

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Agomelatin in der Behandlung der perimenopausalen Depression –
eine Pilotstudie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Kornelia Kögel
aus Berlin

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	S. 6
Abstract	S. 8
• Einleitung	S. 10
• Geschlechtsspezifische Medizin	S. 10
• Zielsetzung der Geschlechtermedizin	S. 10
• Limitierung der Frau in klinischen Studien	S. 11
• Menstruationszyklus	S. 12
• Desquamations- und Proliferationsphase	S. 13
• Follikelphase	S. 13
• Gelbkörper- oder Lutealphase	S. 14
• Sekretionsphase	S. 14
Menstruationsstörungen	S. 15
• Rhythmusstörungen	S. 15
• Typusstörungen	S. 15
Klimakterium	S. 16
• Definition Klimakterium	S. 17
• Definition Prämenopause	S. 17
• Definition Menopause	S. 17
• Definition Perimenopause	S. 18
• Definition Postmenopause	S. 18
Neuropsychisch-psychische Veränderungen in der Perimenopause unter hormonellen Aspekten	S. 18

• Neuropsychisch	S. 18
• Psychisch	S. 19
• Depression	S. 19
• Angst-Panikstörung	S. 19
• Schlafstörungen	S. 19
Östrogenabhängige physiologisch-biochemische Aspekte	S. 22
• Vegetativ	S. 22
• Auswirkungen des Progesterons	S. 22
• Vasculär	S. 23
• Metabolisch	S. 23
• Osteo	S. 24
• Urogenital	S. 24
Psycho-vegetative Kopplung und soziodynamische Auswirkungen	S. 24
Therapiemöglichkeiten in der Perimenopause	S. 26
• Alternative Heilmethoden	S. 27
• Somatischer Therapieansatz	S. 28
• Psychopharmakologische-therapeutische Therapieansätze	S. 29
Psychopharmakotherapie	S. 29
• Antidepressiva	S. 29
• Benzodiazepine	S. 30
Spezifische Frage- und Zielvorstellungen der vorliegenden Arbeit	S. 31
Methodik	S. 31
Auswahl der Patientinnen	S. 32
• Einschlusskriterien	S. 33
• Ausschlusskriterien	S. 33

• Abbruchkriterien	S. 34
• Teilnahmeinformationen	S. 34
Datenschutz	S. 35
Ethikkommission	S. 35
Einzelheiten zum Studienverlauf	S. 35
• Screening	S. 35
Standardisierte Diagnostik	S. 37
• MINI	S. 37
• Pittsburgh Schlafqualitäts-Index	S. 37
• Hamilton Depression Scale	S. 38
• Montgomery Asberg Depression Scale	S. 39
• Menopausen Rating Scale II	S. 40
Prüfsubstanz Agomelatin und dessen Bedeutsamkeit in der Anwendung klimakterisch bedingter affektiver Krankheitsbilder	S. 40
Unerwünschte Nebenwirkungen	S. 41
Therapieabbruch-Häufigkeit und Gründe	S. 42
Biometrie	S. 42
• Nullhypothese	S. 42
• Alternativhypothese	S. 42
• Signifikanzniveau	S. 42
• P-Wert	S. 42
• Abhängige Stichproben	S. 42
• Vorzeichen-Rang-Test	S. 43
• Zwischenauswertungen	S. 43
• Endauswertung	S. 43

Ergebnisse	S. 43
• Demographische Basisdaten	S. 43
• Graphische Darstellung der Beurteilungsskalen MADRS und HMD hinsichtlich depressiver Schweregradausprägung	S. 45
• Graphische Verlaufsdarstellung der einzelnen vegetativen Items der MRS	S. 46
• Tabellarische Übersicht der statistischen Testergebnisse	S. 47
• Depressionsgrad	S. 49
• Östrogen im Alter	S. 50
• Prämenstruelles Syndrom	S. 51
• Nebenwirkungen	S. 52
• MINI	S. 54
• Graphische Verlaufsdarstellungen der MRS	S. 55
• Graphische Verlaufsdarstellungen des PSQI	S. 61
Diskussion	S. 65
Zusammenfassung	S. 81
Literaturverzeichnis	S. 83
Abkürzungsverzeichnis	S. 94
Abbildungsverzeichnis	S. 95
Eidesstattliche Versicherung	S. 97
Lebenslauf	S. 98
Danksagung	S. 101

Abstrakt

Bei 16-20% der Frauen kommt es zu einer Erstmanifestation einer Depression in der Perimenopause. In insgesamt 60% der Fälle ist eine Verschlechterung vorbestehender Depressions- Angstsymptome beschrieben. Weiterhin steigt das Risiko, eine Depression zu entwickeln, um das 14fache im Vergleich zu ca. 31 Jahren prämenopausaler Zeit. Auch steigt die Suizidrate bei Frauen zwischen dem 45. Und 64. Lebensjahr an. Insbesondere wird in 75% der betroffenen Frauen über signifikante Schlafstörungen berichtet, welche wiederum auf hot flashes in der ersten Nachthälfte zurückzuführen sind. Ebenso führt das zunehmende Östrogendefizit zu einer serotonergen Dysfunktion und damit wiederum zu Schlafstörungen. In der Folge kommt es bei den perimenopausalen Frauen zu einem circulus vitiosus aus Insomnie und Depressivität.

In dieser Arbeit wurde die Prüfsubstanz Agomelatin bei 40 Frauen mit diagnostizierter Depression im Hinblick auf die Therapie depressiver und perimenopausaler körperlicher Beschwerden über einen Zeitraum von 6 Wochen mittels standardisierten Interviews untersucht. Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine offene, randomisierte, nicht-kontrollierte Pilotstudie. Pharmakokinetisch wirkt Agomelatin agonistisch auf die melatonergen MT1- und MT2-Rezeptoren sowie kompetitiv antagonistisch auf die serotonergen 5HT2c-Rezeptoren im Nucleus suprachiasmaticus. Durch diesen Angriffsort kann der Arzneistoff auf die circadianen Rhythmen modulierend bzw. resynchronisierend einwirken. Die thymoleptische Wirkung von Agomelatin lässt sich jedoch nicht nur der melatonergen Komponente oder dem Antagonismus am serotonergen 5HT2c-Rezeptor zuordnen, vielmehr ist ein Zusammenspiel beider Wirkungen hierfür verantwortlich. Ein Erklärungsansatz bildet die antagonistische Wirkung an den 5HT2c-Rezeptoren, welche zu einer Blockade der stimulierenden und daher am Abend unerwünschten Wirkung des Serotonins am Nucleus suprachiasmaticus führt und dadurch den melatonin-agonistischen Effekt verstärkt. Zudem vermittelt die 5HT2c-Rezeptor-Blockade eine indirekte Erhöhung von Noradrenalin und Dopamin im frontalen Cortex und sorgt so im Umkehrschluss für eine zzgl. thymoleptische Wirkung. Durch den Antagonismus am 5HT2c- Rezeptor wird außerdem der Tiefschlaf verbessert und somit folglich auch die Schlafqualität und die Tagesvigilanz.

In diesem Rahmen stach Agomelatin mit seinem von Östrogen unabhängigen Rezeptorpotential besonders hervor, indem es sowohl depressionslösend als auch auf körperliche Beschwerden reduzierend wirkte. Über den 6wöchigen Zeitraum konnte sowohl eine signifikante

Verbesserung des Schweregrades der Depressionsausprägung wie auch eine dramatische Linderung der körperlichen Symptome wie hot flashes, Leistungsminderung, Schlafstörungen, Irritabilität, sexuelle Dysfunktionen, Cephalgien, Gelenk- und Muskelbeschwerden nachgewiesen werden. Nach Rückgang der vegetativen Beschwerden war auch eine Regredienz der Depression festzustellen, und die Mehrzahl der Patientinnen remittierte insgesamt in ihrem Beschwerdebild. Am Ende der Studie gaben die Studienteilnehmerinnen an, sowohl affektiv wie auch körperlich frei von perimenopausalem Leiden zu sein.

Abstract

16%-20% of all women happen to have a primal manifestation of a depression during their perimenopausal years. In 60% of all cases a deterioration of preexisting symptoms of a depression and anxiety is described. Furthermore the risk of developing a depression rises by 14 times compared to about 31 years of premenopausal time. Additionally the suicidal rate of females between the ages of 45 and 64 rises. Especially significant insomnia, caused by hot flashes during the first part of the night, can be detected at 75% of all women affected. The increasing deficit of estrogen also leads to serotonergic dysfunction and thus again to insomnia. Finally a so called circulus vitae consisting of insomnia and depression is the consequence for perimenopausal women.

This paper focused on 40 women taking the test piece Agomelatin. All 40 women had diagnosed perimenopausal depression. Agomelatin and the 40 women were examined with regard to the therapy of depressive discomfort as well as perimenopausal physical discomfort by using standardized interviews covering a six-week time span.

This research was an open, randomized and not-controlled pilot study. From a pharmacokinetical point of view Agomelatin on the one hand agonistically affects the melatonergic MT1- and MT2-receptors and on the other hand competitively antagonistic the serotonergic 5HT2c-receptors placed at nucleus suprachiasmaticus. Through this docking area the drug can influence the circadian rhythms in a modulating re-synchronizing way. The thymoleptic effect of Agomelatin can not only attributed to the melatonergic component or the antagonism at the serotonergic 5HT2c-receptor- far more strongly an interaction of both effects can be made responsible. A possible explanation is the antagonistic effect happening at the 5HT2c-receptors. The 5HT2c-receptors lead to blockade of the stimulating- thus in the evening unwanted- effect of serotonin at the nucleus suprachiasmaticus and thereby increases the agonistic effect on melatonin. Furthermore the 5HT2c-receptor blocking leads to an increase of noradrenalin and dopamin in the frontal cortex. This finally ensures an additional thymoleptic effect. Due to the antagonism at the 5HT2c deep sleep is improved and thus finally also the quality of sleep as well as the daily vigilance.

In this research Agomelatin, with its estrogen-independent potential of receptors, especially sticked out by being depression-relieving and physical pain-reducing. Over this six weeks time span it was possible to prove a significant improvement of the severity code of the characteristic of the depression on the one hand and a dramatic alleviation of the following symptoms on the

other hand: hot flashes, loss of efficiency, insomnia, irritability, sexual dysfunctioning, cephalgia and joint- and muscle pain. After the reduction of vegetative discomfort a regredience of depression was detected and the majority of female patients remitted regarding their symptoms. At the end of the research all female patients declared that they were free of perimenopausal pain, affectively as well as physically.

Einleitung

Bei 16-20% der Frauen kommt es zu einer Erstmanifestation einer Depression in der Perimenopause. In insgesamt 60% der Fälle ist eine Verschlechterung vorbestehender Depressions- und Angstsymptome beschrieben. Weiterhin steigt das Risiko, eine Depression zu entwickeln, um das 14fache im Vergleich zu ca. 31 Jahren prämenopausaler Zeit. Hierbei sind keine Unterschiede in Bezug auf Komorbiditäten, körperliche Aktivität, Ernährung, familiäre Gegebenheiten oder Life events zwischen gesunden und erkrankten Frauen zu erkennen. Auch steigt die Suizidrate bei Frauen zwischen dem 45. und 64. Lebensjahr an.

Inbesondere wird auch in 75% der betroffenen Frauen über signifikante Schlafstörungen berichtet, welche wiederum auf hot flashes in der ersten Nachthälfte zurückzuführen sind. Diese dysfunktionale Thermoregulation tritt vor allem in der frühen Schlafphase auf und wird im Nachtverlauf durch den REM-Schlaf unterdrückt. In diesem Zusammenhang gilt, ein besonderes Augenmerk auf den sinkenden Melatoninspiegel in der Perimenopause zu richten, da dieser auch zu einer gestörten Schlafarchitektur beiträgt. Ebenso führt das zunehmende Östrogendefizit zu einer serotonergen Dysfunktion und damit wiederum zu Schlafstörungen. In der Folge kommt es bei den perimenopausalen Frauen zu einem circulus vitiosus aus Insomnie und Depressivität, und vor diesem Hintergrund werden daher die betroffenen Frauen wegen dieser leidbringenden und die Lebensqualität einschränkenden Symptome in speziellen Menopausenkliniken vorstellig.

Geschlechtsspezifische Medizin

Die geschlechtssensible Medizin differenziert zwischen Frauen und Männern in Bezug auf Krankheitsentwicklung, deren Behandlung, der Verfügbarkeit von Diagnoseoptionen und daraus ableitbaren Therapiemöglichkeiten. Zudem werden Motivation zur Bewältigung der Erkrankung wie auch langfristige Effekte im sozialdynamischen Kontext berücksichtigt. Die Bedeutung des genderspezifischen Blickwinkels liegt in der Optimierung der Prävention, Diagnostik und Therapie (Hasenöhr, 2005).

Zielsetzung der Geschlechtermedizin

Im Jahre 2001 wurde durch das europäische Regionalbüro der WHO in der „Madriider Erklärung“ die Gleichstellung von Frau und Mann in gesellschaftlichen Sektoren wie auch im Gesundheitswesen festgesetzt. Gender-mainstreaming dient dem Zwecke der Chancengleichheit bei Frauen und Männern unter Berücksichtigung zahlreicher Unterschiede (Beubler, 2003).

Den unterschiedlichen Bedürfnissen von Frauen und Männern hinsichtlich Prävention, Behandlung und Betreuung muss angemessen begegnet werden.

Frauenspezifische Medizin darf sich nicht nur auf reproduktive Funktionen beschränken, auch reproduktiven Gesundheitsfragen des Mannes müssen zukünftig mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Spezifische Instrumentarien, Richtlinien, Aus- bzw. Weiterbildungen zur Vertiefung des Verständnisses genderspezifischer Aspekte sind unumgänglich.

Weiterführende Forschungsarbeit und Ausweitung von klinischen Studien bei bislang mangelnder Repräsentanz von Frauen sollte in Angriff genommen werden.

Limitierung der Frau in klinischen Studien

Die mangelhafte Involvierung der Frau in klinischen Studien birgt die Gefahr einer nur ungenügenden Kenntnis über pharmakokinetische- und dynamische Prozesse. Dies kann wiederum zu einem Auftreten unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen führen oder auch zur gänzlichen non-Response mit der Gefahr von Fehldiagnosenbildung.

Gründe für die Unterrepräsentanz von Frauen können zum einen in einem erhöhten Kostenaufwand liegen. Aufgrund zyklischer Schwankungen des Hormonspiegels stellen Frauen einen „instabilen“ Faktor dar, da dieser eine größere Vulnerabilität und Mehraufwand in der Auswertung (z.B. prä-, postfollikulär, prä- und postmenopausal) bedeutet. Männer erscheinen demzufolge als kostengünstigere Studienteilnehmer (Gutierrez-Lobos, 2004).

Des Weiteren nehmen ethische Gründe eine wesentliche Position ein. Bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter muss die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden, daher sind die Risiken auf das Ungeborene nicht exakt einschätzbar (Voss, 2007). Als Beispiel wäre hier die „Contergan Affäre“ mit dem Wirkstoff Thalidomid in den 50er Jahren zu erwähnen. Das Schlafmittel wurde bedenkenlos Frauen verordnet, deren Kinder schwere Missbildungen besonders an den Extremitäten aufwiesen (Gutierrez-Lobos, 2004). Weiterhin scheinen Frauen aufgrund des besseren Gesundheitsbewusstseins weniger Risikobereitschaft vor unkalkulierbaren Auswirkungen zu haben (Voss, 2007).

Wünschenswert wäre daher eine umfangreiche Aufklärungsarbeit, die eine Sensibilität für bisherige Erkenntnisdefizite entwickelt, um damit auch schamhaft besetzte Krankheitsausprägungen zu reduzieren.

Menstruationszyklus

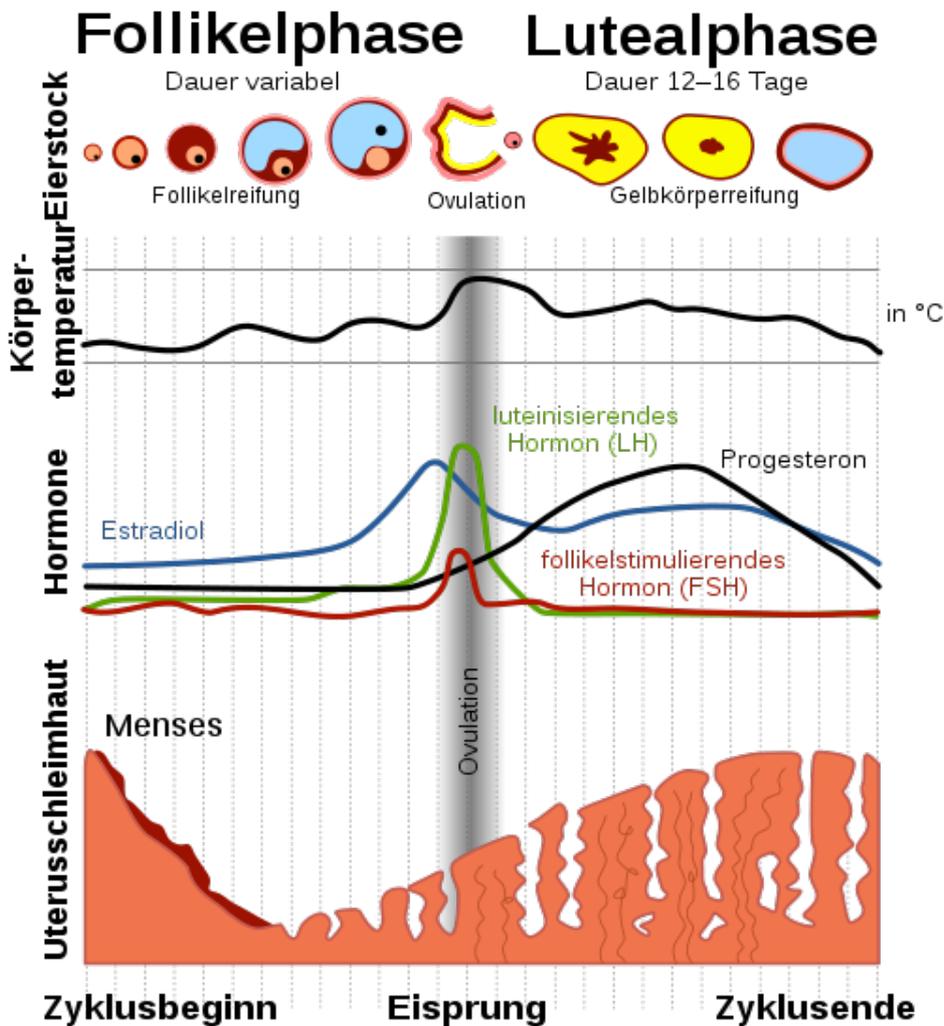
Mit Fortschreiten der physiologischen Entwicklung des weiblichen Körpers zur geschlechtsreifen Frau werden verschiedene Zyklen, welche durch einen komplizierten Regelmechanismus gelenkt werden, durchlaufen. Durch die Vernetzung des Zentralen Nervensystems (Hypothalamus-Hypophysen-Achse) mit den peripheren Hormonen (Östrogen, Progesteron etc.) wird der Menstruationszyklus aufrechterhalten. Hierbei kommt es zur Desquamation (Gebärmutter Schleimhautabstoßung) und anschließend wieder zur Proliferation und Sekretion. Währenddessen wird im Ovar ein Ei zur Fertilisation bereitgestellt (Follikelreifung) und so lange am Leben erhalten, bis ein befruchtetes Ei bei Eintritt einer Schwangerschaft selbst für seinen Erhalt sorgen kann. Dies erfolgt in der sog. Gelbkörperphase.

Sollte durch Gravidität oder bestimmte Erkrankungen der immer wiederkehrende Vorgang nicht unterbrochen werden, so beginnt der erste Menstruationszyklus im Leben einer Frau bereits vor der ersten Regelblutung (Menarche) mit der Vorbereitung der ersten Ovulation, der letzte endet mit der letzten Regelblutung (Menopause). In dieser Zeitspanne ist die Frau im Durchschnitt 30-35 Jahre fertil.

Der Beginn eines jeden Menstruationszyklus ist der erste Tag der Monatsblutung, gemäß der Definition markiert das Zyklusende demgegenüber der Tag vor dem Einsetzen der erneuten Blutung. Im Durchschnitt dauert ein Menstruationszyklus zwischen 23 und 35 Tagen.

Der Zyklus wird in **zwei** Phasen unterteilt:

- Der Abschnitt zwischen dem Eintritt der Menstruationsblutung und der Ovulation wird als Desquamations- und Proliferationsphase oder Follikelphase bezeichnet und ist in seiner Dauer variabel.
- Die Phase zwischen Eisprung und dem Beginn der nächsten Menstruation wird als Sekretions- oder Lutealphase bezeichnet. Sie dauert relativ konstant zwischen 12 und 16 Tagen.



(Abb.1: Menstruationszyklus. Follikelphase/Lutealphase)

Desquamations- und Proliferationsphase, Follikelphase

Der erste Tag der Regelblutung markiert den Beginn eines neuen Zyklus. In der ersten Zyklushälfte wird die alte Gebärmutter Schleimhaut abgestoßen und ausgeschwemmt (sog. Desquamationsphase) und nach Ende der Blutung unter Einfluss des im Ovars gebildeten Östrogens neu aufgebaut (sog. Proliferationsphase). Während der Menstruation verliert die Frau durchschnittlich 30-60 ml Blut. Der Hypothalamus, das neuronale Steuerungssystem des Gehirns, beginnt nun das Gonadotropin releasing Hormon (GnRH) auszuschütten. Dieses Hormon wirkt auf die Hypophyse insofern ein, als diese nun beginnt, das follikelstimulierende

Hormon (FSH) zu bilden, unter dessen Einfluss dann zur selben Zeit in dem Ovar Ovarialfollikel heranreifen (sog. Follikelphase).

Die sich vermehrenden Follikelzellen bilden nun das Progesteron und geben dieses in die Follikelhöhle ab, was die Eireifung unterstützt. Selektive Zellen der Gebärmutter Schleimhaut (sog. Granulosazellen) produzieren das Östrogen, welches in die Blutbahn gelangt und unter anderem die Gebärmutter Schleimhaut in die Proliferationsphase (Vorbereitung auf eine Einnistung) bringt.

Im Folgenden wächst ein Primordialfollikel heran und reift über Primär- und Sekundärfollikel zum Tertiärfollikel (sog. Graaf-Follikel), der diesen Namen nach dem Erstbeschreiber der ovariellen Follikel, Reinier de Graaf (1641–1673), trägt. In der Regel entwickelt sich nur einer der Primordialfollikel zum reifen Tertiärfollikel, die übrigen gehen zugrunde und werden zu Bindegewebe umgewandelt.

Zu dem Zeitpunkt der Ovulation erreicht der Östrogenspiegel im Blut eine bestimmte Konzentration, welche dann in der Hypophyse für die Ausschüttung des Luteinisierenden Hormons (LH), ausgehend von einem ca. 28 Tage andauerndem Zyklus, ungefähr in der zeitlichen Mitte desselben, beginnt. Steigt der Spiegel des FSH, wird die Reifung des Follikels angeregt. Der Follikel sondert jetzt Inhibin ab, welches das Ansteigen des FSH-Spiegels durch eine negative Rückkopplung zum Gehirn eine Reifung eines weiteren Follikels verhindert.

Gelbkörper- oder Lutealphase, Sekretionsphase

Nach dem Eisprung wird durch die Wirkung des LH aus den Zellen des Graafschen Follikels das Corpus luteum (Gelbkörper) gebildet, das ebenfalls unter LH-Einfluss das Hormon Progesteron produziert. Die Kombination aus Östrogen- und Progesteronwirkung führt in der Gebärmutter Schleimhaut zu einem weiteren Ausbau der Gefäßversorgung und zu einer Abgabe von nährstoffhaltigem Sekret aus den Drüsen der Gebärmutter Schleimhaut. Die Schleimhaut ist nun auf die Nidation der Eizelle vorbereitet. Kommt es zu keiner Befruchtung, geht der Gelbkörper im Eierstock zugrunde und wird durch eine narbige Umwandlung zum Weißkörper (Corpus albicans), damit versiegt die Progesteronproduktion und die Schleimhaut kann nicht aufrechterhalten werden und wird abgestoßen. Ein neuer Menstruationszyklus beginnt.

Die Corpora albicantia bestehen schließlich nur noch aus Bindegewebe und geben dem senilen Ovar sein narbiges Aussehen. Der hier geschilderte Prozess wiederholt sich im selben Rhythmus bis zur letzten Regelblutung.

Menstruationsstörungen

Alle Abweichungen vom normalen Monatszyklus der Frau kann man in zwei große Gruppen unterteilen. Zyklusstörungen in Form von Abweichungen der Blutungsintervalle bezeichnet man als sog. **Tempstörungen** (oder auch **Rhythmusstörungen**):

- **Amenorrhoe:** Es findet gar keine Regelblutung statt oder die Periode bleibt mehrere Monate lang aus.
- **Oligomenorrhoe (= verlängerter Menstruationszyklus):** Die Periode zeigt eine normale Dauer und Stärke, aber ihr Intervall beträgt mehr als 31 Tage.
- **Polymenorrhö (= verkürzter Menstruationszyklus):** Die Zykluslänge ist kürzer als 25 Tage. Der Zyklus kann dabei immer gleichermaßen oder auch unregelmäßig verkürzt sein.

Menstruationsstörungen mit Abweichung in der Blutungsstärke nennt man **Typusstörungen**:

- **Hypermenorrhö (= sehr starke Regelblutung):** Hierbei finden sich im Regelblut oft größere Blutklümpchen.
- **Hypomenorrhö (= schwache Periode):** Diese Zyklusstörung ist bei Beginn der Wechseljahre häufig. Die Dauer der Regelblutung beträgt oft nur ein bis zwei Tage oder sogar nur ein paar Stunden. Häufig tritt auch nur eine Schmierblutung statt der Periode auf.
- **Menorrhagie (= übermäßig lange Regelblutung):** Die Periode hat eine Dauer von mehr als sechs Tagen und ist sehr stark.
- **Metrorrhagie (= unregelmäßige Regelblutung):** Neben der normalen Regelblutung kommt es zu unregelmäßigen Zwischenblutungen; eine Zwischenblutung kann mehrere Tage (meist sechs bis zehn) andauern.

- **Dysmenorrhö (= schmerzhafte Regelblutung):** Die Monatsblutung ist neben den Schmerzen mit allgemeinem Krankheitsgefühl verbunden.

Klimakterium

Das Klimakterium (gr. klimaktér „Stufenleiter, kritischer Zeitpunkt im Leben“) bezeichnet bei jeder Frau einen fließenden physiologischen Prozess, der sich über eine gewisse Zeitspanne des Lebens erstreckt und auch im Volksmund gerne als „die Wechseljahre“ einer Frau bezeichnet wird.

Medizinisch betrachtet stellt das Klimakterium hormonelle Umstellungen mit dem Übergang von der reproduktiven zur postmenopausalen Lebensspanne der Frau dar. Damit einhergehend ist auch das Risiko sowohl somatische als auch psychische Erkrankungen zu entwickeln um ein Vielfaches gesteigert. Dieses findet teilweise auch in symptomatischen und folglich auch lebensqualitätsmindernden Symptomen seinen Ausdruck.

Neben der rein physiologischen Entwicklung nimmt jedoch vermehrt die soziodynamische Komponente einen wesentlichen Schwerpunkt in dem Umgang mit dem Prozess des Alterns bis hin zu den Auswirkungen des Seniums ein. Dieser Tatsache geschuldet, muss hier von einem ausschlaggebenden Vulnerabilitätsfaktor für die Entwicklung oder das erneute Auftreten affektiver Krankheitsbilder ausgegangen werden. Im Hinblick auf die zahlreichen physisch- wie auch psychischen Veränderungen sollte dennoch diesem Prozess kein krankheitswertiger Charakter zugeschrieben, sondern vielmehr als natürlicher Adaptionsprozess aufgefasst werden.

Hierbei gilt es dennoch zu beachten, dass das Klimakterium je nach persönlichem Habitus und unter Berücksichtigung diverser Lebenserfahrungen- und Einflüsse einer jeden Frau sehr individuell erlebt werden kann. So ist denkbar, dass eine gänzliche Akzeptanz und gesellschaftliche Integration körperlichen wie auch psychischen Wandels erfolgt, umgekehrt muss aber auch von der Option einer somatisch-affektiven Destabilisierung ausgegangen werden. Daran gekoppelt sollten etwaige medizinische Vorkehrungen bei symptomatischem Leiden oder auch andere supportive Maßnahmen wie bspl. therapeutische Interventionen folgen.

In diesem Zusammenhang soll die vorliegende Abhandlung einen Beitrag zur Darstellung klimakterischer, psychovegetativer Kopplungen und deren Therapieoption unter selektiver, psychopharmakologischer Behandlung mit Agomelatin leisten.

Definition Klimakterium

Das Klimakterium stellt per definitionem die gesamte Übergangsphase vom Ende der vollen Geschlechtsreife bis zum sogenannten Senium der Frau dar. Das Klimakterium beginnt ein paar Jahre vor der letzten Regelblutung (Menopause). Durchschnittlich erstreckt sich das Klimakterium etwa über den Zeitraum vom 45. bis zum 70. Lebensjahr.

Definition Prämenopause

Die Prämenopuse bezeichnet den Zeitabschnitt ca. 2 bis 7 Jahre vor der letzten Regelblutung.

Definition Menopause

Als Menopause versteht man die letzte spontan von den Ovarien ausgelöste Menstruationsblutung. Später erfolgt keine weitere Blutung. Sie findet durchschnittlich um das 51. Lebensjahr statt.

Endokrinologische Grundlage der Menopause ist die Einstellung der Ovarialfunktion. Es kommt folgend zu einem Mangel an Östrogen und Progesteron. Die Anzahl der Primordialfollikel des Ovars nimmt im Laufe des Lebens stetig ab, in der Prämenopause ist nur noch ein geringer Teil vorhanden. Mit zunehmender Einstellung der Follikelreifung kommt es dadurch auch zu einer verminderten Östrogen- und Inhibinproduktion und zum Abfall zirkulierender Östrogene im Blut, bis schlußendlich keine Ovulation mehr ausgelöst wird. Damit ist die Ausbildung eines Corpus luteum insuffizient, was wiederum zur verminderten Progesteronproduktion führt. Insgesamt führt die nachlassende ovarielle Aktivität zu Interaktionsstörungen in dem Regelsystem der Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Achse. Die sinkende Konzentration ovarieller Steroidhormone inhibiert die Feedbackhemmung im Hypothalamus und in der Hypophyse und führt kompensatorisch zur pulsatilen Ausschüttung des Gonadotropin Releasing Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus sowie zur darauffolgenden Sekretion des Follikel-Stimulierenden- (FSH) und Luteotropen-Hormons (LH) aus der Hypophyse (Ortmann et al. 1998).

Definition Perimenopause

Der Zeitraum etwa 2 Jahre vor und nach der Menopause, also im Allgemeinen etwa zwischen dem 49. und 53. Lebensjahr, wird als Perimenopause deklariert.

Definition Postmenopause

Die Postmenopause ist der Zeitraum nach der Menopause. Sie dauert etwa 10 bis 15 Jahre und endet mit dem Eintritt ins sog. Senium (Alter) etwa im 70. Lebensjahr.

Neuropsychisch-psychische Veränderungen in der Perimenopause unter hormonellen Aspekten

Neuropsychisch

Das Zentrale Nervensystem ist nicht nur Zielorgan der Sexualsteroiden, vielmehr ist es selbst ein Hormon produzierendes Organ (Rossmann 1996).

In diesem Zusammenhang wurde vor allem die Bedeutung einer verminderten Produktion im Rahmen des Klimakteriums interessant. Ovarielle Steroidhormone vermitteln ihre zahlreichen organspezifischen und zellulären Funktionen über die an die DNA (Desoxyribonukleinsäure) spezifisch zugeordneten Rezeptor-Liganden. Auf diesem Weg kommt es zu Stimulation steroidabhängiger Gene. Die Steroidhormon-Rezeptoren werden in fast allen Körpergeweben intrazellulär und nukleär exprimiert. Es sind 2 Östrogenrezeptoren bekannt, ERalpha und ERbeta. Der ERalpha-Rezeptor ist der zuerst im Jahre 1958 entdeckte Rezeptor, ERbeta wurde erstmals 1996 in der Prostata von Ratten gefunden (Kuiper et al. 1996). Die Interaktionen zwischen diesen Regulationssystemen stehen im physiologischen Gleichgewicht sowohl im Rahmen der Reproduktion als auch multipler anderer Stoffwechselfvorgänge (Beckmann et al. 2000).

Dem Östrogen wird demzufolge eine tragende Rolle neuroprotektiver Vorgänge zuteil. Begünstigende Wirkungen wie die Förderung der Myelo (Benes, 1989)- und Neurogenese, Steuerung der Synapsenbildung- und Dichte sowie Verhinderung zytotoxischer Folgeprozesse als Antioxidans werden beschrieben. Darüber hinaus nimmt es modulierenden Einfluss auf

unterschiedliche Neurotransmittersysteme (Dunn und Steiner, 2000). Wesentlich davon betroffen sind das serotonerge, cholinerge und dopaminerge System, woraus sich auch die Einwirkungen auf affektive Krankheitsbilder erklären lassen. Östrogene und Gestagene verstärken die Freisetzung von β -Endorphinen, welche andererseits die Ausschüttung von Noradrenalin und Dopamin hemmen. Resultierend kommt es zu einer dämpfenden Wirkung auf das Zentrale Nervensystem. Sinkt in der Perimenopause der Steroidhormonspiegel, kann dies eine Zunahme der Erregbarkeit zur Folge haben (Rhode 2000). Außerdem verstärken Östrogene gleichzeitig die Serotoninwirkung, da über eine vermehrte Sekretion gleichzeitig eine vermehrte Rezeptorexpression stattfindet. Andererseits verzögern sie den biochemischen Abbau durch Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) und der Catecholamin- und Methyltransferase (COMT). Unterschiedlichste Beeinflussungen der 5-HT-Funktionen wie die 5-HT-Synthese, 5-HT-Aufnahme sowie modulierende Effekte auf Rezeptorebene mit Erhöhung der Genexpression, vermehrte Bereitstellung der Anzahl der 5-HT_{2A}-Bindungsstellen im Kortex und Nucleus accumbens werden beschrieben. Ähnliche Prozesse wie beispielsweise die vermehrte Anzahl von Dopaminbindungsstellen striataler Bahnen oder die Funktion der regulativen und modulierenden Einwirkung auf den nerve growth factor (Auswuchs von Neuronenfortsätzen) und dessen protektiven Funktionen für cholinerge Neurone im frontalen Cortex sind bekannt und werden in Zusammenhang mit der Alzheimer Demenz gebracht (Sherwin 1996). Weiterhin wirken Östrogene neuroprotektiv, da sie degenerativ-toxischen Einflüssen (H₂O₂, Glutamat) entgegenwirken, die in der Genese der Alzheimer Demenz eine Rolle spielen (Brinton et al. 2000). Bei hormonsubstituierten Frauen konnte die Inzidenz für arteriosklerotische Plaques bzw. eine Verkleinerung von Plaques validiert werden (Römer 2000).

Psychisch

Östrogene wirken somit insgesamt exzitativ im Zentralen Nervensystem, was sich auf Stimmung, Antrieb, Affekt und Kognition niederschlägt.

Durch diesen Umstand wird die Monoamin-Mangel-Hypothese als u.a. depressionsgenerierender Faktor wesentlich untermauert. Hormonelle Dysbalancen der Steroidhormone greifen in neuronale Schaltmechanismen ein und führen über diesen Weg zu einer Verschlechterung der Neurotransmittersituation (Förstl et al. 2006).

Depression

Bei dem Auftreten einer depressiven Episode kann man diese als Erstmanifestation aber auch als Rezidiv einer vorbestehenden rezidivierenden affektiven Erkrankung werten.

Ebenso muss aber auch ein Übergleiten oder eine affektive Mischform bei beispielsweise einer Verschlechterung der vegetativen perimenopausalen Beschwerden (Energieverlust, Schweißausbrüche, Mattigkeit, Herzrasen etc.) oder veränderte Lebensumstände („Empty nest“-Syndrom, Generationswechsel, berufliche Neuorientierung etc.) der vielgestaltigen psychischen Symptome in der Perimenopause (Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, innere Unruhe, Stimmungslabilität etc.) in Betracht gezogen werden.

Die exakte Differenzierung des Beschwerdekompleses ist vor allem für die weitere Behandlung zwingend erforderlich.

Angst- Panikstörung

Neben der körperlichen Darstellungsform einer Panikattacke (Tachykardie, Schweißausbruch, Hitzewallung, thorakales Engegefühl, Zittern, Mundtrockenheit etc.) besteht ein starkes emotionales Angsterleben, welches sich bis zu einer Todesangst ausweiten kann. Sehr rasch geraten die Betroffenen in einen Teufelskreis der Angst mit überinterpretierten körperlichen Wahrnehmungen, daraus abgeleiteten Ängsten und ggf. Vermeidungsverhalten mit Einschränkungen im sozialen Kontext. Abruptes nächtliches Erwachen mit Hitzewallungen und Herzrasen einer Panikstörung kann differentialdiagnostisch einer syndromalen Perimenopausendarstellung zugeordnet werden.

Schlafstörungen

Die durchschnittliche Schlafdauer beträgt bei ca. 90 % der 20 bis 50 Jährigen 6 bis 9 Stunden pro Nacht und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, welche von suprachiasmatischen Kernen des Hypothalamus gesteuert wird. Auf diesem Weg werden diverse Körperfunktionen wie Temperaturregulation, Cortisolfreisetzung, Schlafverhalten etc. beeinflusst. Für das Schlafverhalten bzw. für die Synchronisierung mit dem Tagesverlauf wesentlich feinabstimmend wirkt das sogenannte Hormon Melatonin, welches lichtabhängig über die Nervenfasern des Auges an die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (MT1 und MT2) der Kerne des Nucleus suprachiasmaticus weitergeleitet und in den Pinealozyten der Epiphyse produziert, sezerniert oder aber auch gedrosselt wird.

Während des Nachtschlafes durchläuft der Mensch verschiedene Schlafphasen. Hierbei lässt sich eine Untergliederung zwischen Tiefschlafphasen, Leichtschlafphasen und REM-Schlafphasen (rapid eye movement) vornehmen. Während des tiefen Schlafes werden vor allem regenerative Prozesse durchlaufen und sämtliche Vitalparameter gedrosselt. Der REM-Schlafphase werden kognitive Verarbeitungsprozesse zugesprochen. Nach ungefähr 90 Minuten beginnt jeweils ein neuer Schlafzyklus, in dem jeweils die drei Stadien durchlaufen werden. Hierbei nehmen in der ersten Hälfte des Nachtschlafes die Tiefschlafphasen, in der zweiten Hälfte die REM-Phasen einen größeren Anteil ein.

Anhand der polyvalenten Syndromdarstellung in der Perimenopause sollten auch differentialdiagnostische Aspekte bedacht werden. Schlafstörungen, die sich beispielsweise durch Hitzeschübe, Herzrasen, Stress, Übelkeit und konsekutiver Angstbegleitung präsentieren, sollten, wie bereits oben erwähnt, an eine Angsterkrankung denken lassen, die eine perimenopausale Depression häufig begleitet (Claudia et al. 2004). Hierbei besteht die Gefahr eines circulus vitiosus. Hitzewallungen können bei häufigem Auftreten Schlafstörungen verursachen, die wiederum zu Gereiztheit und Stimmungslabilität führen können (Bromberger et al. 2001).

Aus Abweichungen der biologischen Rhythmen wie bspw. aus der beginnenden hormonellen Unausgewogenheit in der Perimenopause resultieren eine mangelhafte Erholung, die sich u.a. in Erschöpfung, affektiver Labilität und Tagesmüdigkeit mit kognitiven Leistungsdefiziten manifestiert. Schwere Schlafstörungen bedürfen neben schlafhygienischen Maßnahmen oftmals einer medikamentösen Therapie wie beispielsweise mit Hypnotika. Diese bergen jedoch die Gefahr von Beeinträchtigungen von psychomotorischen Fähigkeiten, eine Abhängigkeitsentwicklung sowie einen morgendlichen Überhang.

Östrogenabhängige physiologisch-biochemische Aspekte

Vegetativ

Das subjektiv belastendste Symptom der Perimenopause stellen Hitzewallungen (hot flashes) dar. Sie entstehen durch einen sympathikotonen Reaktionsmechanismus. Ursache hierfür ist, dass Steroidhormone die Funktion endogener Opiatkonzentrationen im Hypothalamus und Hirnstamm aufrecht halten. Durch den Östrogenabfall wird das Fehlen lokaler Opiate bewirkt und es kommt zu einer destabilisierten Thermoregulation. Die fehlende Blockade im Zwischenhirn sorgt für die Freisetzung von Noradrenalin mit Aktivierung des Temperaturregulationszentrums und sie kann dadurch Hitzewallungen auslösen (Leidenberger 1998). Aufgrund der engen topographischen Beziehungen zwischen thermoregulatorischen Neuronen und dem Ort der GnRH-Produktion wird zeitgleich eine erhöhte LH-Ausschüttung generiert (Park, S.J., L.T. Goldsmith, and G. Weiss 2002). Darüber hinaus hat diese noradrenerge Aktivierung einen kardiovaskulären Effekt und aktiviert mit Hilfe des Hypothalamus die ACTH- (adrenokortikotropes Hormon) Freisetzung und damit die Nebennierenrinde.

Auswirkungen des Progesterons

Weiterhin gilt es zu bedenken, dass sich bei zunächst sinkendem Progesteronspiegel während der Perimenopause und anschließendem Östrogenabfall vorübergehend eine hormonelle Dysbalance ergibt. Diese führt beispielsweise durch die Interaktion an dem GABA-Rezeptor zur Aufhebung der inhibitorischen Wirkung (Anxiolyse und Sedation durch ionenabhängige Heraufsetzung der Potentialdifferenz) und damit zu Symptomen wie Angst, Unruhe, Panik und Hyposomnie in der Perimenopause. Die hemmende Wirkung auf die dem Rezeptor nachgeschalteten Neurone übt er durch einen verstärkten Chlorideinstrom- bzw. Kaliumausstrom aus. Die Ansprechbarkeit des GABA-Rezeptors kann aber auch z.B. durch Benzodiazepine, Barbiturate und Progesteronmetabolite (Allopregnanolon und Pregnanolon) moduliert werden. Ebenso ist dem Progesteron eine wesentliche Komponente bei dem Auftreten vegetativer Erscheinungen zuzusprechen. Dies zeigt sich beispielsweise auch bei der klinischen Darstellung des Prämenstruellen Syndroms. Bei dessen Untergliederung ergeben sich u.a. zwei Unterformen: PMS-H (Hydration) und PMS-D (Depression) (Immel-Sehr, 2007). Bei dem PMS-H führt die Progesterondominanz zu einer vermehrten Wasser- und Natriumausscheidung, was wiederum eine Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronspiegels mit folgender Retention bewirkt.

Hingegen führt bei dem PMS Typ-D das Progesteron und dessen Metaboliten zu Symptomen wie Depression, Lethargie und verändertem Schlafverhalten (Bielenberg, 2000).

Vasculär

Daneben greifen Östrogene, wie bereits oben erwähnt, über indirekte molekulare und direkte zelluläre Wirkung beispielsweise auf die Struktur und Funktion von Gefäßwänden ein. Darüber hinaus werden ihnen eine gefäßprotektive Rolle im Fettstoffwechsel zugesprochen. Über vasodilatatorische Mechanismen, Proliferations- und Migrationshemmung glatter Gefäßmuskelzellen, einer Beschleunigung der Endothelzellenregeneration durch Modulation zytotoxischer Effekte, Hemmung der Endothelin-1 Bildung sowie Hemmung der Thrombozytenaggregation- und -adhäsion wird eine regelrechte Mikrozirkulation aufrecht erhalten (Joswig 2000; Husmann 2000).

Metabolisch

Darüber hinaus führt Östrogen durch eine Senkung der Lipoproteine (LDL, low density lipoprotein) zu einer Verminderung arteriosklerotischer Plaques. Ein Erklärungsansatz liegt hierbei in der Induktion der LDL-Rezeptor-Bildung in Hepar, in einer antioxidativen Wirkung wie auch in der Hemmung einer LDL-Einlagerung in Gefäßwänden. Die Senkung des LDL im Blut wird durch eine Induktion der hepatischen LDL-Rezeptor- Synthese bewirkt. Dadurch wird die Konzentration und Verweildauer im Blut geringer, der Anteil des oxidierten LDL nimmt ab und kann damit, im Gegensatz zu oxidiertem LDL, welches nicht an LDL-Rezeptoren in der Leber binden kann, aus dem Kreislauf eliminiert werden. Eine Einlagerung in die Gefäßwand wäre die Folge. Dem Verlust der Ovarialfunktion wird eine Verdopplung des Risikos einer koronaren Herzerkrankung zugesprochen (Holst 1998). Allerdings beziehen sich die Angaben vornehmlich auf eine Primärprävention durch Östrogene. Ein Sekundär- oder Tertiärnutzen bei bereits erkrankten Frauen durch Hormonsubstitution konnte nicht nachgewiesen werden. Dies wurde in der HERS-Studie (Heart/Estrogen/Progestin Replacement Study) nach langjähriger (>4 Jahre) Östrogeneinnahme nachgewiesen werden. Bei 309 Probandinnen konnte unter der Hormonersatztherapie eine Reduktion des LDL und eine Erhöhung des HDL (high density lipoprotein) festgestellt werden, aber keinerlei Effekte auf den Krankheitsprogress. Deshalb ist es umso wichtiger, vorrangig eine gezielte Primärprävention durch maßvollen Lebensstil zu betreiben, um eine Sekundär- bzw. Tertiärprävention zu vermeiden (Hulley et al. 1998).

Osteo

Mit zunehmendem Alter der Frau und Senkung des Östrogenspiegels steigt auch das Risiko einer osteoporotisch bedingten Fraktur. Der Verlust an Knochenmasse steigt im Alter drastisch. Der perimenopausale Östrogenentzug kann direkt oder indirekt (Zytokin assoziiert) über vermehrte Osteoklastenaktivität und Modulation der Calcitonin- und Parathormonwirkung zur Osteoporose führen. Osteoporose-assoziierte Frakturen (z.B. Oberschenkelhals-, Wirbelkörper- und Radiusfrakturen) und deren Komplikationen sind ein wachsendes gesundheitspolitisches Problem (jährliche Kosten ca. 1 Mrd. DM) (Beckmann et al. 1998).

Urogenital

In den westlichen Industrieländern haben 8% der Frauen urogenitale Beschwerden, deren Inzidenz mit zunehmenden Alter steigt (Viereck et al. 2000). Verantwortlich hierfür sind östrogensensitive Einflüsse auf das urogenitale System. Rheologische Fehlfunktionen führen zu einer verminderten Durchblutung, die wiederum eine Schleimhautatrophie, einen Elastizitätsmangel des Gewebes und eine erhöhte Vulnerabilität und Schrumpfungsprozesse zur Folge haben. Symptomatisch können sich bei der klimakterischen Frau Dyspareunie, Kolpituden, Descensus urogenitalis mit Harninkontinenz (Viereck et al. 2000) einstellen.

Psycho-vegetative Kopplung und soziodynamische Auswirkungen

Das Auftreten und die Ausprägung von Wechseljahresbeschwerden werden von jeder Frau sehr individuell wahrgenommen, verarbeitet und in den Alltag integriert. Ein wesentlicher Gesichtspunkt bildet hierbei die Tatsache, dass sich zwar das durchschnittliche Menopausenalter nur unwesentlich verändert hat und aktuell bei etwa 51 Jahren liegt (Morris u. Rymer 2005), wobei aber gleichzeitig die allgemeine Lebenserwartung insgesamt gestiegen ist (Statistisches Bundesamt (Hg.) 2006). Das weibliche Geschlecht muss sich demnach unter Umständen rund ein Drittel ihres Lebens mit intensiven psychischen und physischen Veränderungen und mit der Bedeutung des Alterns auseinandersetzen. Kalkulierungen zufolge leiden ungefähr je ein Drittel aller Frauen im Klimakterium an einem leichten bis starken klimakterischen Syndrom, ein weiteres Drittel ist beschwerdefrei. So wurde beispielsweise in einer epidemiologischen Studie von Porter et al. (1996) 84% der Probandinnen mindestens ein Menopausensymptom zugesprochen, 45% der Frauen wiesen einen polysymptomatischen Beschwerdekomples auf.

Erste körperliche oder auch psychische Ankündigungen perimenopausaler Beschwerden gestalten sich häufig vielschichtig, zeigen insgesamt dennoch einen progredienten Prozess, von dem die meisten Frauen, etwa 70%, betroffen sind. So kommt es beispielsweise zunächst zu Zyklustypus- oder Rhythmusstörungen und schließlich zum Sistieren der monatlichen Menstruation und der Reproduktivität. Hierzu gesellen sich häufig Symptome wie Hitzewallungen, depressive Verstimmungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Muskel- und Gelenksbeschwerden, Leiden im urogenitalen Bereich sowie Haut- und Schleimhauttrockenheit (Braendle 2005). Länger andauernde Schlafstörungen wiederum können Reizbarkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen hervorrufen (Berendsen 2000; Rees u. Barlow 1988). Urogenitale Atrophie (Milsom u. Molander 1998; Versi et al. 2011) und mangelhafte Lubrikation können zu konsekutiver Dyspareunie, zu Orgasmusstörungen und peripheren Sensitivitätsstörungen führen, was wiederum Partnerschaftskonflikte, eine Senkung sexuellen Interesses und auch Depression zur Konsequenz haben kann (Bermann u. Goldstein 2001; Laumann et al. 1999). Zudem haben Frauen mit einer vorangegangenen Episode einer postpartalen Depression, eines prämenstruellen Syndroms oder einer früheren depressiven Episode ein erhöhtes Risiko für eine depressive Erkrankung in der Menopause (Stewart et al., 1993).

Perimenopausale psychopathologische Abweichungen lassen sich grob in zwei Prägnanztypen unterteilen (Lanczik, 1997). Symptome wie Weinerlichkeit, Reizbarkeit, Konzentrations- und Schlafstörungen, Angsterleben und leichte Erschöpfbarkeit lassen sich zu einer Gruppe bündeln und werden als „perimenopausales dysphorisches Syndrom“ bezeichnet. Hingegen dominiert bei der anderen Gruppe ein vielschichtiger Syndromkomplex, der dem einer Major Depression zuzuordnen ist. Im Einzelnen können diese Symptome leidvolle Beeinträchtigungen in einem Ausmaß aufweisen, dass daraus eine verminderte Alltagsbelastung bzw. Arbeitsunfähigkeit resultiert. Je nach Symptomausprägung und individuellen Copingstrategien werden in diesem Zusammenhang eine individuelle Vulnerabilität neben psychosozialen Faktoren wie etwa die Markierung einer neuen Lebensspanne einhergehend mit einer neuen weiblichen Rollenannahme und äußerlichen Veränderungen diskutiert. Dies dokumentierte eine Studie in Schweden, die 800 Frauen zwischen 1868 und 1970 untersuchte und keine erhöhte Inzidenz für das Auftreten psychiatrischer Erkrankungen während der Menopause fand (Hallstrom 1973). Viel wichtiger erschienen bestimmte „life-events“, die in zeitlicher Kausalität mit der Menopause, wie beispielsweise das Ausziehen der Kinder aus dem elterlichen Haus standen. Daneben ist der

Lebensstil ein nicht zu unterschätzender Faktor für die Ausbildung einer perimenopausalen Depression und somatische Komorbiditäten. Laut der Nurses Health Study wirken sich neben dem Alter auch das Körpergewicht, Stress, Ernährungsverhalten sowie körperliche Aktivität etc. wesentlich auf das seelische Wohlbefinden aus (HU et al. 2000). Frauen mit geringen Gesundheitsrisiken (Nichtraucherin, niedriger Body mass Index etc.) haben im Alter generell eine niedrigere Erkrankungsinzidenz als Frauen mit einem hohen gesundheitlichen Risikoprofil (Vita et al. 1998).

Dennoch wurde neben dieser Ansicht auch der direkte Stellenwert des Östrogenabfalls bzw. der sekundären vegetativen Folgeerscheinungen diskutiert (Schmidt u. Rubinow 1991). Die 1994 veröffentlichten Ergebnisse der Women's Health Studie untermauern die Theorie der Dominohypothese. In dieser wird postuliert, dass ein Östrogendefizit indirekt depressive Symptome bedingt. Vegetative Erscheinungen wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche können das Schlafverhalten derart negativ beeinträchtigen, dass es in der Folge zu einer Fatigue-Symptomatik bis hin zur vollen Ausprägung einer Depression kommen kann. Das Erscheinungsbild einer depressiven Symptomatik war demnach nicht per se mit dem Beginn einer Menopause assoziiert, sondern vielmehr mit der Dauer und der Ausprägung der vegetativen Symptomatik des perimenopausalen Überganges (Bromberg et al. 2010).

Nicht zuletzt bestimmen jedoch auch zunehmend somatische Komorbiditäten im Alter wesentlich psychovegetative Symptome, die nicht zwangsläufig mit einer verminderten Östrogensynthese einhergehen müssen, die dennoch gehäuft in Zusammenhang mit den Wechseljahren zitiert werden (Schwarz et al. 2007).

Therapiemöglichkeiten in der Perimenopause

Ogleich im Zentralen Nervensystem Rezeptoren für Sexualsteroiden nachweisbar sind, die in Vorgängen klimakterischer Beschwerden involviert sind, konnte bis jetzt kein schlüssiger Nachweis für eine unmittelbare Kausalkette klimakterischer psychischer Beschwerden mit einem klimakterischen Hormondefizit (Calvaresi u. Bryan 2003) erbracht werden. Hinsichtlich der genauen Ätiopathogenese hormoneller Einflüsse gibt es bislang keinen klaren Konsens.

So wurde beispielsweise ausschließlich das Auftreten von Hitzewallungen und Lubrikationsstörungen, retrospektiv erkennbar am Eintritt der Menopause, in Zusammenhang

mit der ovariellen Funktionsänderung gebracht, nicht aber Stimmungsschwankungen und die Entwicklung psychischer Erkrankungen (Nelson et al. 2005). Andere Studien wiesen aber zumindest eine hormonelle Korrelation zu vegetativen Symptomen nach (Baischer et al., 1995; Cawood und Bancroft, 1996; Huerta et al., 1995a; b; Pansini et al., 1994). Trotz der uneinheitlichen Befundlage wurde aufgrund deutlicher hormoneller Plasmaspiegelschwankungen in der Perimenopause einer selektiven Frauengruppe eine depressive Komponente zugesprochen (Halbreich, 1990; Schmidt et al. 1997). Weiterhin fanden sich klare hormonelle Korrelationen, in der Perimenopause an einer behandlungsbedürftigen Depression zu erkranken, bei zu bereits stattgehabten depressiven Episoden (wie bsp. postpartale Depression oder prämenstruelles Syndrom) oder bei familiärer Belastung Cohen et al. (2006b) bzw. Freeman et al. (2006) mit einem 2-fach bis 2,5-fach erhöhtem Risiko. Diese Erkenntnis eines zumindest höheren Risikos affektiver Destabilisierungen findet ihren Nährboden in der Östrogensubstitutionstherapie, welche im Rahmen gynäkologischer Behandlungen genutzt wird.

Alternative Heilmethoden

Bislang fehlen in den aktuellen Leitlinien in Deutschland Empfehlungen zu wirksamen und sicheren Alternativen zur Hormontherapie. Dennoch verwenden 15 bis 17 % der postmenopausalen Frauen mit Wechseljahresbeschwerden – abhängig vom ethnischen Hintergrund, Bildungsniveau und ärztlicher Beratung – alternative Heilmethoden (z. B. Naturprodukte, Mind- Body-Verfahren, Akupunktur). Am häufigsten werden Phytotherapeutika (Medikamente aus Pflanzen, z.B. Leinsamen, Rotklee, Johanniskraut, Hopfen, Traubensilberkerze, Ginkgo) als Tee, über die Nahrung oder als Nahrungsergänzungsmittel in Selbstmedikation bei Frauen mit postmenopausalen Beschwerden eingenommen. Die Kosten alternativer Behandlungsmethoden werden bislang gar nicht oder nur teilweise erstattet. In der Regel trägt die Patientin die anfallenden Kosten.

Im Hinblick auf den Einschluss zahlreicher alternativer Heilmethoden, unterschiedlicher Endpunkte und Skalen ist eine Vergleichbarkeit der bisherigen Studien untereinander nicht möglich. Zusammenfassende Aussagen zur Wirksamkeit alternativer Heilmethoden können daher nicht getroffen werden. Weitere alternative Heilmethoden (z. B. Entspannungstechniken) wurden zwar in der Literaturrecherche identifiziert, erfüllten allerdings nicht die Kriterien für eine mögliche Aufnahme und Bewertung wie z.B im HTA (Health Technology Assessment).

Somatischer Therapieansatz

Der oben genannte therapeutische Effekt kann als Bekräftigung für die Ätiopathogenese der perimenopausalen Depression gewertet werden (Zweifel und O'Brien, 1997). Eindrucksvoll wurde hierbei die Wirksamkeit einer Östrogensubstitution bei menopausaler Verstimmung in zahlreichen Untersuchungen (Übersicht: Lauritzen 1997) belegt. Hingegen führte die alleinige Gabe von Gestagen bei prädisponierten Frauen zu einer depressiven Entwicklung. Unter sequenzieller Substitutionstherapie mit Östrogen und Gestagen kann es nach der Gabe von Gestagen zu einer dysphorischen Stimmungsschwankung, vermutlich durch eine Anhebung des Serotoninspiegels kommen (Wohlfahrt, 2006). Gestagenmetabolite binden an GABA_A-Rezeptoren, worauf eine dämpfende und sedierende Wirkung beruht (Rohde, 2000). Durch eine kontinuierliche Gabe von Östrogenen in Kombination mit möglichst niedrigen Gestagendosen lassen sich diese unerwünschten Effekte vermeiden (Barlow u. Wren 2005).

Allerdings wurde unter der erhöhten Inzidenz von Krebserkrankungen bei ausschließlicher Östrogentherapie seit den 80er Jahren, außer bei hysterektomierten Patientinnen, hormonelle Kombinationspräparate mit einem Gestagenanteil genutzt. Dennoch darf auch hier das vermehrte Auftreten von thrombembolischen Ereignissen (F.R. Rosendaal 2002) wie Apoplex oder Myokardinfarkt, die Genese eines Mammacarcinoms sowie Endometriumcarcinoms trotz kombinierter Östrogen-Gestagentherapie nicht außer Acht gelassen werden (Womens Health Initiative Study 2002). Außerdem fand das signifikant erhöhte Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, Erwähnung (Rossouw et al. 2002). Auch weitere Veröffentlichungen wie die Million Women Study der britischen Gesundheitsbehörde zeigten, dass das Risiko an einem Mammacarcinom zu erkranken sowohl unter der reinen Östrogen- aber auch unter der Kombinationstherapie deutlich stieg (Beral et al. 2003).

Aufgrund kritischer Stimmen in der Öffentlichkeit bezüglich der Gefahren einer Hormontherapie zur Behandlung des Menopausensyndroms wurde laut Konsensusempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im Jahre 2004 sowie der Deutschen Menopause Gesellschaft und Nordamerikanischen Menopausengesellschaft (NAMS Guidelines) die Empfehlung einer strengen Indikationsstellung nach sorgfältiger Risiken-Nutzenabwägung zur Hormonsubstitution publiziert.

Psychopharmakologische-therapeutische Therapieansätze

Die Tatsache zahlreicher kritischer Stellungnahmen setzte den Grundstein für die Anregung alternativer Behandlungswege wie z.B. die Gabe von Antidepressiva, die sich jedoch nach subjektiver Sensitivität und etwaigen Komorbiditäten der Frauen richten sollten. Zusätzlich nehmen immer mehr alternative Behandlungsmethoden sowie eine gesunde, ausgewogene Lebensweise und ergänzende psychotherapeutische Behandlungswege einen vergleichbaren Stellenwert ein.

Psychopharmakotherapie

Antidepressiva

Die Verordnung von Psychopharmaka hat eine zunehmende Bedeutung und weist zunehmend geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Die erforderliche Verschreibung von Antidepressiva zur Behandlung einer Depression ist bei Frauen etwa doppelt so hoch wie bei Männern. Bei Frauen in der Perimenopause steigt die Verordnungsrate gegenüber dem männlichem Geschlecht sogar um das 4- bis 5-fache (Payne, 2006).

Ein gehäuftes Auftreten der Prävalenz für die Verordnungsrate von Psychopharmaka kann man bei Frauen in der Pubertät, prämenstruell, postpartal sowie beim Eintritt in das Klimakterium beobachten und beschreibt das sogenannte gender-gap.

Evident bleibt, dass einer Verstärkung der serotoninergen Neurotransmission, wie bei der antidepressiven medikamentösen Behandlung impliziert, eine wesentliche Rolle beigemessen wird. Außerdem hat man bei Patientinnen mit psychischen Erkrankungen eine verminderte GABAerge Neurotransmission nachgewiesen (Fischer, 2005). Da sowohl die GABA- als auch Serotonin-Aktivität durch weibliche Sexualsteroiden moduliert wird, ist dieser Wirkmechanismus in der Wahl der medikamentösen Therapie entscheidend. Eine tragende Rolle nehmen hierbei die Antidepressiva ein. Bei der Auswahl des jeweiligen Präparates sollte unbedingt die vorherrschende affektive Symptomatik bedacht und in Korrelation zu relevanten vegetativen Begleitsymptomen gesetzt werden. In einer WHI-Studie an placebokontrollierten Patientinnen, die wegen einer bestehenden onkologischen Erkrankung keine Hormonersatztherapie einnehmen konnten, waren bereits positive Effekte wie z.B. von SSRI und SNRI zu verzeichnen (Loprinzi et al. 1998; Loprinzi et al. 2000; Loprinzi et al. 2002; Weitzner et al. 2002; Barton et al. 2003;

Loprinzi et al. 2004). Eine Besonderheit der medikamentösen antidepressiven Behandlung liegt in der starken Korrelation der Östrogenserum- mit dem Serotoninspiegel, durch eine veränderte Genexpression der 5HT-Rezeptoren, welche sich auch in der Perimenopause widerspiegelt und damit alternativen Behandlungswegen, wie in dieser Studie mittels der Prüfsubstanz Agomelatin mit östrogenunabhängigem Wirkmechanismus, den Weg ebnet.

Benzodiazepine

Benzodiazepine bestehen aus einem siebengliedrigen ungesättigten Ring, der zwei Stickstoffatome beinhaltet und somit zu den heterocyclischen Verbindungen gehört. Gemäß der Hantzsch-Widman-Nomenklatur für heterocyclische Systeme wird dieser Ring als Diazepinring bezeichnet. Im Falle der Benzodiazepine ist an den Diazepinring noch ein Benzolring anelliert.

Benzodiazepine wirken als allosterische Liganden am GABA_A-Rezeptor, sie komplexieren mit der Benzodiazepin-(BzD)-Bindungsstelle dieses ionotropen Rezeptors. Diese Anbindung ändert die Rezeptorgestalt und führt so zu einer Modulation der Aktivierung des Rezeptors. Die durch klassische Benzodiazepine hervorgerufene positive Modulation erhöht die Affinität des inhibitorisch wirkenden Neurotransmitters GABA an seiner orthosterischen Bindungsstelle. Dadurch nimmt die Öffnungswahrscheinlichkeit des Chlorid-Kanals zu und der Einstrom der Chlorid-Ionen in die Nervenzelle wird verstärkt, was wiederum zu einer geringeren Erregbarkeit der Neuronenmembran führt. Je nach Dosierung und Einnahmeintervall können Benzodiazepine demnach anxiolytisch, sedierend, leicht stimmungsaufhellend, amnestisch, antikonvulsiv, muskelrelaxierend, hypnotisch und auch euphorisierend wirken. In der Psychiatrie finden Benzodiazepine vor allem ihre Indikation zur Behandlung von Unruhe- und Angstzuständen sowie von Ein- und Durchschlafstörungen. Die Verordnung von Benzodiazepinen sollte allerdings aufgrund des Abhängigkeitspotentials kritisch gestellt und die Anwendung so kurz wie möglich und die Dosis so gering wie möglich gehalten werden. Bei einer Dauerbehandlung sind die Gefahren gegen den therapeutischen Nutzen sorgfältig abzuwägen. Die meisten Benzodiazepine sind daher nicht zur Dauerbehandlung zugelassen.

Spezifische Ziel- und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Die primäre Zielstellung der Studie war:

1. Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Prüfsubstanz Agomelatin in der Perimenopause in Hinblick auf:

- Vegetative Beschwerden
- Schlafstörungen
- Depression
- Angststörung

Die sekundäre Zielstellung der Studie war:

1. Filterung des alternativen Behandlungsansatzes mittels Agomelatin.

2. Veranschaulichung des affektiven Einflusses weiblicher Sexualsteroiden in Abhängigkeit zu reproduktionsabhängigen Zyklen.

3. Benchmark früherer Arbeiten von Kraepelin (1907), in denen bereits über das Phänomen der Involutionsdepression mit erhöhter Prävalenz und Schweregradzunahme von depressiven Stimmungsschwankungen in den peri- und postmenopausalen Jahren berichtet wurde im Vergleich zu modernen epidemiologischen Studien.

Wir postulierten eine enge psychovegetative Kopplung und erwarteten eine gegenseitige Erwiderng sowohl der affektiven als auch der somatischen Symptome.

Methodik

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine offene, randomisierte, nicht-kontrollierte Pilotstudie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Agomelatin in der Behandlung der perimenopausalen Depression untersucht wurde.

Insgesamt wurden 40 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, über einen Zeitraum von 6 Wochen wöchentlich untersucht und im Anschluss daran weiterhin ambulant in der Psychiatrischen Institutsambulanz des Humboldt-Klinikums Vivantes betreut.

Das Vivantes Humboldt-Klinikum ist ein Krankenhaus der Schwerpunktversorgung und ein akademisches Lehrkrankenhaus der Charité. Die Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik führt auf neun störungsspezifischen Stationen 128 Betten und in der Tagesklinik mit drei Schwerpunkten (F2-, F3-, F4-Diagnosen) 45 Behandlungsplätze. Jährlich werden in der Klinik 2750 Patienten stationär und 450 tagesklinisch behandelt. Weiterhin werden in zwei Institutsambulanzen pro Quartal 3000 Patienten psychiatrisch, psychotherapeutisch und medizinisch versorgt. Im Rahmen des psychiatrisch-psychosomatischen Konsiliar- und Liaisondienstes werden jährlich 1500 bis 2000 Patienten anderer Kliniken mitbehandelt. Die Ärztinnen und Ärzte der Klinik versorgen jährlich 3500 bis 4000 psychiatrische Notfälle in der Rettungsstelle des Vivantes Humboldt-Klinikums. Die Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Vivantes Humboldt-Klinikums hat im Rahmen der sektorsierten psychiatrischen Versorgung Berlins den Vollversorgungsauftrag für den Berliner Bezirk Reinickendorf mit 248.000 Einwohnern.

Auswahl der Patientinnen

Die Studie wurde im Zentrum für Seelische Frauengesundheit des Vivantes Humboldt-Klinikums, von 11/2011 bis 11/2012 durchgeführt.

Insgesamt wurden 100 vorstellige Patientinnen gescreent. Hiervon waren 60 Patientinnen wegen fehlender Inklusionskriterien oder zu vieler Exklusionskriterien nicht berücksichtigt worden. Eine Studienteilnahme wäre jedoch von jeder Patientin gewünscht worden. Während des gesamten Studienzeitraumes wurden insgesamt 40 Patientinnen sowohl stationär als auch ambulant behandelt. Alle konsekutiven Patientinnen im Alter zwischen 39 und 55 Jahren, die sich mit einer depressiven Episode vorstellten, wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen mittels standardisierten Interviews auf einen potentiellen Zusammenhang mit der Perimenopause gescreent. Hiervon erfüllten 40 Frauen die erforderlichen diagnostischen Einschlusskriterien und konnten nach stratifizierter Randomisierung in die Studie integriert werden. Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte auf dem Wege der persönlichen Ansprache während der stationären Behandlung bzw. durch Weiterleitung aus dem ambulanten Sektor nach geschulter Informationsvermittlung.

Einschlusskriterien

Weibliches Geschlecht.

DSM-IV basierte Diagnostik einer depressiven Episode.

Schweregradbestimmung mittels Hamilton Depression Scale und Montgomery Asberg Depression Scale mit einem cut off von ≥ 16 .

Erfassung von Angsterkrankungen nach DSM-IV mit dem MINI International Neuropsychiatric Interview war möglich.

Aufzeichnung der subjektiven Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum sowie der Tagesmüdigkeit mit dem Pittsburgh Schlafqualitäts-Index.

Anamnestisch klimakterische Beschwerden wurden mittels der Menopausen Rating Scale II erfasst . Die Unterteilung erfolgte in vegetative, psychische sowie somatische Komponenten.

Hormonscreening mit laborchemischer Darstellung des Klimakteriums in standardisierten Referenzbereichen von Oestradiol (18,4-201 pmol/l), FSH (25,8- 134,8 U/l) sowie von LH (7,7-58,5 U/l).

Die Patientinnen befanden sich in stationärer oder ambulanter Behandlung.

Ausschlusskriterien

Schwere neurologische oder andere somatische Erkrankungen, auf deren Grundlage sich ein Risiko im Sinne einer Verschlechterung des Krankheitszustandes bis hin zum Todeseintritt durch die Einnahme des Prüfpräparates ergeben könnten. Darunter fielen insbesondere schwere Leberfunktionsstörungen oder floride hepatische Erkrankungen.

Chemisch induzierte Perimenpause bei bspl. onkologischem Leiden.

Gleichzeitige Einnahme von Hormonpräparaten.

Andere psychiatrische Krankheiten gemäß DSM-IV-Kriterien: Tiefgreifende Persönlichkeitsstörungen, Schizophrenie, psychotische Merkmale, Abhängigkeitserkrankungen sowie akute Suizid- oder Fremdgefährdung.

Auftreten von Unverträglichkeit bzw. bekannte Resistenz gegen das Prüfpräparat.

Anwendung anderer psychopharmakologischer Substanzen mit Ausnahme der zeitlich limitierten und studienüberwachten Einnahme von Lorazepam in einer tgl. Maximaldosis von 0,5-1,5 mg.

Einnahme eines potenten Cytochrom P1-A2-Inhibitors (z.B. Fluvoxamin oder Ciprofloxacin).

Gerichtlich untergebrachte oder geschäftsunfähige Patientinnen sowie Frauen, die nach Einschätzung der Prüfärztin die Teilnahmebedingungen an dieser Studie nicht erfüllten.

Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie.

Abbruchkriterien

Ein Studienabbruch erforderte einen nicht näher begründeten verbalisierten Rückzug der Einwilligungserklärung, ein Neuauftreten diagnostischer Ausschlusskriterien, unerwünschte Arzneinebenwirkungen, mangelnde Compliance, Therapieversagen, Prüfplanverletzungen oder schwere somatische Neuerkrankungen. Zu keinem Zeitpunkt entstand für die Patientinnen bei einem Studienabbruch, wenn dieser zu deren Besten notwendig wurde, ein Nachteil. Die weitere fachkundige Betreuung war weiterhin gewährleistet.

Teilnahmeinformation

Die Patientinnen wurden vor ihrer Teilnahme an der Studie in einem persönlichen Gespräch über Inhalt, Sinn und Zweck der Abhandlung informiert sowie über optionale Behandlungsvorteile aufgeklärt. Weiterhin erfolgte die Darlegung möglicher gesundheitlicher Risiken unter der psychopharmakologischen Behandlung.

Eine engmaschige Supervision durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie wurde gewährleistet.

Eine angemessene und ausreichende Zeit zur Entscheidungsfindung bzgl. der Studienteilnahme wurde gewährleistet.

Eine finanzielle Honorierung war nicht vorgesehen. Ambulanten Patientinnen wurden die Fahrtkosten erstattet.

Der Versicherungsschutz erfolgte über die Psychiatrische Klinik des Humboldt-Klinikums Vivantes.

Nach Beendigung der Studie wurden die Probandinnen weiterhin in der Psychiatrischen Institutsambulanz des Humboldt-Klinikums betreut.

Datenschutz

Sämtliche, während der Studienzeit erhobene Dokumente unterliegen dem Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) und wurden im Sinne des Datenschutzes an einem für die Öffentlichkeit nicht zugänglichen Ort aufbewahrt bzw. werden für mindestens 15 Jahre nach Beendigung der Studie archiviert. Eine Identifikation der Betroffenen wurde durch das Verfahren der Pseudoanonymisierung mittels Identifikationsmerkmalen ausgeschlossen.

Ethikkommission

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité- Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte positiv begutachtet.

Einzelheiten zum Studienverlauf

Screening

Zu Beginn der Studie und vor Verabreichung der Studienmedikation wurden die Patientinnen über die Teilnahme an der Datenerhebung informiert. Dies beinhaltete eine schriftliche wie auch eine verbale Kommunikation über Art, Umfang, Ziel- und Fragestellungen sowie intensive

Aufklärung über das zu verabreichende Psychopharmakon bzw. Erläuterung der Möglichkeit des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen. Nach ausreichender Bedenkzeit erfolgte die Erhebung der schriftlichen Einwilligung.

Im Anschluss daran fand eine Überprüfung der erforderlichen Ein- und Ausschlusskriterien statt. In diesem Zusammenhang wurden sowohl eigenanamnestische- wie aber auch nach Schweigepflichtsentbindung- fremdanamnestische Daten erhoben. Hierzu gehörte auch das Aktenstudium, um eine genaue medizinisch-neurologische, spezifisch reproduktiv-hormonelle, menstruationszyklusgebundene und komplementierend psychiatrische Anamnese zu erheben. Valide Angaben zur Dokumentation bereits vorbestehender psychopharmakologischer Behandlungen mussten ebenfalls entweder durch die Patientin selbst, durch Angehörige oder durch den vormals betreuenden Arzt eingeholt werden.

Weiterhin wurde jede Patientin einer körperlichen Untersuchung (Cor, Pulmo, Abdomen, Rheologie, Neurologie, Vitalparameter, EKG, Körpergewicht, Körperlänge, Body Mass Index (BMI)) sowie Blutuntersuchungen (Leberwerte, Retentions- und Stoffwechselfparameter, Gerinnung, Blutbild, Elektrolyte etc.) unterzogen. Zudem wurde ein Hormonscreening zur Veranschaulichung der reproduktiv-hormonellen Situation durchgeführt. Außerdem wurden die Steroidhormone Östrogen, FSH und LH bestimmt und mit Referenzwerten verglichen.

Schließlich wurden die demographischen Daten (Alter, Familienstand, Anzahl der Kinder, beruflicher Status, Familienanamnese, körperliche Aktivität) jeder Studienteilnehmerin erfasst.

Umrahmt wurden die bisherigen Daten durch das erste standardisierte Rating. Hierfür wurde die psychiatrische Krankengeschichte durch einmalige Anwendung des Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) erfasst. Es wurde geprüft, inwieweit die Versuchsteilnehmerin die Kriterien für eine Depression nach DSM-IV erfüllte und ob etwaige psychiatrische Komorbiditäten vorlagen. Der exakte Ausprägungsgrad der Depression wurde mittels einer wöchentlichen Datenerhebung durch Hinzunahme der HAMD sowie der MADRS schriftlich dokumentiert. In das Teilnehmerinnenkollektiv konnten alle Patientinnen mit einem minimalen Punktwert von 16 integriert werden. Unter dem besonderen Aspekt einer Darstellung klimakterischer Beschwerden wurde wöchentlich die Menopausen Rating Scale (MRS) genutzt. Ein besonderes Augenmerk wurde in der Studie auf die Besonderheit der Schlafqualität gelegt und dies in dem Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) ebenfalls wöchentlich dokumentiert.

Bei jeder Konsultation wurden neben der schriftlichen Datenerhebung eine körperliche Untersuchung sowie eine Erhebung fraglicher unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen durchgeführt. Über den gesamten Studienzeitraum von 6 Wochen wurde in zwei wöchentlichen Abständen eine Blutuntersuchung mit oben genannten Parametern zur Verlaufskontrolle veranlasst. Auch hier wurden die Patientinnen über das Risiko einer eventuellen Fehlfunktion oder Entzündung hingewiesen. Um eine maximale Sicherheit für die Patientinnen zu gewährleisten, konnten diese zu jeder Zeit persönlichen Kontakt zu der Studienärztin aufnehmen.

Standardisierte Diagnostik

MINI

Das MINI (Sheehan et al., 1998) ist ein kurzes, strukturiertes Interview im Sinne einer Fremdbeurteilung der allgemeinen Psychopathologie. Die deutsche Version stammt von Lecrubier et al. (1998). Sie erfasst die hauptsächlichsten psychiatrischen Achse-I-Störungen im DSM-IV und ICD-10. Sheehan et al. (1998) wiesen eine annehmbar hohe Reliabilität und Validität bei kurzer Durchführungszeit nach. Das MINI wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet, um Komorbiditäten der Patientinnen festzustellen.

Pittsburgh Schlafqualitäts-Index

Der PSQI erfragt retrospektiv für einen Zeitraum von vier Wochen die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, die Schlafdauer, Einschlafzeit- und -effizienz, die Einnahme von Schlafmedikamenten sowie die Tagesmüdigkeit. Es werden insgesamt 18 Items zur quantitativen Beurteilung herangezogen und sieben Komponenten zugeordnet, die wiederum jeweils einen Wert von 0 bis 3 aufweisen. Aus der Summation der Komponentenscores ergibt sich dann eine Gesamtsumme, die zwischen den Werten 0 bis 21 variieren kann, wobei eine höhere Ausprägung einer verringerten Schlafqualität entspricht. Es besteht ein empirischer „Cut-off-Wert“ von fünf, der eine Einteilung in „gute“ und „schlechte“ Schläfer erlaubt. Er eignet sich zur Verlaufs- bzw. Erfolgsmessung.

Der PSQI umfasst 19 Fragen zur Selbst- sowie 5 Fragen zur Fremdbeurteilung. Letzteres wird bspw. von einem Partner vorgenommen und geht nicht in die quantitative Bewertung ein, ebenso die 19. Frage nach einem Partner. Die verbleibenden 18 Fragen werden zu den folgenden 7 Komponenten zusammengefasst:

- Komponente 1: Subjektive Schlafqualität (1 Item)
- Komponente 2: Schlaflatenz (2 Items)
- Komponente 3: Schlafdauer (1 Item)
- Komponente 4: Schlaffeffizienz (wird aus 3 Items errechnet)
- Komponente 5: Schlafstörungen (9 Items)
- Komponente 6: Schlafmittelkonsum (1 Item)
- Komponente 7: Tagesmüdigkeit (2 Items)

Die Stabilität des PSQIs ist in drei Studien geprüft worden und ist mit Werten zwischen 0,82 bis 0,89 für den PSQI-Gesamtscore zufriedenstellend. Die Retest-Reliabilität für die einzelnen Komponenten liegt zwischen 0,45 (Tagesmüdigkeit (Gentili et al. 1959) und 0,84 (Schlaflatenz (Buysse et al. 1989)) für die Schlafmedikation (Gentili et al. 1995)).

Die diagnostische Validität des PSQI ist in Bezug auf seine Sensitivität und Spezifität in bisher vier Studien evaluiert worden. Die Sensitivität des PSQI-Gesamtscores lag für verschiedene Stichproben schlafgestörter Patienten immer über 80% (80-100%), die Spezifität, die allerdings nur in drei Studien untersucht wurde, zeigt ähnlich hohe Werte (83-87%).

Bewertend stellt der Test ein einfaches und effektives Verfahren zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität dar. Durch seinen Bezug auf einen umschriebenen Zeitrahmen ist er für wiederholte Messungen gut geeignet.

Hamilton Depression Scale

Die HAMD (Hamilton 1960) stellt eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression dar und dient darüber hinaus auch zur Verlaufskontrolle. Die in der vorliegenden Studie verwendete Skala besteht aus 17 Items, die sich im Einzelnen auf depressionsrelevante Bereiche wie depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, terminale Schlafstörungen, Antrieb, Angst, Libidostörungen etc. fokussiert. Die

Beurteilung der Symptomausprägung der einzelnen Bereiche erfolgt jeweils auf einer Punkteskala von 0 bis 4 oder von 0 bis 2. Als Ergebnis erhält man einen Zahlenwert. Ein Resultat von 15 bis 18 Punkten wird als leichte bis mittelschwere Depression gewertet. Ein Zahlenwert über 25 Punkte entspricht einer schweren Depression.

Die Reliabilität liegt im Bereich zwischen $r = .52$ und $.98$. Die interne Konsistenz der Faktoren liegt zwischen $.73$ und $.91$ in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Untersuchung (vor der Behandlung oder nach 10 bis 20 Tagen Therapie).

Die kriterienorientierte Validität der HAMD wurde nachgewiesen, indem z.B. eine Korrelation $r = .48$ mit einer fünfstufigen Globalskala zur Beurteilung der Schwere einer Depression sowie eine Korrelation mit dem Beck Depressionsinventar von $r = .37$ ermittelt wurde

Montgomery Asberg Depression Scale

Die MADRS (Montgomery & Asberg 1979) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten. Für jedes der zehn Items, die jeweils einem Symptom entsprechen, erfolgt die Beurteilung auf der Grundlage eines Interviews und von Beobachtungen. Die Items erfassen im Einzelnen die folgenden Bereiche: sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken. Die Einschätzung der einzelnen Items erfolgt siebenstufig. Die Werte der zehn Items werden zu einem Gesamtwert, der maximal 60 betragen kann, addiert. Ein Punktwert > 16 entspricht einer leichten bis mittelschweren Depression.

Die Interraterreliabilität liegt für verschiedene Gruppen zwischen $0,89$ und $0,97$ (Montgomery et al. 1978; Montgomery & Asberg 1978). Für deutsche Stichproben geben Maier & Phillip (1985) eine innere Konsistenz von $0,86$ (Cronbachs Alpha) für eine Patientengruppe mit depressiver Symptomatik an ($N = 151$).

Die inhaltliche Validität kann als gegeben vorausgesetzt werden. Die Korrelation mit den Scores der HMD beträgt über alle Zeitpunkte einer Arzneimittelprüfung (Baseline, Therapie, Abschluß) $r = 0,85$. Die Korrelationen der Baseline liegen niedriger ($r = 0,67$), die zum Untersuchungsende höher ($r = 0,92$). In dieser Studie wurden 31 Patienten untersucht (Schmidtke et al. 1988).

Menopausen Rating Scale II

Die Selbstbeurteilungsskala (1994) für die klimakterische Frau stellt ein Messinstrument zur Diagnostik und Quantifizierung des klimakterischen Syndroms dar. Des Weiteren kann anhand der Höhe des Index eine unmittelbare Korrelation mit der Lebensqualität nachgewiesen werden.

In der Faktorenanalyse ergaben sich drei klare Untergruppen der einzelnen Symptome:

- Vegetative Komponente: Hitzewallungen, Herzbeschwerden und Schlafstörungen.
- Psychische Komponente: Nervosität, Ängstlichkeit, Erschöpfung und sexuelle Dysfunktion.
- Somatische Komponente: Harnwegsbeschwerden, Lubrikationsstörungen, Gelenk- und Muskelbeschwerden.

Prüfsubstanz Agomelatin und dessen Bedeutsamkeit in der Anwendung klimakterisch bedingter affektiver Krankheitsbilder

Der Arzneistoff Agomelatin (Handelsname Valdoxan; Hersteller SERVIER) ist eine dem Melatonin strukturell verwandte chemische Verbindung und wird als Antidepressivum in der Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen eingesetzt.

Pharmakokinetisch wirkt Agomelatin agonistisch auf die melatonergen MT₁- und MT₂-Rezeptoren sowie kompetitiv antagonistisch auf die serotonergen 5HT_{2C}-Rezeptoren im Nucleus suprachiasmaticus. Durch diesen Angriffsort kann der Arzneistoff auf die circadianen Rhythmen modulierend bzw. resynchronisierend einwirken.

Die thymoleptische Wirkung von Agomelatin lässt sich nicht nur der melatonergen Komponente oder dem Antagonismus am serotonergen 5HT_{2C}-Rezeptor zuordnen, vielmehr ist ein Zusammenspiel beider Wirkungen hierfür verantwortlich. Ein Erklärungsansatz bildet die antagonistische Wirkung an den 5HT_{2C}-Rezeptoren, welche zu einer Blockade der stimulierenden und daher am Abend unerwünschten Wirkung des Serotonins am SCN führt und dadurch den Melatonin-agonistischen Effekt verstärkt. Zudem vermittelt die 5HT_{2C}-Rezeptor-Blockade eine indirekte Erhöhung von Noradrenalin und Dopamin im frontalen Cortex und sorgt so im Umkehrschluss für eine zzgl. thymoleptische Wirkung. Durch den Antagonismus am 5HT_{2C} wird außerdem der Tiefschlaf verbessert und somit folglich auch die Schlafqualität und die Tagesvigilanz.

Einen weiteren Schwerpunkt bildet das günstige Nebenwirkungsprofil der Substanz, welches sich insbesondere bei klimakterischen Frauen positiv auswirkt und damit einen wesentlichen Faktor für eine verbesserte Compliance darstellt. Eine Affinität zu weiteren Rezeptoren (α -adrenergen, β -adrenergen, histaminergen oder cholinergen Rezeptoren) besteht nicht, so dass insbesondere die für die z.B. trizyklischen Verbindungen typischen Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen unter Agomelatin nicht auftreten. Auch häufige Nebenwirkungen anderer Antidepressiva, die vor allem das vegetative System betreffen und sich bspl. verstärkt in Hitzewallungen, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Hyperhidrosis, Gewichtszunahme oder sexuellen Funktionsstörungen äussern, entfallen.

Weiterhin wurde die Hypothese einer Wirkung der Prüfsubstanz erstellt, die sich auf einen östrogenunabhängigen Effekt des Agomelatins bezieht und somit ebenfalls eine alternative Behandlungsform der Frau im Klimakterium ermöglicht. Infolge der verminderten Östrogenkonzentration kann die Wirkung von Serotonin geringer sein, denn die MAO und COMT werden weniger gehemmt, wodurch neben Serotonin auch andere Katecholamine verstärkt abgebaut werden (Rhode 2000).

Mit Beginn der Studie erhalten alle Probandinnen das Antidepressivum Agomelatin in einer täglichen Dosierung von 25 mg. Es bestand die Möglichkeit einer Dosiserhöhung bis auf 50 mg täglich.

Unerwünschte Nebenwirkungen

- Häufige Nebenwirkungen ($>P$ 1/100, $<$ 1/10): Schwindel, Schläfrigkeit, Migräne, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Oberbauchschmerzen, Hyperhidrose, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Angst, erhöhte Leberenzymwerte im Blut.
- Gelegentliche Nebenwirkungen ($>P$ 1/1000, $<$ 1/100): Parästhesien, verschwommenes Sehen und Ekzembildung.
- Seltene Nebenwirkungen ($>P$ 1/10.000, $<$ 1/1000): Erythematöser Hautausschlag, Hepatitis.

- Andere mögliche Nebenwirkungen: Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (Häufigkeit nicht bekannt).

Therapieabbruch - Häufigkeit und Gründe

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 40 Patientinnen. Eine Reduktion der Fallzahl durch vorzeitige Studienabbrüche (drop outs) war nicht gegeben.

Biometrische Aspekte der Studie

Nullhypothese:

Es bestand die Annahme ausbleibender Effektdarstellung unter der medikamentösen Behandlung.

Alternativhypothese:

Widerlegung der oben genannten Annahme durch gezielte Effektbildung unter der medikamentösen Therapie.

Signifikanzniveau:

Abbildung der Wahrscheinlichkeit, mit der im Rahmen eines Hypothesentests die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen werden kann (Irrtumswahrscheinlichkeit).

P-Wert:

Kennzahl zur Auswertung statistischer Tests. Der p-Wert steht im engen Zusammenhang mit dem Signifikanzniveau. Je kleiner der p-Wert ist, desto eher spricht das Ergebnis gegen die Nullhypothese.

Abhängige Stichproben:

Vergleich der einzelnen Parameter an demselben Versuchsobjekt, hier Vergleich der Items der ersten zur sechsten Woche.

Vorzeichen-Rang-Test:

Prüfung zweier gepaarter Stichproben (Signifikanznachweis) zur Darstellung eines postulierten Effektes oder eines ausbleibenden Effektes.

Zwischenauswertungen:

Wegen der geringen Fallzahlen waren Zwischenauswertungen nicht vorgesehen.

Endauswertung:

Die Endauswertung erfolgte, nachdem alle randomisierten Patientinnen über sechs Wochen beobachtet wurden.

Ergebnisse

Das Patientenkollektiv wurde nach einem sorgfältigen Screening, welches neben einer somatischen Diagnostik eine Erhebung der Reproduktions- sowie psychiatrischen Anamnese beinhaltet, ausgesucht. Diese wurde anhand der DSM-IV und ICD-10- Kriterien durch das Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) erhoben. Es lagen keine Kritik- oder Urteilsschwächen vor. Die Probandinnen konnten ihr schriftliches Einverständnis ablegen und jederzeit die Behandlung auf eigenen Wunsch wie auch bei Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen abbrechen. Es traten hierbei keine Nachteile für die Probandinnen auf, eine weitere fachkundige Betreuung war gewährleistet. Als Studienbeginn wurde der Zeitpunkt definiert, zu dem die Patientin die Prüfmedikation erhielt. Zusätzlich erfolgte die Schweregradeinstufung einer Depression durch Hinzunahme der Hamilton Depression Scale (HAMD) und der Montgomery Asberg Depression Scale (MARDS). Die klimakterischen Beschwerden wurden anhand der Menopausen Rating Scale (MRS) erfasst. Durch die Anwendung des Pittsburgh Schlafqualitäts Index (PSQI) konnte eine systematisierte Verlaufsdarstellung der Schlafqualität erhoben werden.

Abb 2: Demographische Basisdaten

	Häufigkeit (N)	Prozent (%)		
Berufstätig	37	92,5		
Arbeitslos	2	5		
Berentet	1	2,5		

Verheiratet	26	66,66666666 66667		
Ledig	11	28,20512820 51282		
Verwitwet	2	5,128205128 20513		
1 Kind	16	41,02564102 5641		
2 Kinder	10	25,64102564 10256		
3 Kinder	4	10,25641025 64103		
0 Kinder	9	23,07692307 69231		
Kindersumme	30	76,92307692 30769		
Alter	Minimum 39	Maximum 55	Median 47	Mittelwert 46,71428571

Abb. 3: Graphische Darstellung der Beurteilungsskalen MADRS und HMD hinsichtlich depressiver Schweregradausprägung:

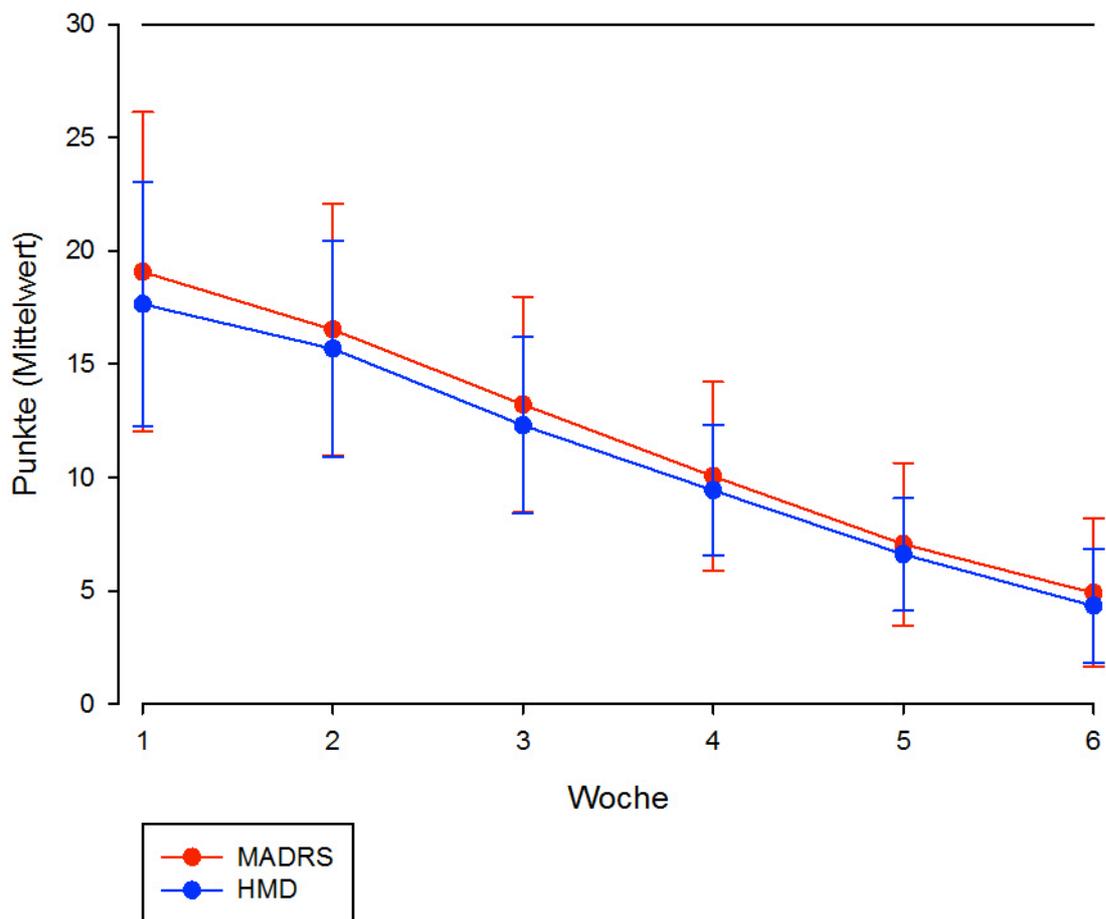


Abb.4: Symptome MADRS/HMD. 1./6. Woche

Symptome	1. Woche (Mittelwert)	6. Woche (Mittelwert)
MADRS	10,075	4,9
HMD	17,65	4,325

Abb.5: Graphische Darstellung der einzelnen vegetativen Items der MRS

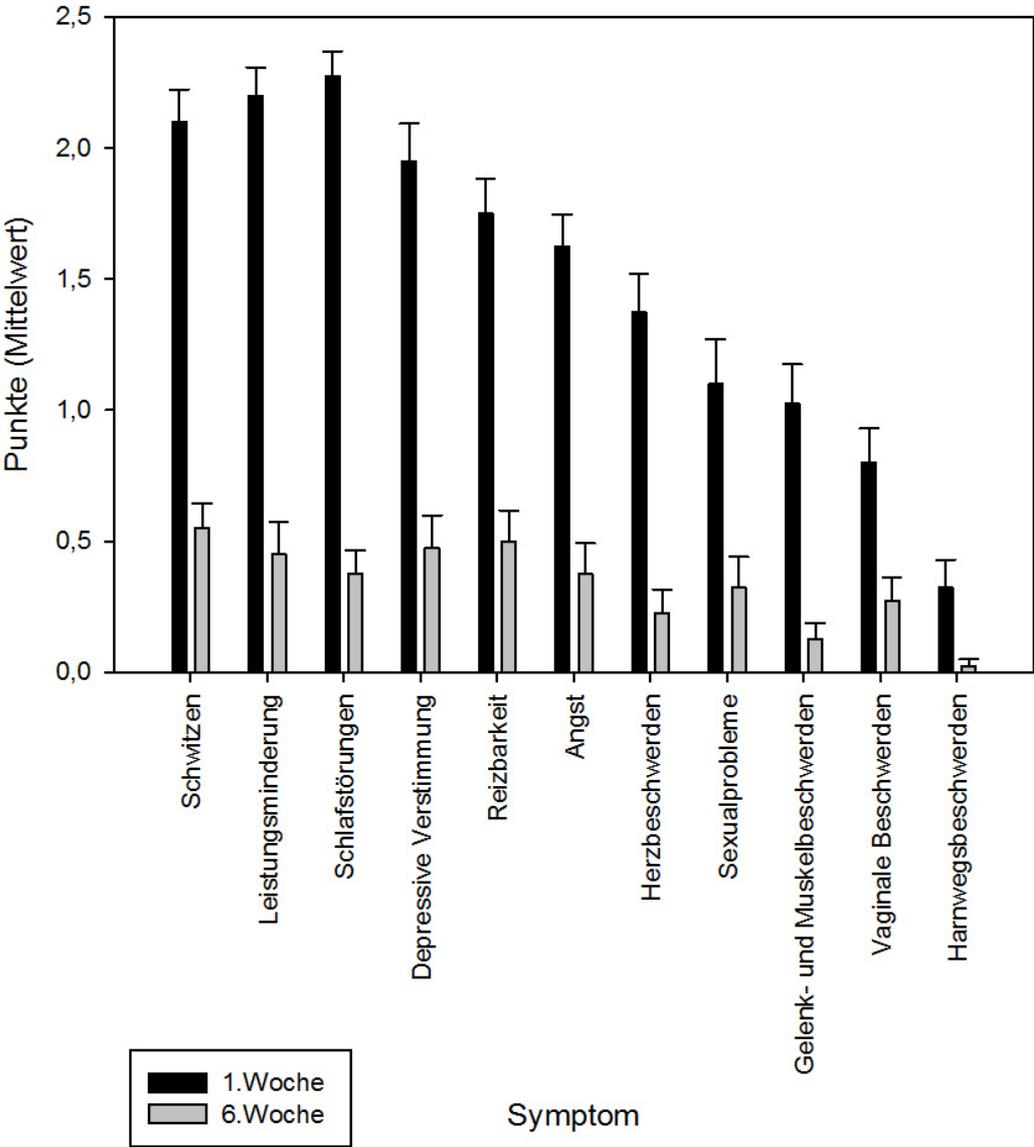


Abb.6: Tabellarische Übersicht der statistischen Testergebnisse

MRS				
Symptom	p-Wert	Signifikanz	Mittelwert 1. Woche	Mittelwert 6. Woche
Schwitzen	<0,001	Ja	2,1000	0,5500
Herzbeschwerden	<0,001	Ja	1,3750	0,2250
Schlafstörungen	<0,001	Ja	2,2750	0,3750
Depressive Verstimmung	<0,001	Ja	1,9500	0,4750
Reizbarkeit	<0,001	Ja	1,7500	0,5000
Angst	<0,001	Ja	1,6250	0,3750
Leistungsminderung	<0,001	Ja	2,2000	0,4500
Sexualprobleme	<0,001	Ja	1,1000	0,3250
Harnwegsbeschwerden	0,002	Ja	0,3250	0,0250
Vaginale Beschwerden	<0,001	Ja	0,8000	0,2750
Gelenk- und Muskelbeschwerden	<0,001	Ja	1,0250	0,1250

PSQI				
Symptom	p-Wert	Signifikanz	Mittelwert 1. Woche	Mittelwert 6. Woche
Schlafqualität	<0,001	Ja	2,0500	0,5500
Schlaflatenz	<0,001	Ja	1,7750	0,5250

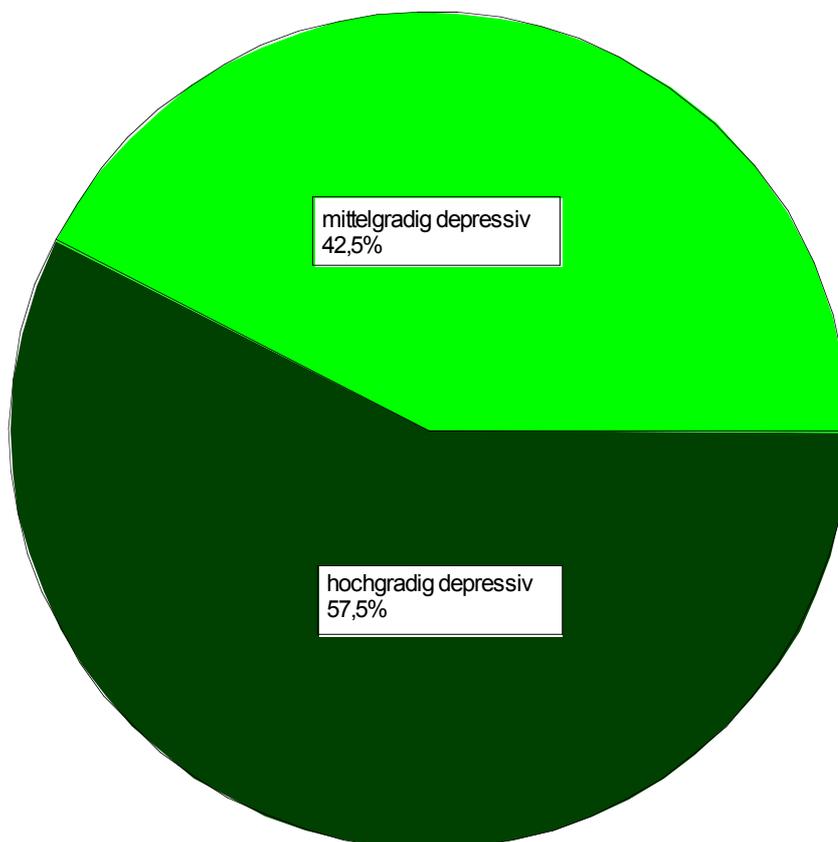
Schlafdauer	<0,001	Ja	1,6250	0,2750
Schlafeffizienz	<0,001	Ja	1,5000	0,3500
Schlafstörung	<0,001	Ja	1,3750	0,4250
Schlafmittel	<0,001	Ja	0,9500	0,0500
Tagesschläfrigkeit	<0,001	Ja	1,1500	0,2250
Summenwert	<0,001	Ja	7,6500	1,7500

Nach Erhalt der statistisch aufgearbeiteten demographischen sowie klinischen Variablen ließ sich eine signifikante Assoziation gemäß des Vorzeichen-Rang-Tests zwischen einer affektiven Erkrankung und klimakterischen Beschwerden herstellen. Alle gescreenten Frauen wiesen eine depressive Episode in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten klimakterischer Beschwerden auf. Mit Stabilisierung des somatischen Leidens wie dem Rückgang von Hitzeschüben und dem wiederholtem nächtlichen Aufwachen resultierte gleichzeitig eine Verbesserung der Schlafhygiene. Dies konnte mit hoher Signifikanz bei den Teilnehmerinnen in einer annähernd zeitlichen Korrelation zu einem thymoleptischen Effekt festgestellt werden. Anhand der Ergebnisse scheinen Schlaf und Depression eng miteinander verknüpft zu sein, dabei eher komplex als eindimensional. Depressive Störungen bilden mitunter die Hauptursache schwerer Schlafstörungen. Dass jedoch reziprok Schlafstörungen kausal an der Entstehung einer Depression beteiligt sein sollen, gilt bislang eher als Interpretation der Patienten, die die Entwicklung von Depressivität und Antriebsmangel etc. als Ausdruck des schlechten Schlafes bewerteten. Zwar treten bei bis zu 80% von Patienten (Pollmächer T. 2010) Ein- und Durchschlafstörungen häufig als Prodromi vor weiteren charakteristischen Symptomen einer Depression auf, auf der anderen Seite hat der Effekt des Schlafentzuges einen hohen therapeutischen Wert, was wiederum nicht zu der Annahme eines depressiogenen Stimulus passt. Die eigene pathophysiologische Wertigkeit von Schlafstörungen oder ausschließlich die Koexistenz im Rahmen einer Depression im Sinne bspl. einer komorbiden Insomnie muss ggf. selektiv diagnostisch evaluiert werden.

Die vorliegenden Ergebnisse erfassen ausschließlich affektive und somatische Erscheinungen sowie Schlafstörungen zum Zeitpunkt des Studienbeginns und lassen eine retrospektive

Erhebung nicht zu. Aus dem sichtbaren Verlauf muss zumindest auf eine wechselseitige Beeinflussung geschlossen werden. Diese spezielle perimenopausale Situation der vielgestaltigen Symptombildung aus vegetativen affektiven und die Schlafarchitektur betreffenden Gegebenheiten macht wiederum den Einsatz eines alternativen Behandlungseinsatzes wie die vorliegende Prüfsubstanz, Agomelatin, erstrebenswert, da bislang keine empirisch gesicherte Evidenz und spezifische Zulassung für die Behandlung einer perimenopausalen Depression vorliegen.

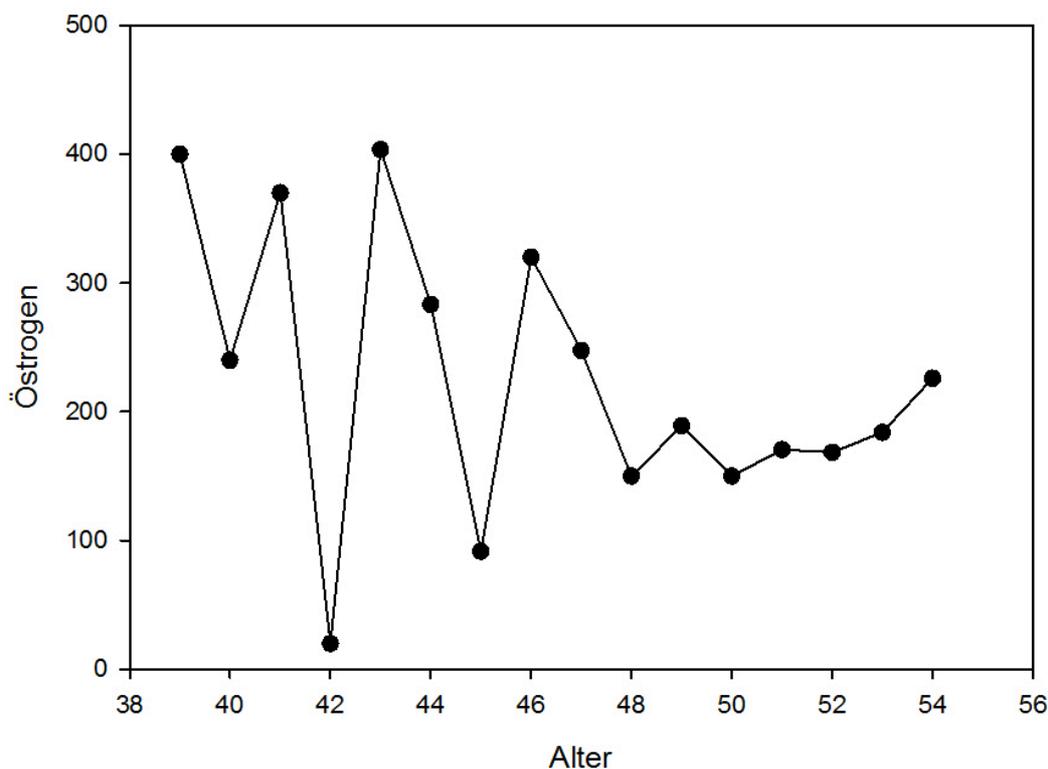
Abb.7: Depressionsgrad



42,5% der Patientinnen der vorliegenden Studie empfanden die Depression mittelgradig schwer. Hingegen berichteten 57,5% der Teilnehmerinnen über eine besonders hartnäckige Symptombildung mit stark ausgeprägten körperlichen Begleiterscheinungen. Hierbei konnte

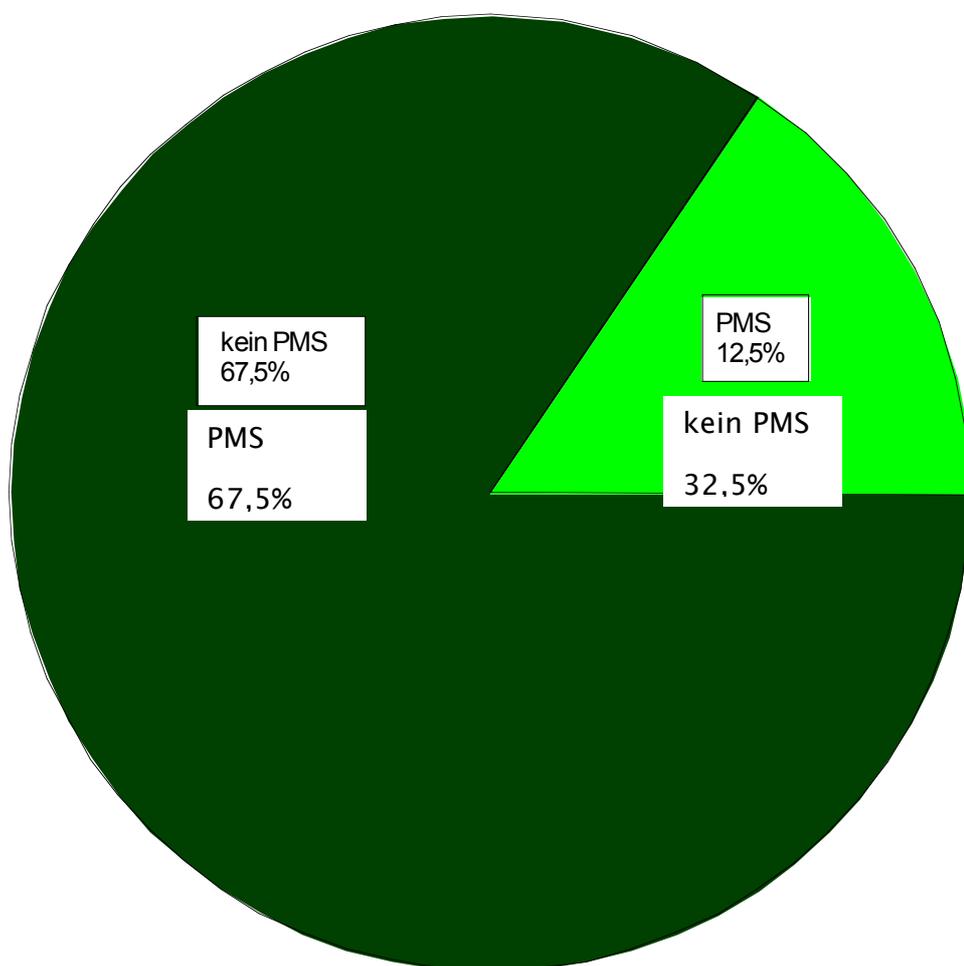
häufig auch eine komorbide Störung aus dem Angstspektrum festgestellt werden. Dementsprechend ließ sich auch eine Zuordnung des Behandlungsmodus verifizieren. Patientinnen mit einer schweren Krankheitsausprägung wurden regelhaft stationär, die anderen Frauen im ambulanten Rahmen behandelt. Bzgl. der Schwere der Symptomdarstellung zu vormals erlebten depressiven Episoden ließ sich hier keine Aussage treffen. Genau zu differenzieren bleibt auch an dieser Stelle, inwieweit die mit der Menopause assoziierte Depression mit Ängsten einhergeht, die wiederum mit dem Auftreten von Hitzewallungen als körperliches Merkmal verbunden ist (P. Schmidt et al. 1997).

Abb. 8: Östrogen im Alter



Die Korrelation nach Spearman zeigt einen Korrelationskoeffizient von $-0,432$ bei einem p-Wert von $0,00$. Demzufolge zeigt sich mit steigendem Alter ein sinkender Östrogenspiegel, der wiederum für die Kausalität der somatischen sowie psychischen Erscheinungen diskutiert wird.

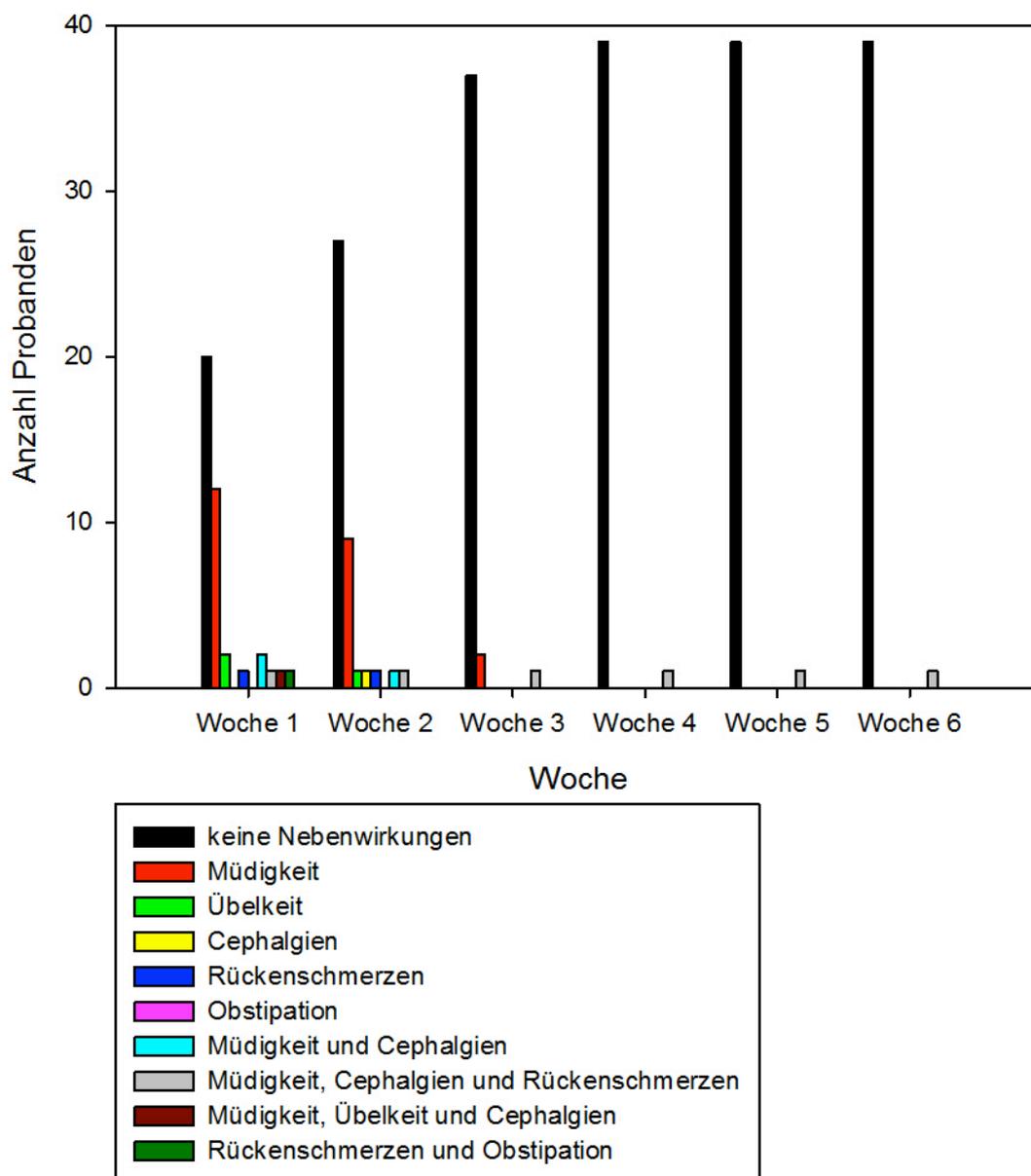
Abb.9: Prämenstruelles Syndrom (PMS)



Alle Patientinnen wurden zu psychischen Veränderungen zu Beginn ihrer Menstruation befragt. Die Daten wurden retrospektiv erhoben. Bei 67,5% der Probandinnen konnte eine Korrelation mit einer prämenstruellen Symptomatik sowie affektiven Erkrankung als mutmaßlich prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer depressiven Episode unter reproduktionsabhängiger Veränderung veranschaulicht werden.

Am häufigsten berichteten die Frauen über vermehrte Reizbarkeit mit zwischenmenschlichen Konflikten in privater wie auch beruflicher Ebene sowie über eine erhöhte Affektlabilität. Auf Grund des Studiendesigns konnte nicht geprüft werden, ob die Patientinnen die Kriterien eines PMDS gemäß der DSM-IV Klassifikation erfüllten, die eine prospektive Erfassung mehrerer aufeinander folgender Zyklen erfordern würde.

Abb.10: Nebenwirkungen

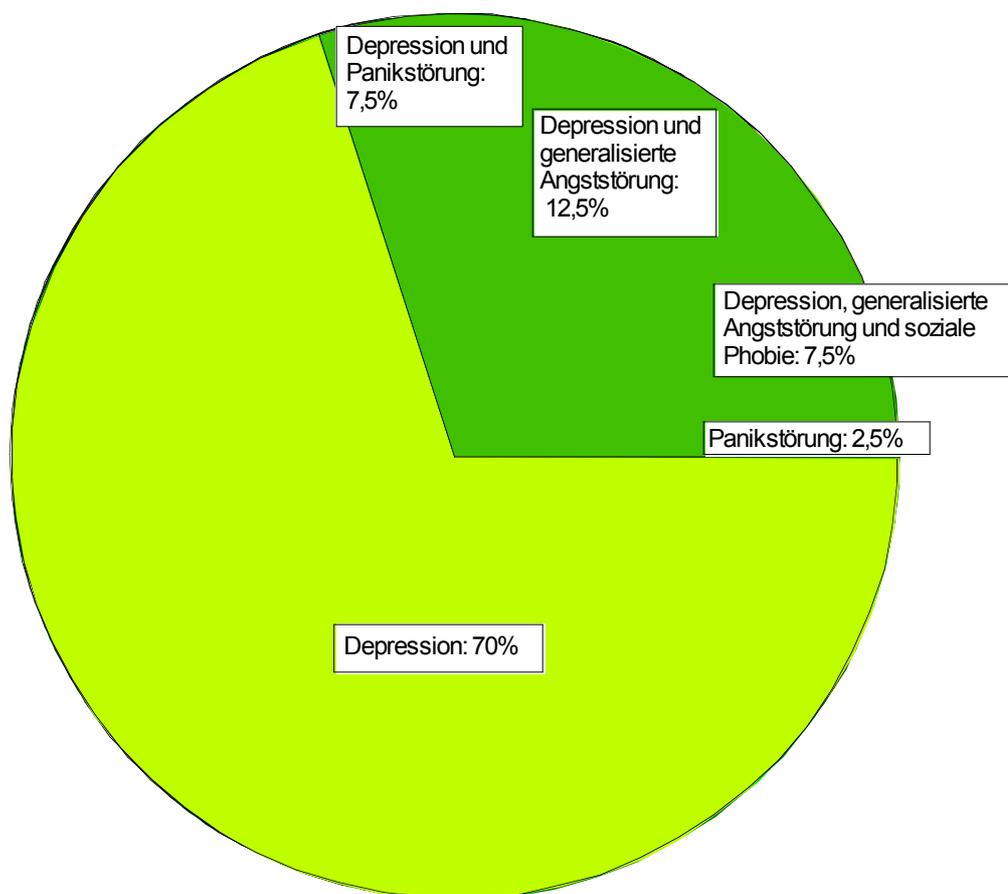


Unerwünschte Nebenwirkungen (bspw. Übelkeit, Rückenschmerzen, Cephalgien) traten vergleichsweise kaum auf. Bekannte Nebenwirkungen unter der Behandlung mit beispielsweise Selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmern (SNRI), die oftmals eine klimakterische- oder auch Angstsymptomatik imitieren können, machten sich dagegen zu keinem Zeitpunkt bemerkbar.

Herausstechend ist insbesondere die Tatsache, dass oftmals die Behandlung der perimenopausalen Depression unter reiner SSRI-Gabe häufig erst durch die Kombination mit einer Östrogensubstitution zu entsprechendem Erfolg führte (Pae et al.).

Durch die Ergebnisse kann unsere These untermauert werden, dass Agomelatin ein vielversprechendes Medikament in der Behandlung der perimenopausalen Depression darstellt. Dies führte damit zu einer durchgängig positiven therapeutischen Akzeptanz und langfristig erhoffter hohen Compliance seitens der Patientinnen.

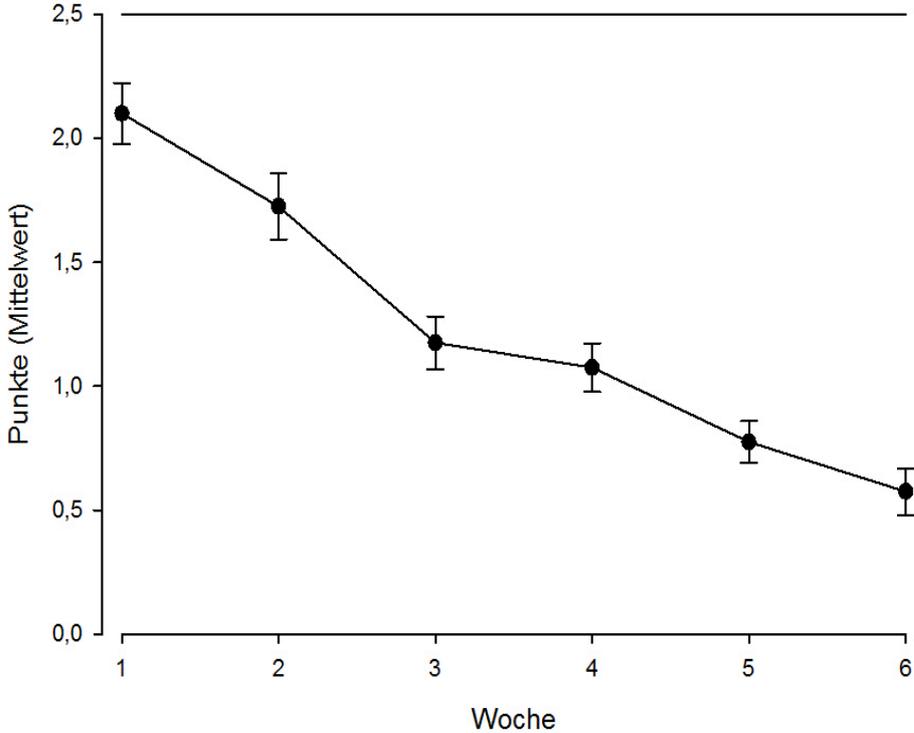
Abb.11: Mini



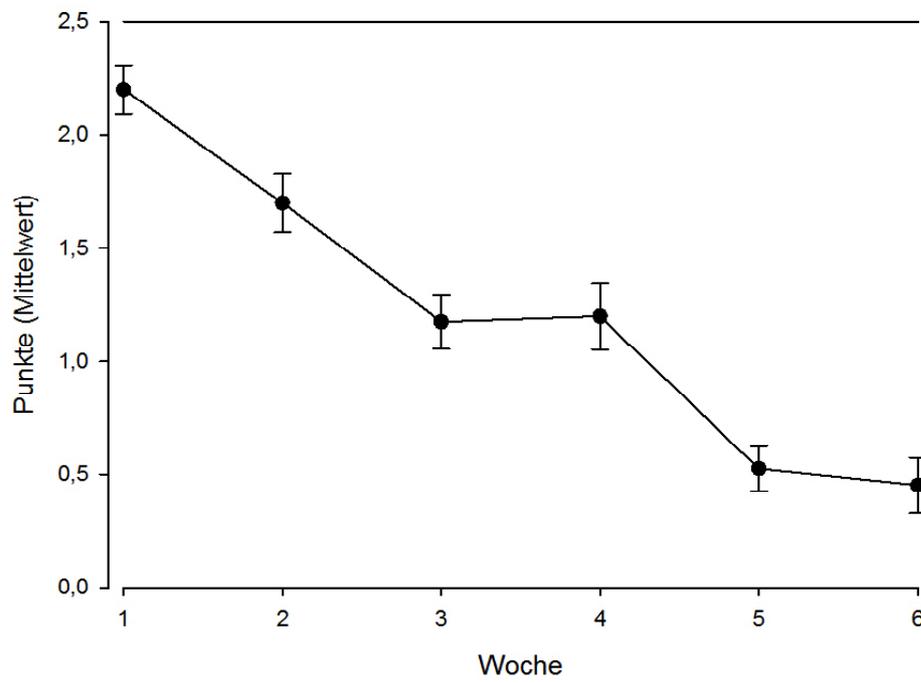
Bei der Mehrzahl der Frauen wurde eine vegetative Angstsymptomatik diagnostiziert. Dieser ließ sich eine die DSM-IV-Kriterien erfüllende komorbide generalisierte Angststörung, eine Panikstörung, soziale Phobie oder eine komorbide Agoraphobie zuordnen. Bei allen davon betroffenen Frauen kam es während der Behandlung zu einer Regredienz der vegetativen Komponente, der emotionalen Komponente der Angst, und der reaktiv depressiven Symptomatik mit signifikantem Effekt.

Graphische Verlaufsdarstellungen des MRS

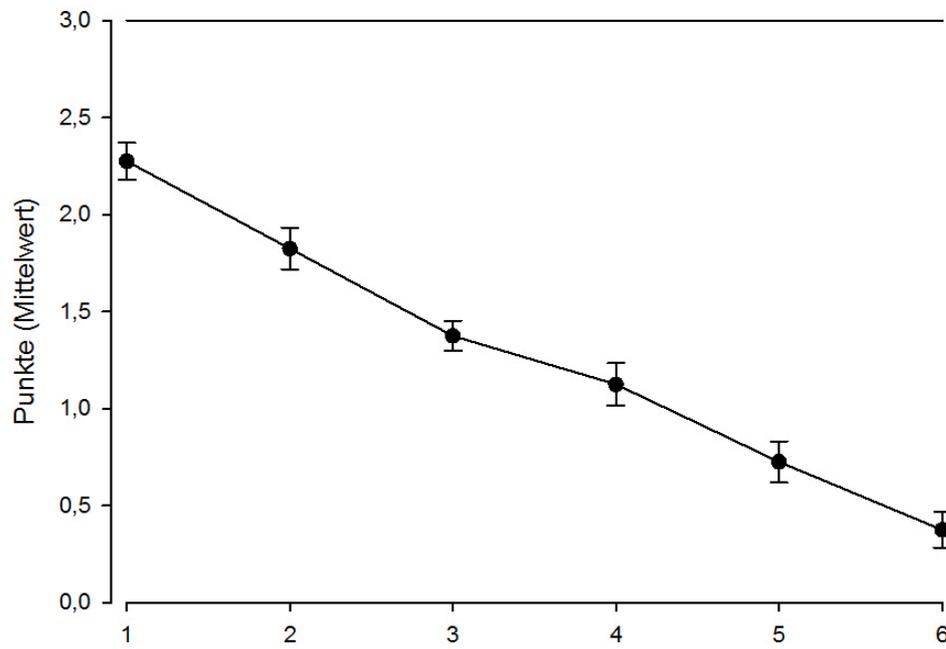
MRS - Symptom Schwitzen



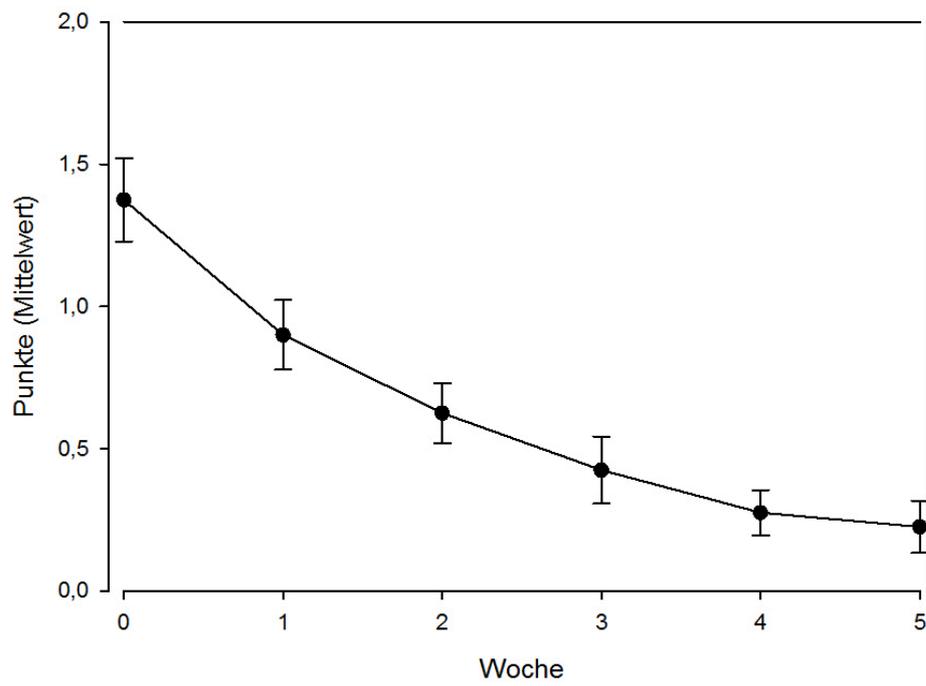
MRS - Symptom Leistungsminderung



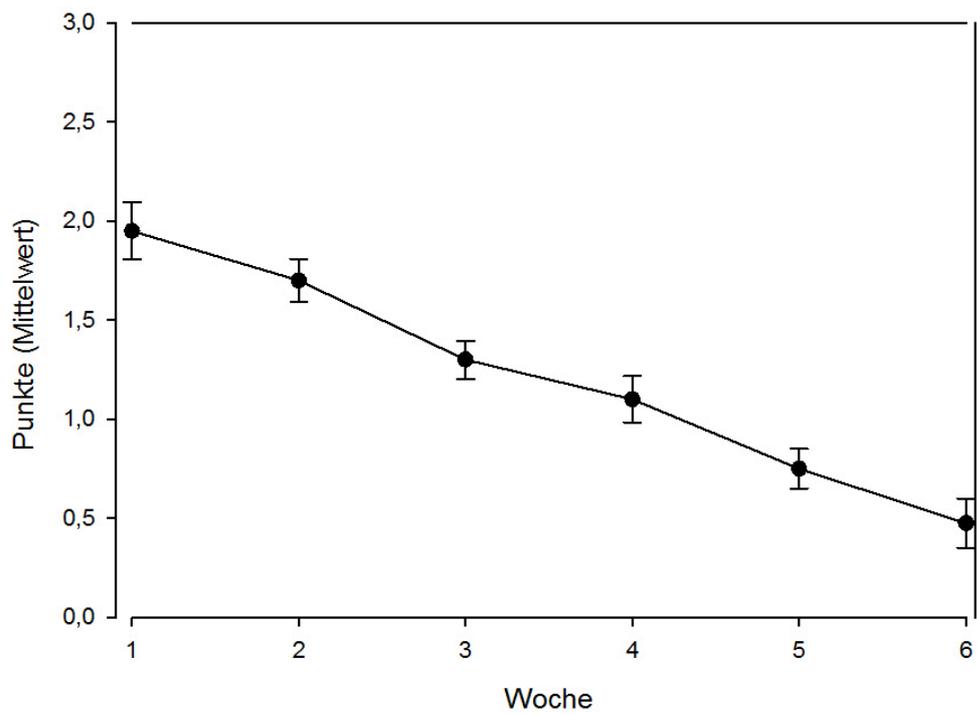
MRS - Symptom Schlafstörungen



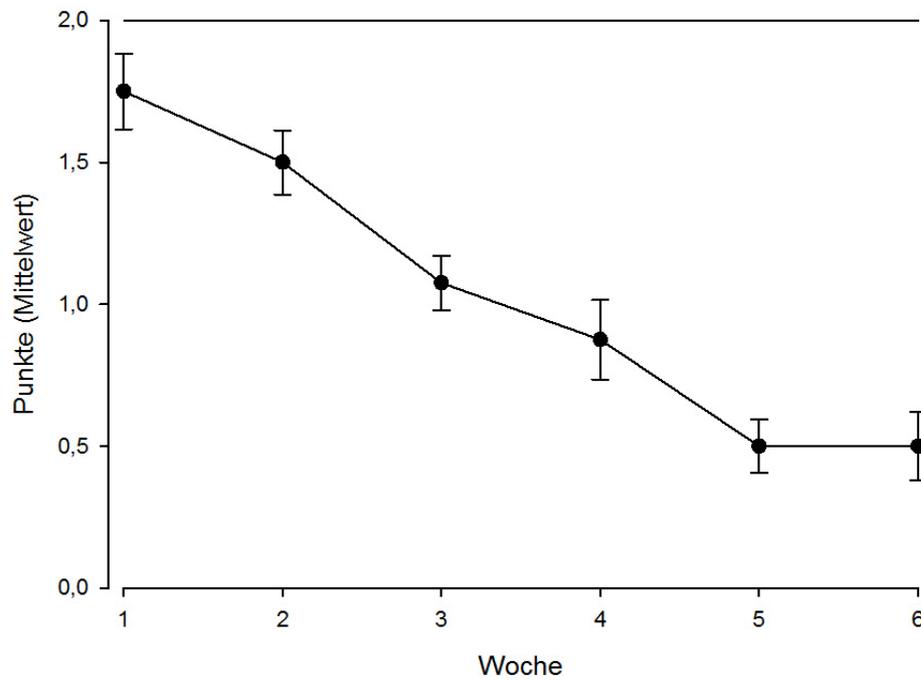
MRS - Symptom Herzbeschwerden



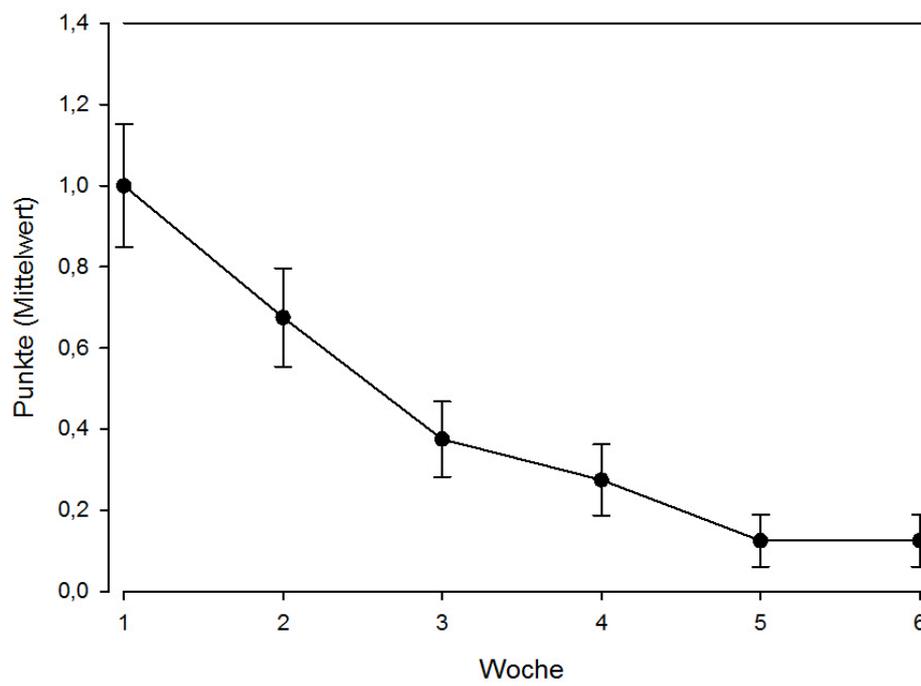
MRS - Symptom Depressive Verstimmung



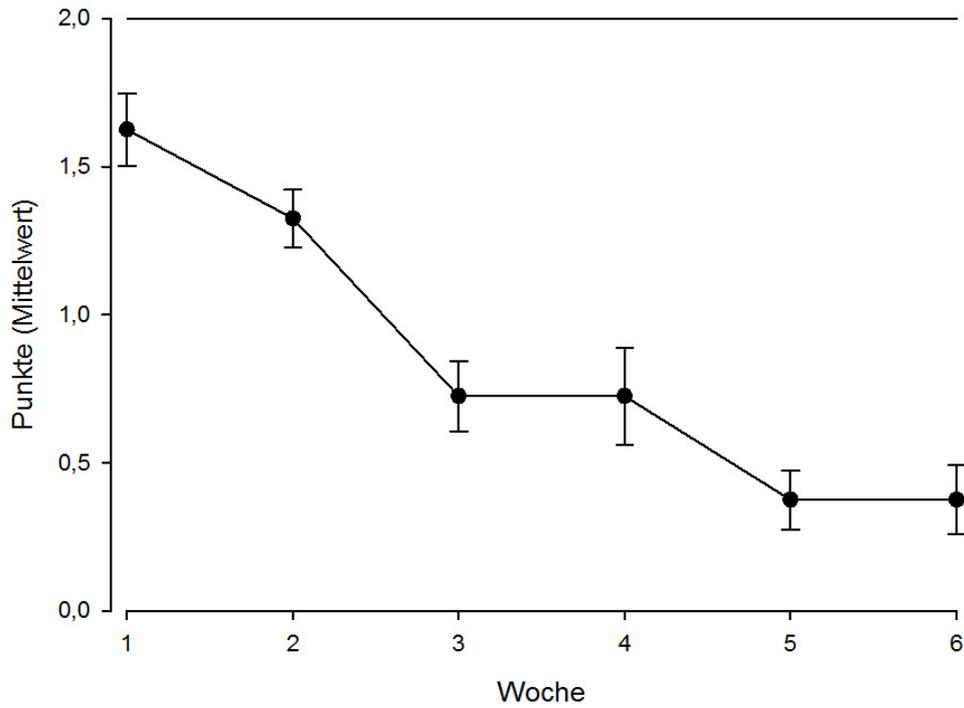
MRS - Symptom Reizbarkeit



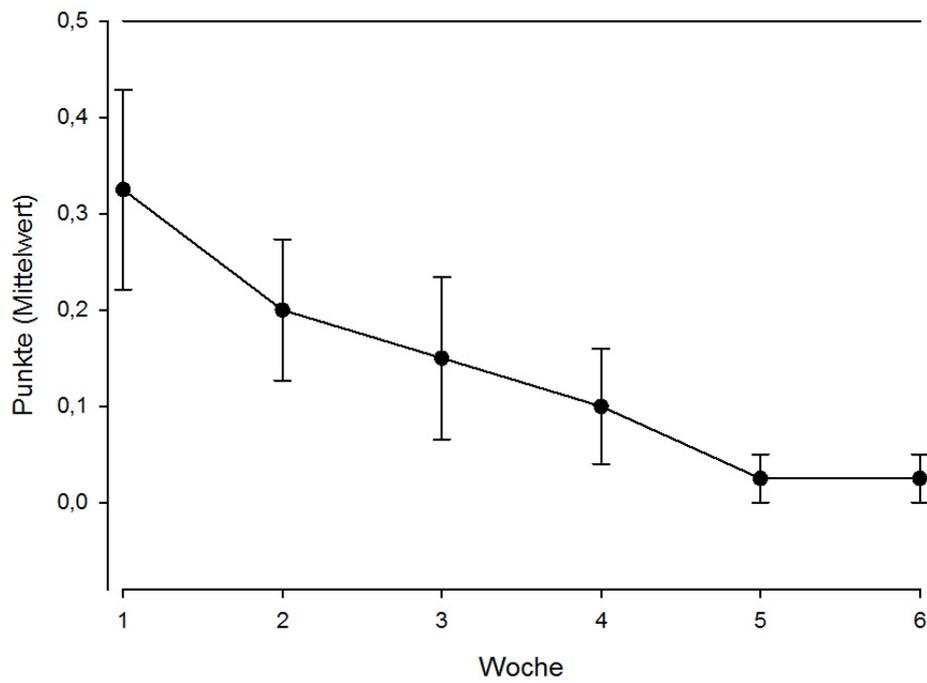
MRS - Symptom Gelenk- und Muskelbeschwerden



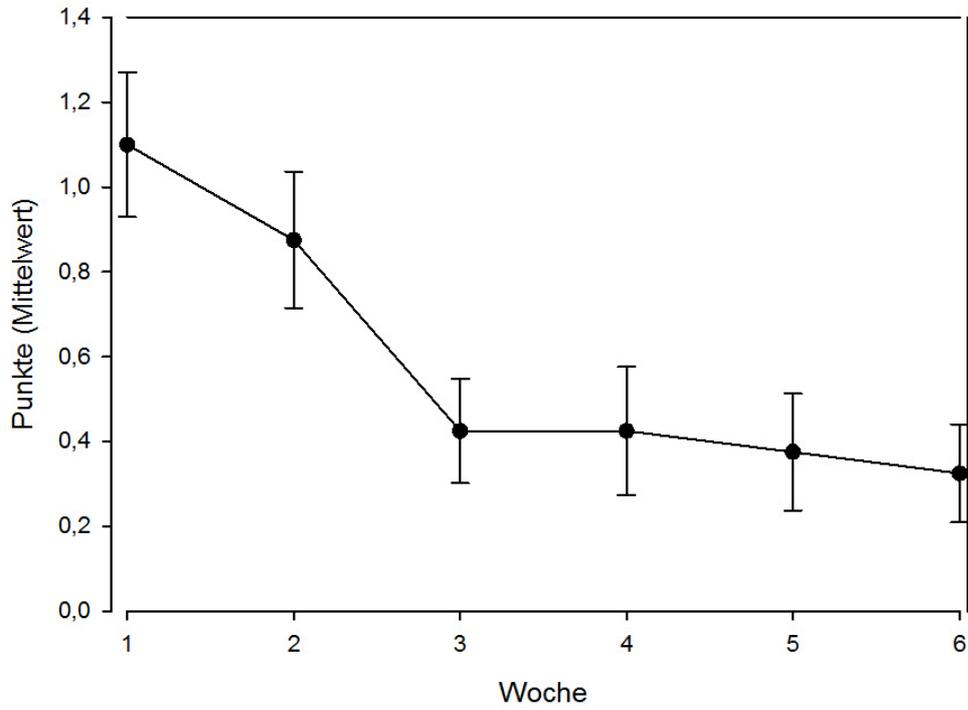
MRS - Symptom Angst



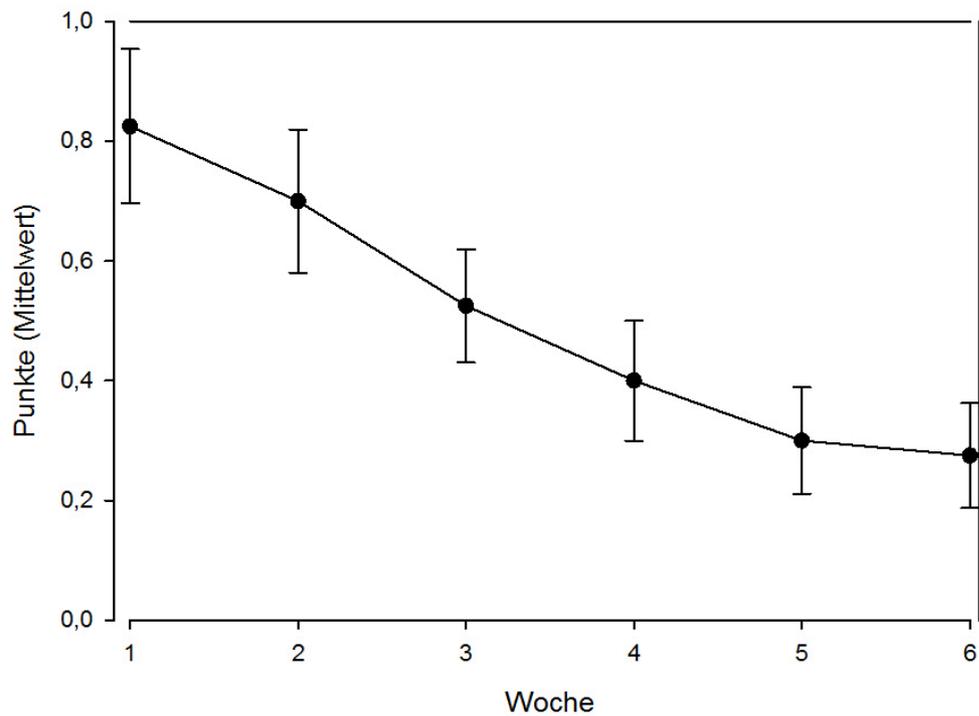
MRS - Symptom Harnwegsbeschwerden



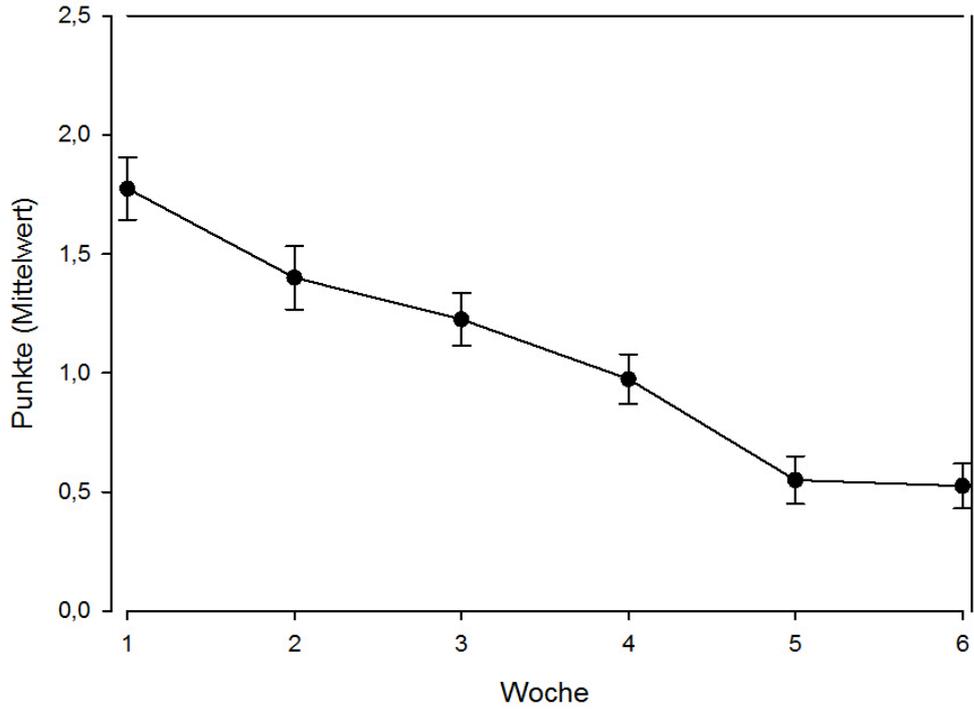
MRS - Symptom Sexualprobleme



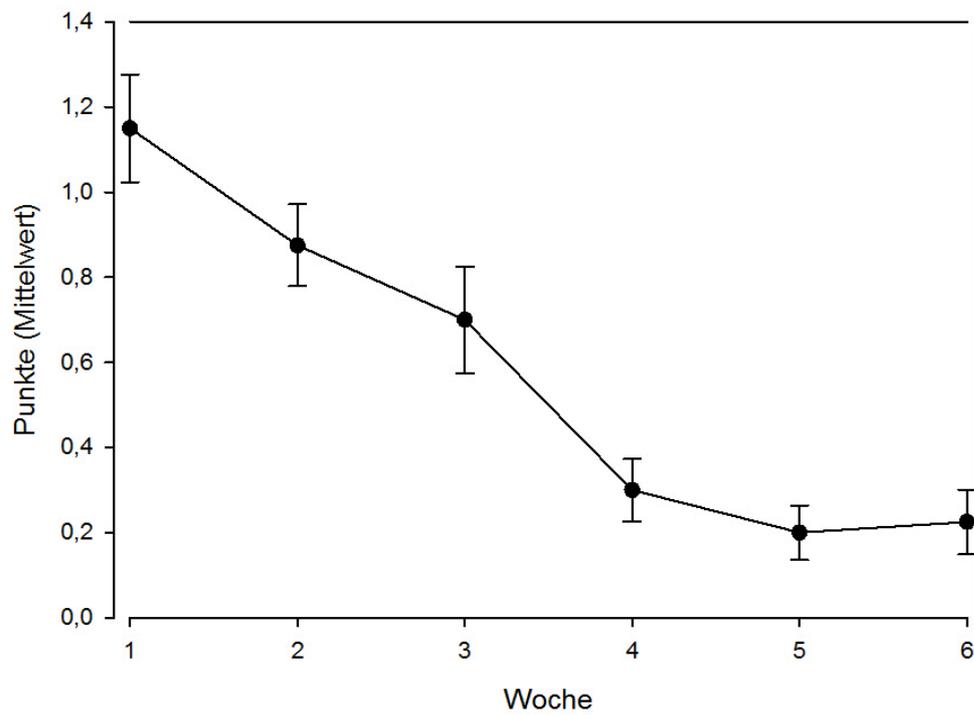
MRS - Symptom Vaginale Beschwerden



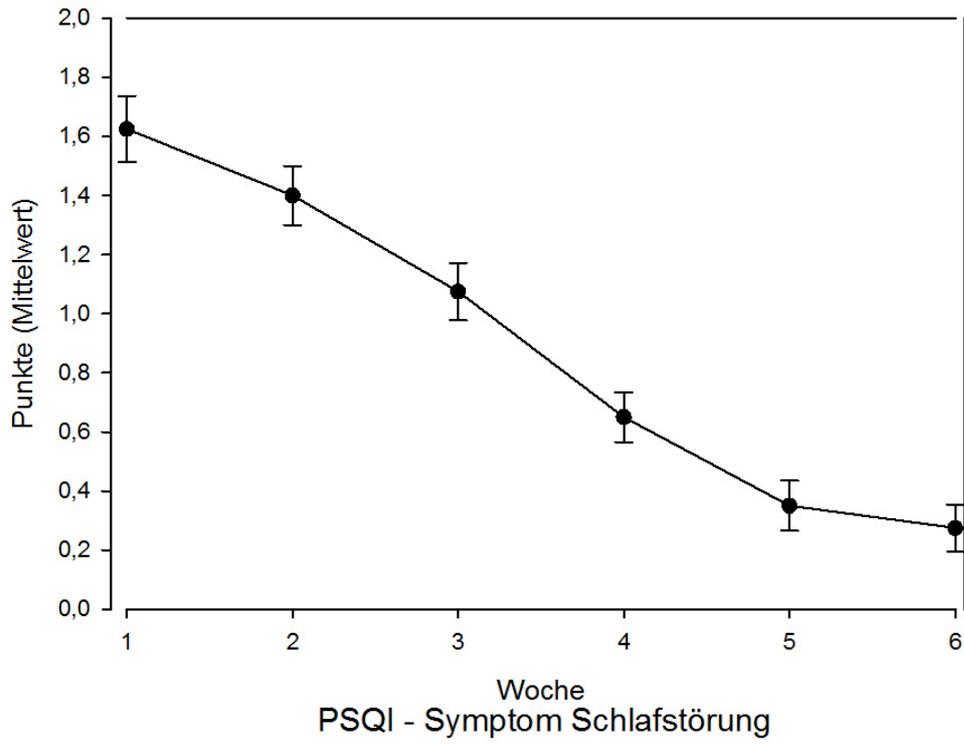
PSQI - Symptom Schlaflatenz



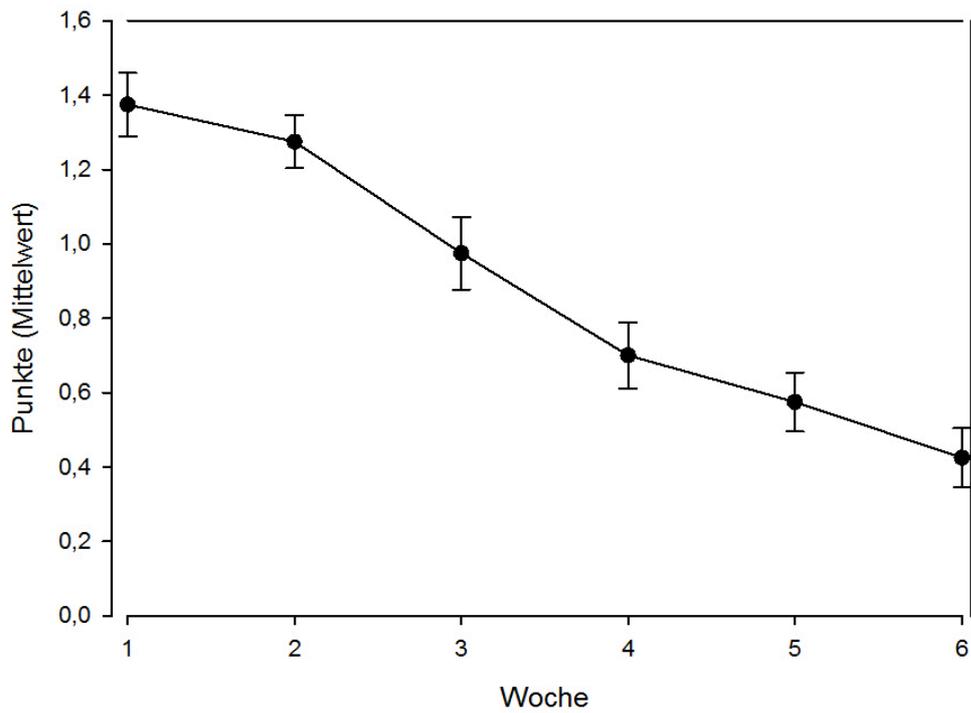
PSQI - Symptom Tagesschläfrigkeit



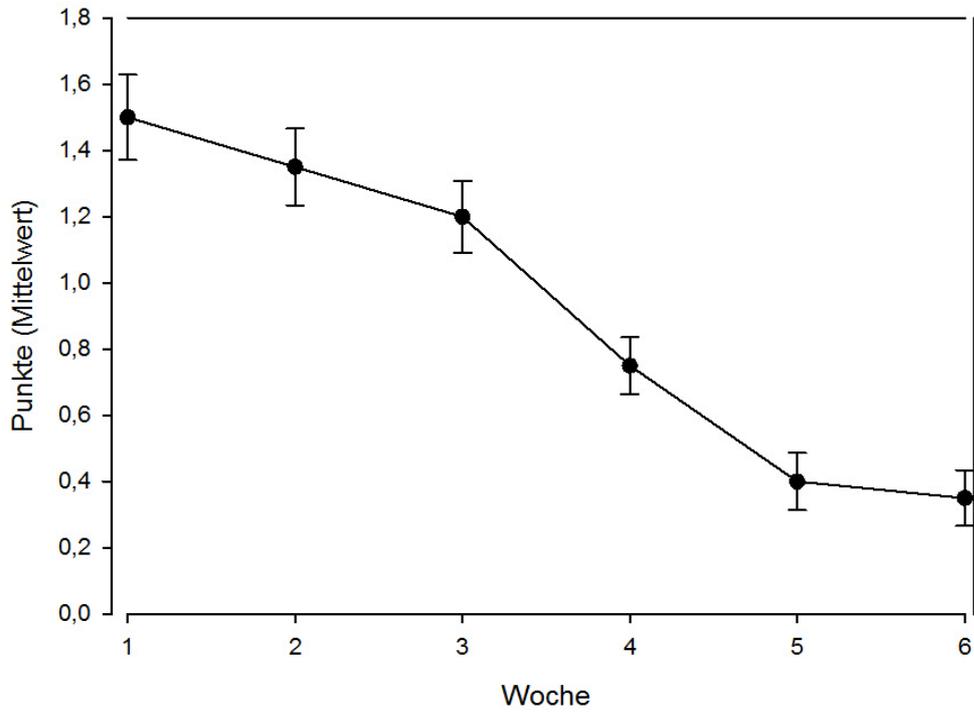
PSQI - Symptom Schlafdauer



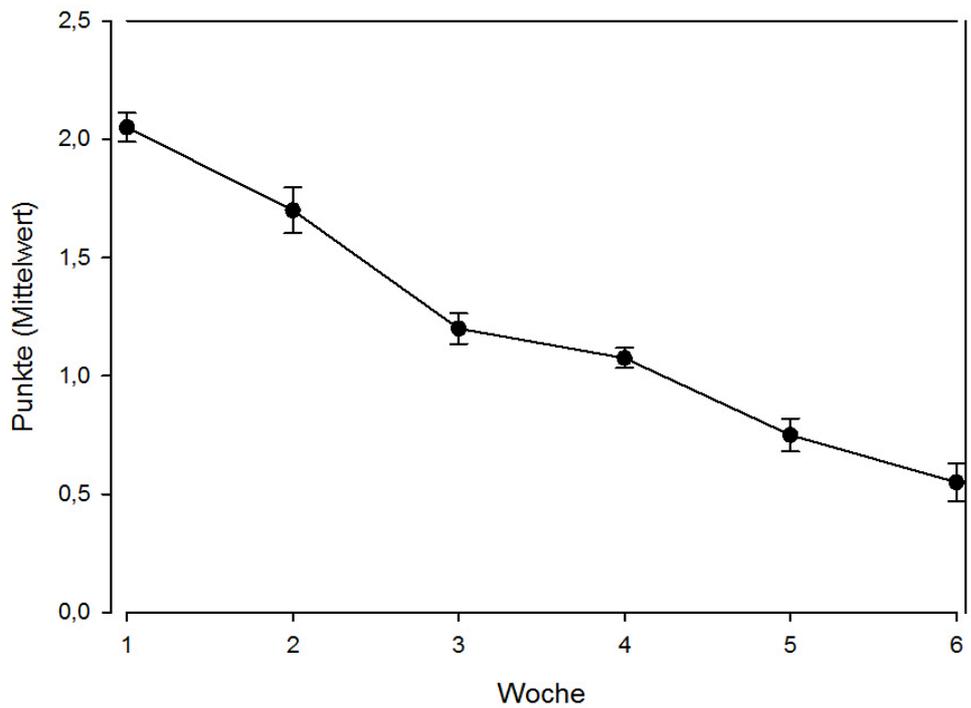
PSQI - Symptom Schlafstörung



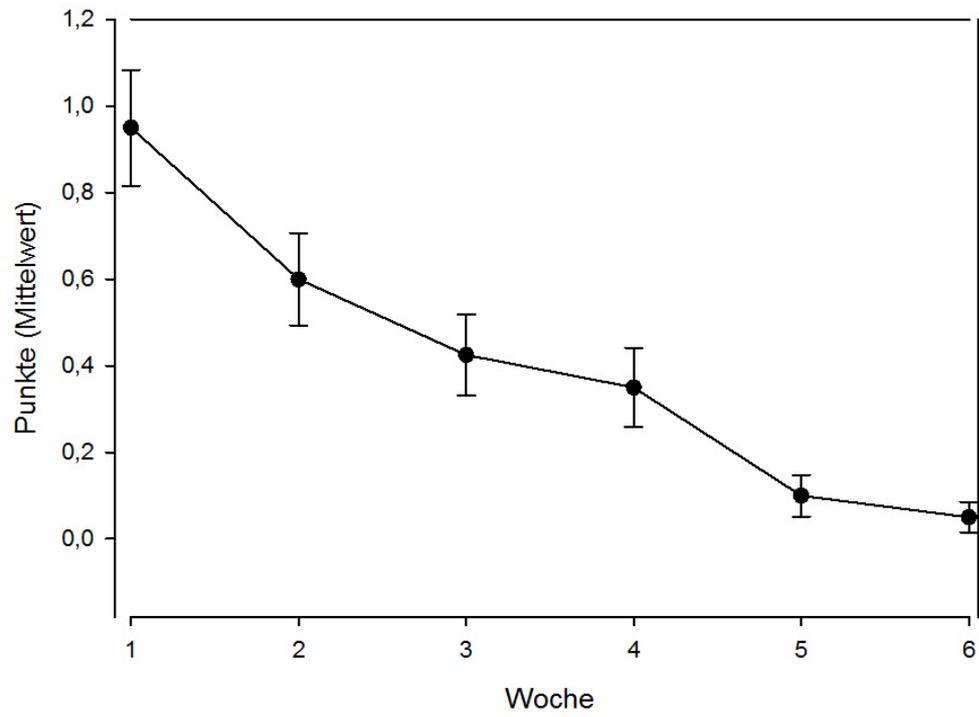
PSQI - Symptom Schlafeffizienz



PSQI - Symptom Schlafqualität



PSQI - Symptom Schlafmittel



Weiterhin ließ sich ein Zusammenhang zwischen gesundheitsbewusstem Lebensstil (bspw. BMI 27,5% mit Präadipositas und 2,5% mit Adipositas Grad I, sportliche Aktivität 67,5% und Nikotinkonsum 55%) und dem Auftreten einer klimakterischen Depression herstellen. Außerdem fand diese Betrachtungsweise in der Untergliederung des Nachgehens einer Arbeitstätigkeit versus Hausfrau Bezug zur Schweregradausprägung von Wechseljahresbeschwerden. In der Mehrzahl der Fälle der Arbeitstätigen (92,5%) traten vegetative als auch affektive Störungen auf, wohingegen diese mit weniger leidbringendem Effekt bei den nicht berufstätigen (5%) Frauen dokumentiert werden konnten. Dadurch muss der Auffassung von Arnim Bass, Hausfrauen seien stärker klimakteriell belastet, widersprochen werden. Vielmehr hat sich klar gezeigt, dass Berufstätige in höherem Maße unter klimakterischen Beschwerden leiden. Insbesondere dann, wenn es berufsbedingt zu sozialen Interaktionen kommt und vegetative Erscheinungen als störend, eingrenzend und als zusätzlicher Stressfaktor erlebt werden. Häufig führt dies zu Schamerleben und sozialem Rückzug einhergehend mit der Gefahr einer depressiven Entwicklung. Hingegen liegt eher der Verdacht nahe, dass Hausfrauen durch die veränderte Lebenssituation, wie durch den Auszug der Kinder aus dem elterlichen Haus etc. sich neuen Herausforderungen widmen können und dadurch eine neue Selbstwirksamkeit erfahren.

Diskussion:

1) Die erhobenen Daten veranschaulichen das postulierte Vorhandensein bzw. die Korrelation von depressiver Gemütsverfassung, von Schlafstörungen sowie vegetative Beschwerden insbesondere Hitzewallungen im Rahmen der Perimenopause.

2) Ausarbeitung des Einflusses des sinkenden Östrogenspiegels in Korrelation mit:

- Depressiver Gemütsverfassung
- Schlafverhalten
- Serotonerger Beeinflussung

3) Weiterhin werden die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Prüfsubstanz Agomelatin in der Perimenopause dargestellt und dessen spezifische Vorteile im Rahmen eines alternativen Behandlungskonzeptes zur Verbesserung somatischer und affektiver Beschwerden während der Perimenopause hervorgehoben.

4) Zudem erfolgt eine Aufzeichnung des Einflusses endokrinologischer Einflüsse in Abhängigkeit zu spezifischen weiblichen Erkrankungen während des Reproduktionszyklus.

- Perimenopause
- Bipolare Erkrankung
- Schizophrenie
- Prämenstruelles Syndrom

Zu 1) Anhand der erhobenen Daten wiesen alle Probandinnen die Kriterien für eine mittelschwere (42,5%) oder schwere (57,5%) depressive Episode auf, die von vegetativen perimenopausalen Beschwerden sowie von Schlafstörungen begleitet waren. Diese Besonderheit liegt vermutlich darin begründet, dass sich die Symptome einer Depression mit vegetativen Symptomen der Perimenopause wie Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Herzbeschwerden, Erschöpfungszustände und Leistungsminderung durch häufige nächtliche Aufwachphasen überlappen bzw. die perimenopausale Depression auch oftmals von Angstattacken mit vegetativer Darstellung begleitet wird (Claudia et al. 2004). Dies spiegelte sich auch in unserer Beobachtung wieder. Bei Patientinnen mit bereits stattgehabten depressiven Episoden konnte, anamnestischen Daten zufolge, diese Art von vegetativer Komorbidität nicht erfasst werden und stellte die wesentliche Besonderheit der Krankheitsausprägung dar.

Es verbleibt die Frage, inwieweit eine Verbesserung der einzelnen vegetativen Items zu einem Rückgang der Ausprägung der Depression führte oder ob die Thymolepsie lediglich nur eine Kupierung oder verbesserte Akzeptanz der vegetativen Symptome zur Folge hatte. Anzunehmen war eine gegenseitige Beeinflussung, wie in der vorliegenden Arbeit dokumentiert wird.

Unsere Ergebnisse zeigen ein hohes Auftreten von Schlafstörungen bei Frauen in der Perimenopause und lassen wiederum auf Kausalzusammenhänge bzw. deren synergistische Effekte zwischen der Entwicklung von vegetativen Beschwerden, hormoneller Veränderungen und einer Depression schließen.

Bei insgesamt 59% der weiblichen Bevölkerung treten in der Perimenopause erstmals Schlafstörungen auf. Dies unterstreicht die Annahme einer hormonellen Beeinflussung. Ebenso findet sich eine deutliche Korrelation mit dem Alter. Diese komplexen Zusammenhänge der

perimenopausal bedingten Verschlechterung der Schlafeffizienz zu bspw. nächtlichen Hitzewallungen, sinkenden Östrogenspiegeln und Alter konnten auch in einer Studie von Hollander et. al 2001 belegt werden. Auch andere Autoren bestätigten den deutlichen Zusammenhang zwischen den perimenopausal vasomotorischen Symptomen und den daraus resultierenden nächtlichen Aufwachreaktionen (Nowakowski 2009).

Nächtliche Hitzewallungen scheinen eine primäre Quelle von perimenopausalen Schlafstörungen zu sein. Bei 60%-80% der Frauen im mittleren Alter kommen Hitzewallungen vor und können durchschnittlich bis zu 4-5 Jahren anhalten. Diese hot flashes dauern für gewöhnlich 1-5 Minuten, in Ausnahmefällen auch bis zu 15 Minuten. Schwache Hitzewallungen werden als vorübergehendes Wärmegefühl empfunden, schwerere Symptome zeigen sich in plötzlicher Hitze, die sich über den Oberkörper und das Gesicht ausbreiten, in Rötung der Haut und starkem Schwitzen. Häufig folgt der Hitzewallung Kälteempfinden und Schüttelfrost (Kronenberg F. 1990;592:52-86). Hitzewallungen sind häufig mit anderen unspezifischen vegetativen Beschwerden wie Druckgefühl im Kopf oder Brustkorb, mit Unruhe, Übelkeit und Tachykardie oder Tachypnoe verbunden. Vasomotorische Symptome gehen mit starkem Schwitzen während des Schlafes einher. Dadurch kann die Nachtruhe gestört sein, was wiederum mit Stimmungslabilität, Verminderung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit einhergehen kann (Woodward S, Freedman RR 1994; 17: 497-501).

Hitzewallungen können bereits Jahre vor der Menopause auftreten und erste Anzeichen für Schwankungen in den Serumspiegeln der Östrogene sein (Rodstrom K 2002; 9: 156-61). Ob es jedoch einen direkten Zusammenhang zwischen der Östrogenkonzentration und der Stärke und Frequenz von Hitzewallungen gibt, bleibt umstritten (Overlie I, 2002; 41: 69-77). Das Auftreten von vasomotorischen Symptomen ist zeitlich streng assoziiert mit Schwankungen in den Östrogenkonzentrationen in der Perimenopause wie auch mit den niedrigen Spiegeln nach der Menopause (Deecher DC. 2005; 14: 435-48. Freedman RR. 2001; 13: 453-64). Erste Symptome zeigen sich in der späten Prämenopause oder Perimenopause.

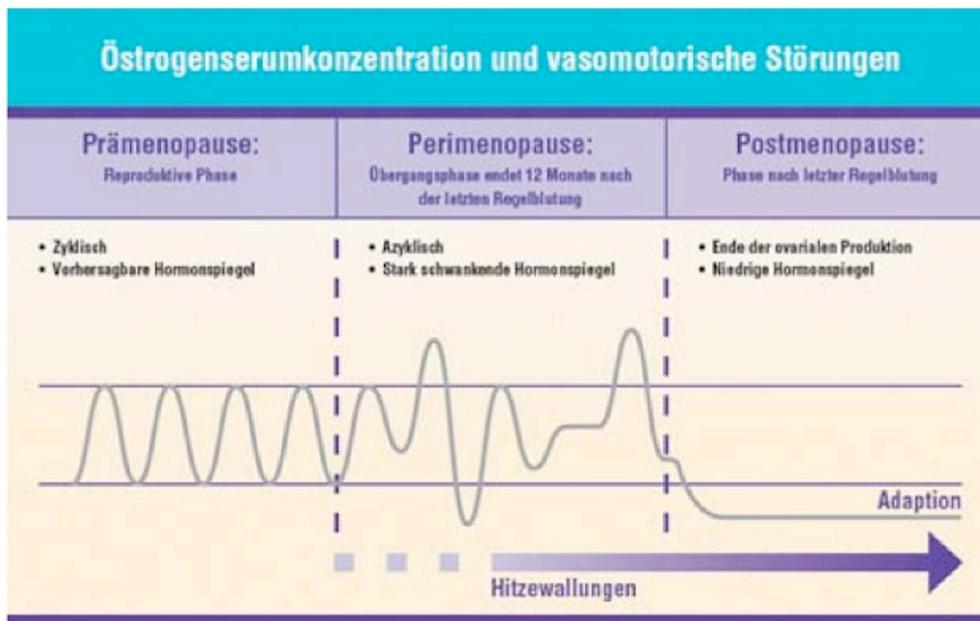


Abb.13: Darstellung des Verhältnisses von Östrogenserumkonzentrationen zum Auftreten vasomotorischer Störungen (Deecher DC et al. 2007; 10: 247-57).

In einer Übersichtsarbeit über hormonelle Veränderungen während der Perimenopause beschreiben Burger et al., dass das bemerkenswerteste Charakteristikum der Prämenopause die beträchtliche hormonelle Variabilität während dieses Lebensabschnittes wäre: Serum-Spiegel oder periodische Sekretionsmuster von Östradiol sind großen Schwankungen unterworfen. Frauen in der Perimenopause können anovulatorische Zyklen aufweisen, es finden sich aber auch Phasen, in denen als Hinweis auf starke Schwankungen der Spiegel des Östrogenmetaboliten Östron im Urin doppelt so hoch gemessen wird wie vor der Prämenopause. Darüber hinaus kann der auch in der Perimenopause der Östrogenspiegel schon konstant niedrig sein (Burger HG 2002; 57: 257-75).

Darin wird wiederum ein Beleg für die den Hitzewallungen zugrunde liegenden charakteristisch schwankenden Hormonspiegel gesehen.

Hitzewallungen sind häufig mit nicht erholsamen Schlaf und Aufweckreaktionen verbunden. Frauen, die unter schweren Hitzewallungen leiden, klagen auch in 81% der Fälle über einen schlechten Schlaf und erfüllen in 44% der Fälle die Kriterien der chronischen Insomnie. Ballinger berichtete über die höchste Rate an psychischen Problemen bei Frauen mit einer Amenorrhoe von 3 bis 12 Monaten, also im perimenopausalen Übergang. Interessant ist dabei, dass die Frauen mit psychischen Problemen signifikant häufiger vasomotorische Symptome

(Hitzewallungen und Schwitzen) aufwiesen als Frauen ohne psychische Probleme. Die neueste Untersuchung zu diesem Thema von Bosworth et al. kam zu dem Schluß, dass nicht der Perimenopausenstatus, sondern vielmehr das Vorliegen von vasomotorischen Symptomen mit depressiver Verstimmung assoziiert ist. Auch wenn die Ätiologie der Hitzewallungen noch nicht gänzlich geklärt ist, werden diese Effekte wiederum auch einem hormonellen Ungleichgewicht, insbesondere dem Abfall des Östrogens, zugeschrieben (Joffe H., Massler A., Sharkey K.M. 2010). Auch polysomnographische Untersuchungen objektivieren, dass die perimenopausale Schlafarchitektur sich verändert, von häufigeren Wachzeiten gekennzeichnet ist und umso ausgeprägter sind, wenn die Frau gleichzeitig unter einer Depression leidet (Antonijevic I.A., Murck H., 2003).

In diesem Zusammenhang wird auch der mit dem Alter sinkende Melatoninspiegel erwähnt, welcher vorrangig die Einschlafbereitschaft erhöht. Im Jahre 1958 gelang erstmals die Extraktion einer Substanz (N-Actyl-5-Methoxytryptamin) aus der Zirbeldrüse eines Rindes, die zwei Jahre später den Namen Melatonin bekam (Lerner et al., 1958). Melatonin ist ein Alkaloid mit Tryptan-Struktur und Metabolit des Tryptophanstoffwechsels. Es wird von den Pinealozyten der Zirbeldrüse aus Serotonin gebildet. An der Steuerung der Melatoninsynthese ist in großem Umfang der Hypothalamus und hier insbesondere der suprachiasmatische Kern des Hypothalamus beteiligt. Dieses Kerngebiet wirkt im Zusammenspiel mit dem Serotonin-System und der Epiphyse in dem Sinne, dass Lichtreize zu einer Erregung inhibitorischer Neurone führen, wodurch in der Epiphyse die Melatoninproduktion und-abgabe reduziert wird. Das vom suprachiasmatischen Kern verarbeitete Lichtsignal wird über paraventriculäre Kerne, das mediane Vorderhirn, die Formatio reticularis und die oberen Zervikalganglien an die Zirbeldrüse weitergeleitet (Brzezinski, 1997). Hauptsächlich wirkt das Melatonin über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Das Vorhandensein von Melatoninrezeptoren wurde nicht nur in verschiedenen Regionen des menschlichen Gehirns nachgewiesen (Stankov et al., 1991), sondern auch im Gastrointestinaltrakt des Menschen (Lee und pang, 1993) und in menschlichen Granulosazellen des Ovars (Yie et al., 1995). Von Viswanathan et al. (1990) konnten Melatoninrezeptoren in menschlichen Blutgefäßen nachgewiesen werden. Hierin liegt die Erklärung für die thermoregulatorischen Funktionen. Das Melatonin steuert den Tag-Nacht-Rhythmus des menschlichen Körpers. Es wird während der Dunkelheit freigesetzt. Tageslicht hemmt diesen Prozess. Dieser tageszeitliche Sekretionszyklus von Melatonin initiiert thermoregulatorische Kaskaden mit der physiologischen Bedeutung einer inversen Korrelation mit der

Körpertemperatur; der Körper vermindert die Wärmeproduktion und verliert Wärme durch Vasodilatation an Händen und Füßen.

Perimenopausale Einschlafstörungen sind auf eine Dysfunktion der physiologischen Thermoregulation durch den sinkenden Melatoninspiegel vor allem in der ersten Nachthälfte zurückzuführen. Die eine Hitzewallung begleitende Hautrötung im Bereich des Oberkörpers („flush“) ist Ausdruck einer Vasodilatation, die von einer Tachykardie und einem Blutdruckanstieg sowie von Herzbeschwerden und einem Beklemmungsgefühl begleitet wird. Mit zunehmendem Alter produziert der Körper weniger Melatonin, was vermutlich durch eine Verkalkung der Zirbeldrüse bedingt ist. In der Folge nimmt die durchschnittliche Schlafdauer ab, und es ergeben sich die vasomotorischen Dysfunktionen, die sich in hot flashes der Perimenopause äußern. Dies erklärt zum Teil die vermehrten Schlafprobleme.

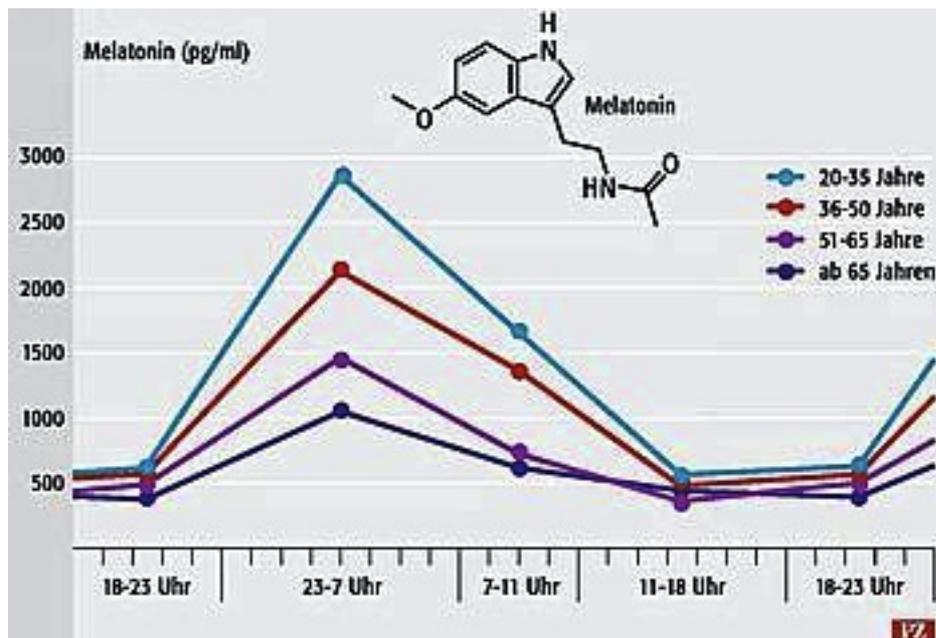


Abb.14: Zirkadianer Verlauf der Melatonin-Ausschüttung: indirekte Messung der Melatonin-Freisetzung über Erfassung der Ausscheidung des Metaboliten 6-Sulfatoxymelatonin im Urin.

Daraus geht deutlich hervor, dass die mit der Perimenopause assoziierten vasomotorischen Beschwerden durchaus Krankheitswert haben und infolgedessen die Lebensqualität merklich herabsetzen. Aus diesem Grund stellt der neuwertige therapeutische Ansatz mit Agomelatin, der sich pragmatisch an den Symptomen orientiert, eine alternative Behandlungsform dar.

Zu 2) Depressive Gemütsverfassung

In unserem vorliegenden Patientinnenkollektiv entspricht die depressive Symptomatik in mehr als zwei Drittel einem Rezidiv oder aber einer Exacerbation einer bereits schon bestehenden affektiven Erkrankung. Diesem Befund entsprechend wird die These, wonach vorangegangene depressive Episoden einen wesentlichen Faktor für eine neuerliche depressive Episode in der Perimenopause darstellen, untermauert.

Anderen Daten zufolge wurde das Risiko, in der Perimenopause eine Depression zu entwickeln, um das 14-fache benannt (Schmidt et al. 1997).

Anzumerken bleibt, dass in diesem Zusammenhang nicht erfasst worden war, inwieweit eine affektive Vorerkrankung bei den Frauen schon bekannt war. Anknüpfend wurde in zwei Studien herausgefunden, dass zum einen von 460 Patientinnen ohne anamnestic Depression doppelt so viele Frauen eine Depression in der Perimenopause als in der Prämenopause entwickelt hatten (Cohen et al. 2006). Ähnliches wurde unter anderem durch Freeman et al. gezeigt. In einer Studie konnte bei vormals psychiatrisch unauffälligen Frauen in der Perimenopause etwa 2,5mal häufiger die Diagnose einer schweren Depression diagnostiziert werden (E. Freeman et al. 2006). Beide Studien bestärkten unsere Annahme einer engen Korrelation zwischen dem menopausalem Übergang und dem Auftreten einer Depression.

Zusätzlich wirken sich noch weitere, spezifische Veränderungen im weiblichen Lebenszyklus auf die Gemütsverfassung aus. Die anderen Patientinnen gaben an, erstmals in der Perimenopause eine depressive Entgleisung erlitten zu haben. Dies belegen auch Studien, die die Ersterkrankung in der Perimenopause beschreiben (Cohen et al. 2006; E. Freeman et al. 2006). Diesen Zusammenhängen liegen Erklärungsmodelle zugrunde.

Psychoendokrinen Annahmen zufolge wird demnach eine depressive Symptomentwicklung durch die schwankenden bzw. sinkenden Östrogenspiegel getriggert. Auch in der vorliegenden Studie weisen alle Patientinnen dem Alter entsprechend sinkende Östrogenspiegel auf.

Die Dominohypothese hingegen postuliert den indirekten Effekt des Östrogendefizits auf die depressive Symptomatik. Die bei den vorliegenden Probandinnen beeinträchtigenden vegetativen Symptome wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Herzrasen, Schlafstörungen etc. können in der Folge zu einer ausgeprägten Fatigue-Symptomatik bis hin zu der Entwicklung einer manifesten Depression führen. Dieser Tatbestand wurde auch in der 1994 veröffentlichten Massachussetts Women's Health Studie bekräftigt. Hier wurde das Auftreten von depressiven Symptomen nicht unmittelbar mit der Menopause assoziiert, sondern vielmehr mit der Dauer und der Ausprägung der vegetativen Erscheinungen des perimenopausalen Überganges (Bromberger et al.).

Auf dieser Basis werden die einsetzenden Effekte zur affektiven Stabilisierung erklärt. Die stark umstrittene Reziprozität des Östrogens versus serotonerges System kann in Teilen durch die Östrogensubstitutionstherapie bei dem Perimenopausensyndrom belegt werden. Neben dem therapeutischen Effekt der Östrogensubstitution auf das vegetative System war auch eine Besserung des psychischen Befindens festzustellen. Dies kann wiederum als Beleg für die unmittelbare Kausalität der Östrogene auf die Ätiopathogenese der perimenopausalen Depression betrachtet werden.

In einer Meta-Analyse mit 1226 Frauen über 26 Studien wurden diese einer Östrogensubstitutionstherapie unterzogen. Bei den Probandinnen konnte eine signifikante Reduktion des Depressionsscores gegenüber der Placebokontrollgruppe veranschaulicht werden (Zweifel und O'Brien, 1997).

Schlafverhalten

Entsprechend der erhobenen Ergebnisse war auch anlässlich einer Hormonersatztherapie zu bestätigen (Erlík 1981), dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Reduktion körperlicher Erscheinungen und einer verbesserten Schlafqualität besteht. Dieses Ergebnis fand sich auch in einer Studie mit 7 hysterektomierten bzw. menopausalen Frauen wieder. Nach 4 wöchiger Hormonsubstitution mit Östrogen konnte ein statistisch signifikanter Rückgang der Anzahl der Hitzewallungen, die mit Aufwachphasen assoziiert waren, sowie eine verbesserte Schlafqualität eruiert werden (Scharf et al. 1997). Durch transdermale Östrogentherapie konnte in einer prospektiven, placebokontrollierten Doppelblindstudie in Finnland ebenfalls eine verbesserte Schlafqualität erzielt werden. Die hierzu befragten 62 Frauen wurden zum einem polysomnographisch zu Schlaf, Aufwachphasen und Schlafbewegungen im Schlaflabor

untersucht, zum anderen wurden die klimakterischen Beschwerden anhand eines Fragebogens erfasst. Die Östrogentherapie verbesserte objektiv die Schlafqualität durch einen Rückgang der nächtlichen Aufwachphasen. Zudem konnte eine Verbesserung der klimakterischen Symptome, insbesondere der vasomotorischen Erscheinungen beobachtet werden. Auf die einzelnen Schlafphasen war kein Effekt nachzuweisen (Polo-Kantola, P., et al., 1999).

Diese Studien bestätigen durch objektive Messung des Schlafes im Schlaflabor die Ergebnisse der Studie, in der die Probandinnen subjektiv ihre Schlafqualität unter der Therapie mit Agomelatin selbst einschätzten. Durchgehend konnte eine gute Ansprechrate der allgemeinen Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit unter Einleitung- und Aufrechthaltung des Nachtschlafes beobachtet werden. Unter der Verbesserung der Schlafqualität und der dopaminergen Wirkung im frontalen Cortex führt dies offenbar zu einem Rückgang der mit der Perimenopause assoziierten Fatigue-Symptomatik.

Serotonerge Beeinflussung

Zudem rückt die Wirkung des Östrogens durch den Einfluß auf das vorrangig serotonerge, dopaminerge und cholinerge Transmittersystem in den Vordergrund der Betrachtung (Dunn und Steiner, 2000). So konnten modulatorische Effekte von Östradiol auf das serotonerge System nachgewiesen werden (Halbreich et al., 1995, Fink et al., 1996) und damit eine maßgebliche Bedeutung in der Verhaltensregulation sowie bei der Affektsteuerung.

Anhand dieser Erkenntnis ergibt sich nicht zuletzt die Wirksamkeit der Selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer auf die affektive Dysregulation (Ashcroft und Glen, 1972). Daneben beeinflusst Östrogen sowohl die 5-HT-Synthese (Cone et al. 1981), die 5-HT-Aufnahme (Endersby und Wilson, 1974) und hat darüber hinaus einen modulierenden Effekt auf den 5-HT-Rezeptor (Beagon and McEwen, 1982; Biegon, 1990). Unter einer Östrogentherapie wird die Genexpression für den 5-HT_{2A}-Rezeptor, den Serotonintransporter und damit die Anzahl der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsstellen erhöht (Fink und Sumner, 1996, Fink et al. 1998).

Zu 3) Ein weiterer Schwerpunkt der Studie war es, die Wirkung der Prüfsubstanz Agomelatin darzustellen. Hierbei konnte veranschaulicht werden, dass sämtliche vegetative Items auf der Menopausen Rating Scale einen regredienten Verlauf zeigten. Gekoppelt konnte ebenso die gesamte Schlafarchitektur deutlich gebessert werden. Synchron hierzu konnte ein thymoleptischer Effekt bei allen Probandinnen festgestellt werden.

Weiterhin wurde die postulierte bessere Verträglichkeit in Bezug auf die östrogenunabhängigen Wirkung bzw. die ausbleibenden und häufig deklarierten Nebenwirkungen gegenüber anderen Antidepressiva durch Literaturrecherchen überprüft.

Da bewiesenermaßen die Östrogenserumspiegel stark mit dem Serotoninspiegel korrelieren, sich also der Effekt im Menstruationszyklus wie auch in dem vorliegendem Kasus in der Perimenopause widerspiegelt, war es möglich, sich mittels der Prüfsubstanz Agomelatin, die östrogenunabhängige Wirkung, die nicht bei den SSRI gegeben ist, zu Nutze zu machen.

Hierzu wurden in vier randomisiert-kontrollierten Studien Agomelatin mit anderen Antidepressiva hinsichtlich Schlafqualität, Thymolepsie und allgemeiner Verträglichkeit verglichen. In diesen Studien waren zum überwiegenden Anteil ambulante Patientinnen mit einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode eingeschlossen. Als Vergleichssubstanzen wurden die SSRI Fluoxetin, Venlafaxin und Sertralin hinzugezogen (Kasper, S., G. Hajak, et al. 2010, Kennedy, S. H., S. Rizvi, et al. 2008, Lemoine, P., C. Guilleminault, et al. 2007, Lemoine, P., C. Guilleminault, et al. 2007). Sowohl im Vergleich mit Fluoxetin und Venlafaxin mit dem Ziel der Darstellung des thymoleptischen Effektes zeigte Agomelatin eine gleich effektive antidepressive Wirksamkeit.

Die Wirksamkeit von Agomelatin in Bezug auf eine Verbesserung des subjektiven Schlafes wurde verglichen mit der des Venlafaxins und des Sertralins unter Verwendung des LSEQ. In der Studie vs. Venlafaxin zeigte sich eine Überlegenheit von Agomelatin hinsichtlich Leichtigkeit des Einschlafens („getting to sleep“), der Schlafqualität ($p < 0,01$ und $p < 0,05$) sowie des Erwachens („ease of awakening“).

In der Studie vs. Sertralin fiel ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Leichtigkeit des Einschlafens („getting to sleep“) und der Schlafqualität zugunsten von Agomelatin nach Woche 2 ($p < 0,001$ und $p < 0,05$) auf. Die relative Amplitude der circadianen Ruhe-Aktivitäts-Rhythmik besserte sich signifikant im Vergleich zu Sertralin, was als Normalisierung der circadianen Rhythmik gesehen werden kann. Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Agomelatin, wie auch in der vorliegenden Arbeit, nur geringfügig auf.

Jene, mit einer Placebogabe vergleichbaren Nebenwirkungsrate, wie auch nicht-sedierenden Effekte bei gleichzeitig thymoleptischem Effekt zeigte auch eine Metaanalyse von Demyttenaere et al.

Als weiterhin positiv von Baghai bewertet wurde das Fehlen von unerwünschten kardialen Nebenwirkungen am serotonergen, histaminergen sowie noradrenergen Systemen. Unter Agomelatin bleibt die sexuelle Funktion erhalten, das Körpergewicht stabil und der Schlaf gebessert.

Diesen Sachverhalt unterstreicht eine weitere Studie, die an 39 depressiven Frauen in den Wechseljahren durchgeführt worden war. Allesamt sprachen positiv auf eine selektive Östrogensersatztherapie an, nicht jedoch auf eine alleinige Therapie unter SSRI (Graziottin and Serafani 2009). Erst die Kombinationsbehandlung wies positive Resultate auf, was wiederum die Annahme einer östrogenabhängigen Wirkung der SSRI untermauert (Pae et al. 2009, Halbreich and Kahn 2001) und unserer Prüfsubstanz Agomelatin den entscheidenden Vorteil erteilt und damit langfristig die Compliance der betroffenen Frauen erhöht.

In einer weiteren 8wöchigen placebokontrollierten Arbeit mit 19 Patientinnen wurde der Zusammenhang zwischen einer Major Depression, Schweißausbrüchen zur Tages- und Nachtzeit sowie Angstsymptomen mittels der Prüfsubstanz Duloxetine (60mg/d) während der menopausalen Übergangsphase herausgearbeitet. Alle pathologische Parameter, mit Ausnahme der nächtlichen Schweißausbrüche, verbesserten sich signifikant.

Zu 4) Große epidemiologische Studien haben veranschaulicht, dass die Wahrscheinlichkeit für Frauen, an einer Depression zu erkranken, zweimal so hoch ist wie für Männer (Kessler et al. 1994; Weismann et al. 1991). Dieses Phänomen ist besonders gut für die sogenannten reproduktiven Jahre der Frau dokumentiert. Besonders in Phasen hormoneller Veränderungen, wie z.B in der Lutealphase des Menstruationszyklus (Janssen et al. 1996, 1997; Neugebauer et al. 1997), während der Schwangerschaft oder postpartal (Hynes et al- 1992; Trantham 1996), in der Perimenopause mit vornehmlich vasomotorischen Symptomen, wie auch in der Menopause (Avis and McKinlay 1991, 1995; Burt et al. 1998; Soares et al. 2001) leiden viele Frauen unter Stimmungsschwankungen.

Perimenopause:

Bereits in früheren Arbeiten von Kraepelin (1907) wurde über eine erhöhte Prävalenz und eine Schweregradzunahme von Depressionen in den peri- und postmenopausalen Jahren (Involutionen-depression) berichtet. Dies wurde noch in die erste Form des diagnostischen Manuals DSM I übernommen und es wurde explizit auf endokrine Einflussfaktoren bei der

Entwicklung von Depressionen eingegangen. Die Ergebnisse der frühen Veröffentlichungen konnten durch die vorliegende Studie wie auch moderne epidemiologische Untersuchungen bestätigt werden.

Von unterschiedlichen Autoren konnten Risikofaktoren für die Entwicklung affektiver Störungen im Klimakterium herausgearbeitet werden. Eine eigene Krankheitsentität „klimakterische Depression“ konnte nicht validiert werden.

So zeigten Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen der Menopause und einer Depressionsentwicklung beweisen wollten, auch heute noch ein uneinheitliches Bild. Es wurde dennoch herausgefiltert, dass Frauen im Klimakterium nicht häufiger depressiv erkranken (McKinley et al. 1992), dagegen zeigten jedoch andere Untersuchungen, dass Frauen, die wegen menopausaler Beschwerden Kliniken aufsuchten, auch häufig depressiv waren (Anderson et al. 1987). Einen kausalen Zusammenhang zwischen den LH- und FSH-Spiegeln und der Entwicklung von Depressionen konnte nicht bestätigt werden (Ballinger 1990).

Hingegen konnte analog zu unseren Daten veranschaulicht werden, dass ein Östrogenrückgang perimenopausal zu einer erhöhten Vulnerabilität für Depressionen führt (Schmidt et al. 1997). Diese Beobachtungen legen den Einfluss weiblicher Sexualhormone in der Genese depressiver Störungen nahe (U Halbreich und Kahn 2001). Allerdings gibt es hierbei einen wesentlichen Unterschied, ob eine Studie epidemiologisch ausgerichtet ist, d.h., ob es gelingt, einen repräsentativen Querschnitt der Gesamtbevölkerung abzubilden.

Entscheidend ist, ob Patientinnen untersucht werden, die aufgrund perimenopausaler Beschwerden einen Arzt konsultieren oder ob Patientinnen rekrutiert werden, die wegen perimenopausaler Beschwerden, wie in der vorliegenden Studie, in eine Spezialklinik gehen. Darüber hinaus ist auch die Qualität der psychiatrischen, endokrinologischen und gynäkologischen Diagnostik bzw. der Meßinstrumente maßgeblich.

Sicherlich reagieren nicht alle Frauen auf diese Hormonschwankungen mit psychischen Auffälligkeiten. Es scheint aber Frauen zu geben, die eine erhöhte Empfindlichkeit aufweisen. Jene sind in Phasen hormoneller Umstellungen offenbar einem erhöhten Risiko für eine Neuerkrankung oder für eine Exazerbation einer psychischen Erkrankung ausgesetzt (Soares and Zitek 2008). Einige Autoren berichteten über psychische Alterationen und Lebensqualitätsveränderungen im Klimakterium (Banger et al., 1999). Wechsel in der Stimmungslage, Abschwächung der Gedächtnisleistungen und des Sexualverhaltens werden

häufig um den Zeitpunkt der Perimenopause herum geschildert (Hauer et al., 1994). Wiederum ein Hinweis dafür, dass Schwankungen in der Hormonproduktion relevant sind für die psychischen Symptome, obgleich genetische Dispositionen, Umweltfaktoren und Veränderungen des sozialen Kontextes das Klimakterium beeinflussen können (Sherwin et al., 1988; Spratt et al., 1993). Gerade in dieser weiblichen Umbruchphase scheint die Vulnerabilität für depressive Störungen besonders hoch zu sein.

Auch in der vorliegenden Studie berichteten die rekrutierten Patientinnen über eine depressive Symptomatik in der Perimenopause. Diese Beobachtung stimmt mit mehreren Studien überein, die die Perimenopause als Phase erhöhter Vulnerabilität für depressive Episoden beschreiben (Bromberger et al. 2001, P. Schmidt et al. 1997). In einer Studie schilderten rund 16.065 Frauen im Alter zwischen 40 und 55 Jahren, vermehrtem Stress ausgesetzt zu sein. Die Folgen waren Anspannungsmomente, sympathotone Irritabilität, Schlafstörungen sowie eine gedrückte Stimmungslage (Bromberger et al. 2001).

Neben den biologisch begründbaren Faktoren müssen aber auch kulturelle und sozialdynamische Faktoren beleuchtet werden wie Veränderungen der bisherigen Lebensform wie zum Beispiel der Auszug der Kinder, Partnerschaften, Altern, Neubewertung der Rolle als Frau, Sexualität etc. Zudem gelten komorbide psychiatrische Erkrankungen und atypische Symptome, vermehrter Appetit und Gewichtszunahme, erhöhtes Schlafbedürfnis, verstärkte Fatigue-Symptomatik, gesteigerte Reagibilität auf externe Ereignisse als negative Verlaufsprädiktoren für depressive Erkrankungen. Frauen zeigen infolge dessen insgesamt häufiger einen chronischen Verlauf und ein schlechteres Therapieansprechen (Angst et al. 2002).

Bipolare Erkrankung

Ähnliches konnte auch bei der bipolaren Erkrankung festgestellt werden. Während die Prävalenz bei Frauen und Männern etwa gleich hoch ist, zeigt die Erkrankung in Symptomatik, Komorbidität und Verlauf deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Leibenluft 1996). So manifestiert sich bei Frauen eine bipolare Erkrankung meist in Form einer depressiven Episode, und auch der Langzeitverlauf ist eher von depressiven oder gemischten Episoden gekennzeichnet (Christensen et al. 2003; McElroy et al. 2001). Frauen leiden häufiger an Bipolar II Störungen als Männer (M.P. Freeman and Gelenberg 2005), und oft wird die bipolare Erkrankung auch als unipolare Depression gewertet (M.P. Freeman et al. 2002). Insgesamt scheint auch das Erkrankungsalter höher zu liegen als bei Männern (Arnold 2003). An

dieser Stelle sei die Östrogenhypothese als protektiver Schutz zu postulieren (Riecher- Rössler und Häfner, 1993, Häfner et al., 1993).

Schizophrenie

Anhand dieser Hypothese wurde der Sachverhalt diskutiert, dass Frauen zwar vulnerabel für die Erkrankung einer Schizophrenie sind, jedoch häufig erst ein späteres Ersterkrankungsalter und einen verzögerten Erkrankungsbeginn aufweisen. In der ABC-Studie (Häfner H 1998; 33: 380-6) konnte gezeigt werden, dass Frauen einen deutlich späteren Erkrankungsbeginn als Männer haben, jedoch einen zweiten Erkrankungsgipfel nach dem 45. Lebensjahr. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass an Schizophrenie erkrankte Frauen in der Niedrigöstrogenphase des Menstruationszyklus (prä- und perimenstruell) signifikant häufiger stationär aufgenommen werden müssen als in der Hochöstrogenphase des Zyklus. Ferner scheint sich während des Krankenhausaufenthaltes die Symptomatik zu bessern, wenn der Estradiolspiegel steigt und umgekehrt (Riecher-Rössler A 2003; 74: 398-405). Auch Manfred Bleuer (1943) diskutierte bereits den Östrogenabfall im Klimakterium als mögliche Ursache für die von ihm beschriebenen Spätschizophrenien nach dem 40. Lebensjahr. Auch die neuere Forschung konnte diese Grundlagen bekräftigen, indem offeriert werden konnte, dass psychotische Phänomene prä- oder perimenstruell mit einem erniedrigten Östrogenspiegel während des Zyklus einhergehen (Endo et al., 1978; Glick und Stewart, 1980; Gerada und Reveley, 1988). Weiterhin geht die Erkrankung drei mal häufiger in die schwere Verlaufsform des „rapid cycling“ über (Leibenluft 1996). Außerdem wirkt sich vermutlich auch hier der Reproduktionszyklus der Frau auf die Therapieresponse und auf die Verlaufsform wieder. Stimmungsschwankungen konnten bei einem Großteil der Patientinnen zyklusabhängig nachgewiesen werden (Rasgon et al. 2003) (Blehar et al.). In der Tat wiesen Patientinnen mit einem prämenstruellen dysphorischen Syndrom häufiger ein rapid cycling auf (Price and DiMarzio 1986), und auch in einer Studie mit 293 bipolaren Frauen konnte ein schwerwiegenderer Verlauf und ein erhöhtes Wiedererkrankungsrisiko festgestellt werden (Dias et al. 2011).

Postpartal

In einer anderen Studie konnte belegt werden, dass postpartale Frauen 2,9 mal häufiger ein Krankheitsrezidiv hatten als nicht Schwangere (Viguera et al. 2000). Diese Studie wurde an bipolaren Patientinnen mit und ohne vorausgegangener Schwangerschaft und jeweils mit Unterbrechung der phasenprophylaktischen Medikation vorgenommen. Ebenso konnte gezeigt

werden, dass in 69% der Fälle postpartal mit einer neuerlichen Krankheitsepisode zu rechnen ist, wobei es sich hierbei vornehmlich um eine depressive Episode handelte (M.P. Freeman et al. 2002). In diesem Zusammenhang waren auch häufiger psychotische Merkmale nachzuweisen (Kendell et al. 1987). Bei vulnerablen Frauen können offenbar physiologische, biologische und hormonelle Umstellungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett zur Auslösung einer affektiven Erkrankung führen. So scheint eine Gruppe von Frauen auf den erhöhten Östrogenspiegel während der Schwangerschaft und dem darauf folgenden abrupten Abfall nach der Entbindung mit einer verstärkten Anfälligkeit für Depression zu reagieren (M. Bloch et al. 2000). Damit einhergehend schilderten Patientinnen eine Verschlechterung ihrer Gemütsverfassung in der Perimenopause (Blehar et al. 1998; Freeman and Gelenberg 2005).

Prämenstruelles Syndrom

In der vorliegenden Arbeit wiesen rund 67,5% der Probandinnen ein Prämenstruelles Syndrom auf. In unserer Studie wurden die Informationen zur prämenstruellen Symptomatik retrospektiv erhoben. Die gültigen Diagnosekriterien für ein PMDS wurden in diesem Fall nicht hinzugezogen. Dennoch wurde deutlich, dass die Mehrzahl der Patientinnen mit einer affektiven Erkrankung an einer prämenstruellen Symptomatik leiden. Dies wurde auch in anderen Arbeiten mit retrospektiver Datenerhebung bestätigt, deren Auswertungen einen Zusammenhang zwischen prämenstruellen Beschwerden und affektiven Erkrankungen beschreiben (U. Halbreich et al. 2003; H. U. Wittchen et al. 2002; Yonkers 1997). Hingegen konnten keine Untersuchungen gefunden werden, die eine prospektive Datenerhebung umgesetzt haben, um eine Risikodarstellung von Frauen, die an einer affektiven Erkrankung litten und die eine prämenstruelle Symptomatik aufwiesen, darzustellen. Ein Erklärungsansatz ist hierbei der Tatsache geschuldet, dass Frauen erst bei Auftreten affektiver und belastender Symptome medizinische Hilfe in Anspruch nehmen und auch erst dann, wie in unserem Patientinnenkollektiv, wenn retrospektiv anamnestische Daten erhoben werden. Ähnliches lässt sich auch auf die Perimenopause zurückführen. Die untersuchten Patientinnen haben vor Bemerken der psychischen Instabilität keinerlei medizinische Hilfe eingefordert. Schlußfolgernd könnte sein, dass die retrospektiv erhobenen Daten zur prämenstruellen und vegetativen perimenopausalen Symptomatik bei Vorliegen der depressiven Erkrankung schwerwiegender eingestuft wurden als vormals empfunden. Dies belegen wiederum Studien, die deutlich Unterschiede zwischen retrospektiver und prospektiver Datenerhebung von denselben Probandinnen aufzeichneten (U. Halbreich et al. 1982).

Die Theorie zu Ätiologie des Prämenstruellen Syndroms kann bislang nicht einem einheitlichen Erklärungsansatz zugeordnet werden, obwohl hier ein zeitlicher Bezug der Symptome zum Zyklus der Frau existiert. Es konnte bspw. weder ein Überschuss oder Defizit gonadaler Hormone festgestellt werden (Rubinow and Schmidt 2006) (Mortola 1998), dennoch tritt die Symptomatik nur in Korrelation zu einer ovariellen Hormonproduktion auf (P. J. Schmidt et al. 1998). Neben einer erhöhten Sensitivität von Östrogenen im ZNS (Payne 2003) wurden auch genetische Alterationen auf Rezeptorebene sowie das Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Rubinow and Schmidt 2006) postuliert. Weiterhin gibt es Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Prämenstruellen Syndrom und psychischen Auffälligkeiten in der Perimenopause belegen. In einer Studie an 44 Frauen zeigte sich, dass diese mit vermehrtem psychologischen Stress in der Perimenopause auch gehäuft unter prämenstruellen und postpartalen Stimmungsschwankungen gelitten hatten (Stewart und Boydell). Eine andere Arbeit kam zu dem Resultat, dass vorliegende prämenstruelle psychische Symptome als Prädiktor für vermehrte Beschwerden in der Perimenopause (M.P. Freeman et al. 2002; Morse et al. 1998) zu betrachten sind. Payne et al. befragten 2412 Frauen mit einer schweren Depression, von denen 67,7% über prämenstruelle, 20,9% über postpartale und 26,4% über perimenopausale psychische Auffälligkeiten berichteten (Payne et al. 2009).

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde Agomelatin bei 40 Frauen mit diagnostizierter perimenopausaler Depression im Hinblick auf die Therapie depressiver wie auch perimenopausaler körperlicher Beschwerden untersucht. Dabei fanden wir bei 42,5% eine mittlere und bei 57,5% eine schwere Depression. Angstsymptome waren bei 30% der Frauen vertreten. Weiterhin prägten körperliche Symptome wie vor allem hot flashes und Schlafstörungen in 100% der Fälle sowie eine allgemeine Leistungsminderung besonders schwer das Erscheinungsbild.

Es konnte hiermit veranschaulicht werden, dass die perimenopausalen Frauen an mittelschwerer wie auch an schwerer Ausprägung depressiver Symptome litten und körperliche perimenopausale Symptome einer Depression in allen Fällen vorausgingen. Vorrangig handelt es sich hierbei um hot flashes und eine gestörte Schlafarchitektur einhergehend mit einer allgemeinen Leistungsminderung.

Viele Frauen lehnen eine Hormonersatztherapie ab oder aber weisen entsprechende Kontraindikationen hierfür auf. Viele Antidepressiva wie die SSRIs und jene mit einem dualen Wirkungsprinzip benötigen Östrogen, um ihre volle Wirkung entfalten zu können. Darüber hinaus imitieren viele dieser Antidepressiva Nebenwirkungen, die den perimenopausalen körperlichen Symptomen wie Schwitzen, Unruhe, Schlafstörungen, Herzrasen, Cephalgien, Gewichtszunahme etc. entsprechen.

In diesem Rahmen stach Agomelatin mit seinem von Östrogen unabhängigen Rezeptorprofil besonders hervor, indem es sowohl depressionslösend als auch auf körperliche Beschwerden reduzierend wirkte. Über einen 6wöchigen Zeitraum konnte sowohl eine signifikante Verbesserung des Schweregrades der Depressionsausprägung wie auch eine dramatische Linderung der körperlichen Symptome wie hot flashes, Leistungsminderung, Schlafstörungen, Irritabilität, sexuelle Dysfunktionen, Cephalgien, Gelenk- und Muskelbeschwerden nachgewiesen werden. Nach Rückgang der vegetativen Beschwerden war eine Regredienz der Depression festzustellen, und die Mehrzahl der Patientinnen remittierten in ihrem Beschwerdebild. Am Ende der Studie gaben die Studienteilnehmerinnen an, sowohl affektiv wie auch körperlich frei von perimenopausalem Leiden zu sein.

Die Studienergebnisse zeigten im Gegensatz zu anderen Depressionsstudien wider Erwarten eine hohe Responderrate.

Mittels Agomelatin, das aufgrund seines besonderen Rezeptorpotentials ausgewählt wurde, konnte unter Abwägung eine alternative oder auch ergänzende medikamentöse Behandlung mit dem Ziel einer Remission der Schlafstörungen, der vegetativen Beschwerden unabhängig von der hormonellen Situation und in der Folge eine Aufhellung der depressiven Gemütsverfassung durchgeführt werden.

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit auch Kausalzusammenhänge zu anderen reproduktionsabhängigen Parametern erläutert und eine genderspezifische Vulnerabilität unter Einbeziehung eines multifaktoriellen Geschehens dargelegt.

Literaturverzeichnis

American Academy of Sleep Medicine

<http://www.aasmnet.org/>

Anderson E, Hamburger S, Liu, JH, rebar RW: Characteristics of menopausal women seeking assistance. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:428-433.

Angst, J., et al. (2003), 'Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Affect Disord*, 73 (1-2), 133-46.

Antonijevic I.A., Murck H.: On the role of menopause for sleep-endocrine alterations associated with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 401–418.

Arnold, L.M. (2003), 'Gender differences in bipolar disorder'. *Psychiatr Clin north Am*, 26(3), 595-620.

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Leitlinie Hormontherapie im Klimakterium. 2003.

Ashcroft GW, Glen AI: Mood and neuronal functions: A modified amine hypothesis for the etiology of affective illness. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974;11:335-339.

Avis NE, McJinlay SM: A longitudinal analysis of womens attitudes toward the menopause: results from the Massachusetts Womens Health Study. *Maturitas* 13:65-79, 1991.

Balliner CB. Psychiatric morbidity and the menopause. Screening of a general population sample. *BMJ* 1975; 3: 344.6.

Banger M: Self-assessment of somatic and psychic symptoms during a two month period of hormone replacement therapy in perimenopausal women. *Arch Womens mental Health* 1999;1:183-189.

Barlow DH, Wren BG. Fast Facts – Menopause. Health Press Oxford 2005; 2: 29-59.

Barton DL, Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. J Support Oncol 2003; 1: 47-51.

Beckmann MW, Hanstein B, Niederacher D, Jap D, Kuschel B, Bender HG:
Wirkmechanismus ovarieller Steroidhormone und Antiöstrogene in der Karzinogenese des
Mamma und des Endometriums. GebFra 2000; 60:71-76 [1].

Beubler, E (2003); Gender pharmacy, Österreichische Apothekerzeitung 54(3):114-117.

Bielenberg, J. (2000); PMS: ein altes Leiden neu betrachtet, Österreichische Apothekenzeitung
54(3):114-117.

Bleuler M: Die spätschizophrenen Krankheitsbilder. Neurol XV 1943;9:259-290.

Bosworth HB. Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at
midlife. Psychosom Med 2001; 63: 603-8.

Braendel W. Endokrinologie des Klimakteriums und der Postmenopause. In: Das Klimakterium.
2nd ed. Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Braendele W. Symptomatik des Östrogenmangels. In: das Klimakterium. 2nd ed. Stuttgart,
Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005:1-2.

Brincat M, Studd JWW: Menopause -a multi system disease. Baillieres Clin Obstet Gynaecol
1988;1:159-164.

Bromberger (2010), `Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms
across the menopausal transition: results from the Study of Womens` s Health Across the Nation
(SWAN). Arch Gen Psychiatry, 67 (6), 598-607.

Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997; 336: 186-195.

Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 257-75.

Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989, 28:193-213.

Christensen, E. M., et al. (2003), 'Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder.', *bipolar Disord*, 5 (5), 356-61.

Claudia, P., et al. (2004), 'Panic disorder in menopause: a case control study', *Maturitas*, 48 (2), 147-54.

Cohen, LS, et al. (2006), Risk for the new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of mood and cycles. , *Arch Gen Psychiatry*, 63 (4), 385-90.

Cone RI, Davis GA, Goy RW: Effects of ovarian steroids on serotonin metabolism within grossly dissected brain regions of the ovariectomized rat. *Brain Res Bull* 1981;7:639-644.

Deecher DC. Physiology of thermoregulatory dysfunction and current approaches to the treatment of vasomotor symptoms. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 435-48.

Deecher DC et al. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10: 247–57, © 2007, with permission from Springer).

Demyttenaere Ket al., *CNS Spectrum* 2013, 11: 1-8.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im Konsens mit dem BfG. Konsensus-Empfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium und Postmenopause. *Frauenarzt* 2004; 45: 620.

Deutsche Krebsgesellschaft E.V.: Endometriumcarcinom. Kurzgefaßte Interdisziplinäre Leitlinien 2000; 287-300 [3].

Dias, R. S., et al. (2011), 'Longitudinal follow-up of bipolar disorder in women with premenstrual exacerbation: findings from STEP-BD'. *Am J Psychiatry*, 168 (4), 386-94.

Endersby CA, Wilson CA: The effect of ovarian steroids on the accumulation of 3H-labelled monoamines by hypothalamic tissue in vitro. *Brain Res* 1974;73:321-331.

Endo M, Daiguji M, Asano Y, Yamashita I, Takahashi S: Periodic psychosis recurring in association with menstrual cycle. *J. Clin Psychiatrie* 1978;39:456-466.

Erlík, Y., et al., Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA*, 1981. 245(17): p. 1741-4.

Fischer, G. (2005); *Warum Frauen gesünder leben & Männer früher sterben-geschlechtsbezogene Krankheitsbilder*, Verlagshaus der Ärzte, Wien.

Förstl, H, et al. (2006), *Psychiatrie und Psychotherapie. Duale Reihe. 3. Auflage, Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 54 (1), 1071.

Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005; 23 (2): 117-25.

Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001; 13: 453-64.

Freeman, M.P. et al. (2002), 'The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women'. *J Clin Psychiatry*, 63 (4), 284-7.

Freeman, M.P. and Gelenberg, A. J. (2005), 'Bipolar disorder in women: reproductive events and treatment considerations'. *Acta Psychiatr Scand*, 112 (2), 33-96.

Gentili A, Weiner DK, Kuchibhatla M, Edinger JD. Test-retest reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index in nursing home residents (letter). *Journal of the American Geriatric Society* 1995, 43: 1317-1318.

Gerada C Reveley A: Schizophrenieform psychosis associated with the menstrual cycle. *Br J psychiatry* 1988;152:700-702.

Gutierrez-Lobos, K. (2004); *Gender-Medizin; Medizin und Gesundheit*.

Häfner H, Maurer K, Löffler W, et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998, 33: 380-6.

Halbreich, U. and Endicott, J (1985), 'Methodological issues in studies of premenstrual changes'. *Psychoneuroendocrinology*, 10 (1), 15-32.

Hale, A.R. Corral, et al. (2010). Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* e-pub ahead of print.

Hallstrom T: *Mental disorder and sexuality in the climacteric*. Orstadius Biktryckeri AB 1973, Göteborg, Schweden.

Hasenöhr, N. (2005); *Gender Medizin: Ungleiches nicht länger gleich behandeln* *Ärztemagazin* 36:28-29.

Hauser GA, Schneider HPG, Rosemeier PJ, Potthoff P: Evaluation der klimakterischen Beschwerden (Menopause Rating Scale [MSR]). *Zentralbl Gynakol* 1994; 116:16-23.

Hauser GA, Schneider HPG, Rosemeier PJ, Potthoff P: Die Selbstbeurteilungs-Skala für klimakterischen Beschwerden (Menopause Rating Scale II). *J Menopause* 1999.

Hollander L., Freeman E. et al.: Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. *Ob-stet Gynecol* 2001; 98: 391-397.

[http:// www. Pharmazeutische-zeitung.de/?id=35147](http://www.Pharmazeutische-zeitung.de/?id=35147)

Husmann F: Sekundär- und Tertiärprävention arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen.
Z Aerztl Fortbild Qualitätssich 2000; 94:195-198.

Hynes GJ, Callan VJ, Terry DJ, et al: The psychological well-being of infertile women after a failed IVF attempt: the effects of coping. Br J Med Psychol 65:269-278, 1992

Immel-Sehr, A. (2007), Probleme mit den Tagen-Individuelle Lösungen sind gefragt, Pharmazeutische Zeitung 152 (27):2490-2497.

Janssen HJEM, Cuisinier MCJ, Hoogduin KAL, et al: Controlled prospektive study on the mental health of women following pregnancy loss. Am J Psychiatry 153:226-230, 1996.

Joffe H., Massler A., Sharkey K.M.: Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. Semin Reprod Med 2010; 28: 404–421.

Kasper, S., G. Hajak, et al. (2010). "Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline." J Clin Psychiatry 71(2): 109-120.

Kendell, R. E., Chalmers, J. C., and Platz, C. (1987), 'Epidemiology of puerperal psychoses'. Br J Psychiatry, 150, 662-73.

Kennedy, S. H., S. Rizvi, et al. (2008). A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. J Clin Psychopharmacol 28(3): 329-333.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 51:8-19, 1994.

Kessler, Ronald C. (2003), Epidemiology of women and depression', *Journal of Affective Disorders*, 74 (1), 5-13.

Kronenberg F. Hot flushes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592:52-86.

Kuhl H. Substitution mit Östrogenen und Gestagenen. 11. Arbeitstreffen des „Züricher Gesprächskreises“. *Dt. Ärzteblatt* 1994; 91: B571.

Lauritzen C. *Altersgynäkologie*. Stuttgart: Thieme 1997.

Lauritzen, C.: Evolution und Klimakterium, in: *Menopause*, 3 (1997), S. 7-16 (1997a).

Lee PPN, Pang SF, Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract. *Biol Signals* 1993; 2: 181-93.

Leibenluft, E. (1996), 'Women with bipolar illness: clinical and research issues', *American Journal of Psychiatry*, 153 (2), 163.

Lemoine, P., C. Guilleminault, et al. (2007). "Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine." *J Clin Psychiatry* 68(11): 1723-1732.

Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80:2587.

Loprinzi CL, Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2377-81.

Loprinzi CL, Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-63.

Loprinzi CL, Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *C Clin Oncol* 2002; 20:1578-83.

Loprinzi CL, Pilot evaluation of paroxetine for treating hot flashes in men. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1247-51.

McKinlay, Sonja M., Brambilla, Donald J., and Posner, Jennifer G. (1992), 'The normal menopause transition', *Longitudinal Studies of the Climateric*, 14 (2), 103-15.

Menopause: The Journal of The North Menopause Society Vol. 7. No 2. Pp.76-86.

Milsom I, Molander U. *Urogenital Ageing. J Br Meno Soc* 1998; 4: 151-6.

Mortola, J. F. (1998), 'Premenstrual syndrome.pathophysiologic considerations', *The New England journal of medicine*, 338 (4), 256.

NAMS Guidelines. [www. Menopause.org](http://www.Menopause.org).

Neugebauer R Kline J, Shrout P, et al: Major depressive disorder in the 6 months after miscarriage. *JAMA* 277:383.388, 1997.

Nowakowski S., Meliska C.J. et al.: Sleep and Menopause. *Curr Neuro Neurosci Rep* 2009; 9: 165–172.

Ortmann O, Emons G, Diedrich K: Wirkungsmechanismen von Gonadotropin-Releasing-Hormon und seinen Analoga. *Gynäkologe* 1998; 31:1051-1056.

Overlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgens and estrogens in relation to hot flashes during the menopausal transition. *Maturitas* 2002; 41: 69-77.

Park, S.J., L.T. Goldsmith, and G. Weiss, Age-related changes in the regulation of luteinizing hormone secretion by estrogen in women. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2002. 227(7): p. 455-64.

Payne, J. L., et al. (2007), reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder'. *J Affect Disord*, 99 (1-3), 221-9.

Payne, J. L. (2003), 'The role of estrogen in mood disorders in women.', *Int Rev Psychiatry*, 15 (3), 280-90.

Pollmächer T (2010) Schlafstörungen, In: Psychi- atrie, Psychosomatik, Psychotherapie (Hrsg. Möl- ler H-J et al.) Springer, Heidelberg, 913 ff. Prävalenz Schlafstörungen bei Depression.

Polo-Kantola, P., et al., Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertil Steril*, 1999. 71(5): p. 873-80.

Price, W. A. and DiMarzio, L. (1986), 'Premenstrual tension syndrome in rapid-cycling bipolar disorder'. *J clin Psychiatry*, 47 (8), 415-7.

Rasgon, N., et al. (2003), 'Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder'. *Bipolar Disord*, 5 (1), 48-52.

Riecher-Rössler, A. and Hofecker Fallahpour, M. (2003), 'Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder'. *Bipolar Disord*, 5 (1), 48-52.

Riecher-Rössler, A (2009), Psychische Erkrankungen in der Menopause, Depressive Störungen und Psychosen, *Gynäkologie*, 1, 15-19.

Riecher-Rössler, A. and Bitzer, J. (2005), Epidemiologie psychische Störungen bei Frauen, Frauengesundheit-Ein Leitaden für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis. Elsevier Urban & Fischer, München, Jena.

Riecher-Rössler A. Östrogene und gonadale Achse-Implikationen für die Therapie von Frauen mit Schizophrenie. *Nervenarzt* 2003; 74: 398-405.

Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Bjorkelund C. A longttudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002; 9: 156-61.

Rosendaal F.R.. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2002; 22: 201-210 Brief Reviews.

Rossmannith WG. Endokrinologie des Klimakteriums. Der Gynäkologe 1998: 1-10.

Rubinow, D. R. and Schmidt, P. J. (2006), 'Gonadal steroid regulation of mood: the lesson of premenstrual syndrome'. Front Neuroendocrinol, 27 (2), 210-6.

Scharf, M.B., et al., Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. Clin Ther, 1997. 19(2): p. 304-11.

Schmidt PJ, Roca CA , Bloch M, Rubinow DR: Te perimenopause and affective disorders. Semin Reprod Endocrinolol 1997; 15:91-100.

Schmidt, P. J., et al. (1998), 'Differenzial behaviiral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome', Obsteretical & gynecological survey, 53 (5), 291.

Sherwin B: Affective changes with estrogen and androgen replacementtherapy in surgically menopausal women. J Affect Dis 1988;14:177-187.

Soares CN, Almeida OP: Depression during the perimenopause (letter). Rch Gen Psychiatry 58:306, 2001.

Soares, C.N. and Zitek, B. (2008), 'Reproduktive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability?', J psychiatry neurosci, 33 (4), 331-43.

Spratt DI, Longcope C, Cox PM: differential changes in serum concentrations of androgens and estrogens (in relation with cortisol) in postmenopausal women. Ontario, Martin Dunitz, 1998.

Stankov B, Fraschini F, Reiter RJ. Melatonin binding sites in the central nervous system. Brain Res Brain Rev 1991; 16: 245-56.

Statistisches Bundesamt (Hg.): Im Blickpunkt: Frauen in Deutschland, Wiesbaden 2006.

Thews G, Vaupel P. Hormonale Regulation. In: Vegetative Physiologie. Berlin, Germany: Springer Verlag, 2001: 487-89.

Trantham P: The infertile couple. Am Fam Physician 54:1001-1010, 1996.

Viereck V, Rappe N, Krauß T, Heyl W, Emons G: Urogenitales Altern. Reproduktionsmedizin 2000; 16:90-102.

Viguera, A. C., et al. (2000), 'Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance'. Am J Psychiatry, 157 (2), 179-84.

Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87(16): 6200-3.

Voß, A. (2007); Frauen sind anders krank als Männer-Plädoyer für eine geschlechtsspezifische Medizin; Heinrich Hugendubel Verlag, Kreuzlingen/München.

Weissmann MM, Bruse, MI, Leaf PJ, et al: Affective disorders, in Psychiatric Disorders in America. Edited by Robins LN, Regier DA. New York, Free Press, 1991, pp53-80.

Weitzner MA. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. J Pain Symptom Manage 2002; 23:337-45.

Wohlfahrt, A. (2006); Regelmäßig gereizt, Pharmazeutische Zeitung 151 (43):3973.

Woodward S, Freedman RR. The thermoregulatory effects of menausal hot flashes on sleep. Sleep 1994; 17: 497-501.

Yie SM, Niles LP, Younglai EV. Melatonin receptors on human granulosa cell membranes J clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1747-9.

Zweifel JE, O'Brien WH: a meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:189-212.

Abkürzungsverzeichnis

- ACTH Adrenokortikotropes Hormon
- BMI Body Mass Index
- bspl. beispielsweise
- COMT Catechol-O-Methyltransferase
- DNS Desoxyribonukleinsäure
- DSM-IV Diagnostic and Statistical of Mental Disorders
- EKG Elektrokardiogramm
- etc. et cetera
- FSH Follikelstimulierendes Hormon
- GABA Gamma-Aminobuttersäure
- gr. griechisch
- HDL High Density Lipoprotein
- HMD Hamilton Depression Scale
- LDL Low Density Lipoprotein
- LH Luteinisierendes Hormon
- MADRS Montgomery Asberg Depression Rating Scale
- MINI Mini International Neuropsychiatric Interview
- MAO Monoaminoxidase
- MRS Menopausen Rating Scale
- GnRh Gonadotropin Releasing Hormon
- ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
- PSQI Pittsburgh Schlafqualitäts Index
- REM Rapid Eye Movement
- sog. sogenannt
- SNRI Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors

- SSRI Selektive Serotonin Reuptake Inhibitors
- u.a. unter anderem
- vs versus
- z.B. zum Beispiel
- zzgl. zuzüglich

Abbildungsverzeichnis

- Abb.1: Menstruationszyklus. Follikelphase/Lutealphase
- Abb.2: Demographische Basisdaten
- Abb.3: Graphische Darstellung der Beurteilungsskalen MADRS und HMD hinsichtlich depressiver Schweregradausbildung
- Abb.4: Symptome MADRS/HMD 1./6. Woche
- Abb.5: Graphische Verlaufsdarstellung der einzelnen vegetativen Items der MRS
- Abb.6: Tabellarische Übersicht der statistischen Testergebnisse. MRS/PSQI
- Abb.7: Depressionsgrad
- Abb.8: Östrogen im Alter
- Abb.9: Prämenstruelles Syndrom
- Abb.10: Nebenwirkungen
- Abb.11: Mini
- Abb.12: Graphische Verlaufsdarstellung des MRS und PSQI
 - MRS - Symptom Schwitzen
 - MRS - Symptom Leistungsminderung
 - MRS - Symptom Schlafstörungen
 - MRS - Symptom Herzbeschwerden
 - MRS - Symptom Depressive Verstimmung
 - MRS - Symptom Reizbarkeit
 - MRS - Symptom Gelenk- und Muskelbeschwerden
 - MRS - Symptom Angst
 - MRS - Symptom Harnwegsbeschwerden
 - MRS - Symptom Sexualprobleme
 - MRS - Symptom vaginale Beschwerden

PSQI - Symptom Schlaflatenz

PSQI - Symptom Tagesschläfrigkeit

PSQI - Symptom Schlafdauer

PSQI - Symptom Schlafstörung

PSQI - Symptom Schlafeffizienz

PSQI - Symptom Schlafqualität

PSQI - Schlafmittel

PSQI - Summenwert

- Abb.13: Darstellung des Verhältnisses von Östrogenserumkonzentrationen zum Auftreten vasomotorischer Störungen
- Abb.14: Zirkadianer Verlauf der Melatonin-Ausschüttung: indirekte Messung der Melatonin-Freisetzung über Erfassung der Ausscheidung des Metaboliten 6-Sulfatoxymelatonin im Urin

Eidesstattliche Versicherung

“Ich, Kornelia Kögel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Agomelatin in der Behandlung der perimenopausalen Depression- eine Pilotstudie selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe “Uniform Requirements for Manuscripts (URM)” des ICMJE –www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultate (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.”

Kornelia Kögel

Datum 20.05.2014

“Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.”

“Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.”

“Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.”

Danksagung

Diese Dissertation konnte nur mit der Unterstützung vieler Menschen verfasst werden, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Ihnen gilt mein großer Dank.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Stephanie Krüger, die mich mit ihrem wissenschaftlichen Fundus, mit immer neuen wegweisenden, thematischen Anregungen und den bereichernden Ausführungen auf dem richtigen Weg gehalten hat. Sie war mir in dieser Zeit mit stets persönlichen Worten als engagierte Mentorin eine große Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Bräunig bedanken, der mir in seiner Klinik ein Forum für den erfolgreichen Spagat zwischen klinischer Arbeit und Verfassung der Dissertation ermöglichte.

Weiterhin gilt mein Dank den Probandinnen, deren Offenheit und Vertrauen das Herz dieser Arbeit bilden.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht den Grundstein für meinen medizinischen Werdegang sowie für das Gelingen der vorliegenden Arbeit gelegt haben und die mir mit immerwährender Geduld und Nachsicht zur Seite standen.

Und schließlich gilt meine Dankbarkeit meinem Partner, der mir durch seine liebevolle Fürsorge und Geduld das erforderliche Durchhaltevermögen geschenkt hat sowie meinem Sohn, dessen Geburt während der Erstellung der Dissertation zugleich Freude und zusätzliche Motivation zur Fertigstellung und dem Gelingen der vorliegenden Arbeit war.