

# Östrogene und Psychopharmaka

Östrogene in der Psychiatrie – Psychopharmaka in der Gynäkologie?

Von Gynäkologen, zum Teil aber auch von Psychiatern, wurden immer wieder Östrogene in der Therapie psychischer Störungen eingesetzt, insbesondere bei der perimenopausalen depressiven Verstimmung.

Ausgelöst durch verschiedene Studien, ist jedoch in den letzten Jahren eine Kontroverse um den Nutzen und die Risiken der Östrogentherapie entstanden.

Im Folgenden soll deshalb diskutiert werden, inwieweit der therapeutische Einsatz von Östrogenen bei depressiven Störungen (noch) berechtigt sein kann, wann der Psychiater an Östrogentherapie und wann der Gynäkologe an Antidepressiva denken sollte.

**ANITA RIECHER-RÖSSLER**

## Östrogene und Hirnfunktion

Heute wissen wir, dass Östrogene und vor allem Estradiol-17- $\beta$  (das natürliche Östrogen, das die stärkste Aktivität im Gehirn zeigt) zahlreiche neuro- und psychoprotektive Effekte haben. So gibt es Hinweise darauf, dass sie den zerebralen Blutfluss und den Glukosemetabolismus, das neuronale Wachstum und die Myelinisierung verbessern, die Synapsendichte und -plastizität im Gehirn erhöhen, die neuronale Konnektivität verbessern, antioxidativ wirken und den neuronalen Zelltod inhibieren (*Abbildung*). Sie modulieren die verschiedensten Neurotransmittersysteme im Gehirn, die für unser psychisches Befinden relevant sind, etwa das serotonerge, das dopaminerge, das glutamerge, das noradrenerge und das cholinerge (Übersicht bei [1–3]).

Klinisch gibt es inzwischen Hinweise auf die verschiedensten positiven Effekte der Östrogene, insbesondere des Estradiol-17- $\beta$ , auf das psychische Befinden. Vermutet wird unter anderem

eine antipsychotische Wirkung, eine Verbesserung affektiver Symptome, die Reduktion aggressiven und suizidalen Verhaltens, eine stressprotektive Wirkung sowie eine Verbesserung kognitiver Funktionen (Übersichten bei [1–4]). Fink et al. bezeichneten die Östrogene wegen dieser zahlreichen positiven Effekte als «Psychoschutz der Natur» (5).

## Weiblicher Lebenszyklus

Das Leben von Frauen ist durch zahlreiche hormonelle Umstellungen geprägt, die auch die Hirnfunktionen beeinflussen. Während der Pubertät kommt es bei Mädchen zur physiologischen Östrogenproduktion in den Ovarien. Im Laufe des Erwachsenenlebens unterliegt die Frau zyklischen Schwankungen ihres Östrogenspiegels mit jeweils niedrigen Spiegeln in der prämenstruellen und menstruellen Zeit und hohen Spiegeln in der intermenstruellen Zeit. In Zeiten von Schwangerschaften steigen die Östrogenspiegel auf etwa das 100-Fache der Norm an, um dann mit der Entbindung innerhalb weniger Tage auf subnormale Werte abzufallen (6). Schliesslich erreicht die Frau im Klimakterium eine Phase, die von unregelmässigen Zyklen und starken Schwankungen der physiologischen Östrogenproduktion geprägt ist und sich über mehrere Jahre erstrecken kann. Im Alter von etwa 51 bis 52 Jahren sistiert im Mittel bei westeuropäischen Frauen die Regelblutung, die Menopause tritt ein. Damit kommt auch die physiologische Östrogenproduktion nahezu ganz zum Erliegen.

## ..... Merksätze .....

- In der Psychiatrie geht es nicht um eine prophylaktische Hormonsubstitution, sondern um den therapeutischen Einsatz bei Beschwerden.
- Östrogene haben neuro- und psychoprotektive Eigenschaften.
- Systemische Gestagene können die positiven Effekte der Östrogene bezüglich des psychischen Befindens antagonisieren.
- Bestimmte Antidepressiva scheinen gegen Hitzewallungen zu helfen, auch wenn keine Depression vorliegt.

Tabelle 1: Definitionen

**Menopause:** Sistieren der Regelblutung

**Perimenopause:** Zeit unmittelbar vor der Menopause, in der sich schon die ersten endokrinologischen, biologischen und klinischen Veränderungen zeigen, bis zum Ende des ersten Jahres nach der Menopause

**Postmenopause:** Zeit danach

Weitere hormonelle Umstellungen im Sinne eines Estradiolabfalls können medikamentös, operativ oder durch Abort aufgelöst werden.

### Östrogene und Depression

Einer der interessantesten und stabilsten epidemiologischen Befunde zur Depression ist derjenige des Geschlechtsunterschiedes: Die Prävalenz depressiver Störungen ist bei Frauen zwei- bis dreimal so hoch wie bei Männern. Für diesen Geschlechtsunterschied gibt es sicherlich vielfältige psychosoziale Erklärungen (7). Immer wieder wurde aber auch beobachtet, dass milde depressive Symptome, emotionale Labilität und Irritabilität einen Zusammenhang mit der Fluktuation des Östrogenspiegels zeigen (1, 4, 8).

#### Menstruation

So kommt es im Laufe des Menstruationszyklus bei etwa 30 Prozent aller Frauen zu einem prämenstruellen Syndrom, bei dem der Östrogenabfall, der dem mittzyklischen Östrogenpeak folgt, eine wichtige Rolle zu spielen scheint (6). Auch Suizidalität ist möglicherweise durch den Zyklus beeinflusst. So konnten wir in einer Studie an 88 konsekutiven Aufnahmen einer medizinischen Notfallstation zeigen, dass signifikant mehr Frauen ( $p \leq 0,005$ ) in der perimenstruellen Niedrigöstrogenphase ihren Suizidversuch begangen hatten als in der intermenstruellen Hochöstrogenphase (2).

#### Postpartale Depression

40 Prozent aller Wöchnerinnen leiden am sogenannten postpartalen Blues (8), einer Stimmungslabilität, die in den Tagen nach der Geburt auftritt und mit Normalisierung des Östrogenspiegels innerhalb von Tagen relativ rasch wieder remittiert. In den ersten Wochen nach der Entbindung scheint

möglicherweise auch die Inzidenz krankheitswertiger Depressionen erhöht zu sein, auch wenn viele postpartale Depressionen unabhängig vom Östrogenspiegel auftreten (8). Schliesslich scheint die Postpartalzeit mit einem exzessiv erhöhten Psychoserisiko einherzugehen (8). Auf Psychosen, die generell ebenfalls eine gewisse Abhängigkeit vom Östrogenspiegel zeigen, soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Zwar spielen bei allen postpartalen Störungen auch psychosoziale Ursachen eine wichtige Rolle, gerade beim postpartalen Blues und bei der postpartalen Psychose spricht aber die exzessive Häufung in dieser Zeit doch auch für eine hohe Relevanz eines kurz wirkenden biologischen Faktors wie desjenigen des Hormonentzugs.

Einige – allerdings noch nicht kontrollierte – Interventionsstudien haben einen positiven Effekt von Östrogengaben bei postpartaler Depression und Psychose gezeigt. So wurde bei postpartaler Depression eine signifikante Besserung sowohl durch eine transdermale als auch durch eine sublinguale Östrogensubstitution erreicht (8, 9).

#### Menopause

Insbesondere den Gynäkologen bekannt sind auch die milden depressiven Verstimmungen und die erhöhte emotionale Labilität und Irritabilität einiger Frauen in der Perimenopause, also in der Zeit abfallender Hormonspiegel (3) (Tabelle 1). Neuere Studien zeigen, dass auch die Inzidenz und Prävalenz schwerer, krankheitswertiger Depressionen in und nach der Menopause ansteigen (10, 11), und zwar in Korrelation mit den hormonellen Schwankungen, was sehr stark für die biologische Verursachung dieses Anstiegs spricht. In der Postmenopause scheint die Prävalenz der Depression bei Frauen stabil zu bleiben oder sogar abzusinken (Übersicht bei [2, 3]).

Interventionsstudien mit Östrogenen bei peri- und postmenopausaler Depression zeigen eine gute therapeutische Wirksamkeit, insbesondere bei operativ bedingter Menopause (Übersichten bei [3, 4]), aber auch bei physiologisch auftretender Menopause. So haben Zweifel und O'Brien 1997 (12) 26 Studien einer Metaanalyse unterzogen und konnten zeigen, dass Östrogene zumindest bei milden depressiven Symptomen hilfreich sind, und zwar vor allem in der Perimenopause, weniger in der Postmenopause. Neuere Studien zeigen auch eine Effektivität von Östrogengaben bei schwereren perimenopausalen Depressionen, die die DSM-Kriterien erfüllen (Übersicht bei [2]).

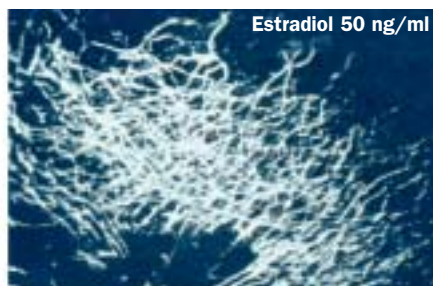


Abbildung: Wachstum von Neuriten unter Östrogeneinfluss bei Explantaten neugeborener Mäuse in Organkultur (Nucleus arcuatus/ventromedialis 19 Tage in vitro); Toran-Allerand 1980 (17).

**Tabelle 2: Einige wichtige Effekte der Östrogensubstitution**

positiv	negativ
perimenopausale Beschwerden vermindert – körperlich: weniger Hitzewallungen, genitale Beschwerden, Kollagenalterung (Haut, Gelenke, Bandscheiben) – psychisch: weniger Depression, Irritabilität, emotionale Labilität	Endometriumkarzinomrisiko erhöht bei alleiniger Östrogengabe <b>Wenn Uterus noch vorhanden nur in Kombination mit Gestagenen verordnen!</b>
Osteoporoserisiko gesenkt	Risiko für Mammakarzinom erhöht? <b>Nicht bei Risikopatientinnen und nicht länger als 7 Jahre verordnen oder dann in reduzierter Dosis!</b>
Verzögerung kognitiver Störungen/Morbus Alzheimer?	Risiko für Thrombose und Schlaganfall erhöht <b>Nicht bei Risikopatientinnen verordnen!</b>
kardiovaskuläre Protektion? (falls Beginn unmittelbar nach Menopause)	Kardiovaskuläre Risiken erhöht? <b>Nur innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause beginnen und nicht bei schon bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen!</b>

Quellen: Updated Recommendations of the International Menopause Society. Birkhäuser 2008 (15), Riecher-Rössler und de Geyter 2007 (3), Rossouw et al. 2007 (14)

**Risiken und Kontraindikationen der Östrogengabe**

Ausgelöst durch die One Million Women Study (13) und dann die Women’s Health Initiative-WHI-Studie (14), ist in den letzten Jahren eine Kontroverse um die postmenopausale Hormon(ersatz)therapie, H(R)T, entstanden. Allerdings wurde die Interpretation und vor allem die Verallgemeinerung der Ergebnisse der WHI-Studie zum Teil scharf kritisiert (3, 15). So wurde in dieser Studie nur die prophylaktische, nicht die therapeutische Anwendung von Östrogenen untersucht. Das mittlere Alter der Frauen war bei Behandlungsbeginn mit 63 Jahren extrem hoch. Entsprechend wiesen diese Frauen zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren und so weiter auf. Zahlreiche Konsensusgruppen haben inzwischen trotzdem neue Richtlinien verabschiedet (z.B. Übersichten bei [3, 11, 16]). Fazit all dieser Richtlinien ist immer wieder, dass unter Beachtung der Kontraindikationen und der individuellen Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation für jede Frau äußerst sorgfältig zu stellen ist (Tabelle 2). Die meisten Fachgesellschaften empfehlen keine langfristige Östrogengabe mehr und betonen das «window of opportunity»: Der Hormonersatz soll unmittelbar in der oder möglichst früh nach Eintritt der Menopause starten. Dann überwiegen die positiven die potenziell negativen Wirkungen.

Vor allem aber sollte in dieser zum Teil ideologisch geführten Debatte unterschieden werden zwischen vorübergehenden Hormongaben aus therapeutischen Gründen – einer Hormonersatztherapie im engeren Sinne etwa bei perimenopausalen Beschwerden – und langfristigen Hormongaben aus prophylaktischen Gründen bei symptomfreien Frauen, etwa zur Vorbeugung von Osteoporose.

**Konsequenzen für die Psychiatrie und Gynäkologie**

In der Psychiatrie geht es nicht um einen prophylaktischen Einsatz, bei dem die Sicherheitsanforderungen ganz besonders hoch sein müssen, sondern um den therapeutischen Einsatz bei bestehenden Beschwerden. Hier müssen die Östrogene also lediglich dem Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden, etwa Psychopharmaka, standhalten.

Insbesondere bei Depression in der Perimenopause könnte eine Estradiolsubstitution sinnvoll sein. Allerdings gibt es für diese Indikation noch keine Zulassung. Wenn es zusätzliche Indikationen für eine Östrogensubstitution gibt (z.B. Hitzewallungen oder Prophylaxe der Osteoporose), wäre ein solcher Therapieversuch aber gerechtfertigt. Voraussetzung ist selbstverständlich, dass keine Risikofaktoren oder Kontraindikationen für die Östrogensubstitution bestehen, und dass eine gut informierte Frau die Östrogensubstitution wünscht. Bei leichteren Depressionen in der Perimenopause könnte Estradiol-17-β bei gegebenen Zusatzindikationen noch vor Antidepressiva eingesetzt werden, wie dies Gynäkologen zum Teil schon lange praktizieren. Antidepressiva würden in diesen Fällen nur dann hinzugegeben, wenn eine Estradiolsubstitution allein nicht ausreichend ist. Bei schwererer Depression sind Antidepressiva auch in der Perimenopause Mittel erster Wahl, aber auch hier könnte eine zusätzliche, «adjuvante» Verordnung von Estradiol-17-β hilfreich sein. In diesem Zusammenhang interessant sind Hinweise, dass Frauen mit Östrogenersatztherapie besser auf Antidepressiva vom SSRI-Typ (Serotonin-Reuptake-Inhibitor) ansprechen – wahrscheinlich weil die Medikamente die serotonerge Aktivität im Gehirn erhöhen.

Andererseits scheinen bestimmte Antidepressiva wie Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram oder Venlafaxin gegen Hitzewallungen wirksam zu sein, auch wenn keine Depression vorliegt. Ein Einsatz dieser Antidepressiva vom Typ der SSRI beziehungsweise SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) ist deshalb zur Therapie von Hitzewallungen zu erwägen, wenn eine Estradiolsubstitution nicht indiziert ist (Übersicht bei [2, 3]).

### Kooperationsbedarf Psychiatrie-Gynäkologie

Wichtig ist jedoch, vor einer Intervention Risikofaktoren und Kontraindikationen einer Östrogensersatztherapie in Zusammenarbeit mit einem Gynäkologen sehr gut abzuklären. Hier ist eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, und zwar für jeden Individualfall. Eine Depression kann unter Umständen aber als zusätzliche Indikation für eine Östrogensersatztherapie gewertet werden, wenn eine Abwägung von Indikation und Kontraindikation stattfindet.

### Forschungsbedarf

Viele Fragen im Bereich der Anwendung von Östrogenen in der Psychiatrie sind noch offen. So bedarf es zum Beispiel dringend der Forschung bezüglich der besten Art des Hormonersatzes für psychisch Kranke. Das für die Frau natürliche Estradiol-17- $\beta$  ist dasjenige, für das neuropsychoprotektive Effekte gezeigt wurden, nicht aber für andere häufig verordnete Östrogene. Estradiol-17- $\beta$  wäre also bei psychischen Störungen indiziert. Dabei sollte wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils die transdermale Applikation (z.B. Pflaster oder Gel) bevorzugt werden.

Normalerweise werden die Östrogene mit einem Gestagen kombiniert, um die Entwicklung einer Endometriumhyperplasie oder eines Endometriumkarzinoms zu verhindern. Gestagene können aber die positiven Effekte der Östrogene bezüglich des psychischen Befindens antagonisieren (6). Systemische Gestagengaben sollten deshalb minimiert werden. Gestagene sollten deshalb nicht oral, sondern am besten über ein Intrauterinpeessar oder vaginal appliziert werden.

Auch wäre dringender Forschungsbedarf bezüglich der Kontraindikationen bei therapeutischem Gebrauch und der relativen Risiken im Vergleich zu Psychopharmaka gegeben. Weitere Studien müssten sich auf die geringste wirksame Dosis sowie auf die Kombination einer Östrogen(ersatz)-Therapie mit Psychopharmaka beziehen, um mögliche Augmentierungsstrategien und Interaktionen zu untersuchen.

### Schlussfolgerungen

Insgesamt ist zu erwarten, dass die Forschung der künftigen Jahre die empirische Evidenz in diesem Bereich weiter verbessert, sodass ideologische Kontroversen mehr und mehr durch klare, empirisch fundierte Leitlinien ersetzt werden können.

Dabei gibt es berechtigte Hoffnung, dass Östrogene als neuro- und psychoprotektive adjuvante Therapiestrategien die traditionelle Psychopharmakotherapie bei psychischen Erkrankungen in Zukunft ergänzen werden. ■

*Korrespondenzadresse:*

*Prof. Dr. med. Anita Riecher-Rössler*

*Psychiatrische Poliklinik*

*Universitätsspital*

*Petersgraben 4*

*4031 Basel*

*Tel. 061-265 51 14*

*Fax 061-265 45 99*

*E-Mail: ariecher@uhbs.ch*

Interessenkonflikte: keine

### Literatur:

- Bergemann N., Riecher-Rössler A.: Estrogen effects in psychiatric disorders. Wien, New York: Springer; 2005.
- Riecher-Rössler A., Kuhl H., Bitzer J.: Psychische Störungen in Zeiten hormoneller Umstellung bei Frauen - Eine selektive Übersicht. *Neuropsychiatrie* 2006; 20(3): 155-165.
- Riecher-Rössler A., de Geyter C.: The forthcoming role of treatment with oestrogens in mental health. *Swiss Med Wkly* 2007; 137(41-42): 565-572.
- Kahn L., Halbreich U.: Estrogen's effect on depression. In: Bergemann N., Riecher-Rössler A. (eds.): Estrogen effects in psychiatric disorders. Wien, New York: Springer; 2005: 145-73.
- Fink G. et al.: Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 16(3): 325-344.
- Kuhl H.: Psychoendokrinologische Einflussfaktoren. In: Riecher-Rössler A., Bitzer J. (eds.): Frauengesundheit. Ein Leitfaden für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2005: 51-62.
- Riecher-Rössler A., Bitzer J. (eds.): Frauengesundheit. Ein Leitfaden für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2005.
- Riecher-Rössler A.: Die Mutter mit postpartaler psychischer Erkrankung - Blues, Depression, Psychose. In: Riecher-Rössler A., Bitzer J. (eds.): Frauengesundheit. Ein Leitfaden für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2005: 375-387.
- Ahokas A.J., Turtiainen S., Aito M.: Sublingual oestrogen treatment of postnatal depression. *Lancet* 1998; 351 (9096): 109.
- Freeman E.W. et al.: Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(4): 375-382.
- Cohen L.S. et al.: Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(4): 385-390.
- Zweifel J.E., O'Brien W.H.: A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 189-212.
- Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; (363): 419-427.
- Rossouw J.E. et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297(13): 1465-1477.
- Birkhauser, M. H. et al.: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11 (2): 108-123.
- Pines A., Sturdee D.W., Birkhauser M.H., Schneider H.P., Gambacciani M., Panay N.: IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10(3): 181-194.
- Toran-Allerand C.D. et al.: Autoradiographic localization of [3H]estradiol related to steroid responsiveness in cultures of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area. *Brain Res* 1980; 184(2): 517-522.