

Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin

Berlin, 16. März 2011

Hormonersatztherapie und Psyche

PD Dr. med. Inka Wiegratz

Universitätsfrauenklinik Frankfurt am Main

Was ist die Psyche?

- Altgriechisch: „Atem“, „Hauch“
- Seele
- Geist
- Gemüt
- Gefühlsleben
- Lebendigkeit
- Lebenskraft
- Denkvermögen
- Verstand
- Klugheit

Psychische Störungen:

- Depressionen
- Ängste
- Zwänge
- Schlafstörungen
- Unruhe
- Nervosität

- **Allgemeine Grundlagen**
- **Estrogenmangel**
- **Hormone und Kognition / Demenz**
- **Hormone und Stimmung**

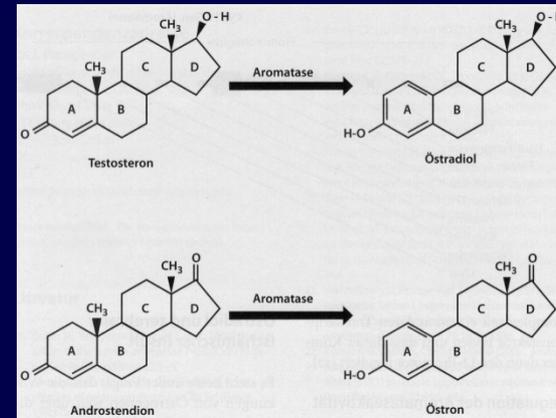
Einfluss endogener Sexualhormone auf die Psyche

- Zyklusabhängige Stimmungsschwankungen
- Perimenstruell Exazerbation von Psychosen
- PMS / PMDD
- Postpartale Depression
- Depression: Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer
- Frühe iatrogene Menopause ist unbehandelt mit höherem Demenzrisiko verbunden.
- Frauen haben zwischen Menarche und Menopause einen relativen Schutz vor Schizophrenie.
- Frauen mit Schizophrenie haben niedrigere Estrogenspiegel.

Bildung von Estrogenen im Gehirn

Gonadales Testosteron wird im Gehirn zu Estradiol aromatisiert:

- Hypothalamuskern
- Amygdala
- Großhirnrinde
- Hippokampus
- Kleinhirn



Steroidsynthese aus Cholesterin im ZNS möglich: Neurosteroide

(z.B. Pregnenolon, Pregnanolon, DHEA)

Genomische Effekte über nukleäre ER:

- Langsamer Wirkeintritt, lange anhaltend (Stunden bis Tage)

Nichtgenomische Effekte :

- Schnelle Wirkung (Sekunden/Minuten), kurze Dauer (Minuten/ Stunden)

Wirkungsweise der Sexualsteroidoide

Estrogene haben neuro- und psychoprotektive Effekte im Gehirn:

**Verbesserung des zerebralen Blutflusses
des Glukosemetabolismus des Gehirns
des neuronalen Wachstums
der Myelinisierung**

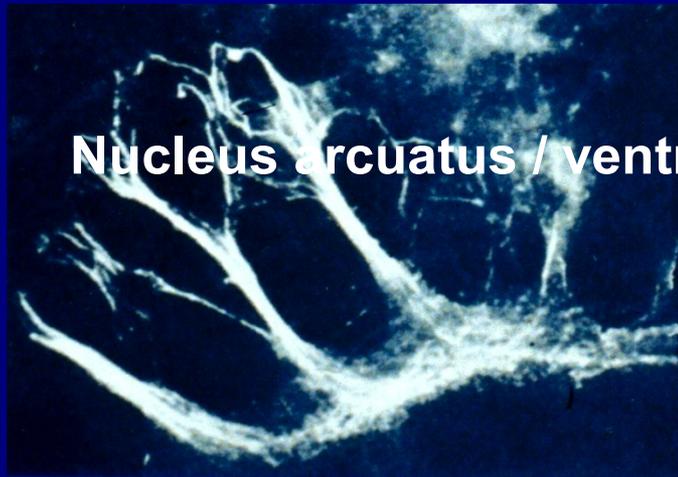
Sexualsteroidoide modulieren Synthese, Freisetzung, Rezeptorbindung, Wiederaufnahme und Metabolismus von Neurotransmittern.

Estrogene steigern die Dichte der Serotoninrezeptoren in einigen Hirnregionen (z.B. Hypothalamus, Amygdala)

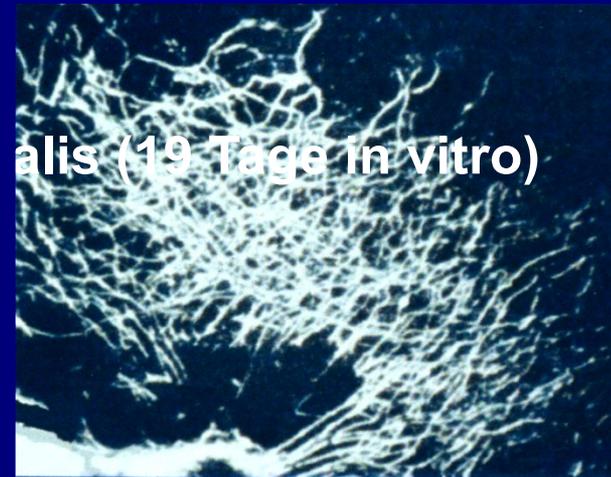
Im Allgemeinen haben Estrogene einen aktivierenden und Gestagene einen inhibierenden, dämpfenden Effekt.

Wachstum von Neuriten unter Estrogeneinfluss

(Explantate von neugeborenen Mäusen in
Organkultur)



Serum



Estradiol

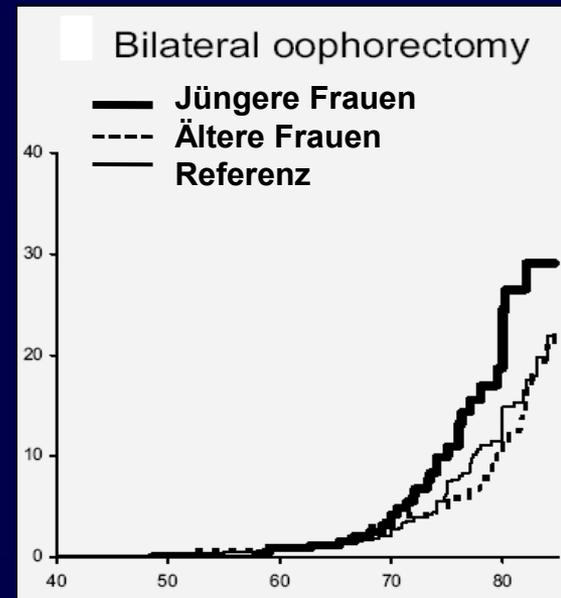
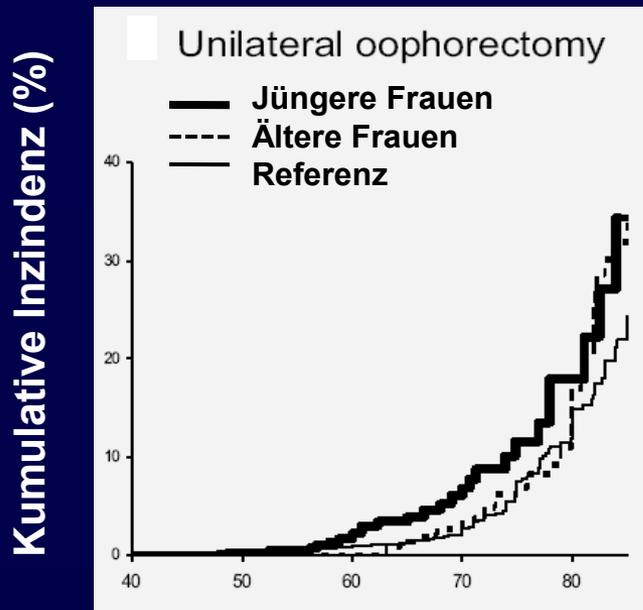
50 ng/ml

Einfluss des Hormonmangels

Erhöhtes Risiko für Kognitionseinschränkung oder Demenz bei Ovarektomie vor der natürlichen Menopause

Kohortenstudie: 813 Frauen mit unilateraler Ovarektomie
676 Frauen mit bilateraler Ovarektomie

Kognitive Einschränkung oder Demenz



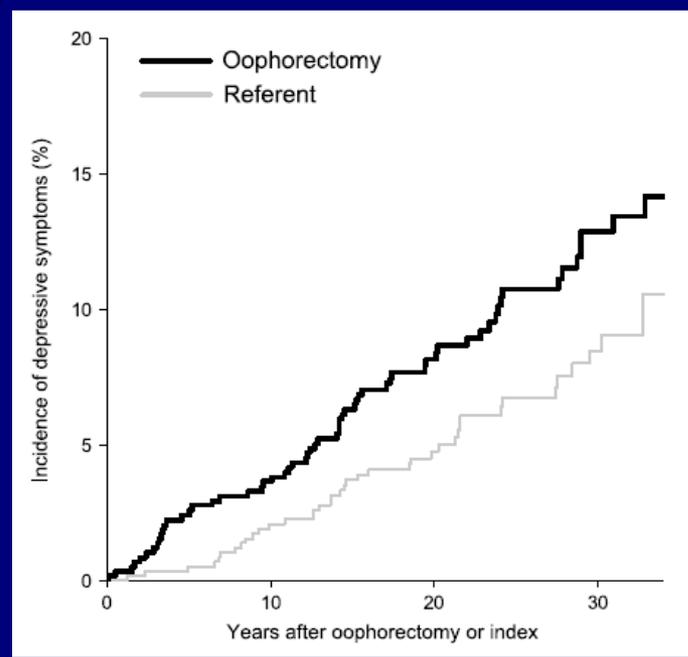
Die frühe Hormontherapie bis zum Alter von 50 Jahren hatte einen protektiven Effekt auf die Kognition

Langzeitrisiken für Depression und Ängstlichkeit

durch bilaterale Ovarektomie (Kohortenstudie)

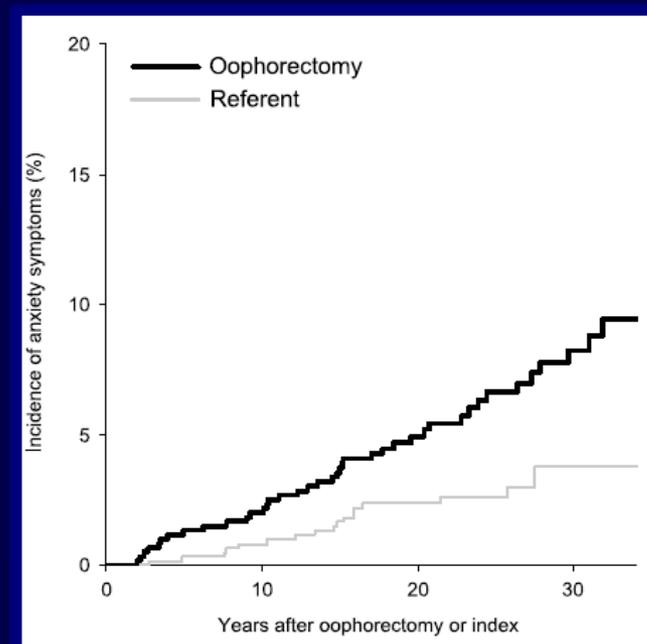
- 666 Frauen mit bilateraler Ovarektomie vor natürlicher Menopause
- 673 Kontrollen

Depressive Symptome



HR 1,54 (95% KI 1,04-2,26)

Angststörungen

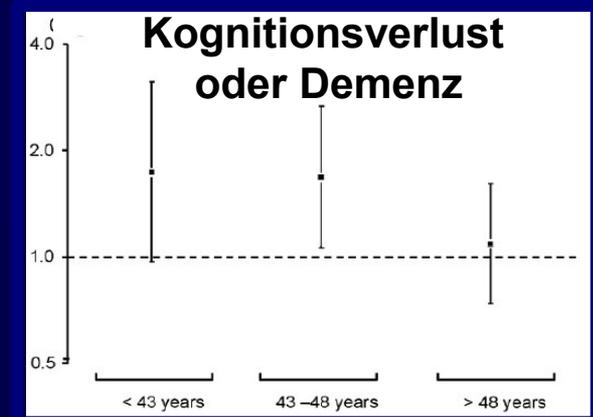
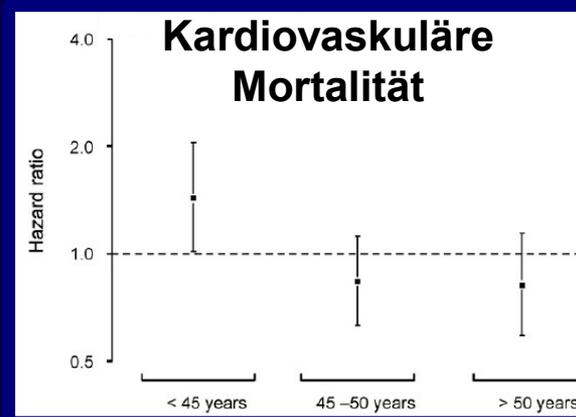
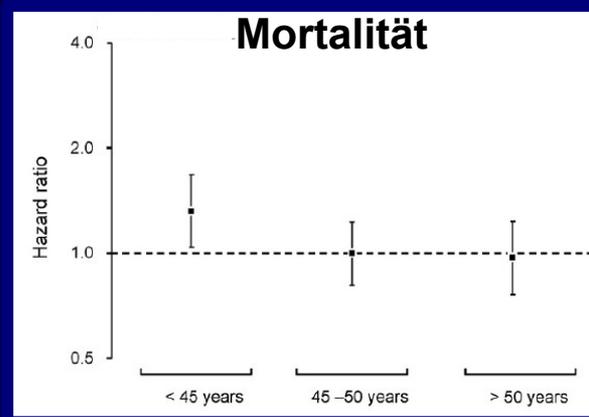


HR 2,29 (95% KI 1,33-3,95)

Vorzeitige (<40 Jahre) oder frühe Menopause (40-45Jahre):

Langzeitrisiken

- spontane oder induzierte Menopause
- Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging



Alter bei Ovarektomie

**Erhöhte Mortalität besonders bei Frauen, die keine HRT erhielten:
HR1,93 (95% KI 1,25-2,96)**

Kognition

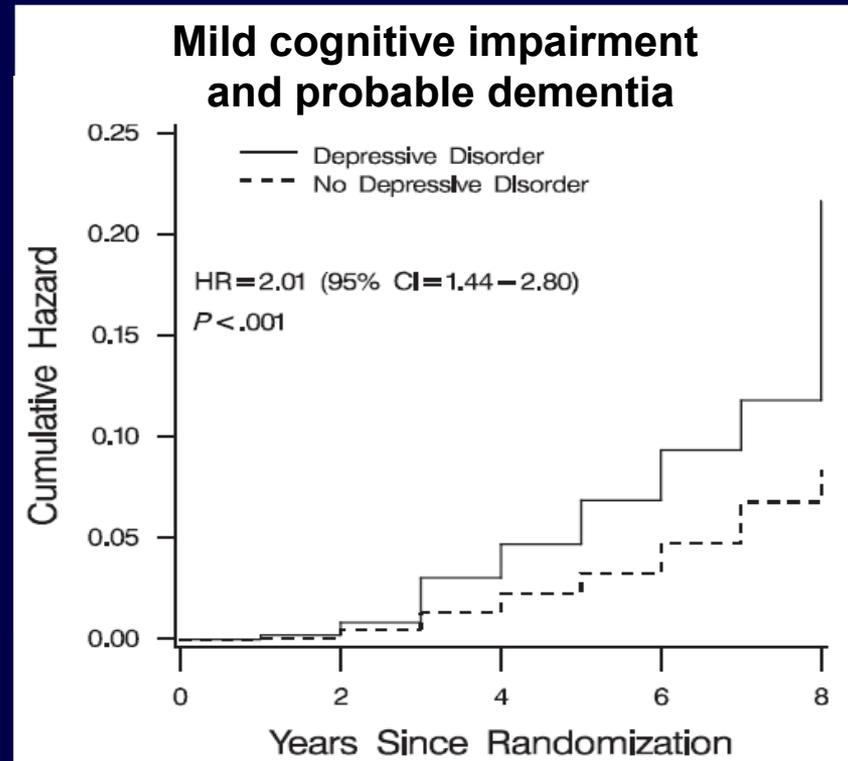
The Women's Health Initiative Memory Study: Depression und Kognition bei älteren Frauen

6.376 postmenopausale Frauen (65-79 Jahre) ohne Kognitionseinschränkung

8% der Frauen hatten zu Beginn depressive Symptome

Kohortenstudie, Follow-up: 5,4 Jahre

HR 2,01 (95% KI 1,44-2,80)



Depressive Symptome sind Risikofaktor für spätere Kognitionseinschränkung

Hormonersatztherapie und Gehirnfunktion im Alter

∅ **Observations- und Longitudinalstudie: protektive Effekte der HRT**

- Positive Effekte auf das verbale und räumliche Gedächtnis bei älteren postmenopausalen Frauen.
- Bei Ovariectomie in Prämenopause: signifikant höheres Risiko für kognitive Beeinträchtigung oder Demenz nach 27 Jahren (Median)

∅ **Randomisierte kontrollierte Studien: kein positiver Effekt der HRT**

Ursachen für Diskrepanz: Estradiol oder CEE?

Applikation – transdermal, oral, i.m.?

Unterschiedliche psychometrische Tests?

Zeit zwischen Menopause und Therapie?

„Window of opportunity“ der Kognition

∅ Tierversuch

- Kastrierte Ratten erhielten 3 bzw. 10 Monate nach Kastration eine HRT
- Räumliche Gedächtnisleistung besser bei Ratten, die früh substituiert wurden

∅ Klinische Daten:

- Reduktion der Alzheimer Demenz bei „frühem“
Hormontherapiebeginn
(Cache County Study)
- 2-3 Jahre HRT in Perimenopause hatte günstigen Effekt auf
Kognition
bis zu 15 Jahre später

➔ Der Beginn der Hormontherapie nach dem 60. Lebensjahr bringt keinen kognitiven Nutzen (WHIMS und WHISCA-Studie).

HRT und Alzheimer Demenz

Beobachtungsstudien, bei denen die Information über die Hormontherapie vor dem Auftreten der Demenz gegeben wurde

Studie	Fälle	Kontrollen	RR	KI
Brenner et al. 1994	107	120	1,1	0,6-1,8
Paganini-Hill and Henderson 1996	248	1193	0,65	0,5-0,9
Tang et al. 1996	167	957	0,5	0,25-0,9
Kawas et al. 1997	34	438	0,5	0,2-1,0
Waring et al. 1999	222	222	0,4	0,2-0,96
Roberts et al. 2006	245	245	1,1	0,6-1,9
Seshadri et al. 2001	59	221	1,2	0,6-2,4
Zandi et al. 2002	84	1866	0,6	0,4-0,96
WHIMS 2007 Beobachtungsstudie	53	7047	0,4	0,2-0,85



Reduktion des Risikos für Alzheimer Demenz durch Estrogene

Bias: „Healthy User Effect“?

Der günstige Effekt auf die Entwicklung einer Alzheimer Demenz ist biologisch plausibel

Estradiol

- reduziert die Bildung von β -Amyloid und Hyperphosphorylierung der Tau-Proteine.
- verbessert die Vaskularisierung.
- fördert das neuronale Wachstum und die Synapsenbildung.
- verhindert die intrazelluläre Peroxidakkumulation.
- vermindert die Degeneration hippocampaler Neuronen.
- wirkt neuroprotektiv bei Ischämie und oxidativem Stress.

Aber...

Randomisierte Studien konnten keinen günstigen Effekt der Estrogene nachweisen.

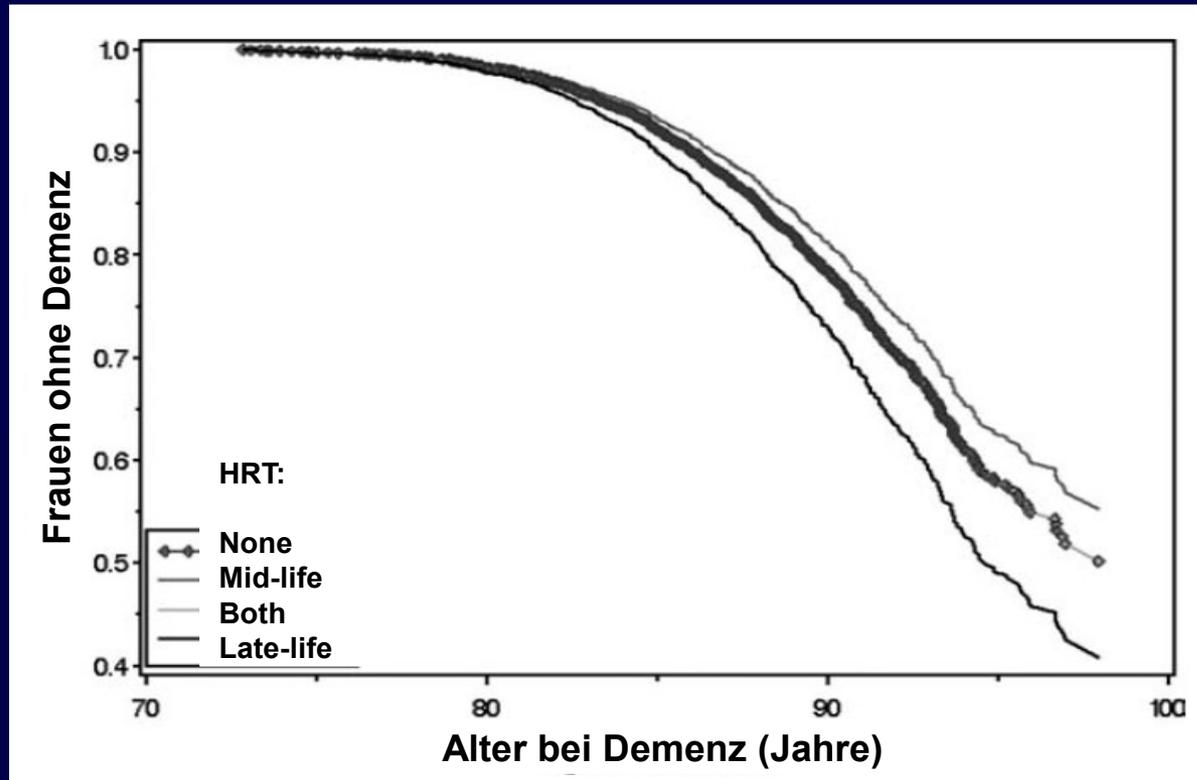
**Women's Health Initiative Memory Study (Interventionsstudie):
Hormontherapie erhöhte Risiko für Demenz bei Frauen 65-79 Jahre**
CEE+MPA: Verdopplung des Risikos
CEE-mono: Zunahme um 50%

Ergebnisse sind nicht auf peri- und „früh“postmenopausale Frauen übertragbar!

Frauen, die vor Beginn der WHIMS-Studie mit Hormonen behandelt worden waren, hatten ein niedrigeres Risiko für Demenz als Frauen, die nie Hormone eingenommen haben.

„Timing“ der Hormontherapie und Demenz

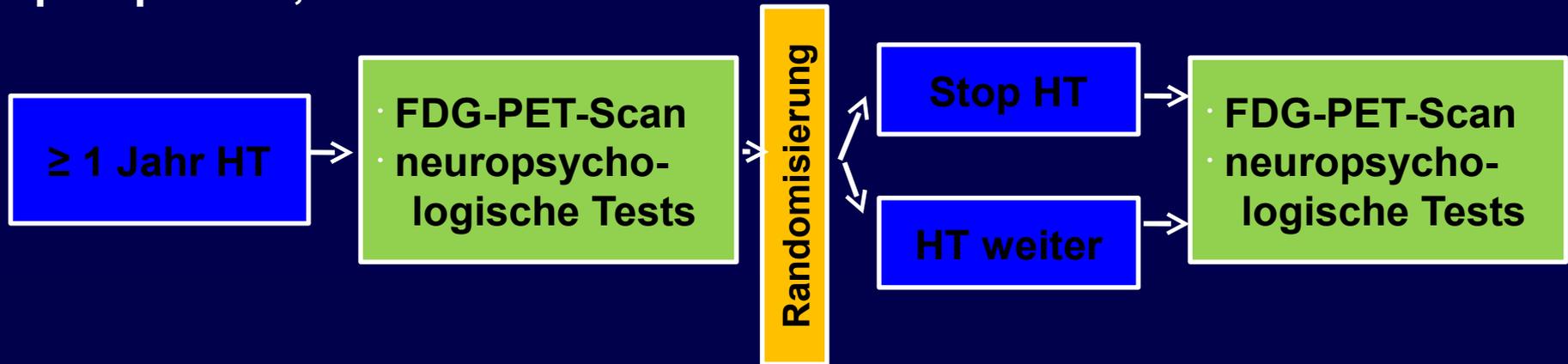
Kohortenstudie mit 5.500 Frauen (Kaiser Permanente, Kalifornien)



	keine HRT	„Mid-life“ HRT	„Late-life“ HRT	Beides
Hazard Ratio:	1 (Referenz)	0,74 (0,58-0,94)	1,48 (1,10-1,98)	1,02 (0,78-1,34)

Einfluss der Hormontherapie (HT) auf den regionalen Hirnmetabolismus bei 53 postmenopausalen Frauen (50-65 Jahre) mit erhöhtem Risiko für Alzheimer-Demenz

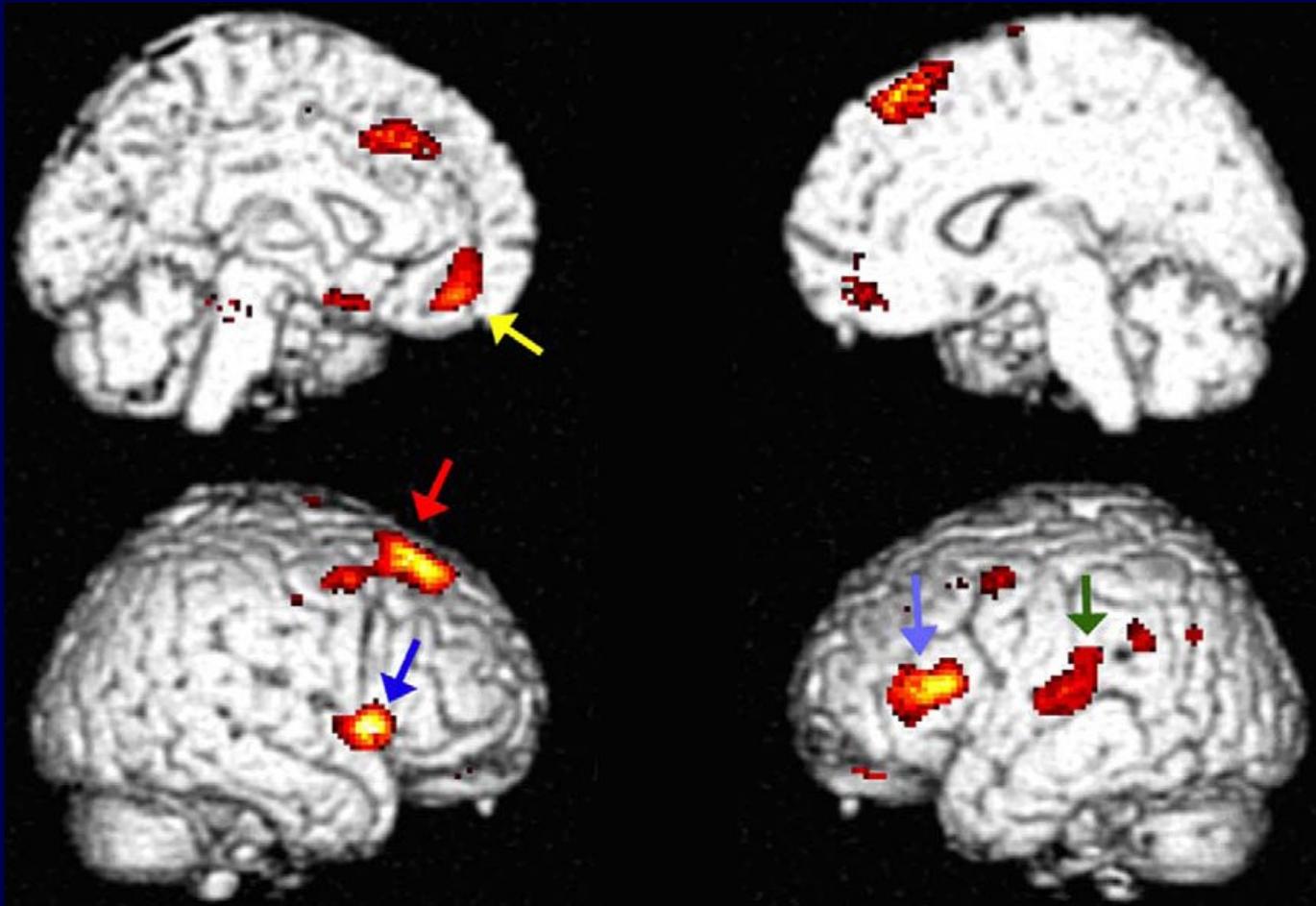
- prospektive, randomisierte Studie über 1 Jahr



- Zeitdauer der endogene Estrogenexposition korrelierte signifikant mit Metabolismus im rechten Frontalhirn
- Estradiol versus CEE: signifikant besseres verbales Gedächtnis
- EPT versus ET: geringerer Metabolismus in Temporal- und Frontalregion

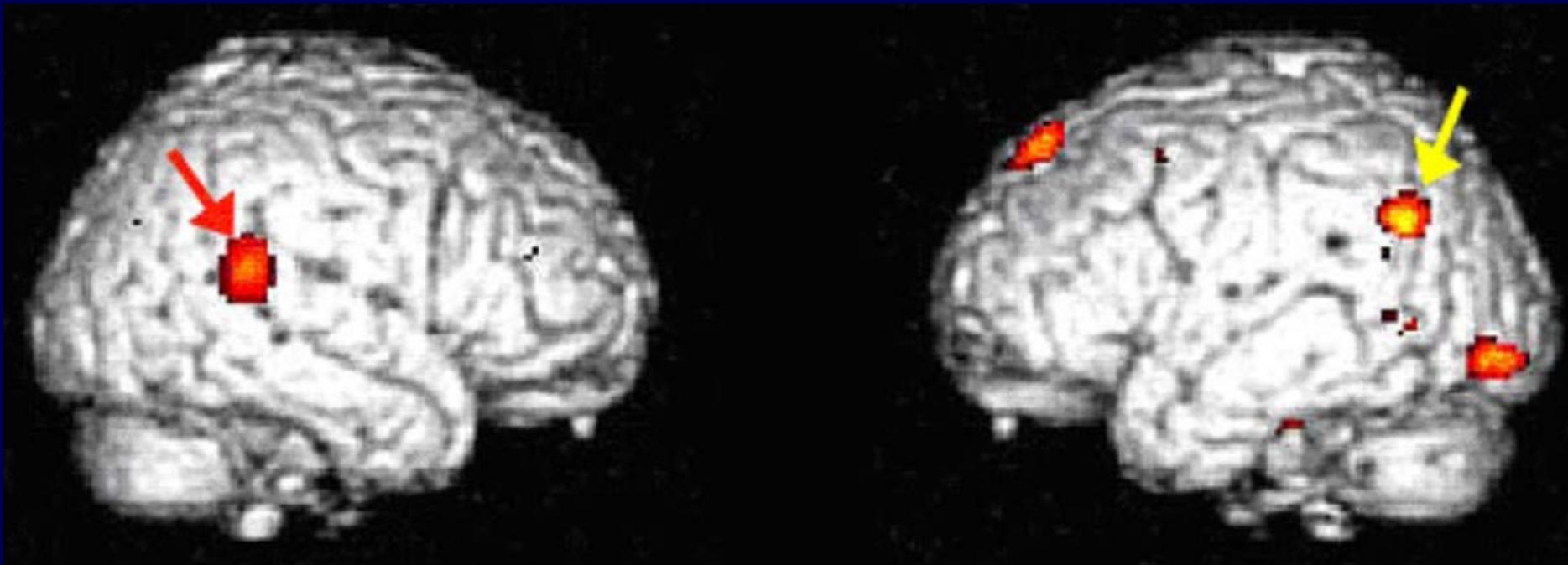
➡ Regionale, spezifische neuroprotektive Estrogeneffekte

Korrelation der Jahre der endogenen Estrogenexposition mit der metabolischen Hirnaktivität



Alle farbig markierten Areale korrelieren signifikant mit der Zeitdauer der endogenen Estrogenexposition

Hirngebiete mit signifikant stärkerer metabolischer Aktivität während einer Behandlung mit Estradiol versus CEE



Demenz – Präventive Ansätze

S3-Leitlinie Demenzen der DGPPN (2009):

Risikofaktoren:

Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas,

Präventive Ansätze:

- aktiver Lebensstil: körperliche Bewegung, aktives geistiges und

soziales Leben

- ausgewogene Ernährung (mediterrane Diät, Konsum von Fisch)

- kein übermäßiger Alkoholgenuss

Einfluss der HRT auf die Stimmung

Die Wechseljahre

„window of vulnerability“

Das Risiko für depressive Verstimmungen in den Wechseljahren

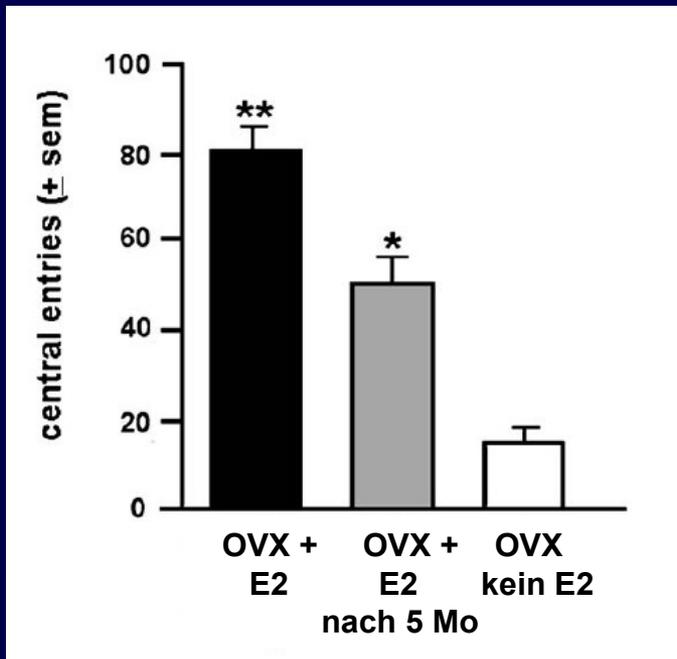
- ist im Vergleich zur Prämenopase etwa 30 % erhöht**
- ist bei Frauen mit Depression in der Anamnese etwa 5-fach höher**

Estradiolsubstitution bei älteren ovariectomierten Ratten

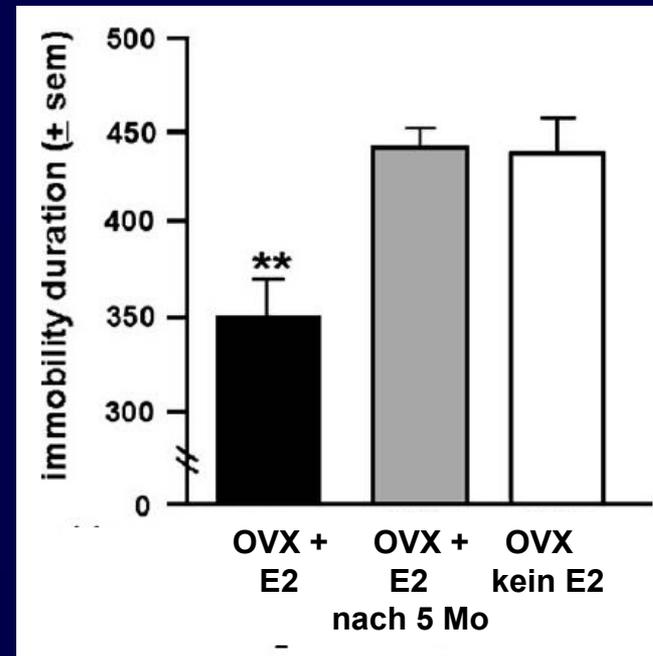
Ovarektomie mit 14 Monaten: E2-Implantat bei OP
E2-Implantat nach 5 Monaten
kein Estrogen

Untersuchung
mit 20 Monaten

„Open-field“-Test (anxiety)



„Forced-swim“-Test (depression)



ERT verminderte ängstliches und depressives Verhalten und verbesserte die Kognition bei älteren weiblichen kastrierten Ratten. Ein verzögerter Therapiebeginn verminderte den Effekt.

Randomisierte, plazebokontrollierte Studie: Estrogenbehandlung bei perimenopausalen 34 Frauen mit Depression

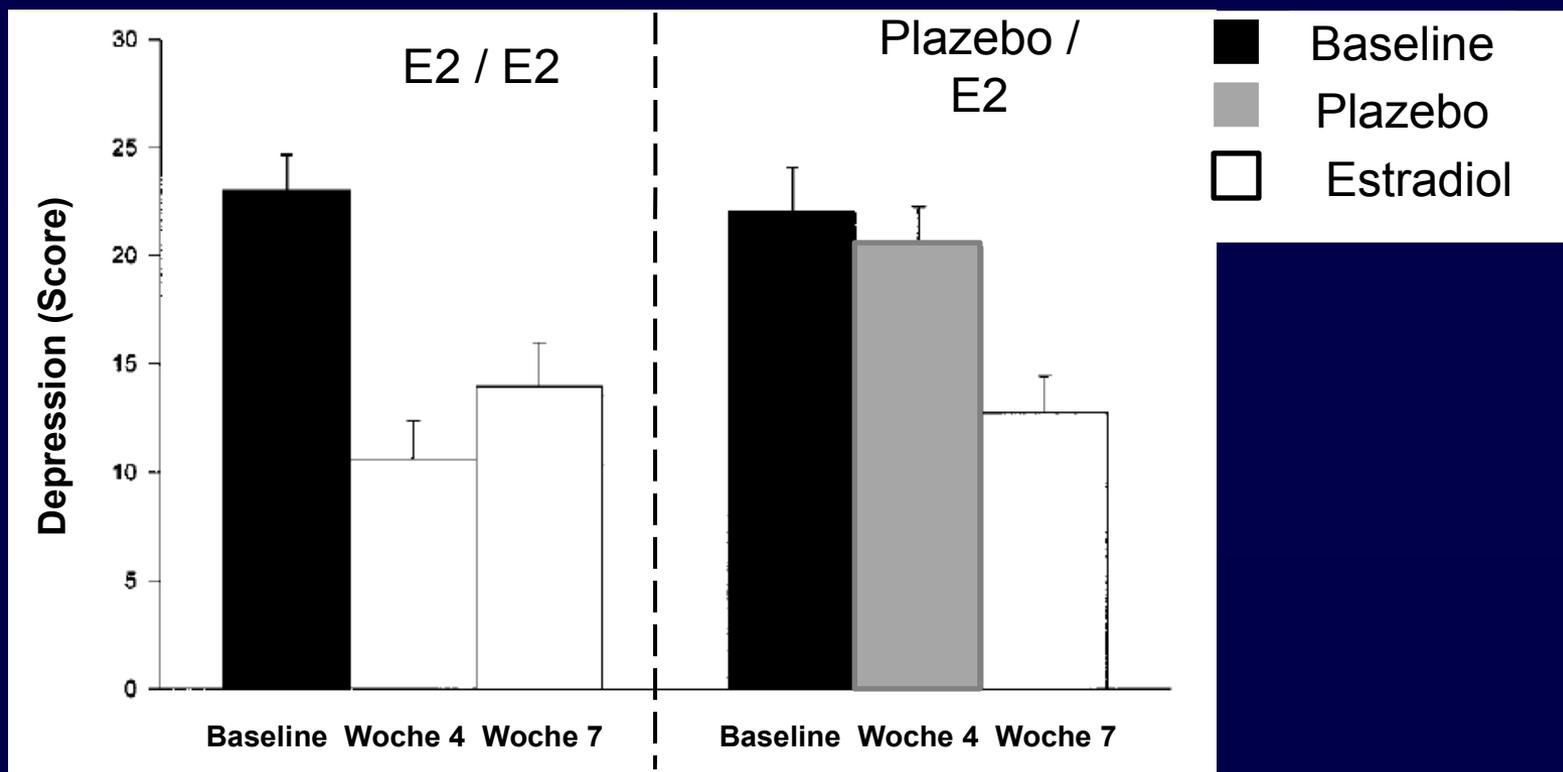
Rando-
misierung

3 Wochen 50 µg E2 td/Tag

3 Wochen 50 µg E2 td/Tag

3 Wochen Plazebo

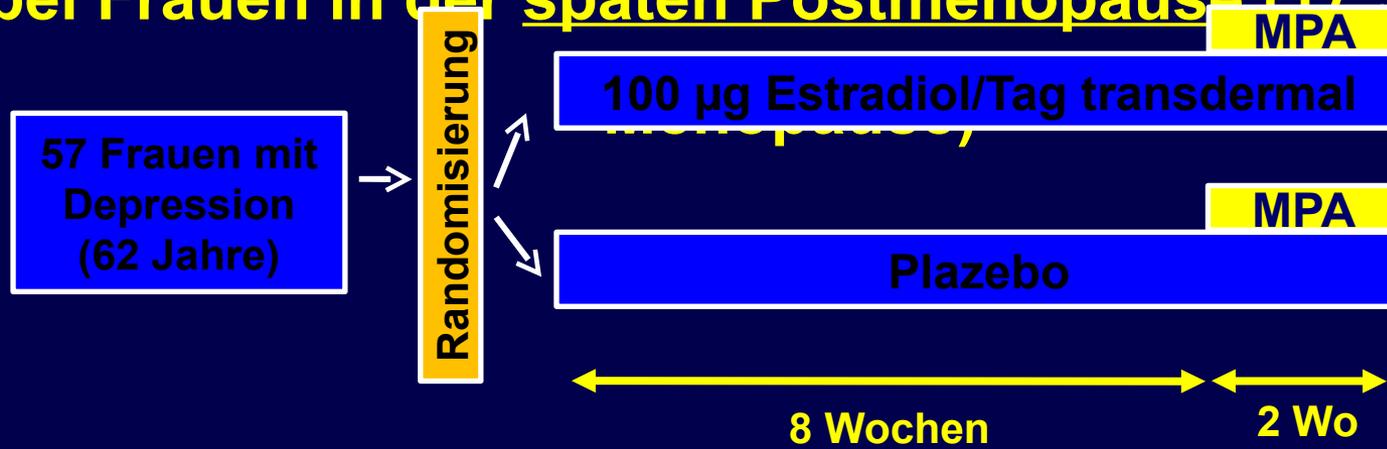
3 Wochen 50 µg E2 td/Tag



Randomisierte Studie über den Einfluss einer HRT auf

Depression

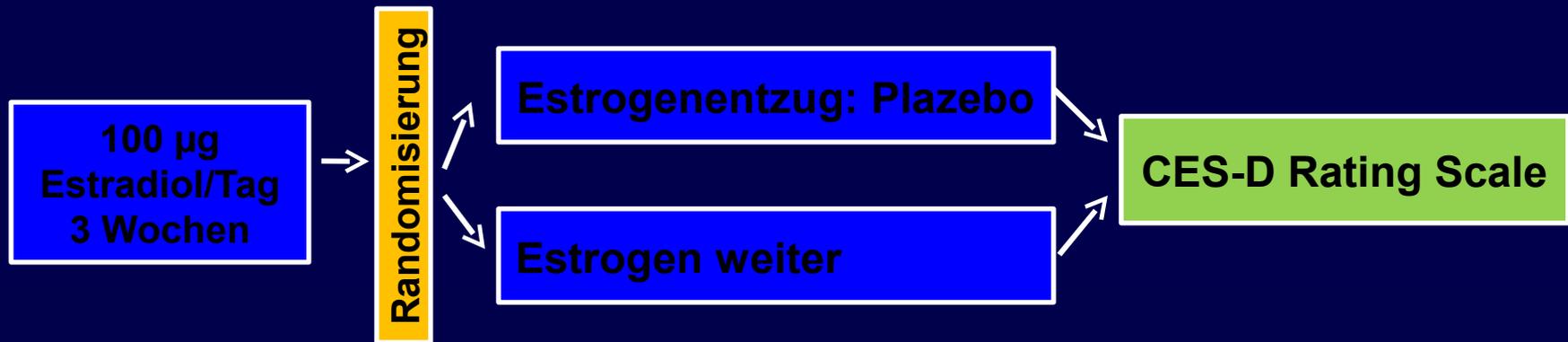
bei Frauen in der späten Postmenopause (17 J. nach



- In beiden Gruppen signifikante Besserung unter Therapie versus Baseline
- Kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen Estradiol und Plazebo
- Responderrate (>50% Besserung): Estradiol: 40%; Plazebo 44%
- MPA hatte keinen Einfluss

Einfluss von Estrogenentzug auf die Stimmung bei postmenopausalen Frauen

- Asymptomatische postmenopausale Frauen mit und ohne depressive Symptome in der Perimenopause.



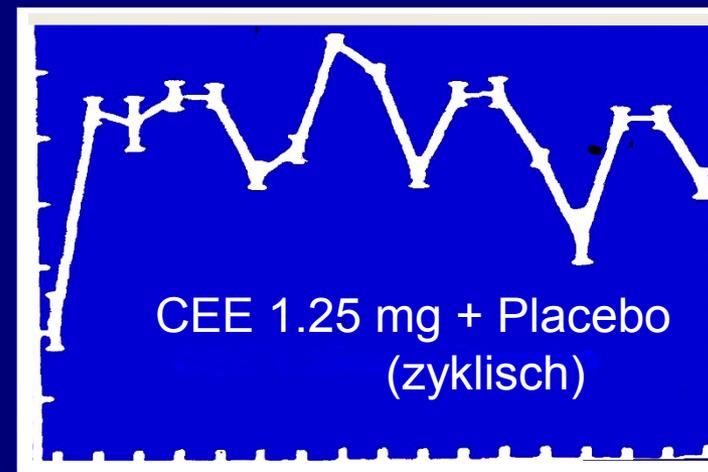
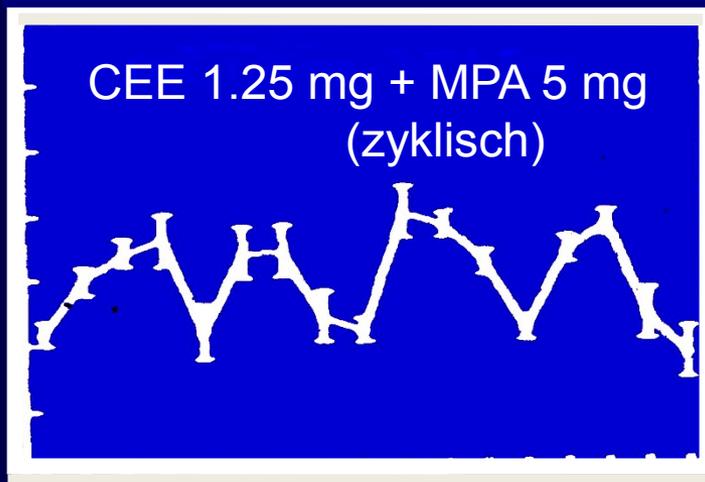
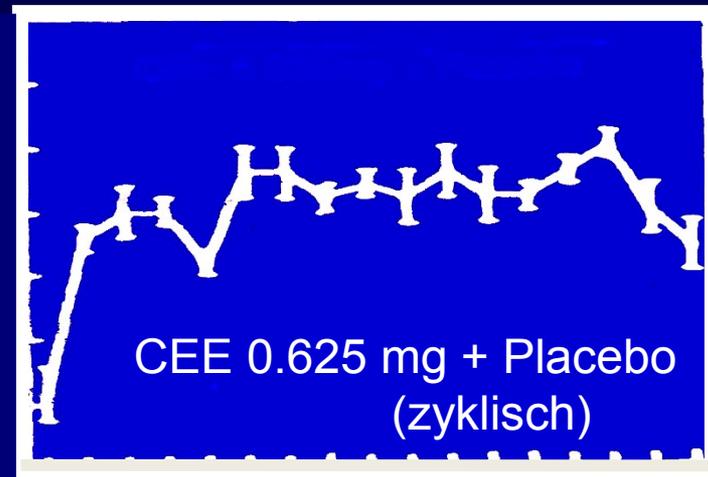
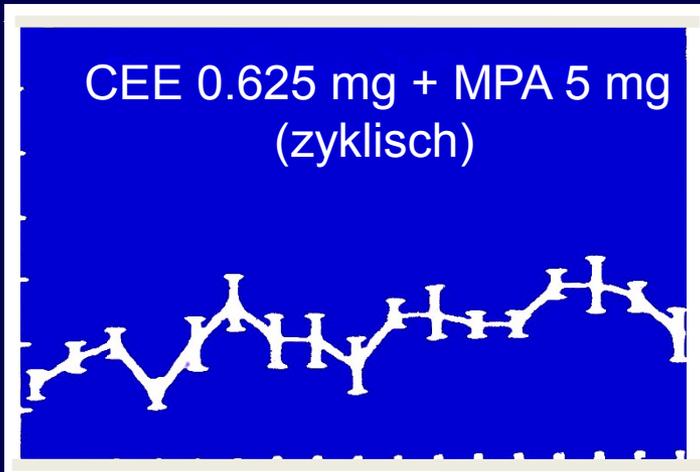
➔ Nur Frauen, die in bereits in der Perimenopause depressive Symptome hatten, zeigten bei Estrogenentzug eine signifikante Zunahme depressiver Symptome.

➔ „Prädisposition“ bei einigen Frauen

Prospektive, randomisierte, doppelblinde Untersuchung über den Einfluss einer HRT oder ERT auf die Stimmung bei 48 Frauen mit natürlicher Menopause

Skala

7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5



1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4
3 6 9 12

1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 3 4 **Woche**
3 6 9 12 **Zyklus**

Steigerung des zerebralen Blutflusses im Frontalhirn durch HRT bei postmenopausalen Frauen (50-53 Jahre) mit Depression

- 9 Monate CEE (0,625mg) + MPA (5mg) (n=14), Kontrollen (n=7)
- Untersuchung:
 - Durchblutung Fronto/Cerebellum-Ratio (F/C) mittels SPECT
 - Depression und Kognition

	CEE/MPA	keine HRT	p
<i>vor HRT</i>			
Baseline F/C Ratio	0,868 ± 0,05	0,846 ± 0,04	0,275
aktivierte F/C Ratio	0,890 ± 0,06	0,866 ± 0,05	0,549
<i>während HRT</i>			
Baseline F/C Ratio	0,873 ± 0,05	0,847 ± 0,05	0,203
aktivierte F/C Ratio	0,924 ± 0,04	0,853 ± 0,05	0,007

„aktivierte Untersuchung“: CT während „Wisconsin Card Sorting Test“

Die HRT führte zur Steigerung des aktivierten zerebralen Blutflusses und zur Besserung der Kognition, aber nicht der Depression

Zusammenfassung I

- Endogene und exogene Sexualhormone haben einen starken Einfluss auf das ZNS.
- **Die Ergebnisse vieler basiswissenschaftlicher Untersuchungen (Zellkultur, Tierversuche) zeigen neuroprotektive Effekte der Estrogene.**
- Eine Ovariectomie vor der natürlichen Menopause steigert das Risiko für eine spätere mentale Beeinträchtigung.
- **Klinische Untersuchungen ergaben widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Kognition:
Observationsstudien versus RCT: „window of opportunity“?**

Zusammenfassung II

- **Hormontherapie zur Primärprophylaxe des Kognitionsverlusts?**
 - ∅ vor dem 60. (65.) Lebensjahr: wahrscheinlich möglich
 - ∅ nach dem 60. (65.) Lebensjahr: **NEIN**

- **Hormontherapie zur Sekundärprophylaxe des Kognitionsverlusts?**
 - ∅ **NEIN**

Wirkung der Hormontherapie (HT) auf Kognition und Demenz

Interdisziplinäre S 3-Leitlinie 2009: HT in Peri- und Postmenopause:

- Eine HT hat keine positive Wirkung auf die **Kognition** bei älteren postmenopausalen Frauen.
- Eine HT soll nicht zur Verringerung kognitiver Beeinträchtigungen bei postmenopausalen Frauen empfohlen werden.
- Eine HT zeigt keinen Nutzen in Bezug auf **Demenzsymptome** bei Frauen mit Alzheimer-Erkrankung.
- Eine HT erhöht das Risiko einer Demenz für Frauen im Alter über 65 Jahre.
- Eine HT soll zur Verringerung des Risikos einer Demenz nicht empfohlen werden.