, 56]. Anders ist die Datenlage in der menopausalen Übergangszeit.

Wenn die Literatur hinsichtlich der Korrelation zwischen depressiver Dysphorie und Östrogenen widersprüchlich ist, so kann dies aber auch zum Teil dadurch erklärt werden, dass die in den einzelnen Studien verwendeten Kriterien uneinheitlich sind. Deshalb verlangte Gath 1998 [23], dass für die auf die Untersuchung der möglichen Korrelation Depression/Menopause anzuwendenden Tests vor Studienbeginn die folgenden Kriterien erfüllt sein müssen: korrekte psychiatrische diagnostische Voraussetzungen, Sensitivität, „Test-Retest-Zuverlässigkeit“ und Nützlichkeit.

Endokrine Instabilität und Depressionen

Es ist unbestritten, dass Wallungen und andere klimakterische Symptome die Lebensqualität der postmenopausalen Frau beeinträchtigen können [13, 74]. Doch besteht deswegen eine Korrelation zwischen Östrogenen und Depression? Depressionen sind multifaktoriell. Es ist gut bekannt, dass im Verlauf des Lebens physiologischerweise instabile endokrine Perioden wie Pubertät, Schwangerschaft und Postpartum, die prämenstruelle Phase oder das Klimakterium endokrine Hochrisikosituationen sind, unabhängig von den nichtendokrinen Risikofaktoren [16]. Klinische Beobachtungen bei Frauen mit prämenstrueller Dysphorie oder mit im Postpartum beginnenden schweren Depressionen [1, 2] weisen auf die Bedeutung der Sexualhormone als neuroendokrine Modulatoren hin. Regelmäßige schwere prämenstruelle depressive Verstimmungszustände könne durch eine Suppression der endogenen zyklischen hormonellen Schwankungen mit einem GnRh-Analog eliminiert werden, was die Bedeutung endokriner Faktoren für eine depressive Erkrankung unterstreicht.

Die menopausale Übergangszeit scheint bei der gesunden, psychisch stabilen Frau an sich keine Lebensphase mit speziell erhöhter Vulnerabilität für affektive Störungen zu sein [15]. Das „Manitoba Project“ [55] schloss dennoch auf einen möglichen Zusammenhang zwischen

Menopause und Depression. Zusätzlich zu den endokrinen wurden die folgenden hauptsächlich nichtendokrinen Risikofaktoren definiert: „Empty Nest“, täglicher Stress, Gesundheitsprobleme und der Tod eines nahen Freundes oder Familienmitglieds. Andere nichtendokrine Risikofaktoren sind das Alter, die sozioökonomische Situation, sexueller Missbrauch während der Kindheit und kurz zurückliegende Stressperioden (■ Tab. 3; [16]). Diese Risikofaktoren treten häufig in der Altersgruppe der 45- bis 55-jährigen Frauen auf. Zusätzlich gibt es klare Hinweise dafür, dass bestimmte Frauen in der menopausalen Übergangszeit eine erhöhte emotionale Verletzlichkeit besitzen und daher vermehrt an einer depressiven Erkrankung leiden [20, 65, 69]. Freeman et al. [20] zeigten in einer methodisch unanfechtbaren Studie, dass das Neuauftreten einer depressiven Störung in der menopausalen Übergangszeit 2,5-mal häufiger ist als in der Prämenopause. Nach Daten der groß angelegten SWAN-Study [29] besteht eine erhöhte Inzidenz für depressive Störungen bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden, wie sie v. a. für die Peri- und die frühe Postmenopause typisch sind, nicht aber bei beschwerdefreien postmenopausalen Frauen. Cohen et al. [11] kamen für das Auftreten von Rückfällen zu ähnlichen Schlüssen, indem sie in der Harvard Study of Mood and Cycles zeigten, dass auch ein Rückfall einer depressiven Erkrankung vermehrt in Phasen endokriner Labilität auftritt, wie dies für die menopausale Übergangszeit charakteristisch ist. Auch dies spricht für eine erhöhte Vulnerabilität bestimmter Frauen in Phasen der hormonellen Umstellung.

Bedeutung sozialer Faktoren

Soziale Faktoren modulieren den weiblichen Trend, häufiger an Depressionen zu leiden: Gutierrez-Lobos et al. [25] untersuchten bei 2599 Personen den Einfluss von Partnerschaft, Beschäftigungsgrad und Beruf auf die Inzidenz von Depressionen. Ihre Resultate bestätigen die Grundaussage, dass Frauen häufiger an Depressionen leiden als Männer. Doch ist das Bild komplexer als zunächst angenommen, wenn Partnerschaft und Be-

schäftigungsgrad mit einbezogen werden. Es zeigt sich, dass die sexuell-endokrine Komponente von sozialen Faktoren überlagert wird (■ Tab. 4).

Die Grundfrage bleibt somit, ob die Menopause selbst maßgeblich mit depressiven Erkrankungen verbunden ist oder ob im Klimakterium v. a. bestimmte prädisponierende Faktoren häufiger auftreten. Pearlstein et al. [48] konnten keine Korrelation zwischen Postmenopause und Depressionen beobachten. Doch legen ihre Resultate nahe, dass Dysphorie und ängstliche Verstimmungszustände mit dem Klimakterium korrelieren. Somit könnte bei einer vorbestehenden Dysphorie oder affektiven Störung die Menopause eine depressive Erkrankung provozieren. Nach Brace und McCauley [8] lösen zugrunde liegende endokrine Veränderungen bei verletzlichen Frauen emotionale Beschwerden aus.

Die vorhandene Datenlage stützt eine Beziehung zwischen Östrogenen und psychischem Wohlbefinden.

Niedrige Östradiolspiegel tragen auf der neurophysiologischen Ebene zu einer verminderten Vigilanz bei, die wiederum mit einer stärkeren depressiven und menopausalen Symptomatologie auf der Verhaltensebene korreliert. EEG-Studien zeigen zudem, dass Depressionen mit einer rechts-frontalen und links-frontalen Hypoaktivierung korrelieren [54].

Östrogentherapie bei leichteren Depressionen

Sollten Östrogene bei Auftreten von Depressionen in der Menopause eine Therapie der ersten Wahl sein? Die Berichte über die Wirkung von Östrogenen auf die Stimmungslage sind widersprüchlich. In randomisierten kontrollierten Studien bei postmenopausalen Frauen ohne Diagnose einer depressiven Erkrankung wurde sowohl gezeigt, dass eine Östrogengabe die Scores von Beurteilungsinstrumenten zur Erfassung von depressiven Symptomen reduziert [17, 18, 61, 62], als auch, dass Östrogene keine Wirkung auf die Stimmungslage haben [33, 70, 72]. Andererseits geben ältere Frauen unter Östrogenen typischerweise weniger de-

Tab. 3 Charakteristika endogener Depressionen bei Frauen. (Nach [16])

„Life-time-Inzidenz“ endogener Depressionen ist bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern	
Endogene Depressionen sind multifaktoriell	
Hauptsächliche Risikofaktoren:	
– Alter	
– Sozioökonomische Situation	
– Partnerschaft	
– Sexueller Missbrauch während Kindheit	
– Kürzliche Stressperioden	
– Endokrin instabile Lebensphasen: prämenstruelle Phase/Pubertät/Schwangerschaft/Postpartum/Menopause	

Tab. 4 Einfluss von Partnerschaft und Beschäftigungsgrad auf die Entstehung einer Depression. (Nach [25])

– Unverheiratet/verheiratet	2:1
– Frau/Mann	1,7:1
– Arbeitslos/geregelte Arbeit	1,7:1
– Verwitwet mit geregelter Arbeit, w/m	1:1,2

pressive Symptome an als Frauen, die keine Östrogene anwenden [47].

Interventionsstudien bestätigen bei depressiven Patientinnen eine günstige Wirkung von Östrogenen. Mehrere Studien zeigen, dass eine Östrogentherapie während der menopausalen Übergangszeit und in der Postmenopause in der Lage ist, bei Frauen mit klimakterischen Symptomen Angstzustände zu vermindern sowie die Stimmungslage und das subjektive Gefühl von Wohlbefinden zu verbessern ([17, 18, 35, 61, 54, 62, 65, 66, 68, 70, 74]; ■ Abb. 1, 2). Harlow et al. [27] verglichen die Häufigkeit einer medikamentösen antidepressiven Behandlung bei 344 Frauen mit vorzeitiger Menopause (vor dem Alter von 40 Jahren) mit derjenigen bei 344 Kontrollen ohne Menopause. Von den 344 Frauen mit vorzeitiger Menopause hatten 14% im vorhergehenden Jahr eine medikamentöse Therapie wegen einer depressiven Erkrankung, in der Kontrollgruppe war dies nur in 6% der Fall. Der Unterschied war statistisch signifikant (relatives Risiko = 1,9; 95%-Vertrauensintervall 1,1–3,3). In einer kleinen Vergleichsstudie wurden 6 Frauen mit 0,625 CEE/Tag behandelt (ERT-Gruppe), 6 andere Frauen blieben unbehandelt [10]. In der ERT-Gruppe nahm das depressive Zustandsbild trotz der geringen

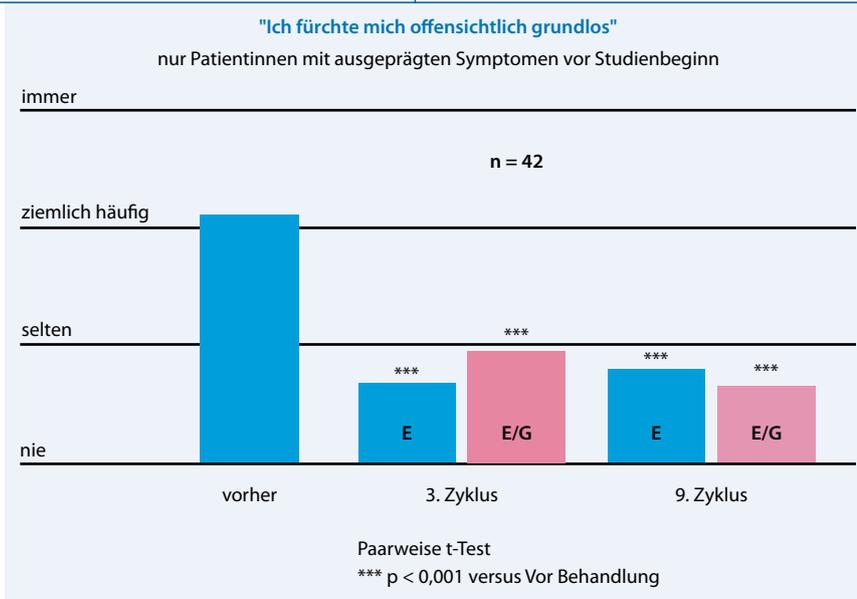


Abb. 1 ▲ 367 symptomatische postmenopausale Patientinnen mit Östrogenmangel sind über 1 Jahr mit einer sequenziellen transdermalen Kombination von Östradiol (E2-Abgabe 50 µg/Tag) und E2/NETA behandelt worden (NETA/E2 TTS, Novartis). Die Daten wurden mittels eines modifizierten „Women's Health Questionnaire“ nach Hunter et al. [32] mit einer 4-Punkte-Skala erfasst. Die Abnahme des Auftretens von grundlosen Ängsten unter der transdermalen Hormontherapie war bei den 42 Patientinnen mit vor Studienbeginn ausgeprägten Angstsymptomen signifikant

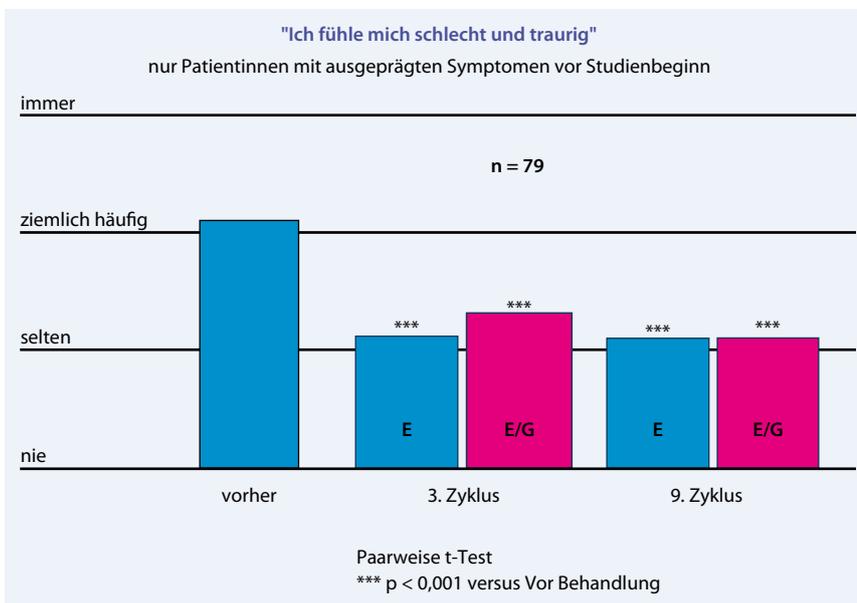


Abb. 2 ▲ 367 symptomatische postmenopausale Patientinnen mit Östrogenmangel sind über 1 Jahr mit einer sequenziellen transdermalen Kombination von Östradiol (E2-Abgabe 50 µg/Tag) und E2/NETA behandelt worden (NETA/E2 TTS, Novartis). Die Daten wurden mittels eines modifizierten „Women's Health Questionnaire“ nach Hunter et al. [32] mit einer 4-Punkte-Skala erfasst. Der Rückgang der Angabe, sich schlecht und traurig zu fühlen, war unter der transdermalen Hormontherapie bei den 79 Patientinnen mit vor Studienbeginn ausgeprägten depressiven Symptomen signifikant

Fallzahl signifikant ab ($p < 0,03$). Schmidt et al. [57] untersuchten bei perimenopausaler Depression in einer Doppelblindstudie die Wirkung von Östradiol (E2) gegen Placebo. Die Resultate zeigten, dass die

Frauen unter Östradiol nach den ersten 3 Therapiewochen eine signifikante Abnahme ihrer depressiven Symptomatik zeigten, die Frauen unter Placebo nicht. In der E2-Gruppe fand sich eine Verbes-

serung um 80%, verglichen zu 22% in der Placebogruppe. Von anderer Seite wurde in einer Gruppe von depressiven Patientinnen keine Verbesserung im Beck Depression Inventory (BDI) beobachtet, wenn CEE an Frauen mit und ohne perimenopausale Depression verabreicht wurden. Eigene Daten mit transdermaler zyklisch-kombinierter Hormontherapie bei 367 Frauen unterstreichen aber die Wirksamkeit einer Östrogengabe auf depressive Symptome und Ängstlichkeit bei Frauen mit klimakterischen Symptomen. Die Daten wurden mittels eines modifizierten „Women's Health Questionnaire“ nach Hunter et al. [32] mit einer 4-Punkte-Skala erfasst. Ängstlichkeit und Depressivität nahmen unter der Hormontherapie signifikant ab (Abb. 1, 2). Gleichzeitig verbesserte sich unter Therapie die Lebensqualität signifikant. Der globale mittlere Score (22 Fragen) stieg unter der Hormongabe von 2,97 (basal) auf 3,15 nach 3 und 3,21 nach 6 Monaten an ($p < 0,001$).

Eine Metaanalyse von 26 Studien bei mäßigen Depressionen [78] kam bereits 1997 zum Schluss, dass eine Östrogenbehandlung bei natürlich menopausalen Frauen mit milder depressiver Erkrankung Erfolg versprechend ist. Konzentrationsmangel, Müdigkeit, Depressivität und sexuelle Dysfunktion werden durch eine HRT in der frühen Postmenopause verbessert [55, 74]. Dies wurde auch für Frauen nach bilateraler Oophorektomie gezeigt [78]. Auch Dell und Stewart [14] halten fest, dass mit einer alleinigen Behandlung mit Östrogenen die Stimmungslage bei menopausalen Frauen mit geringgradigen depressiven Symptomen verbessert werden kann, dass aber diejenigen Patientinnen, die auf eine Östrogengabe nicht ansprechen, Antidepressiva benötigen. Östrogene können auch die Bereitschaft für eine depressive Erkrankung vermindern.

De Lignières und Vincens [40] fanden bei 56 depressiven Frauen eine Korrelation zwischen niedrigen Östradiolwerten und depressiver Symptomatik und schlossen daraus, dass bei einer Depression die Gabe von Östradiol beim Vorliegen von niedrigen Östradiolspiegeln eine günstige Wirkung besitzt. Die höchste Erfolgsrate findet sich bei Frauen in der menopausalen Übergangszeit. Pearlstein et al. [48]

empfehlen daher, dass bei einem leichteren depressiven Zustandsbild zunächst Östrogene eingesetzt werden sollen, insbesondere beim Vorliegen von vasomotorischen Symptomen. Dies bestätigt auch der HERS-Trial, ein RCT [30]. Da hier Östrogene oft eine ausreichende Besserung erzielen, kann in diesen Fällen meist auf die Gabe von Antidepressiva verzichtet werden. In der späteren Postmenopause ist die antidepressive Wirkung von Östrogenen aber weniger erfolgreich [38, 61, 64].

Der günstige Effekt von Östrogenen auf die Stimmungslage kann durch die gleichzeitige Verabreichung bestimmter, aber nicht aller Gestagene neutralisiert werden [31, 78]: Hunter [31] wies bereits 1990 darauf hin, dass die günstige mentale Östrogenwirkung u. U. durch Gestagene aufgehoben werden kann: Nach Hunter [31] haben Östrogene allein einen mental tonisierenden Effekt, wohingegen bei einer kombinierte Östrogen-Gestagen-Gabe ein solcher mental-tonischer Effekt fehlt. Dies wird durch andere Studien bestätigt [61, 78]. Progesteron, allein verabreicht oder in Kombination mit Östrogenen, führt zu einem geringeren Rückgang der depressiven Symptomatik als Östradiol allein, wohingegen Androgene allein oder in Kombination mit Östrogenen eine stärkere Abnahme depressiver Verstimmungszustände bewirken [78]. Da ein Libidoverlust oft mit einem depressiven Zustand gekoppelt ist, kann bei depressiven postmenopausalen Frauen mit sexueller Dysfunktion bei Fehlen einer anderen erkennbaren Ursache, wie zum Beispiel Stress, Partnerproblemen oder einer schweren Krankheit, zusätzlich zu Östrogenen ein Androgen eingesetzt werden.

Östrogeneinsatz bei schweren Depressionen

Zur Behandlung von schweren Depressionen mit Östradiol liegen nur wenige Daten vor. Eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie von 1979 mit hoch dosierter Östrogengabe berichtet bei Frauen mit schweren Depressionen zwar über eine signifikante Verbesserung der affektiven Symptomatik [36], doch zeigt die überwiegende Mehrheit der vorlie-

genden Daten bei schweren Depressionen keinen Erfolg mit einer Östrogengabe. Auch fand sich bei Frauen mit schwerer Depression, die mit einem SSRI im behandelt wurden, im Gegensatz zu Fällen mit leichteren Depressionen kein relevanter additiver Effekt durch eine gleichzeitige Östrogengabe [3, 59]. Nachdem bei schweren postmenopausalen Depressionen dem Alter nach nicht weiter aufgeschlüsselte Studien über keine oder nur geringe Erfolge mit einer Östrogengabe berichten [48, 61, 64], weisen andere Daten darauf hin, dass in der menopausalen Übergangszeit auch schwere Depressionen auf Östrogene ansprechen können [52, 57, 62, 66]. In der Perimenopause kann auch hier der Beginn einer niedrig dosierten Östrogengabe die Wirkung von Antidepressiva potenzieren [43] und die Stimmungslage bei Frauen mit schwerer Depression weiter verbessern, wenn unter Antidepressiva allein nur eine partielle Remission eingetreten ist.

Kombination von Östrogenen mit Antidepressiva

Östrogene verstärken bei leichteren Depressionen die Wirkung klassischer Antidepressiva [43, 67]. Östrogene modulieren den Noradrenalin- und Serotoninstoffwechsel, wie dies auch zahlreiche Antidepressiva im Sinne einer Stimulierung der zentralnervösen Spiegel von Noradrenalin und Serotonin tun. Östrogene potenzieren die Wirkung bestimmter Antidepressiva durch eine Steigerung der Serotoninaktivität. Schneider et al. [59] und Amsterdam et al. [3] konnten die Hypothese einer Synergie von Östrogenen und bestimmten Antidepressiva bestätigen. Von 358 Frauen mit perimenopausaler Depression unter Fluoxetine (20 mg/Tag) hatten 72 Frauen zusätzlich CEE erhalten [3]. Die CEE-Gruppe zeigte eine Verbesserung des HAM-D-Tests um 40,1%, die Kontrollgruppe ohne CEE von nur 17,0%, sodass die Gruppe mit kombinierter Behandlung signifikant besser abschnitt.

Postpartale Depression

Klinische Studien bei postpartaler Depression [1, 2] weisen darauf hin, dass

Sexualsteroid bei der Pathogenese dieser Störung involviert sind [2] und dass Östrogene bei einer schwereren depressiven Erkrankung mit postpartalem Beginn wirksam sein können [1, 2, 7, 24]. Die prophylaktische Gabe von Östrogenen zur Verhinderung des Auftretens einer postpartalen Depression muss im Einzelfall bei gefährdeten Frauen diskutiert werden.

Fazit für die Praxis

Östrogene sind durch ihre Rezeptoren im Zentralnervensystem in der Lage, Kognition und Stimmungslage zu beeinflussen [41]. Sie modulieren den Noradrenalin- und Serotoninstoffwechsel, wie dies auch zahlreiche Antidepressiva tun. Es ist erwiesen, dass depressive Erkrankungen bei Frauen häufiger sind als bei Männern und dass in endokrin labilen Lebensphasen bei prädisponierten verletzlicheren Frauen häufiger psychische Erkrankungen auftreten. Ob Östrogene Lebensqualität, kognitive Funktion und depressive Erkrankungen günstig beeinflussen können, wird kontrovers diskutiert. Aufgrund von Daten aus der WHI-Studie bei älteren, gesunden postmenopausalen Frauen [58, 63] wurde dies bestritten. Allerdings sind die Probandinnen der WHI-Studie für jüngere perimenopausale Frauen mit vasomotorischen Beschwerden nicht repräsentativ. Somit darf aufgrund von Studien, die eine Korrelation der endogenen Östradiolspiegel mit der Abnahme der kognitiven Fähigkeiten zeigen [41, 60, 75], weiter davon ausgegangen werden, dass Östrogene bei tiefen endogenen Östrogenspiegeln Stimmungslage und Kognition günstig beeinflussen. Östrogene verbessern affektive Symptome und senken die Aggressivität [53]. Es gibt solide Evidenz dafür, dass Östrogene in der menopausalen Übergangszeit die Kognition und eine depressive Verstimmung verbessern [6, 29, 41, 45, 67]. Insbesondere bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden sollten deshalb bei einem leichteren depressiven Zustandsbild zunächst Östrogene eingesetzt werden [29, 30, 48], sodass hier oft auf die Gabe von Antidepressiva verzichtet werden kann. Östrogene verstärken bei leichteren Depressionen die Wirkung klassischer Antidepressiva [43].

Nach neueren Daten können in der menopausalen Übergangszeit auch schwere Depressionen auf Östrogene ansprechen [12, 52, 57, 66].

Dagegen ist die Wirkung von Östrogenen bei leichter und bei schwerer Depression in der späten Postmenopause nicht erwiesen [36, 48, 53, 78]. Bei jedem Einsatz von Östrogenen allein oder in Kombination mit einem Gestagen sind aber immer eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen und die bekannten Empfehlungen zu Indikationen und Kontraindikation zu berücksichtigen [5, 51].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Birkhäuser

Prof. emer. für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Bern
Gartenstr. 67, 4052 Basel
Schweiz
martin.birkhaeuser@balcab.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Ahokas A, Kaukorante J, Wahlbeck K, Aito M (2001) Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiological 17-beta-estradiol: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 62:332–336
3. Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J et al (1999) Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 55:11–17
4. Benazzi F (2000) Female depression before and after menopause. *Psychother Psychosom* 69:280–283
5. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF et al (2008) Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 11:108–123
6. Birkhäuser M (2002) Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas* 41 (Suppl 11):S3–S8
9. Bromberger JT, Scalea L di (2009) Longitudinal associations between depression and functioning in midlife women. *Maturitas* 64:145–159
11. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF et al (2006) Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 63:385–390
16. Desai HD, Jann MW (2000) Major depression in women: a review of the literature. *J Am Pharm Assoc* 40:525–537
20. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB (2006) Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 63:375–382

21. Freeman EW, Sammel MD, Liu L et al (2004) Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 61:62–70
25. Gutierrez-Lobos K, Wolff G, Scherer M et al (2000) The gender gap in depression reconsidered: the influence of marital and employment status on the female/male ratio of treated incidence rates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 35:202–210
28. Harlow BL, Wise LA, Otto MW et al (2003) Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 60:29–36
29. Hess R, Colvin A, Avis NE (2008) The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 15:422–428
30. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E et al (2002) Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 287:591–597
31. Hunter MS (1990) Emotional well-being, sexual behaviour and hormone replacement therapy. *Maturitas* 12:299–314
37. Kühner C (2003) Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand* 108:163–174
39. Lethaby A, Hogervorst E, Marcus Richards M et al (2008) Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* (4)
41. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ et al (2007) Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 69:1322–1330
43. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF (2005) Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 66:774–780
49. Perugi G, Musetti L, Simonini E et al (1990) Gender-mediated clinical features of depressive illness. The importance of temperamental difference. *Br J Psychiatry* 157:835–841
53. Riecher-Rössler A, Christian de Geyter C (2007) The forthcoming role of treatment with oestrogens in mental health. *Swiss Med Wkly* 137:565–572
56. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow D (2004) A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 161:2238–2244
57. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA et al (2000) Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 183:414–420
61. Sherwin B (1991) The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behaviour in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 72:336–343
63. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al (2003) Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2651–2662

64. Soares CN, Prouty J, Born L, Steiner M (2005) Treatment of menopause-related mood disturbances. *CNS Spectr* 10:489–497
74. Wiklund I, Karlberg J, Mattson L-A (1993) Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 168:824–830
75. Yaffe K, Lui L-Y, Grady D et al (2000) Cognitive decline in women in relation to non-protein-bound estradiol concentrations. *Lancet* 356:708–712
77. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL et al (2002) Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease on older women – the Cache County study. *JAMA* 288:2123–2129

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.gynaekologischeEndokrinologie.de