

PSYCHE IN UND NACH DEN WECHSELJAHREN – EINFLUSS EINER HORMONERSATZTHERAPIE

Prof. Dr. med. Petra Stute

Abtl. für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Frauenklinik Inselspital Bern, Schweiz

VNR: 2760909013104490018 | Gültigkeit: 02.01.2024 – 02.01.2025

1 EINLEITUNG

Die Wechseljahre stellen eine normale und natürliche Phase im Leben einer Frau dar, die mit hormonellen Veränderungen einhergeht. Frauen erleben diese Phase sehr individuell und die Erfahrungen reichen von Symptomfreiheit bis hin zu starken Beeinträchtigungen, die sich auf den Alltag auswirken können. Als häufigste Beschwerden gelten vasomotorische Symptome (VMS; Hitzewallungen, nächtliche Schweißausbrüche), deren Auftreten gut mit einer Hormonersatztherapie (HRT) behandelt werden kann. Es gibt viele Hinweise darauf, dass die Wechseljahre neben den körperlichen Symptomen auch mit einem erhöhten Risiko für eine psychische Gesundheitsbeeinträchtigung verbunden sind, wie

z. B. depressive Störungen, Weinerlichkeit, Reizbarkeit, Ängstlichkeit und ein reduziertes Wohlbefinden. Auch Schlafstörungen nehmen während der Wechseljahre in ihrer Häufigkeit zu.

Diese CME-Fortbildung gibt Ihnen einen Überblick über das Auftreten von depressiven Störungen, Angstzuständen sowie Schlafstörungen in und nach den Wechseljahren und stellt die aktuelle Datenlage bezüglich der Wirksamkeit einer HRT dar. Zum Abschluss gibt die Fortbildung in einem kurzen Kapitel noch einen Überblick bezüglich des Demenzrisikos von Frauen und ob eine HRT hier eventuell einen Beitrag zur Prävention leisten kann.

2 DEPRESSIVE STÖRUNGEN IN UND NACH DEN WECHSELJAHREN

2.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Depressive Störungen gehören zu den häufigsten Formen psychischer Erkrankungen. Sie sind gekennzeichnet durch Traurigkeit, Interesselosigkeit, den Verlust an Genussfähigkeit, Schuldgefühle, ein geringes Selbstwertgefühl, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Konzentrationsschwächen [WHO 2023]. Typischerweise zeichnen sich Depressionen durch einen episodischen Verlauf aus. So kann eine depressive Episode vollständig remittieren, sodass der*die Patient*in in der Folgezeit völlig symptomfrei ist. Bei den meisten Betroffenen besteht jedoch ein erhöhtes Rezidivrisiko. Hält eine depressive Episode länger als zwei Jahre ohne Remission bzw. Besserung an, wird von einer chronischen depressiven Episode gesprochen. Menschen, die unter einer Depression leiden, sind meist in ihrer gesamten Lebensführung beeinträchtigt und weisen einen hohen Leidensdruck auf. Je nachdem, wie viele Symptome vorliegen und wie stark der*die Betroffene im Alltag eingeschränkt ist, wird zwischen verschiedenen Schweregraden der Erkrankung unterschieden. Laut ICD-10 werden depressive Episoden in leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) und schwere (F32.2) depressive Episoden unterteilt [BÄK et al. 2022].

Eine Depression kann jeden treffen, unabhängig von Alter, Geschlecht und sozialem Status. Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Depression zu erkranken, beträgt 16 – 20 % [BÄK et al. 2022]. Dabei sind Frauen häufiger von depressiven Störungen betroffen als Männer. Bezogen auf die Zwölf-Monats-Prävalenz berichteten in einer Umfrage des Robert Koch-Instituts (RKI) 9,7 % der Frauen und 6,3 % der Männer von einer ärztlich diagnostizierten Depression (Umfragezeitraum 2014/2015). Der jeweilige Anteil ärztlich diagnostizierter Depressionen bei Frauen in unterschiedlichen Altersgruppen lag deutlich vor dem gleichaltriger Männer [Thom et al. 2017]. Auch wenn anstelle der ärztlichen Diagnostik das Vorliegen einer depressiven Symptomatik (Erhebung mittels *Patient Health Questionnaire*) betrachtet wird, ist bei Frauen gegenüber Männern eine

höhere Prävalenz zu beobachten – ebenfalls über alle Altersgruppen hinweg [Brettschneider et al. 2017]. Ein möglicher Grund für die Diskrepanzen zwischen den Geschlechtern ist die Rolle von hormonellen Veränderungen in den verschiedenen Lebensphasen einer Frau: von der Pubertät über eventuelle Schwangerschaften und die anschließende postnatale Zeit bis hin zu den Wechseljahren.

2.2 EINFLUSS DER WECHSELJAHRE

Die Peri- und frühe Postmenopause stellt einen vulnerablen Zeitraum für die psychische Gesundheit dar. Verschiedene prospektive Kohortenstudien deuten darauf hin, dass die Perimenopause im Vergleich zur Prämenopause mit einem erhöhten Risiko für depressive Störungen einhergeht. So konnte in zwei Studien gezeigt werden, dass Frauen ohne Depression in der Vorgeschichte beim Eintritt in die Perimenopause ein 2- bis 2,5-fach erhöhtes Risiko für das Neuaufreten depressiver Störungen haben [Cohen et al. 2006, Freeman et al. 2006]. Auch in der longitudinalen SWAN-Studie, in der Frauen im Alter von 42 – 52 Jahren (prämenopausal zu Studienbeginn) über zehn Jahre beobachtet wurden, zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit einer schweren depressiven Episode während des peri- und postmenopausalen Zeitraums signifikant höher war als in der Prämenopause, unabhängig von schweren depressiven Episoden in der Vorgeschichte oder stressvollen Lebensereignissen. Beide dieser Faktoren erhöhen jedoch zusätzlich und unabhängig vom Menopausenstatus das Risiko für eine schwere depressive Episode [Bromberger et al. 2011]. Generell tragen vielfältige und unterschiedliche Faktoren, einschließlich sozioökonomischer, individueller psychologischer und sozialer Charakteristika sowie gesundheitlicher Faktoren, zu einem erhöhten Risiko für depressive Störungen bei. Gesundheitliche Faktoren für die Entwicklung depressiver Symptome in der Peri- und Postmenopause sind unter anderem VMS wie auch Schlafstörungen [Brown et al. 2009, Worsley et al. 2014, Zeleke et al. 2017]. Verschiedene

Studiendaten weisen zudem darauf hin, dass das Risiko für depressive Störungen in dieser vulnerablen Lebensphase mit dem Alter bei der Menopause assoziiert ist. So zeigt eine Meta-Analyse, dass eine vorzeitige Menopause vor dem 40. Lebensjahr mit einem doppelt so hohen Risiko für eine Depression im späteren Leben verbunden ist wie bei Frauen mit einem Menopausenalter von über 40 Jahren [Georgakis et al. 2016]. Studien, die den Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und depressiven Symptomen in der Peri- und Postmenopause untersucht haben, deuten darauf hin, dass das erhöhte Risiko für depressive Störungen mit der Fluktuation der Estradiol-Spiegel in der Perimenopause assoziiert ist [Ryan et al. 2009, Willi et al. 2021]. Vermutlich können diese hormonellen Veränderungen vor allem bei Frauen mit entsprechenden Risikofaktoren, wie z. B. VMS oder Depression in der Vorgeschichte, depressive Episoden auslösen. Entsprechend wichtig ist die Identifizierung und Behandlung dieser Risikopersonen.

2.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN UND EINFLUSS EINER HRT

Generell gilt, dass die Indikation zur pharmakologischen Behandlung einer Depression in der Perimenopause den allgemeinen Behandlungsleitlinien folgen soll [DGGG et al. 2020]. Es gibt derzeit keine sicheren Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit von Antidepressiva in Abhängigkeit vom Menopausenstatus. Während in früheren Studien bei älteren im Vergleich zu jüngeren Frauen ein geringeres Ansprechen auf selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) beobachtet wurde [Pinto-Meza et al. 2006, Thase et al. 2005], konnte dies in neueren Studien nicht bestätigt werden [Gougoulaki et al. 2021, Kornstein et al. 2014, Kornstein et al. 2013]. Hausärzt*innen und Gynäkolog*innen sollten sich im Zweifelsfall mit Psychiater*innen beraten oder Patientinnen an diese verweisen, da die Behandlung einer Depression sehr komplex sein kann.

Eine HRT ist nicht zur Behandlung einer Depression zugelassen, da die Evidenz bezüglich der Empfehlung für eine HRT bei Depression in den Wechseljahren derzeit noch nicht ausreichend ist. Klinische Studien konnten jedoch zeigen, dass eine HRT möglicherweise

positive Effekte auf Stimmung und Verhalten von Frauen in der Perimenopause hat [NAMS 2022]. In der deutschen S3-Leitlinie zu Peri- und Postmenopause wird dies so formuliert, dass eine HRT zur Behandlung von Stimmungsschwankungen in Betracht gezogen werden kann, wenn die psychischen Symptome als Folge der Menopause auftreten oder sich in zeitlichem Zusammenhang mit der Menopause verschlechtern [DGGG et al. 2020]. Ein aktuelles Positionspapier der Europäischen Menopause- und Andropause-Gesellschaft (EMAS) zur Behandlung einer Depression bei Frauen in der Peri- und Postmenopause empfiehlt ein stufenbasiertes Vorgehen je nach Schwere der depressiven Episode (Abbildung 1, Seite 4). Die Anwendung einer HRT kann hier bei Frauen versucht werden, die unter einer leichten oder mittelschweren depressiven Episode leiden. Bei Frauen mit schweren depressiven Episoden ist eine HRT hingegen nicht zur Behandlung der Depression indiziert. Hier liegt der Therapie-Lead in den Händen von Psychiater*innen [Stute et al. 2020].

Welche Frauen bezüglich einer depressiven Symptomatik von einer HRT profitieren können, wurde in verschiedenen klinischen Studien untersucht. Hier zeigten sich je nach untersuchter Studiengruppe und Art der HRT unterschiedliche Ergebnisse. Studiendaten deuten darauf hin, dass vor allem perimenopausale Frauen mit depressiven Störungen von einer transdermalen Estradiolbehandlung profitieren könnten. Die meisten Studien zeigten einen positiven Effekt [Cohen et al. 2003, Schmidt et al. 2015, Schmidt et al. 2000, Schmidt et al. 2021, Soares et al. 2001]. So konnte in einer Studie mit 34 Frauen mit perimenopausaler Depression gezeigt werden, dass eine Behandlung mit transdermalemem Estradiol bereits nach drei Wochen mit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik verbunden war, während eine Therapie mit Placebo keinen Effekt aufwies. Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die Frauen VMS aufwiesen oder nicht, sodass die Wirkung der HRT nicht allein auf die Wirksamkeit bezüglich des Rückgangs von Hitzewallungen zurückzuführen war [Schmidt et al. 2000]. Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren Studie bestätigt werden [Cohen et al. 2003]. In einer anderen Studie hielt die positive Wirkung von transdermalemem Estradiol noch vier Wochen nach Absetzen der Behandlung an [Soares et al. 2001]. Ein abruptes

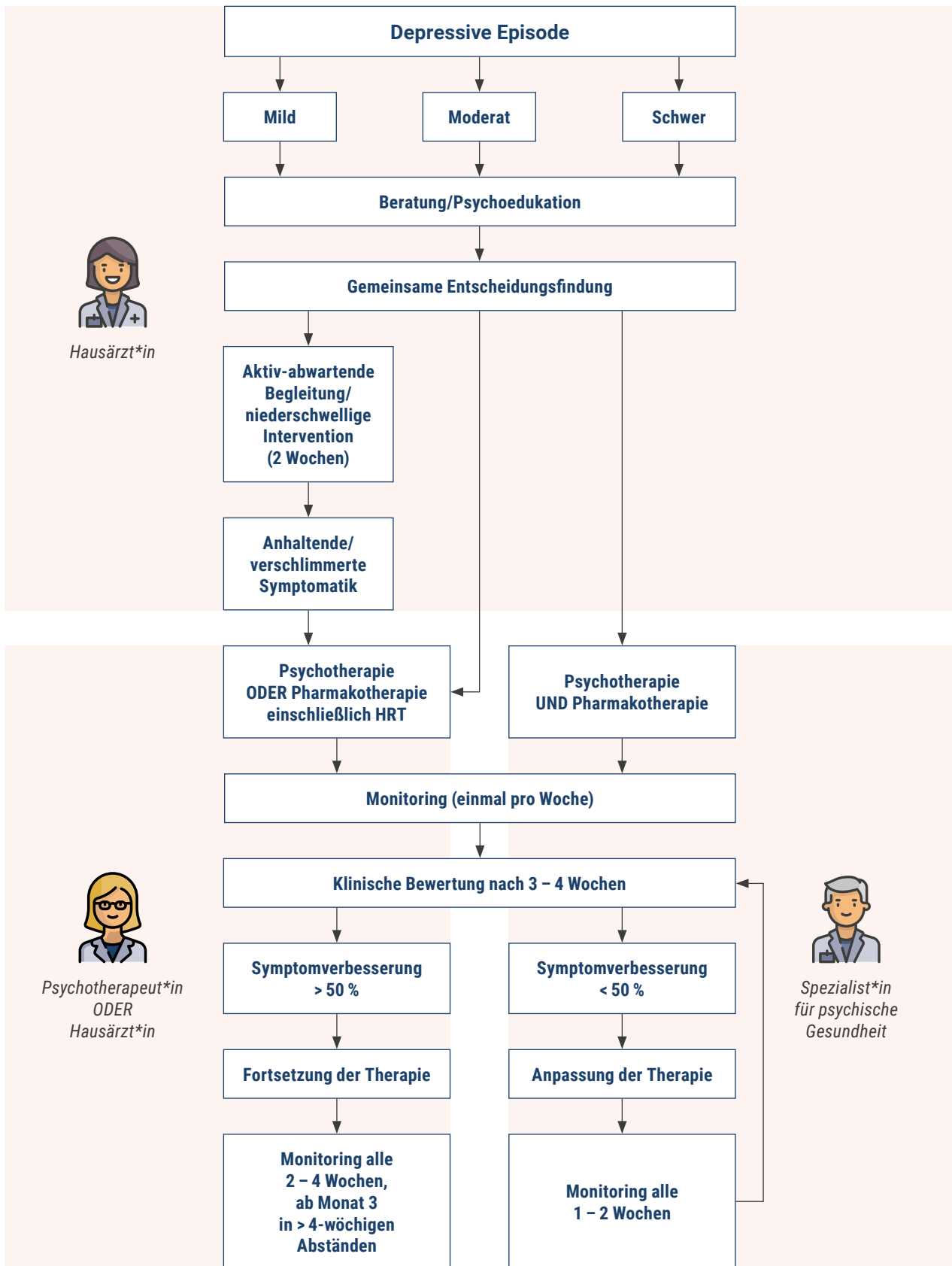


Abbildung 1: Algorithmus zur Behandlung einer Depression bei Frauen in der Peri- und Postmenopause; modifiziert nach [Stute et al. 2020].

HRT: Hormonersatztherapie

Absetzen der transdermalen Estradioltherapie kann allerdings auch zu einem Wiederkehren von depressiven Episoden führen. Frauen mit perimenopausaler Depression in der Anamnese, die gut auf eine transdermale Estradioltherapie ansprechen, sollten sich daher des Risikos erneuter depressiver Episoden bewusst sein, wenn sie die HRT absetzen [Schmidt et al. 2015].

Während die vorgestellten Daten zur transdermalen Estradioltherapie einen positiven Effekt bezüglich der Depressionssymptomatik perimenopausaler Frauen vermuten lassen, hat diese Therapie vermutlich keinen Effekt auf die depressiven Symptome von postmenopausalen Frauen. So konnte in einer achtwöchigen Studie kein Unterschied zwischen transdermale Estradiol und Placebo bezüglich der Verbesserung depressiver Symptome von postmenopausalen Frauen mit einer leichten bis mittelschweren Depression festgestellt werden [Morrison et al. 2004]. Zwei andere Studien konnten positive Effekte einer transdermalen Estradiol-Therapie bei peri-, jedoch nicht bei postmenopausalen Frauen mit einer Depression aufzeigen [Cohen et al. 2003, Morrison et al. 2004]. Diese Daten deuten darauf hin, dass Frauen in der Perimenopause empfindlicher auf Fluktuationen im Estradiolspiegel reagieren als Frauen in der Postmenopause.

Im Vergleich zur transdermalen HRT stehen für die Wirksamkeit einer oralen HRT bezüglich einer Reduktion depressiver Symptome in der Peri- und Postmenopause kaum Daten zur Verfügung. In einer 24-wöchigen Studie mit 129 postmenopausalen Frauen mit leichten bis schweren depressiven Episoden verbesserte die Kombination aus Estradiolvalerat plus Dienogest die Stimmung im Vergleich zu Placebo signifikant. Allerdings war die Abbruchrate sowohl

in der HRT- (33 %) als auch in der Placebogruppe (58 %) ungewöhnlich hoch [Rudolph et al. 2004]. In einer älteren Studie von Ross *et al.* wurde analysiert, wie sich eine orale Therapie entweder bestehend aus konjugierten equinen Estrogenen (CEE) und Norgestrel oder Tibolon auf die Psyche von Frauen mit klimakterischen Symptomen auswirkte. Es zeigte sich für keine der beiden Therapien ein direkter Effekt auf depressive Symptome. Es ist allerdings zu beachten, dass diese Studie nicht darauf ausgelegt war, die Behandlung einer peri- bzw. postmenopausalen Depression zu untersuchen (das Vorhandensein einer Depression war kein Einschlusskriterium) [Ross et al. 1999]. In einer aktuelleren zwölf-wöchigen Studie, in der Tibolon bei perimenopausalen Frauen mit depressiven Verstimmungen untersucht wurde, ergab sich jedoch in der Behandlungsgruppe eine signifikante Verbesserung der Depressionswerte im Vergleich zur Placebogruppe [Kulkarni et al. 2018].

Bislang wurde nur in einer randomisierten Studie die Wirksamkeit einer HRT bezüglich der Prävention klinisch signifikanter depressiver Symptome bei perimenopausalen und frühen postmenopausalen Frauen untersucht. In die Studie wurden 172 euthymische Frauen eingeschlossen, die zwölf Monate lang randomisiert mit transdermale Estradiol oder transdermale Placebo behandelt wurden. Die Frauen, die die aktive Therapie erhielten, bekamen alle drei Monate zusätzlich orales mikronisiertes Progesteron, und die Frauen, die das transdermale Placebo erhielten, bekamen identische Tabletten mit Placebo. Frauen, die die HRT erhielten, hatten im Vergleich zu Placebo-behandelten Frauen eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, klinisch signifikante Depressionswerte zu entwickeln (17,3 % vs. 32,3 %) [Gordon et al. 2018].

3 ANGSTZUSTÄNDE IN UND NACH DEN WECHSELJAHREN

3.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Das Gefühl der Angst ist eine normale Reaktion auf eine Gefahr. Manchmal sind diese Gefühle jedoch unbegründet und die Reaktionen gehen über das

normale Maß hinaus. In diesen Fällen kann die Angst das Leben der Betroffenen stark beeinträchtigen. Angstzustände umfassen verschiedene Symptome wie Nervosität, Beunruhigung und körperliche Ausdrucksformen der Angst wie Herzrasen, Zittern, Übelkeit,

Schweißausbrüche etc. Anhand spezifischer Kriterien können verschiedene Angststörungen wie die generalisierte Angst oder die Panikstörung diagnostiziert werden [Bandelow et al. 2021]. Angststörungen sind die häufigsten psychischen Erkrankungen [Kessler et al. 2005], werden jedoch oft nicht erkannt, da Patient*innen häufiger über Schmerzen, Schlafstörungen oder andere somatische Beschwerden sprechen und die Angst nicht als Symptom benennen [Bandelow et al. 2021]. Die Zwölf-Monats-Prävalenz in Deutschland liegt laut einer nationalen Umfrage bei 15,3 %, dabei erkranken Frauen deutlich häufiger als Männer (Zwölf-Monats-Prävalenz: 21,3 vs. 9,3 %) [Jacobi et al. 2014].

3.2 EINFLUSS DER WECHSELJAHRE

Obwohl sich Studien nicht speziell auf einzelne Angststörungen konzentriert haben, scheint die Prävalenz von Angstzuständen in der menopausalen Übergangszeit erhöht zu sein [Bromberger et al. 2013, Li et al. 2008, Tangen, Mykletun 2008]. Neben der natürlichen Menopause scheint auch eine bilaterale Ovariectomie das Risiko für klinisch relevante Angstzustände zu erhöhen [Hickey et al. 2021]. Angstzustände sind für Betroffene oft unangenehm und stark belastend. In einer Querschnittstudie mit Frauen im Alter von 45 bis 60 Jahren wurde gezeigt, dass Angstzustände sich neben Schlafstörungen und Fatigue am stärksten auf die Lebensqualität der untersuchten Frauen auswirkten [Greenblum et al. 2013].

Insbesondere die Perimenopause scheint mit einem Anstieg von Angstzuständen assoziiert zu sein, was auf die Rolle der fluktuierenden Sexualhormone in diesem Zeitraum hinweist [Tangen, Mykletun 2008]. Der Einfluss der Wechseljahre scheint hierbei abhängig vom vorherigen Angstniveau zu sein. So konnte in der zehnjährigen longitudinalen SWAN-Studie gezeigt werden, dass Frauen, die zu Beginn der Studie (d. h. prämenopausal) ein niedriges Angstniveau aufwiesen, während und nach den Wechseljahren anfälliger für starke Angstzustände waren als zuvor. Bei Frauen, die bereits prämenopausal Angstzustände aufwiesen, wurde hingegen kein zusätzlicher Effekt der Wechseljahre beobachtet [Bromberger et al. 2013]. Das Vorhandensein von VMS wurde ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Angstzustände während der Peri- und

Postmenopause in Verbindung gebracht [Juang et al. 2005, Seritan et al. 2010]. Umgekehrt zeigen Studiendaten, dass Frauen mit einem höheren Angstniveau VMS stärker wahrnehmen, auch wenn die Frequenz objektiv gemessener VMS bei ihnen nicht erhöht ist [Thurston et al. 2006]. Dies deutet auf eine enge Verknüpfung zwischen VMS und Angstzuständen hin.

Es ist allerdings unklar, ob Angstzustände in der Peri- und frühen Postmenopause lediglich infolge von VMS und Schlafstörungen auftreten und ob die hormonellen Veränderungen in den Wechseljahren einen direkten und zentralen Einfluss haben. Darüber hinaus haben auch andere Faktoren (berufliche und familiäre Änderungen, soziale Isolation, niedrigeres Einkommen etc.) einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung von Angstzuständen. Wichtig ist, dass den behandelnden Ärzt*innen bewusst ist, dass Angstzustände bei Frauen in der Lebensmitte weit verbreitet sind und die Behandlung dieser Störungen multimodal sein kann [Hickey et al. 2012]. Für Frauen, die sich mit Wechseljahrsbeschwerden in der ärztlichen Praxis vorstellen, besteht die wichtigste Empfehlung darin, die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass Depression oder Angstzustände mit diesen Symptomen einhergehen könnten.

3.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN UND EINFLUSS EINER HRT

Die Behandlung von Angstzuständen ist multimodal und richtet sich nach der Art der jeweiligen Angststörung (z. B. generalisierte Angststörung oder Panikstörung), dem Schweregrad, etwaigen Komorbiditäten (wie Depression) sowie anderen Risikofaktoren. Schwerere Symptome lassen sich am besten mit einer Kombination aus Pharmakotherapie und Psychotherapie therapieren, leichtere Symptome können mit einer der beiden Optionen allein behandelt werden. Hierbei sollte auch immer die Präferenz der Patient*innen bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden [Bandelow et al. 2021]. Bei Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause gelten die gleichen Behandlungsansätze, allerdings sollten neben den psychologischen und sozialen Faktoren auch endokrine und andere körperliche Veränderungen sowie die Art und Schwere der Wechseljahrsbeschwerden und ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität berücksichtigt werden. Dazu

gehören sowohl die hohe Prävalenz von VMS und deren Auswirkung auf den Alltag als auch Schlafstörungen und vaginale Trockenheit. Bei Frauen, die sich mit Wechseljahrsbeschwerden in der ärztlichen Praxis vorstellen, sollte daher immer die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass diese Symptome mit Angstzuständen einhergehen können und eine entsprechende Aufklärung und möglicherweise Behandlung notwendig ist [Hickey et al. 2012].

Nach aktuellem Wissensstand gibt es derzeit keine randomisierte klinische Studie, die darauf ausgelegt ist, den spezifischen Effekt einer HRT bei Frauen mit Angststörungen zu untersuchen. Bestehende Studien zu den Effekten einer HRT wurden in breiteren Studienpopulationen untersucht und beziehen sich auf allgemeine Angstsymptome während der Wechseljahre. Die Evidenz ist also als gering einzustufen. Nichtsdestotrotz deuten Studiendaten darauf hin, dass eine HRT bei Frauen mit

VMS Angstzustände reduzieren kann, während bei Frauen ohne VMS kein Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nachgewiesen werden konnte [Savolainen-Peltonen et al. 2014]. Bei Frauen mit chirurgischer Menopause scheint eine Therapie mit Tibolon oder transdermalestem Estradiol zu einer deutlichen Verbesserung der psychologischen Symptome (inklusive Angstsymptomen) zu führen [Baksu et al. 2005].

Auch wenn die vorliegenden Daten eher von geringer Evidenz sind, kann eine HRT zur Behandlung von Angstzuständen versucht werden, wenn die Angstsymptome im Zusammenhang mit den Wechseljahren (menstrualen Blutungsstörungen, VMS, vaginaler Trockenheit) stehen und keine Kontraindikation besteht. Lässt sich unter einer HRT keine Verbesserung der Angstzustände beobachten, so müssen andere Behandlungsalternativen in Erwägung gezogen werden. Ein möglicher Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 aufgeführt [Hickey et al. 2012].

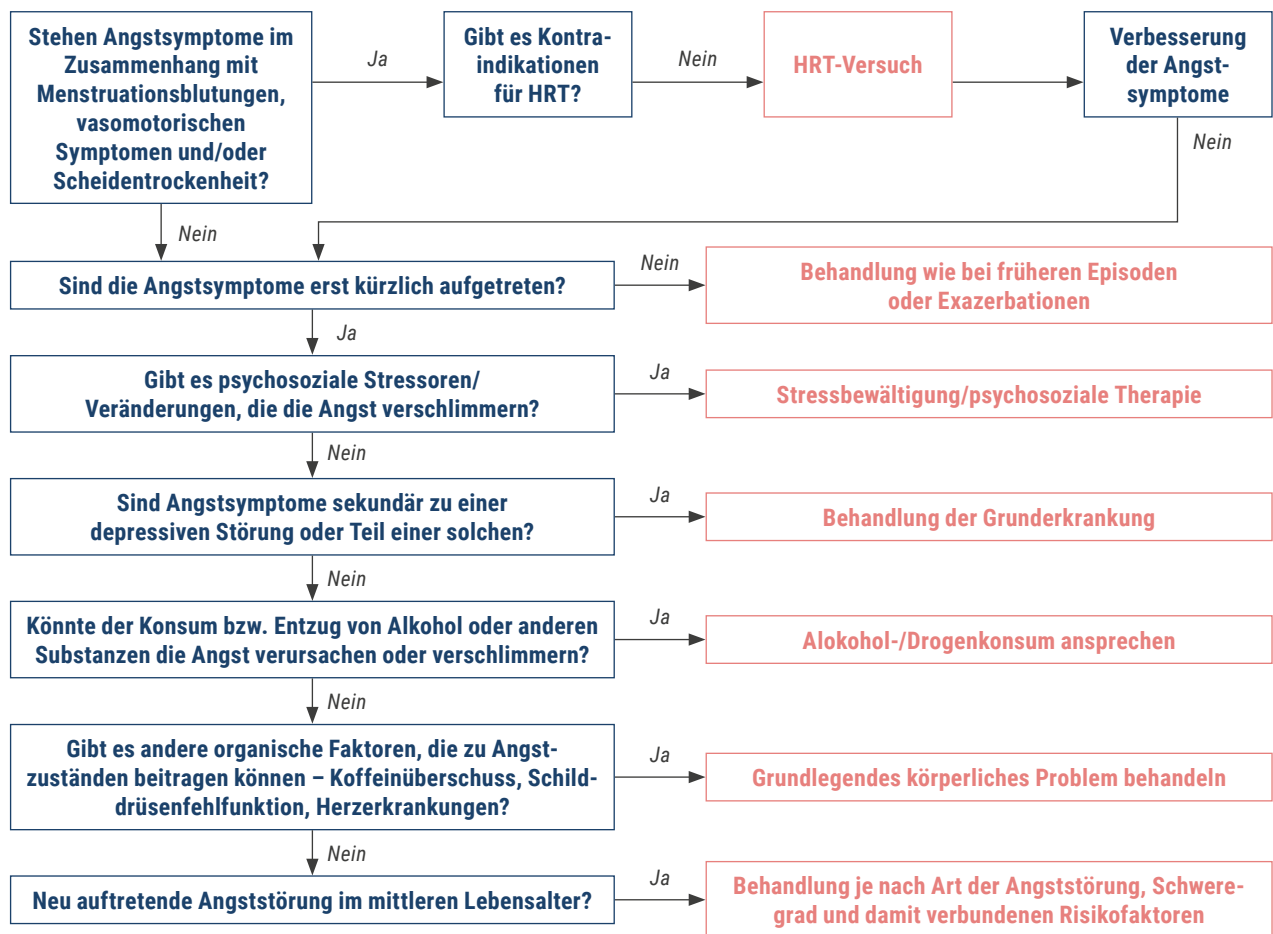


Abbildung 2: Algorithmus zur Bewertung und Behandlung von Angstzuständen bei Frauen im mittleren Lebensalter; modifiziert nach [Hickey et al. 2012].

HRT: Hormonersatztherapie

4 EIN- UND DURCHSCHLAFSTÖRUNGEN IN UND NACH DEN WECHSELJAHREN

4.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Zahlreiche Menschen leiden in ihrem Lebensverlauf unter Schlafstörungen, allerdings umfasst der weite Sammelbegriff viele verschiedene Erscheinungen, wie z. B. Insomnie (nichtorganisch oder organisch bedingt), *Restless-Legs-Syndrom* (RLS), Schlafapnoe oder auch Schlafwandeln und Narkolepsie. Für die Therapie ist es wichtig, die Schlafstörung richtig zu klassifizieren. Die häufigsten Schlafstörungen in Deutschland sind die Insomnien. Liegt der Insomnie

keine spezifisch erkennbare organische Erkrankung zugrunde, handelt es sich um eine nichtorganische Insomnie. Die Betroffenen leiden unter Ein- und/oder Durchschlafstörungen oder weisen eine schlechte Schlafqualität auf. Bei einer chronischen Insomnie treten die Schlafstörungen mindestens dreimal die Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf. Die diagnostischen Kriterien der aktuellen S3-Leitlinie sind in der Box zusammenfassend dargestellt. Die Diagnose kann ausschließlich über die subjektive Schilderung der Beschwerden gestellt werden [Riemann et al. 2017].

DIAGNOSTISCHE KRITERIEN FÜR DIE NICHTORGANISCHE INSOMNIE

- Es liegen Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder eine schlechte Schlafqualität vor.
- Die Schlafstörungen treten wenigstens dreimal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf.
- Die Betroffenen denken vor allem nachts viel an ihre Schlafstörung und machen sich während des Tages übertriebene Sorge über deren negative Konsequenzen.
- Die unbefriedigende Schlafdauer oder -qualität verursacht entweder einen deutlichen Leidensdruck oder wirkt sich störend auf Alltagsaktivitäten aus.



modifiziert nach [Riemann et al. 2017]

Eine Insomnie wird mit zahlreichen negativen Auswirkungen in Verbindung gebracht. So kann die Beeinträchtigung des Schlafs sowohl die körperliche Leistungsfähigkeit als auch die psychische Gesundheit massiv negativ beeinflussen. Es ist daher nicht überraschend, dass eine Insomnie mit einer schlechten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist [Yazdi et al. 2013]. Bezogen auf die psychische Gesundheit weisen Patient*innen mit Insomnien gegenüber gesunden Personen ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung einer depressiven Episode auf [Baglioni et al. 2011, Brown et al. 2009, Neckelmann et al. 2007]. Auch für die Entwicklung von Angstzuständen ist die Insomnie ein Risikofaktor [Li et al. 2014]. Allerdings beeinträchtigen Insomnien nicht nur die mentale Gesundheit, sondern stellen auch Risikofaktoren für somatische Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen [Javaheri, Redline 2017, Li et al. 2014] und Diabetes dar [Anothaisintawee

et al. 2016]. Entsprechend wichtig ist die Abklärung einer potenziellen Schlafstörung.

Ein- und Durchschlafstörungen betreffen fast jeden im Leben einmal. Frauen berichten dabei jedoch über die gesamte Lebensspanne hinweg über eine durchweg schlechtere Schlafqualität als Männer [Zhang, Wing 2006]. Unter einer klinisch relevanten chronischen Insomnie leiden in Deutschland ca. 6 % der Bevölkerung. Auch hier fällt auf, dass Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer [Schlack et al. 2013].

4.2 EINFLUSS DER WECHSELJAHRE

Schlafstörungen nehmen während der Wechseljahre in ihrer Häufigkeit zu. Dabei ist die Insomnie die am häufigsten auftretende Schlafstörung, aber auch Schlafapnoen oder das RLS können auftreten [Proser-

pio et al. 2020]. Die Prävalenz von selbst berichteten Schlafstörungen nimmt von der Prä- bis zur späten Perimenopause zu und stagniert anschließend in der Postmenopause. Insbesondere Frauen in der späten Perimenopause, wie auch Frauen mit chirurgisch induzierter Menopause, berichten besonders häufig von Schlafstörungen (bis zu 48 %). Frauen, bei denen die menopausale Transition in einem jüngeren Alter beginnt, können häufiger und/oder stärker unter Schlafstörungen leiden. Das Aufwachen während der Nacht ist bei weitem die häufigste Art von Schlafproblemen, aber auch Einschlafstörungen und frühes Aufwachen nehmen während der Übergangsphase im Vergleich zur prämenopausalen Phase deutlich zu [Kravitz, Joffe 2011]. Generell zählen Schlafstörungen damit zu den häufigsten Beschwerden in der Peri- und Postmenopause [Kravitz et al. 2003] und können sich je nach Frequenz und Schwere zu einer chronischen Insomnie entwickeln.

Die Ätiologie von Schlafstörungen in der Peri- und Postmenopause ist multifaktoriell. Einflussfaktoren sind u. a. hormonelle Veränderungen, das Vorhandensein von VMS und Stimmungsstörungen sowie Stress, sozioökonomische Faktoren, ein schlechter Gesundheitszustand und die altersbedingte Zunahme anderer Schlafstörungen. Es ist nicht eindeutig geklärt, welchen Anteil menopausale Veränderungen haben und wie diese miteinander interagieren. Aufgrund des veränderten Hormonprofils in den Wechseljahren liegt die Vermutung nahe, dass Sexualhormone eine Rolle bezüglich des veränderten Schlafs spielen. So konnte in einer longitudinalen Studie festgestellt werden, dass ein abnehmender Estradiol-Wert mit einem höheren Risiko für selbstberichtete Ein- und Durchschlafstörungen assoziiert war. Der Anstieg an follikelstimulierendem Hormon (FSH) wurde ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Durchschlafstörungen in Verbindung gebracht [Kravitz et al. 2008]. Es gibt jedoch auch Studiendaten, die dies nicht aufzeigen. So konnte bei perimenopausalen Frauen mit klinischer Insomnie gezeigt werden, dass Schlafstörungen (polysomnografisch erfasst) nicht mit Hormonänderungen assoziiert waren, jedoch mit Angst- und Depressionssymptomen [de Zambotti et al. 2015]. Diese Daten bekräftigen, dass Stimmungs- und Schlafstörungen oftmals miteinander einhergehen und sich gegenseitig bedingen – ein Teufelskreis entsteht. Dieser wird ver-

mutlich durch das Vorhandensein von VMS beeinflusst. VMS sind häufige Symptome in den Wechseljahren und gelten als eine wesentliche Ursache für Schlafstörungen. Daten aus der longitudinalen SWAN-Studie zeigen, dass Frauen mit schweren VMS bis zu dreimal häufiger über nächtliches Erwachen berichten als Frauen ohne VMS [Kravitz, Joffe 2011]. Insbesondere schwere VMS erhöhen dabei das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Insomnie [Ohayon 2006]. Dabei scheint die subjektive Wahrnehmung von VMS einen größeren Einfluss auf die Entwicklung von Schlafstörungen zu haben als objektiv gemessene VMS [Bianchi et al. 2016]. Entsprechend wichtig ist es, Patientinnen bezüglich ihrer empfundenen VMS und Schlafstörungen zu befragen.

4.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN UND EINFLUSS EINER HRT

Es ist notwendig, die genaue Diagnose und Ursache der Schlafstörung bzw. Schlaflosigkeit zu identifizieren, um peri- und postmenopausalen Frauen eine kausale Therapie zu ermöglichen. Generell ist die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) die Therapie der Wahl bei chronischer Insomnie [Riemann et al. 2017]. Studiendaten zeigen, dass eine KVT-I bei Frauen in den Wechseljahren, die unter moderaten VMS leiden, eine effektive Behandlungsoption darstellt [Guthrie et al. 2018, McCurry et al. 2016]. Neben der Verbesserung von Schlafproblemen kann eine Verhaltenstherapie auch vasomotorische Symptome, Depressionen und sexuelle Probleme verbessern [Green et al. 2019]. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung von Schlafstörungen sollte erst angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Hier können Benzodiazepine, Benzodiazepinrezeptoragonisten sowie sedierende Antidepressiva zum Einsatz kommen, allerdings sollten diese Medikamente nur über einen kurzen Zeitraum, d. h. in der Regel nicht länger als vier Wochen, eingenommen werden [Riemann et al. 2017]. Bei Schlafstörungen in der Menopause ist es sinnvoll, auch immer die Indikation für eine HRT zu prüfen, da sich diese positiv auf subjektive Schlafstörungen auswirken kann [Pan et al. 2022]. Sowohl endogenes als auch exogenes Estrogen sowie Progesteron stehen in positivem Zusammen-

hang mit dem Schlaf während der Wechseljahre und durch eine HRT in der Perimenopause kann eine deutliche Verbesserung von Schlafstörungen beobachtet werden [Haufe und Leeners 2023]. So ist eine HRT sehr wirksam bei der Behandlung von VMS und kann damit indirekt auch die Schlafqualität verbessern, z. B. durch die Verringerung der Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens. In einer 2017 veröffentlichten Meta-Analyse mit sieben randomisierten klinischen Studien wurde bei Patientinnen mit VMS eine Verbesserung der Schlafqualität durch eine HRT festgestellt [Cintron et al. 2017]. Allerdings wurden in die Meta-Analyse klinische Studien mit verschiedenen HRT-Formulierungen eingeschlossen. Unterschiedliche Formulierungen können jedoch unterschiedliche Effekte auf den Schlaf ausüben. In der KEEPS-Studie konnten zwar sowohl eine orale Estrogen- (CEE) als auch eine transdermale Estradioltherapie in Kombination mit zyklischem Progesteron im Vergleich zu Placebo die Schlafqualität von Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause verbessern, es zeigte sich jedoch unter transdermale Estradiol eine höhere Effektivität [Cintron et al. 2018]. Eine aktuelle Meta-Analyse bestätigte diesen Effekt [Pan et al. 2022]. Vermutlich basiert dies auf den pharmakokinetischen Unterschieden zwischen den beiden Präparaten. So kann mit transdermale Estradiol eine relativ konstante Dosierung über 24 Stunden erreicht werden, während bei einer oralen Einnahme ausgeprägtere Spitzen und Tiefen auftreten. So befinden sich bei der oralen Einnahme der Tablette am Morgen die Hormonwerte in der Nacht auf dem Tiefpunkt, was

im Vergleich zur Verwendung von transdermale Estradiol zu einer geringeren Linderung von Schlafstörungen führen kann [Cintron et al. 2018]. Neben der Art der Estrogentherapie scheint sich auch die Wahl der Gestagenkomponente auf die Schlafqualität auszuwirken. So ist die Verwendung von oralem Progesteron positiv mit der Schlafqualität assoziiert [Prior 2018]. Orales Progesteron wirkt vermutlich durch eine GABA-agonistische Wirkung leicht sedierend und reduziert so die Schlaflosigkeit, ohne die kognitiven Funktionen während des Tages zu beeinträchtigen [NAMS 2022]. In einer randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie wurde die Kombination aus transdermale Estradiol und oralem Progesteron (zyklische Gabe) über einen Zeitraum von zwölf Monaten untersucht. Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität und dies war unabhängig von Änderungen sowohl der VMS als auch depressiver Verstimmungen [Geiger et al. 2019]. Auch in der KEEPS-Studie zeigte sich ein schlafverbessernder Effekt der Kombinationstherapie über die Linderung von VMS hinaus [Cintron et al. 2018]. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um die Effektivität einer kombinierten HRT bei Frauen ohne VMS zu bewerten.

Bisher gibt es nur wenige Studiendaten zur Wirksamkeit einer Tibolon-Therapie auf die Schlafqualität. In einer einjährigen Studie mit 85 postmenopausalen Frauen konnte Tibolon im Vergleich mit Placebo den Schlaf verbessern [Meeuwssen et al. 2002]. Weitere Studien sind jedoch notwendig.

5 DEMENZRISIKO NACH DEN WECHSELJAHREN

5.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE DER DEMENZ

Das Alter ist generell mit einer Abnahme bzw. Verlangsamung der kognitiven Funktionen verbunden. Geht der Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen über das normale Maß des Alterungsprozesses hinaus, so wird von einer Demenz gesprochen. Bei den zumeist progressiven Verläufen

von Demenzerkrankungen kommt es u. a. zu Beeinträchtigungen der zeitlich-örtlichen Orientierung, der Kommunikationsfähigkeit, der autobiographischen Identität und von Persönlichkeitsmerkmalen [DGPPN et al. 2016]. Die Anzahl der Demenzerkrankten in Deutschland wurde für das Jahr 2018 auf ca. 1,6 Millionen geschätzt. Für das Jahr 2050 wird mit einer Prävalenz von bereits 2,8 Millionen Menschen gerechnet. Dabei sind Frauen häufiger von Demenzerkrankungen betroffen

als Männer [Alzheimer Europe 2019]. Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache für eine Demenz (50 bis 70 % der Demenzerkrankungen) und ca. 10 % der Frauen über 65 Jahre in Europa werden in ihrem Leben eine Alzheimer-Diagnose erhalten [Stute et al. 2021].

Bisher gibt es keine medikamentöse präventive oder kausale Therapie, sodass der Fokus auf der Modifikation von Risikofaktoren liegt. Unveränderbare Risikofaktoren sind das Alter, genetische Faktoren sowie das

Geschlecht, andere Risikofaktoren lassen sich hingegen beeinflussen. Laut eines aktuellen Berichts der Lancet-Kommission sind zwölf modifizierbare Risikofaktoren für etwa 40 % der weltweiten Demenzerkrankungen verantwortlich. Sowohl Risikofaktoren in jungem Alter (< 45 Jahren), in der Lebensmitte (45 bis 65 Jahre) wie auch im späteren Leben (> 65 Jahre) können zu einem erhöhten Demenzrisiko beitragen. Einen genauen Überblick der zwölf Risikofaktoren und Präventionsansätze bietet Tabelle 1 [Livingston et al. 2020].

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenzerkrankung und Präventionsmaßnahmen; modifiziert nach [Livingston et al. 2020].

Risikofaktor	Präventionsmaßnahmen
Junges Alter (< 45 Jahren)	
Schlechte Bildung	
Lebensmitte (45 bis 65 Jahre)	
Hörschäden	Verwendung eines Hörgeräts
Traumatische Hirnverletzungen	Verhinderung von Kopfverletzungen (z. B. durch Tragen eines Fahrradhelms)
Hypertonie	Hypertonie behandeln und einen systolischen Blutdruck < 130 mmHg in der Lebensmitte anstreben
Übermäßiger Alkoholkonsum (> 21 Einheiten/Woche)	Begrenzung des Alkoholkonsums
Adipositas (Body-Mass-Index \geq 30)	Vermeidung bzw. Verringerung von Übergewicht durch gesunde Ernährung und körperliche Aktivität
Höheres Alter (> 65 Jahre)	
Rauchen	Nicht rauchen
Depression	
Soziale Isolation	Soziale Kontakte pflegen
Körperliche Inaktivität	Aufrechterhaltung der körperlichen Aktivität in der Lebensmitte und den späteren Lebensjahren
Diabetes	Prävention von gewichtsabhängigem Diabetes durch gesunde Ernährung und körperliche Aktivität
Luftverschmutzung	

5.2 EINFLUSS DER WECHSELJAHRE

Frauen leiden im Vergleich zu Männern etwa doppelt so oft an einer Demenzerkrankung und hormonelle Unterschiede könnten hierbei eine Rolle spielen. So weisen Studiendaten darauf hin, dass eine frühe Menopause und damit der frühe Abfall der Estrogenspiegel mit einem erhöhten Risiko für Demenzerkrankungen im späteren Lebensalter assoziiert ist [Gilsanz et al. 2019, Yoo et al. 2020]. Diese These wird durch Daten unterstützt, die zeigen, dass auch eine frühzeitige

chirurgische Menopause im Alter \leq 45 Jahren das Demenzrisiko erhöht [Georgakis et al. 2019]. Diese Risikoerhöhung könnte darauf zurückzuführen sein, dass hormonelle Veränderungen während der weiblichen Wechseljahre mit Veränderungen im Gehirn assoziiert sind, welche später zu Alzheimer führen können [Mosconi et al. 2017a, Mosconi et al. 2017b, Rahman et al. 2020]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Zeitfenster für präventive Maßnahmen zur Vorbeugung von Demenzerkrankungen bei Frauen früh im endokrinen Alterungsprozess liegt.

5.3 EINFLUSS EINER HRT AUF DAS DEMENZRISIKO

Die Frage, ob eine HRT für die Prävention einer Demenz geeignet ist, kann derzeit mangels klarer Evidenzen nicht eindeutig beantwortet werden. Es scheint jedoch so, dass eine HRT einen positiven Effekt ausüben kann. So kam ein aktuelles Literaturreview zum Thema HRT und Demenz zu dem Ergebnis, dass eine HRT das Risiko einer Demenz/Alzheimer-Krankheit um etwa 11 – 33 % senken kann. Die Risikoreduzierung scheint jedoch je nach Art der HRT und Alter bei Beginn der Therapie zu variieren [Stute et al. 2021]. Eine aktuelle

Studie konnte zeigen, dass insbesondere eine HRT mit bioidentischen Hormonen (Estradiol und/oder Progesteron) gegenüber synthetischen Hormonen vorteilhaft bezüglich der Reduktion neurodegenerativer Erkrankungen wie z. B. Alzheimer ist [Kim et al. 2021]. Diese positive Wirkung einer HRT kann zum einen auf einen direkten Effekt der Hormone auf das Gehirn zurückgeführt werden, zum anderen kann eine HRT Risikofaktoren der Demenz, wie z. B. Depression, Übergewicht oder Diabetes, entgegenwirken und protektive Faktoren (z. B. mediterrane Ernährung oder körperliche Aktivität) durch synergistische Effekte verstärken [Stute et al. 2021].

6 FAZIT

Die Wechseljahre der Frau können mit verschiedenen psychischen Beschwerden wie Depressivität oder Ängstlichkeit einhergehen. Diese sind vermutlich multifaktoriell bedingt und werden sowohl durch hormonelle Umstellungen als auch soziodemografische, psychologische und soziale Faktoren beeinflusst. Häufig sind die verschiedenen Beschwerden während der Wechseljahre miteinander verbunden. So sind VMS eng mit Schlafstörungen verknüpft, welche wiederum mit Angst- und/oder Depressionssymptomen einhergehen können. Neben den körperlichen Symptomen sollte daher auch immer an die mentalen Aspekte

der Wechseljahre gedacht und Frauen entsprechend befragt und aufgeklärt werden. Dies gilt insbesondere bei Frauen mit Risikofaktoren in der Anamnese, wie z. B. vorangegangener Depression. Zusammen mit der Patientin sollte dann die passende Therapiestrategie für ihre Lebenssituation (peri- oder postmenopausal, VMS vorhanden bzw. nicht vorhanden etc.) gewählt werden. Auch wenn die Datenlage derzeit noch nicht eindeutig ist, kann eine HRT unter den richtigen Umständen sinnvoll sein. Daneben haben andere medikamentöse Ansätze sowie die Psychotherapie einen wichtigen Stellenwert.

7 LITERATUR

- Alzheimer Europe.** Dementia in Europe yearbook 2019: estimating the prevalence of dementia in Europe. 2019. <https://www.alzheimer-europe.org/reports-publication/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe>, abgerufen am: 28.07.2023
- Anothaisintawee T,** Reutrakul S, Van Cauter E, et al. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016;30:11 – 24
- Baglioni C,** Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011;135(1-3):10 – 9
- BÄK,** KBV, AWMF, et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie: Unipolare Depression. 2022. <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3>, abgerufen am: 28.07.2023
- Baksu A,** Ayas B, Citak S, et al. Efficacy of tibolone and transdermal estrogen therapy on psychological symptoms in women following surgical menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91(1):58 – 62
- Bandelow B,** Aden I, Alpers G, et al. S3-Leitlinie: Behandlung von Angststörungen. 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html>, abgerufen am: 28.07.2023
- Bianchi MT,** Kim S, Galvan T, et al. Nocturnal hot flashes: relationship to objective awakenings and sleep stage transitions. *J Clin Sleep Med* 2016;12(7):1003 – 9
- Brettschneider J,** Kuhnert R und Hapke U. Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monit* 2017;2(3):81 – 8
- Bromberger JT,** Kravitz HM, Chang Y, et al. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of women's health across the nation. *Menopause* 2013;20(5):488 – 95
- Bromberger JT,** Kravitz HM, Chang YF, et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2011;41(9):1879 – 88
- Brown JP,** Gallicchio L, Flaws JA, et al. Relations among menopausal symptoms, sleep disturbance and depressive symptoms in midlife. *Maturitas* 2009;62(2):184 – 9
- Cintron D,** Lahr BD, Bailey KR, et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause* 2018;25(2):145 – 53
- Cintron D,** Lipford M, Larrea-Mantilla L, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55(3):702 – 11
- Cohen LS,** Soares CN, Poitras JR, et al. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2003;160(8):1519 – 22
- Cohen LS,** Soares CN, Vitonis AF, 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 – 90
- de Zambotti M,** Colrain IM und Baker FC. Interaction between reproductive hormones and physiological sleep in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1426 – 33
- DGGG,** OEGGG und SGGG. S3-Leitlinie: Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>, abgerufen am: 28.07.2023
- DGPPN,** DGN, Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. – Selbsthilfe Demenz, et al. S3-Leitlinie: Demenzen. 2016. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-013.html>, abgerufen am: 28.07.2023
- Freeman EW,** Sammel MD, Lin H, 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 – 82
- Geiger PJ,** Eisenlohr-Moul T, Gordon JL, et al. Effects of perimenopausal transdermal estradiol on self-reported sleep, independent of its effect on vasomotor symptom bother and depressive symptoms. *Menopause* 2019;26(11):1318 – 23
- Georgakis MK,** Beskou-Kontou T, Theodoridis I, et al. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2019;106:9 – 19
- Georgakis MK,** Thomopoulos TP, Diamantaras AA, et al. Association of age at menopause and duration of reproductive period with depression after menopause: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73(2):139 – 49
- Gilsanz P,** Lee C, Corrada MM, et al. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology* 2019;92(17):e2005 – e14
- Gordon JL,** Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75(2):149 – 57
- Gougoulaki M,** Lewis G, Nutt DJ, et al. Sex differences in depressive symptoms and tolerability after treatment with selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: secondary analyses of the GENPOD trial. *J Psychopharmacol* 2021;35(8):919 – 27
- Green SM,** Donegan E, Frey BN, et al. Cognitive behavior therapy for menopausal symptoms (CBT-Meno): a randomized controlled trial. *Menopause* 2019;26(9):972 – 80
- Greenblum CA,** Rowe MA, Neff DF, et al. Midlife women: symptoms associated with menopausal transition and early postmenopause and quality of life. *Menopause* 2013;20(1):22 – 7
- Guthrie KA,** Larson JC, Ensrud KE, et al. Effects of pharmacologic and nonpharmacologic interventions on insomnia symptoms and self-reported sleep quality in women with hot flashes: a pooled analysis of individual participant data from four mflash trials. *Sleep* 2018;41(1)
- Haufe A** und Leeners B. Sleep disturbances across a woman's lifespan: what is the role of reproductive hormones? *J Endocr Soc* 2023;7(5):bvad03
- Hickey M,** Bryant C und Judd F. Evaluation and management of depressive and anxiety symptoms in midlife. *Climacteric* 2012;15(1):3 – 9
- Hickey M,** Moss KM, Brand A, et al. What happens after menopause? (WHAM): a prospective controlled study of depression and anxiety up to 12 months after premenopausal risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2021;161(2):527 – 34

- Jacobi F**, Höfler M, Siegert J, et al. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res* 2014;23(3):304 – 19
- Javaheri S** und Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest* 2017;152(2):435 – 44
- Juang KD**, Wang SJ, Lu SR, et al. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005;52(2):119 – 26
- Kessler RC**, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):593 – 602
- Kim YJ**, Soto M, Branigan GL, et al. Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: implications for precision hormone therapy. *Alzheimers Dement (N Y)* 2021;7(1):e12174
- Kornstein SG**, Pedersen RD, Holland PJ, et al. Influence of sex and menopausal status on response, remission, and recurrence in patients with recurrent major depressive disorder treated with venlafaxine extended release or fluoxetine: analysis of data from the PREVENT study. *J Clin Psychiatry* 2014;75(1):62 – 8
- Kornstein SG**, Toups M, Rush AJ, et al. Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22(2):121 – 31
- Kravitz HM**, Ganz PA, Bromberger J, et al. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003;10(1):19 – 28
- Kravitz HM** und Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38(3):567 – 86
- Kravitz HM**, Zhao X, Bromberger JT, et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep* 2008;31(7):979 – 90
- Kulkarni J**, Gavrilidis E, Thomas N, et al. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: a double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone. *J Affect Disord* 2018;236:88 – 92
- Li M**, Zhang XW, Hou WS, et al. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1044 – 7
- Li Y**, Yu Q, Ma L, et al. Prevalence of depression and anxiety symptoms and their influence factors during menopausal transition and postmenopause in Beijing city. *Maturitas* 2008;61(3):238 – 42
- Livingston G**, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396(10248):413 – 46
- McCurry SM**, Guthrie KA, Morin CM, et al. Telephone-based cognitive behavioral therapy for insomnia in perimenopausal and postmenopausal women with vasomotor symptoms: a MsFLASH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176(7):913 – 20
- Meeuwse IB**, Samson MM, Duursma SA, et al. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;41(1):35 – 43
- Morrison MF**, Kallan MJ, Ten Have T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004;55(4):406 – 12
- Mosconi L**, Berti V, Quinn C, et al. Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. *PLoS One* 2017a;12(10):e0185926
- Mosconi L**, Berti V, Quinn C, et al. Sex differences in Alzheimer risk: brain imaging of endocrine vs chronologic aging. *Neurology* 2017b;89(13):1382 – 90
- NAMS**. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29(7):767 – 94
- Neckelmann D**, Mykletun A und Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep* 2007;30(7):873 – 80
- Ohayon MM**. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006;166(12):1262 – 8
- Pan Z**, Wen S, Qiao X, et al. Different regimens of menopausal hormone therapy for improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2022;29(5):627 – 35
- Pinto-Meza A**, Usall J, Serrano-Blanco A, et al. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect Disord* 2006;93(1 – 3):53 – 60
- Prior JC**. Progesterone for treatment of symptomatic menopausal women. *Climacteric* 2018;21(4):358 – 65
- Proserpio P**, Marra S, Campana C, et al. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric* 2020;23(6):539 – 49
- Rahman A**, Schelbaum E, Hoffman K, et al. Sex-driven modifiers of Alzheimer risk: a multimodality brain imaging study. *Neurology* 2020;95(2):e166 – e78
- Riemann D**, Baum E, Cohrs S, et al. S3-Leitlinie nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2017;21:2 – 44
- Ross LA**, Alder EM, Cawood EH, et al. Psychological effects of hormone replacement therapy: a comparison of tibolone and a sequential estrogen therapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1999;20(2):88 – 96
- Rudolph I**, Palombo-Kinne E, Kirsch B, et al. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric* 2004;7(3):301 – 11
- Ryan J**, Burger HG, Szoek C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16(3):509 – 17
- Savolainen-Peltonen H**, Hautamäki H, Tuomikoski P, et al. Health-related quality of life in women with or without hot flashes: a randomized placebo-controlled trial with hormone therapy. *Menopause* 2014;21(7):732 – 9
- Schlack R**, Hapke U, Maske U, et al. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2013;56(5):740 – 8
- Schmidt PJ**, Ben Dor R, Martinez PE, et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72(7):714 – 26
- Schmidt PJ**, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):414 – 20
- Schmidt PJ**, Wei SM, Martinez PE, et al. The short-term effects of estradiol, raloxifene, and a phytoestrogen in women with perimenopausal depression. *Menopause* 2021;28(4):369 – 83

- Seritan AL**, losif AM, Park JH, et al. Self-reported anxiety, depressive, and vasomotor symptoms: a study of perimenopausal women presenting to a specialized midlife assessment center. *Menopause* 2010;17(2):410 – 5
- Soares CN**, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(6):529 – 34
- Stute P**, Spyropoulou A, Karageorgiou V, et al. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas* 2020;131:91 – 101
- Stute P**, Wienges J, Koller AS, et al. Cognitive health after menopause: does menopausal hormone therapy affect it? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35(6):101565
- Tangen T** und Mykletun A. Depression and anxiety through the climacteric period: an epidemiological study (HUNT-II). *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2008;29(2):125 – 31
- Thase ME**, Entsuaeh R, Cantillon M, et al. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14(7):609 – 16
- Thom J**, Kuhnert R, Born S, et al. 12-Monats-Prävalenz der selbstberichteten ärztlich diagnostizierten Depression in Deutschland. *J Health Monit* 2017;2(3):72 – 80
- Thurston RC**, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Association between hot flashes, sleep complaints, and psychological functioning among healthy menopausal women. *Int J Behav Med* 2006;13(2):163 – 72
- WHO**. Depressive disorder (depression). 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>, abgerufen am: 28.07.2023
- Willi J**, Süss H, Grub J, et al. Biopsychosocial predictors of depressive symptoms in the perimenopause-findings from the Swiss Perimenopause Study. *Menopause* 2021;28(3):247 – 54
- Worsley R**, Bell R, Kulkarni J, et al. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014;77(2):111 – 7
- Yazdi Z**, Sadeghniaat-Haghighi K, Ziaee A, et al. Influence of sleep disturbances on quality of life of Iranian menopausal women. *Psychiatry J* 2013;2013:907068
- Yoo JE**, Shin DW, Han K, et al. Female reproductive factors and the risk of dementia: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol* 2020;27(8):1448 – 58
- Zelege BM**, Bell RJ, Billah B, et al. Vasomotor symptoms are associated with depressive symptoms in community-dwelling older women. *Menopause* 2017;24(12):1365 – 71
- Zhang B** und Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep* 2006;29(1):85 – 93



<https://cmemedipoint.de/gynaekologie/hrt-wechseljahre/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** oder mit dem angehängten Faxblatt beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zu depressiven Störungen ist **richtig**?
 - a. Typischerweise zeichnet sich eine Depression durch einen episodischen Verlauf aus.
 - b. Nach einer Remission besteht kein erhöhtes Rezidivrisiko.
 - c. Hält eine depressive Episode länger als sechs Monate ohne Remission bzw. Besserung an, wird von einer chronischen depressiven Episode gesprochen.
 - d. Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Depression zu erkranken, beträgt ca. 5 %.
 - e. Männer sind häufiger von depressiven Störungen betroffen als Frauen.
2. Die Perimenopause geht im Vergleich zur Prämenopause mit einem erhöhten Risiko für depressive Störungen einher. Um welchen Faktor ist das Risiko laut Studien bei Frauen ohne Depression in der Vorgeschichte **erhöht**?
 - a. 1,5
 - b. 2 – 2,5
 - c. 5
 - d. 6 – 8
 - e. 10
3. Welcher der folgenden Faktoren ist **kein** Risikofaktor für die Entwicklung einer depressiven Störung während der peri- und postmenopausalen Phase?
 - a. Depressiven Episoden in der Vorgeschichte
 - b. Stressvolle Lebensereignisse
 - c. Vasomotorische Symptome (VMS)
 - d. Schlafstörungen
 - e. Späte Menopause
4. Welche Aussage zur Hormonersatztherapie (HRT) bei depressiven Störungen in der Peri- und Postmenopause ist **falsch**?
 - a. Eine HRT ist derzeit nicht zur Behandlung einer Depression zugelassen.
 - b. Ein aktuelles Positionspapier der Europäischen Menopause- und Andropause-Gesellschaft (EMAS) zur Behandlung einer Depression bei Frauen in der Peri- und Postmenopause empfiehlt ein stufenbasiertes Vorgehen je nach Schwere der depressiven Episode.
 - c. Studiendaten deuten darauf hin, dass perimenopausale Frauen mit depressiven Störungen von einer transdermalen Estradiolbehandlung profitieren könnten.
 - d. Studiendaten deuten darauf hin, dass eine transdermale Estradioltherapie bei postmenopausalen Frauen mit depressiven Symptomen einen Effekt hat.
 - e. In einer zwölfwöchigen Studie bei perimenopausalen Frauen mit depressiven Verstimmungen konnte unter Tibolon eine signifikante Verbesserung der Depressionswerte im Vergleich zu Placebo erzielt werden.
5. Wie hoch liegt in Deutschland laut einer 2014 publizierten Umfrage die **Zwölf-Monats-Prävalenz** einer Angststörung?
 - a. 2,7 %
 - b. 6,6 %
 - c. 8,5 %
 - d. 10,2 %
 - e. 15,3 %

6. Welche Aussage zu Angststörungen während und nach den Wechseljahren und deren Therapie ist falsch?

- a. Insbesondere die Postmenopause scheint mit einem Anstieg von Angstzuständen assoziiert zu sein.
- b. Das Vorhandensein von VMS scheint mit einem erhöhten Risiko für Angstzustände einherzugehen.
- c. Die Behandlung von Angstzuständen ist multimodal und richtet sich nach der Art der jeweiligen Angststörung.
- d. Studiendaten weisen darauf hin, dass eine HRT bei Frauen mit VMS Angstzustände reduzieren kann.
- e. Bei Frauen mit chirurgischer Menopause scheint laut Studiendaten eine Therapie mit Tibolon oder transdermale Estradiol zu einer deutlichen Verbesserung der psychologischen Symptome (inklusive Angstsymptomen) zu führen.

7. Welche Aussage zu Insomnien ist falsch?

- a. Es handelt sich um die häufigsten Schlafstörungen in Deutschland.
- b. Bei einer chronischen Insomnie treten die Schlafstörungen mindestens fünfmal die Woche über einen Zeitraum von einem halben Jahr auf.
- c. Eine Insomnie ist mit einer schlechten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert.
- d. Eine Insomnie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von Angstzuständen.
- e. Frauen sind doppelt so häufig von einer Insomnie betroffen wie Männer.

8. Welche Aussage zu Schlafstörungen in den Wechseljahren ist richtig?

- a. Die Prävalenz von selbst berichteten Schlafstörungen nimmt von der Peri- bis zur Postmenopause ab.
- b. Über 90 % der Frauen mit chirurgisch induzierter Menopause berichten von Schlafstörungen.
- c. Frauen, bei denen die menopausale Transition in einem späteren Alter beginnt, berichten besonders häufig von Schlafstörungen.
- d. Frühes Aufwachen ist bei weitem die häufigste Art von Schlafproblemen.
- e. VMS gelten als eine wesentliche Ursache für Schlafstörungen.

9. Welche Aussage zu Therapiemöglichkeiten und dem Einfluss einer HRT bei Schlafstörungen während der peri- und postmenopausalen Phase ist falsch?

- a. Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) stellt die Therapie der Wahl bei chronischer Insomnie dar.
- b. Sedierende Antidepressiva sollten in der Regel nicht länger als vier Wochen eingenommen werden.
- c. Eine transdermale Estradioltherapie scheint die Schlafqualität stärker zu verbessern als eine orale HRT.
- d. Die Wahl der Gestagenkomponente einer HRT hat keinen Einfluss auf die Schlafqualität.
- e. In einer einjährigen Studie mit 85 postmenopausalen Frauen konnte Tibolon im Vergleich mit Placebo den Schlaf verbessern.

10. Welche Aussage zum Demenzrisiko ist richtig?

- a. Männer sind häufiger von Demenzerkrankungen betroffen als Frauen.
- b. Ca. 5 % der Frauen über 65 Jahre in Europa werden in ihrem Leben eine Alzheimer-Diagnose erhalten.
- c. Fünf modifizierbare Risikofaktoren sind für etwa 40 % der weltweiten Demenzerkrankungen verantwortlich.
- d. Eine frühe Menopause ist mit einem erhöhten Risiko für Demenzerkrankungen im späteren Lebensalter assoziiert.
- e. Eine HRT scheint keinen Einfluss auf das Risiko einer Demenz/Alzheimer-Krankheit zu haben.