

***Depressive Störungen in der Postmenopause und die
Rolle der Hormonersatztherapie***

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor philosophiae (Dr. phil.)

Vorgelegt dem Rat der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Dipl.-Psych. Ina Rudolph

geboren am 18.09. 1972 in Gera

Gutachter

1. _____

2. _____

Tag des Kolloquiums:

Vorbemerkung

Die Dissertation entstand im Rahmen einer Doktorandentätigkeit der Autorin bei der Jenapharm GmbH & Co. KG¹ von 1998-2002, während der sie die in der Arbeit beschriebene klinische Studie als Studienverantwortliche konzipierte und leitete.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. R. K. Silbereisen und zudem bei Prof. Dr. W. H. R. Miltner für die Möglichkeit, die Arbeit unter ihrer Betreuung verfassen zu können und die zahlreichen wertvollen Hinweise im Laufe der Erstellung der Dissertation.

Bei der Jenapharm GmbH & Co. KG bedanke ich mich vor allem für das in mich gesetzte Vertrauen. Dabei gilt mein ganz besonderer Dank PD Dr. med. habil. T. Gräser sowie dem gesamten Studienteam für die Unterstützung und die ausgezeichnete Zusammenarbeit während der Studie.

Nicht zuletzt danke ich den 129 Studienteilnehmerinnen, ohne deren Teilnahme die Durchführung der klinischen Studie nicht möglich gewesen wäre.

¹ Die Jenapharm GmbH & Co. KG ist seit 1996 eine Tochtergruppe der Schering AG.

I	Inhaltsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	V
III	Tabellenverzeichnis	VI
0	Zusammenfassung	9
1	Einleitung	11
2	Depression und Frauen	14
2.1	Definition.....	14
2.2	Klassifikation und Diagnostik	15
2.3	Erklärungsansätze.....	15
2.3.1	Die Katecholamin-Hypothese.....	16
2.3.2	Die Serotonin-Hypothese	17
2.4	Risikofaktor Geschlecht	17
3	Die Bedeutung der Sexualhormone Estrogen und Gestagen für das psychische Befinden	20
3.1	Einfluss der Sexualhormone im ZNS	20
3.2	Die Bedeutung von Estrogen.....	22
3.3	Die Bedeutung von Progesteron bzw. Gestagenen.....	24
4	Das Klimakterium der Frau	26
4.1	Begriffsbestimmung	26
4.2	Hormonelle Veränderungen im Klimakterium.....	26
4.3	Stadieneinteilung des Klimakteriums.....	28
4.4	Das „klimakterische Syndrom“	29
5	Die „klimakterische Depression“	33
5.1	Epidemiologie.....	33
5.2	Ätiologie.....	36
5.2.1	Das „psychoendokrine Modell“ oder die „Estrogenentzugstheorie“	36
5.2.2	Die „Dominohypothese“	38
5.2.3	Das „psychosoziale Modell“	39
5.2.3.1	<i>Psychosoziale und soziodemographische Risikofaktoren für depressive Störungen im Klimakterium</i>	40

5.2.4	„Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen“ als Modell depressiver Störungen im Klimakterium	44
5.2.4.1	<i>Estrogenabhängige depressive Störungen als eigenständiges Störungsbild?</i>	45
5.2.4.2	<i>Vulnerabilität für estrogenabhängige depressive Störungen im weiblichen Lebenszyklus</i>	47
5.2.4.3	<i>Kurzer Abstecher - Vulnerabilität aus entwicklungspsychopathologischer Sicht</i> ..	50
6	Die Bedeutung der Hormonersatztherapie bei der Behandlung depressiver Störungen im Klimakterium	54
6.1	Hormonersatztherapie.....	54
6.2	Unerwünschte Begleiterscheinungen der Hormonersatztherapie.....	55
6.3	Einfluss der Hormonersatztherapie auf das psychische Befinden und Depressionen im Klimakterium	57
6.3.1	HRT und psychisches Befinden	57
6.3.1.1	<i>Die Bedeutung der Behandlungsform im Rahmen der HRT</i>	59
6.3.2	HRT und Depression	60
6.3.3	HRT und Dominoeffekte	64
6.4	HRT und Lebensqualität.....	67
6.5	Climodien®	68
6.5.1	Einfluss von Climodien® auf Schlaf, Vigilanz, Stimmung und kognitive Funktionen – erste Ergebnisse.....	69
7	Fragestellung und Hypothesen	71
8	Methodik	78
8.1	Beschreibung der klinischen Studie	78
8.2	Einschlussbedingungen und Ablauf der Studie.....	79
8.2.1	Einschlusskriterien.....	79
8.2.2	Ausschlusskriterien.....	80
8.2.3	Verwendete Prüfmedikation.....	83
8.3	Erhebungsinstrumente	83
8.3.1	Depressionsstärke - Hamilton Depression Skala (HAMD).....	83
8.3.2	Klinischer Gesamteindruck (<i>Clinical Global Impressions [CGI]</i>).....	85
8.3.3	Menopausebezogene Lebensqualität - Der Gesundheitsfragebogen für Frauen (<i>Women's Health Questionnaire [WHQ]</i>).....	86

8.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36).....	88
8.3.5	Ergänzende Informationen	90
8.4	Statistische Auswertungsmethoden	90
8.4.1	Datensets.....	93
8.5	Beschreibung der Stichprobe.....	95
8.5.1	Demographische Daten.....	95
8.5.2	Medizinische Daten	97
9	Statistische Auswertung und Ergebnisse.....	101
9.1	Dropouts und Auftreten unerwünschter Ereignisse.....	101
9.1.1	Dropouts in klinischen Studien und die Methode Last observation carried forward (LOCF).....	103
9.1.1.1	<i>Missingwerte aufgrund von Dropouts.....</i>	<i>103</i>
9.1.1.2	<i>Methode LOCF</i>	<i>105</i>
9.2	Climodien® und Depressionsstärke (HAMD)	108
9.3	Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes	110
9.4	Einfluss der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ) unter Behandlung	111
9.5	Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung durch den Arzt (CGI).....	112
9.5.1	Therapeutische Wirksamkeit	112
9.5.2	Unerwünschte Wirkungen	113
9.6	Einfluss einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in der fertilen Lebensphase.....	114
9.7	Climodien® und klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ).....	116
9.7.1	Analyse der Subskalen des WHQ.....	118
9.8	Climodien® und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	120
9.8.1	Summenskala Körperliche Gesundheit des SF-36	120
9.8.2	Summenskala Psychische Gesundheit des SF-36.....	122
9.8.3	Analyse der Subskalen des SF-36	123
10	Diskussion.....	127
10.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	127
10.2	Climodien® und Depressionsstärke (HAMD)	130

10.3	Einfluss der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ) unter Behandlung	133
10.4	Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung durch den Arzt (CGI).....	134
10.5	Einfluss einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in der fertilen Lebensphase.....	135
10.6	Climodien® und klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ).....	136
10.7	Climodien® und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	137
11	Ausblick	138
12	Literaturverzeichnis	141
Anlage A – Vergleichende FAS-Analyse (ohne LOCF)	158	
A-1	Climodien® und Depressionsstärke (HAMD).....	158
A-2	Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes.....	160
A-3	Einfluss einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in der fertilen Lebensphase.....	160
A-4	Climodien® und klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ)	162
A-4.1	Analyse der Subskalen des WHQ	164
A-5	Climodien® und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36).....	166
A-5.1	Summenskala Körperliche Gesundheit des SF-36	166
A-5.2	Summenskala Psychische Gesundheit des SF-36	167
A-5.3	Analyse der Subskalen des SF-36	168
Anlage B – Erhebungsinstrumente	171	

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: ZNS-Funktionen, die direkt oder indirekt durch Sexualsterioide beeinflusst werden (nach Banger, 2002, S. 16).....	20
Abb. 2: Medianwert von FSH, Estron und Estradiol in der Prä- und Postmenopause (aus Göretzlehner & Lauritzen, 1995, S. 325).....	27
Abb. 3: Beispiele für Zielorgane von Estrogenen (aus Henderson, 2000, S. 10).	31
Abb. 4: Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen (nach Panay & Studd, 1998, S. 354).....	44
Abb. 5: Climodien®.....	68

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Serumkonzentrationen einiger Sexualhormone in der fertilen Lebensphase und nach der Menopause (nach Schering AG, 2002, S. 39).	28
Tab. 2: Häufigkeit einiger klimakterischer Beschwerden in verschiedenen Abschnitten des Klimakteriums in Prozent (%) eines Sprechstundenklientels anhand des Kupperman-Index (nach Göretzlehner & Lauritzen, 1995, S. 370).....	30
Tab. 3: Verschiedene Regimes zur Hormonersatztherapie (nach Schering AG, 2002, S. 115).....	54
Tab. 4: Nebenwirkungen, die unter der Hormonersatztherapie auftreten und der Estrogen- oder Gestagenkomponente zugeschrieben werden (nach Kuhl, 2001, S. 181).	56
Tab. 5: Pharmakologische Profile von Progesteron und einigen synthetischen Gestagenen (Produktmonographie Climodien®, Schering AG).....	69
Tab. 6: Flow Chart.....	82
Tab. 7: Überblick über die Stichprobe (LOS, FAS, PPS).....	95
Tab. 8: Alter, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI) (Mean ± SD).	95
Tab. 9: Familienstand (Häufigkeiten in %)	96
Tab. 10: Angehörige im Haushalt (Häufigkeiten in %).....	96
Tab. 11: Anzahl der Kinder (Häufigkeiten in %).....	96
Tab. 12: Bildungsstand und (Häufigkeiten in %).....	97
Tab. 13: Berufstätigkeit (Häufigkeiten in %).....	97
Tab. 14: Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline (Mean ± SD).....	97
Tab. 15: Menopausezeitpunkt (Häufigkeiten in %).....	98
Tab. 16: Positive Anamnese für PMS und/oder PND in der fertilen Lebensphase (Häufigkeiten in %).....	98
Tab. 17: Intensität des PMS (Häufigkeiten in %).....	98
Tab. 18: Auffällige Befunde der körperlichen Untersuchung zum Screening nach Organsystemen (Häufigkeiten in %).....	99
Tab. 19: Auffällige Befunde der gynäkologischen Untersuchung zum Screening nach Organsystemen (Häufigkeiten in %).....	100
Tab. 20: Vorhandensein klimakterischer Beschwerden (WHQ) zu Baseline (Häufigkeiten in %).....	100
Tab. 21: Reguläre Beendigung oder vorzeitiger Abbruch der Behandlung (Häufigkeiten in %).....	101
Tab. 22: Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung (Häufigkeiten in %).....	102
Tab. 23: Vorzeitiger Abbruch der Behandlung aufgrund von AEs bzw. SAEs (Häufigkeiten in %).....	102
Tab. 24: Deskriptive Statistik für die Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).	108
Tab. 25: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD)...	109
Tab. 26: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD).....	109
Tab. 27: Endwerte der HAMD zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes (Häufigkeiten in %).....	110

Tab. 28: Ergebnisse der ANCOVA für die Depressionsstärke (HAMD) unter Berücksichtigung der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ).....	112
Tab. 29: Deskriptive Statistik für die <i>Therapeutische Wirksamkeit</i> (CGI) am Ende der Behandlung (Häufigkeiten in %) für alle Frauen mit einer Abschlussuntersuchung (n= 117).	113
Tab. 30: Deskriptive Statistik für <i>Unerwünschte Wirkungen</i> (Wirksamkeitsindex der CGI) am Ende der Behandlung (Häufigkeiten in %) für alle Frauen mit einer Abschlussuntersuchung (n= 117).	114
Tab. 31: Deskriptive Statistik für die Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® (Mean ± SD), getrennt für Frauen mit und ohne PMS/PND. .	115
Tab. 32: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD) unter Berücksichtigung der Faktoren PMS/PND und Zeit.	115
Tab. 33: Deskriptive Statistik für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).....	116
Tab. 34: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ).....	117
Tab. 35: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ).	117
Tab. 36: Deskriptive Statistik für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (Subskalen des WHQ) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD), ANOVA Gesamteffekte (Interaktion Zeit x Behandlung) und Ergebnisse der Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit).	120
Tab. 37: Deskriptive Statistik für <i>Körperliche Gesundheit</i> (SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).	121
Tab. 38: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die <i>Körperliche Gesundheit</i> (SF-36).	121
Tab. 39: Deskriptive Statistik für die <i>Psychische Gesundheit</i> (SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).	122
Tab. 40: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die <i>Psychische Gesundheit</i> (SF-36).	122
Tab. 41: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die <i>Psychische Gesundheit</i> (SF-36).	123
Tab. 42: Deskriptive Statistik für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskalen des SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD), ANOVA Gesamteffekte (Interaktion Zeit x Behandlung) und Ergebnisse der Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit).	126

Tabellen in Anlage A (FAS-Analyse)

Tab. A-1: Deskriptive Statistik für die Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien [®] oder Placebo (Mean \pm SD)	158
Tab. A-2: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD) ..	159
Tab. A-3: Endwerte der HAMD zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes (Häufigkeiten in %).....	160
Tab. A-4: Deskriptive Statistik für die Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline, nach 12 und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien [®] (Mean \pm SD), getrennt für Frauen mit und ohne PMS/PND ..	161
Tab. A-5: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD) unter Berücksichtigung der Faktoren PMS/PND und Zeit.....	161
Tab. A-6: Deskriptive Statistik für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien [®] oder Placebo (Mean \pm SD).....	162
Tab. A-7: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ).....	163
Tab. A-8: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ)	163
Tab. A-9: Deskriptive Statistik für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (Subskalen des WHQ) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien [®] oder Placebo (Mean \pm SD), ANOVA Gesamteffekte (Interaktion Zeit x Behandlung) und Ergebnisse der Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit)	165
Tab. A-10: Deskriptive Statistik für die <i>Körperliche Gesundheit</i> (SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien [®] oder Placebo (Mean \pm SD).....	166
Tab. A-11: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die <i>Körperliche Gesundheit</i> (SF-36).....	166
Tab. A-12: Deskriptive Statistik für die <i>Psychische Gesundheit</i> (SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien [®] oder Placebo (Mean \pm SD).....	167
Tab. A-13: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die <i>Psychische Gesundheit</i> (SF-36).....	168
Tab. A-14: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die psychische Gesundheit (SF-36)	168
Tab. A-15: Deskriptive Statistik für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskalen des SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien [®] oder Placebo (Mean \pm SD), ANOVA Gesamteffekte (Interaktion Zeit x Behandlung) und Ergebnisse der Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit)	170

0 Zusammenfassung

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist eine von der Autorin konzipierte und geleitete randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie zum Einfluss der kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie (*hormone replacement therapy* [HRT]) mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest (Climodien^{®2}) über 24 Wochen auf die Depressionsstärke und die Lebensqualität depressiver postmenopausaler Frauen. Es sollten zudem Aussagen über die klinische Relevanz des Effektes der HRT getroffen werden. Das Arzturteil über die therapeutische Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen der Behandlung wurde dabei berücksichtigt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde darüber hinaus der Frage nachgegangen, ob die Veränderung der Depressionsstärke unter Behandlung von der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen oder von einer positiven Anamnese für „estrogenabhängige depressive Störungen“ (prämenstruelles Syndrom [PMS] und/oder postnatale Depression [PND]) in der fertilen Lebensphase abhängig ist. Insgesamt 129 postmenopausale Frauen im Alter von 48-65 Jahren mit einer leichten bis moderaten depressiven Episode nach ICD-10: F32.0, F32.1 im Rahmen des postmenopausalen Syndroms (ICD-10: N95.1) und einem Ausgangswert in der Hamilton Depression Skala [HAMD] ≥ 16 wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche und klinisch relevante Reduktion der Depressionsstärke (HAMD) unter Climodien[®] nach 12 und 24 Wochen Behandlung sowie eine Überlegenheit über Placebo. Zudem führte die HRT zu einer Verbesserung der Lebensqualität, im Sinne der Beseitigung typischer klimakterischer Beschwerden (Gesundheitsfragebogen für Frauen [WHQ]) und einer Verbesserung der psychischen Gesundheit (Fragebogen zum Gesundheitszustand [SF- 36]), während kein Einfluss auf die körperliche Gesundheit (SF- 36) bestand. Das Arzturteil (Klinischer Gesamteindruck [CGI]), im Sinne einer Nutzen-Risiko-Bewertung für Climodien[®], war positiv: Bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit zeigte sich eine klare Überlegenheit der HRT über Placebo, während sich die Beurteilung unerwünschter Wirkungen für beide Gruppen nicht signifikant unterschied. Die Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen unter Behandlung erklärte die Verbesserung der Depressionsstärke nicht,

² Das Präparat wurde im Herbst 2001 von der Schering AG unter dem Namen Climodien[®] und von der Jenapharm GmbH unter dem Namen Lafamme[®] zugelassen. Im Rahmen dieser Arbeit wird im folgenden einheitlich der Name Climodien[®] verwendet.

auch wenn sie von Einfluss war. Es blieb jedoch ein signifikanter Effekt der HRT. Der Einfluss der HRT auf die Depressionsstärke schien darüber hinaus nicht davon abzuhängen, ob die Frauen eine positive Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen in der fertilen Lebensphase (PMS und/oder PND) aufwiesen, auch wenn die Annahme einer Kontinuität dieser Störungen mit der vorliegenden Arbeit gestützt werden konnte. Auch Frauen ohne diese Anamnese sprachen gut auf die Behandlung mit Climodien® an. Das Vorliegen estrogenabhängiger depressiver Störungen in der fertilen Lebensphase war allerdings von wesentlichem Einfluss auf die Depressionsstärke zu Studienbeginn, in dem Sinne, dass die betroffenen Frauen deutlich depressiver waren.

Es wird aufgrund der Ergebnisse geschlussfolgert, dass die Kombination von 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest als wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption leichter bis moderater Depressionen in der Postmenopause, nicht nur bei einer Subgruppe symptomatischer oder „biologisch vulnerabler“ Frauen, angesehen werden kann, die darüber hinaus die Lebensqualität positiv beeinflusst. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um die Effekte von Climodien® zu verifizieren.

1 Einleitung

Im Zuge der vermehrten Berücksichtigung frauenspezifischer Gesundheitsfragen in der Medizin gewinnen Depressionen zunehmend an Bedeutung. Bereits im Jahre 2020 wird die Depression, laut World Health Organization (WHO), die zweithäufigste Erkrankungsursache darstellen (zit. n. Banger, 2002), und Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Depressionen bei Frauen sind jedoch nicht nur häufiger, sondern sie zeigen auch in Ursachen, Erscheinungsbild, Verlauf und nicht zuletzt in der Ansprechbarkeit auf eine Therapie einige Besonderheiten gegenüber Männern (Carandang, Franco-Bronson & Kamarei, 2000). Frauen neigen zur Entwicklung depressiver Episoden besonders in Phasen reproduktiver Veränderungen in der Pubertät, prämenstruell, im Zusammenhang mit hormonellen Kontrazeptiva, postpartum und im Klimakterium, was die mögliche Bedeutung hormoneller Faktoren bei der Auslösung von Depressionen speziell bei Frauen hervorhebt.

Die multiplen Wirkungen und Interaktionen von Sexualhormonen im Zentralnervensystem (ZNS) wurden in den letzten Jahren intensiv untersucht, auch wenn deren spezifische Rolle in Bezug auf Depressionen noch nicht geklärt ist. Daten zahlreicher Studien weisen darauf hin, dass insbesondere Estrogen (Estradiol), bzw. dessen relativer Mangel, stark an der Regulation von Stimmung und Verhalten sowie der Pathophysiologie affektiver Störungen im gesamten Lebenszyklus der Frau beteiligt ist (Halbreich & Kahn, 2001).

Auch wenn es mit der Menopause scheinbar zu keiner generellen Zunahme von Depressionen kommt, erfährt ein wesentlicher Anteil der Frauen depressive Störungen im Klimakterium. Die Ursachen dieser Störungen bei den betroffenen Frauen aufzudecken und mögliche Behandlungsformen zu entwickeln, stellt nicht zuletzt in Anbetracht der stetigen Zunahme postmenopausaler Frauen eine wichtige Forschungsaufgabe dar. Frauen verbringen dabei noch ca. 40% ihres Lebens in einer Phase relativen Estrogenmangels (Henderson, 2000). Neben hormonellen Ursachen nehmen zahlreiche Faktoren aus dem psychosozialen Bereich, die klimakterische (insbesondere vasomotorische) Begleitsymptomatik und nicht zuletzt die individuelle Lebensgeschichte Einfluss, und entscheidend für die Auslösung depressiver Störungen im Klimakterium ist deren Interaktion.

Die mögliche Rolle der Hormonersatztherapie (HRT) bei der Behandlung depressiver Störungen im Klimakterium gewinnt zunehmendes Forschungsinteresse. Bisherige Studien zeigen jedoch Inkonsistenzen, was durch verschiedene methodische Probleme und vor allem auch die Unterschiedlichkeit der verwendeten Präparate erklärt werden kann. Während zahlreiche Studien positive Effekte der Estrogetherapie auf das psychische Befinden klimakterischer Frauen nachweisen konnten, berichten verschiedene Studien über dysphorische Effekte bei Hinzugabe eines Gestagens im Rahmen der kombinierten HRT. Positive Effekte der HRT auf die psychische Befindlichkeit nicht-depressiver Frauen können zudem nicht auf die Behandlung von Depressionen übertragen werden, und die klinische Relevanz dieser Ergebnisse bleibt fraglich. Erste Studien indizieren, dass die HRT auch eine sinnvolle Therapie leichter bis moderater Depressionen peri- und postmenopausaler Frauen ist und zudem die Ansprechbarkeit depressiver Frauen auf bestimmte Antidepressiva erhöht. Die Datenlage dazu ist allerdings noch schwach, und die Studien konzentrieren sich fast ausschließlich auf Estrogen-Monopräparate, die für nicht-hysterektomierte Frauen nur beschränkt indiziert sind.

Verschiedene neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass insbesondere diejenigen depressiven Frauen im Klimakterium von einer Hormonersatztherapie profitieren dürften, die eine positive Anamnese für „estrogenabhängige depressive Störungen“ in der fertilen Lebensphase aufweisen, was mit einer „biologischen Vulnerabilität“ für hormonelle Veränderungen im Lebenszyklus erklärt wird. Dies blieb in bisherigen Studien völlig unberücksichtigt. In den meisten Studien wurde darüber hinaus nicht für eine Abhängigkeit positiver Effekte der HRT auf die Stimmung über die Beeinflussung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen kontrolliert, was als sogenannte „Dominohypothese“ in der Literatur diskutiert wird.

Ziel der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinische Studie war die Überprüfung des Einflusses einer kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest (Climodien®) über 24 Wochen auf die Depressionsstärke und die Lebensqualität von 129 depressiven postmenopausalen Frauen. Neben Kriterien zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes, wurde das Arzturteil über die therapeutische Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen berücksichtigt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde darüber hinaus die Abhängigkeit der Veränderung der Depressionsstärke unter Behandlung von der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen

sowie von einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen in der fertilen Lebensphase geprüft.

Die Arbeit beginnt mit einer ausführliche Literaturübersicht zum bisherigen Forschungsstand zur klimakterischen Depression und deren Ursachen. Nach ein paar allgemeinen Ausführungen zur Depression, den wichtigsten biologischen Ätiologievorstellungen sowie der Bedeutung des Geschlechts als Risikofaktor wird die Rolle der Sexualhormone Estrogen und Progesteron für das psychische Befinden erläutert. Im Anschluss werden das Klimakterium der Frau und die „klimakterische Depression“ dargestellt. Die klassischen Entstehungsmodelle werden erläutert und durch neuere Forschungsergebnisse ergänzt. In diesem Zusammenhang wird die Bedeutung anderer estrogenabhängiger depressiver Störungen im Lebenszyklus der Frau herausgearbeitet. Die Rolle der Hormonersatztherapie bei der Behandlung depressiver Störungen im Klimakterium wird kritisch beleuchtet und bisherige Studien als Grundlage der eigenen klinischen Studie dargestellt.

2 Depression und Frauen

2.1 Definition

Der Begriff der Depression kommt vom lateinischen „deprimere“ und bedeutet soviel wie niederdrücken. Die gedrückte Stimmung ist jedoch primär keine Krankheit. Die typischen Auffälligkeiten und Beschwerden einer Depression sind Gefühle von Traurigkeit, Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit und Sinnlosigkeit, die häufig von Ängstlichkeit und Unruhe begleitet werden (Hautzinger, 1997). Prinzipiell können *emotionale Symptome* (Gefühle von Trauer, Hilflosigkeit, Angst und Sorgen etc.), *Auffälligkeiten in Verhalten, Motorik und äußerem Erscheinungsbild* (Körperhaltung, Gesichtsausdruck, Sprache etc.), *physiologisch-vegetative* (Reizbarkeit, innere Unruhe, Schlafstörungen, mangelnde Libido etc.), *imaginativ/kognitive Symptome* (Pessimismus, Hoffnungslosigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Selbstabwertung etc.) sowie *motivationale Symptome* (mangelndes Interesse, Vermeidungsverhalten, Antriebsmangel, Rückzug etc.) unterschieden werden (Groen & Petermann, 1998; Hautzinger, 1997). Die Spannbreite einer depressiven Symptomatik kann dabei von leichten Verstimmungsstörungen bis hin zu einer schweren Depression reichen, was von der Anzahl und Intensität der erlebten Symptome, ihrer Dauer und ihres periodischen Auftretens abhängt. Charakteristisch für eine Depression ist, dass körperliche und psychische Symptome gemeinsam auftreten (Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998).

Neben der Anwendung des Begriffs Depression auf Verstimmtheitszustände im Bereich normalen Erlebens, wird von Depression im Bereich psychischer Störungen auf drei Abstraktionsebenen gesprochen (Groen & Petermann, 1998; Helmchen & Linden, 1980, zit. n. Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998). Man unterscheidet zwischen *depressiven Symptomen* (Einzelsymptome), *depressivem Syndrom* (als zusammenhängend angenommener Merkmalskomplex mit emotionalen, kognitiven, motorischen, motivationalen, physiologischen, endokrinologischen Komponenten) und *depressiver Erkrankung* (einschließlich eines hypothetischen Ursachen-, Verlaufs-, Prognose- und Behandlungswissens).

2.2 Klassifikation und Diagnostik

In den letzten Jahren wurde die Diagnostik depressiver Erkrankungen international standardisiert und operationalisiert und dadurch sowohl für die Forschung als auch für die Praxis leichter handhabbar gemacht. Zur Zeit werden international zwei führende und miteinander weitgehend vergleichbare Diagnosesysteme verwendet: das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV, American Psychiatric Association [APA], 1994) sowie die 10. Version der *Classification of Mental and Behavioral Disorders* (ICD-10; World Health Organization [WHO], 1992). In diesen modernen Diagnosesystemen wird die in der traditionellen Diagnostik vorgenommene nosologische Unterscheidung zwischen endogener, neurotischer und reaktiver Depression zugunsten einer syndromalen Depressionsauffassung aufgehoben, da die zugrundeliegende Annahme unterschiedlicher ätiologischer und pathogenetischer Mechanismen bei endogenen und nicht endogenen Depressionen empirisch nicht nachgewiesen werden konnte (Angst, 1987, zit. n. Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998). Die früher als „endogene Depression“ bezeichnete Erkrankung heißt heute in Fachkreisen „depressive Episode“ (ICD-10) bzw. „Major Depression“ (DSM-IV).

2.3 Erklärungsansätze

Die Erklärungsansätze depressiver Störungen lassen sich grob in psychologische und biologische Modellvorstellungen einteilen. Auf alle Erklärungsansätze depressiver Erkrankungen kann im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Bei den psychologischen bzw. kognitiven Erklärungsansätzen sind vor allem *die Theorie der erlernten Hilflosigkeit* von Seligmann, *die Kognitive Theorie* von Beck, *die Verstärker-Verlust Theorie* von Lewinsohn und *das Multifaktorielle Depressionsmodell* von Hautzinger sowie Lewinsohn zu nennen (Hautzinger, 1997; Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998), die wohl die bekanntesten psychologischen Theorien darstellen und Gegenstand intensiver empirischer Forschung geworden sind. Biologische Ätiologievorstellungen der Depression beziehen sich vor allem auf *genetische Faktoren*, *biochemische Hypothesen* (Katecholamin-Hypothese, Serotonin-Hypothese, GABAerge Mechanismen, Adrenerg-cholinerge Ungleichgewichtshypothese) und *neuroendokrine Systeme* (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse [HPA], Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse [HPT]) (Hautzinger, 1997; Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998).

Im folgenden werden lediglich die wichtigsten biologischen Ätiologievorstellungen zur Depression kurz umrissen, da sie für depressive Störungen bei Frauen im Rahmen reproduktiver Ereignisse, wie dem Klimakterium, und die Rolle der Hormonersatztherapie von Interesse sind.

2.3.1 Die Katecholamin-Hypothese

Die Katecholamin-Hypothese (Schildkraut, 1965, zit. n. Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998) besagt, dass eine Depression das Resultat eines funktionalen Defizits des Neurotransmitters Noradrenalin an kritischen Stellen zentralnervöser Reizübertragung ist. Spätere Umformulierungen der Hypothese wiesen eher auf Störungen in der Empfindlichkeit prä- und postsynaptischer Rezeptoren (Charney, Menekes & Heninger, 1981, zit. n. Hautzinger, 1997) bzw. komplexer Regulationsmechanismen hin (Siever & Davis, 1985, zit. n. Hautzinger, 1997). Gestützt wird die Noradrenalin-Hypothese durch Beobachtungen, die mit verschiedenen Antidepressiva gemacht wurden. Trizyklische Antidepressiva bewirken eine Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in präsynaptische Nervenendigungen und normalisieren den Noradrenalinmangel. MAO-Hemmer blockieren den Abbau dieser Neurotransmitter, wodurch wieder mehr Neurotransmitter an den postsynaptischen Rezeptoren zur Verfügung stehen. Allgemein wird die Befundlage jedoch kontrovers diskutiert, und nach neueren Untersuchungen lässt sich die Katecholamin-Hypothese nicht für alle Formen des depressiven Syndroms aufrecht erhalten (Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998). Synaptische Regulationsmechanismen sind heute detailliert bekannt und weit komplexer in den möglichen Störungen, als die ursprünglichen Formulierungen der Hypothese vermuten ließen. Die noradrenerge Aktivität kann dabei vielfach gestört sein, z.B. bei Synthese, Speicherung in synaptischen Vesikeln, Entleerung in den synaptischen Spalt, sowie Wiederaufnahme in den präsynaptischen Bereich, Metabolismus des Norepinephrin oder bei der postsynaptischen Rezeptorensensibilität (Hautzinger, 1997). Auf den Locus Coeruleus, als Ursprungsort noradrenerger Bahnen, wirken zudem viele andere Neurotransmittersysteme (u.a. das serotoninerge System), wodurch weitere Dysregulationen denkbar sind. Dies ist Gegenstand zahlreicher gegenwärtiger Forschungsbemühungen.

2.3.2 Die Serotonin-Hypothese

Die Serotonin-Hypothese (Coppen, 1967, zit. n. Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998) besagt, dass einem Serotonindefizit bei affektiven Störungen ein erhebliches ätiologisches Erklärungspotential zukommt, in dem Sinne, dass einige Formen der Depression auf einen funktionalen Serotoninmangel im Bereich des Hirnstammes (Raphe Nuclei) zurückzuführen sind (Hautzinger, 1997). Auch hier liefern Pharmakastudien Erklärungen: Trizyklische Antidepressiva hemmen die Serotoninwiederaufnahme, MAO-Hemmer stoppen den Serotininabbau und Vorläufersubstanzen des Serotonins haben eine antidepressive Wirkung. Bisherige Studien zu dieser Hypothese sind jedoch widersprüchlich, und eine sichere biochemische und klinische Differenzierung verschiedener Untergruppen depressiver Patienten ist bis heute nicht möglich (Hautzinger, 1997). Heute sind die Mechanismen des serotoninergeren Neurotransmitterstoffwechsels als hochkomplex bekannt, woraus sich vielfältige Störungsorte und Funktionsbeeinträchtigungen ergeben (Hautzinger, 1997). Störungen des serotoninergeren Systems im Rahmen affektiver Erkrankungen sind sowohl im prä- als auch postsynaptischen Bereich denkbar (Hautzinger, 1997).

Auch wenn die Effekte klassischer Antidepressiva auf monoaminerge Neurotransmittersysteme nach Birkhäuser (2002) die Bedeutung dieser Systeme bei der Regulation der Stimmung und des Verhaltens untermauern, scheinen depressive Erkrankungen schon allein wegen ihrer Heterogenität kaum auf Störungen nur eines Transmittersystems oder gar eines Rezeptors, sondern eher auf Dysbalancen multipler Transmittersysteme zurückzuführen zu sein (Hautzinger, 1997). Es scheint jedoch, dass bestimmte Formen der Depression mit Dysregulationen in diesen Neurotransmittersystemen in Verbindung stehen. Fritze et al. (1992, zit. n. Hautzinger, 1997) vermuten dabei, dass diese Störungen im Transmittersystem eher als *Vulnerabilitäts- oder den Krankheitsverlauf komplizierende* Faktoren in Frage kommen.

2.4 Risikofaktor Geschlecht

In Bezug auf Risikofaktoren und protektive Faktoren, die einen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit einer Depression haben können, liegen erst wenige longitudinale Untersuchungen vor (Hautzinger, 1997). Als konsistenter Befund nahezu aller epidemiologischer Untersuchungen über alle Altersstufen hinweg zu Risiko und protektiven Faktoren einer Depression wird, neben dem *Lebensalter*, *sozioökonomischen*

Faktoren (Familienstand, vertrauensvolle persönliche Beziehung, Bildungsstand, berufliche Situation) und der *familiären Belastung mit affektiven Störungen*, dem *Geschlecht* eine besondere Bedeutung zugemessen.

Frauen sind wesentlich häufiger betroffen und weisen im Vergleich zu Männern ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko für Depression auf (Hautzinger, 1997; Kornstein, 1997). Depressionen bei Frauen sind nicht nur häufiger, sondern sie zeigen auch in Ursachen, Erscheinungsbild, Verlauf und nicht zuletzt in der Ansprechbarkeit auf eine Therapie Besonderheiten gegenüber Männern (Carandang, Franco-Bronson & Kamarei, 2000; Halbreich & Kahn, 2001). Kornstein (1997, S. 12) weist auf drei Theorien zur Erklärung des gefundenen Unterschiedes zwischen Frauen und Männern hin:

- Frauen unterscheiden sich biologisch von Männern, im Sinne von Hirnstruktur und Funktion, Genetik und Hormonen.
- Frauen suchen eher Hilfe, wenn sie depressiv sind (so kann der Unterschied zum Teil ein Artefakt sein).
- Frauen haben mehr psychosoziale Gründe, depressiv zu werden, d.h. sie sind anders sozialisiert, haben oft einen niedrigeren sozialen Status, sind häufiger in der „Opferrolle“, gehen anders mit Stress um und haben größeren Stress aufgrund Mehrfachbelastung mit Beruf und Haushalt. Letztendlich haben Frauen ein höheres Risiko als Männer für spezifische Trigger (d.h. stressreiche Lebensereignisse) der Depression.

Keine einzelne der oben genannten Ursachen wurde aufgedeckt, welche die höhere Depressionsrate bei Frauen erklären könnte. Es ist vielmehr Tatsache, dass alle genannten Faktoren in ihrer Weise und in Kombination eine Rolle zu spielen scheinen (Kornstein, 1997). Geschlechtsunterschiede in der Depression können aus der Interaktion verschiedener Funktionen resultieren. Diese sind *soziale und Umweltfaktoren*, *Genetik* sowie *genomische und nicht-genomische Effekte von Hormonen im ZNS* (Halbreich & Lumley, 1993).

Frauen neigen zur Entwicklung depressiver Episoden besonders in Perioden hormoneller Veränderung: in der Pubertät, prämenstruell, im Zusammenhang mit hormonellen Kontrazeptiva, postpartum und im Klimakterium, was die mögliche Bedeutung hormoneller Faktoren bei der Auslösung von Depressionen bei bestimmten Frauen hervorhebt. So bestehen jenseits der fertilen Lebensphase keine Geschlechtsunterschiede in der Major Depression (Halbreich, 1997).

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass zumindest einige Prozesse, die zur Depression führen, tatsächlich mit Traits oder States assoziiert sein können, die speziell bei Frauen auftreten. Diese Sichtweise wird durch Geschlechtsunterschiede in einigen biologischen Variablen, die an der Pathophysiologie von Depressionen beteiligt sind, gestützt. Basierend auf Forschungen zur Pathophysiologie von Depressionen, werden Abnormalitäten depressiver Frauen in verschiedenen Systemen und Prozessen angenommen. Diese beinhalten *Hypothyreose* (Brayshaw & Brayshaw, 1986; Casper, Patel-Christopher & Powell, 1989; Halbreich, Carson, Rojansky et al., 1988; Roy-Byrne, Rubinow, Hoban et al., 1987), abnormale – meist erniedrigte – *serotoninerge Funktion* (Halbreich & Tworek, 1993; Lepage & Steiner, 1991) sowie Dysregulationen des *noradrenergen Systems* (Gurguis, Yonkers, Blakeley et al., 1998; Gurguis, Yonkers, Phan et al., 1998; Halbreich, Piletz, Carson et al., 1993) (alle zit. n. Halbreich & Kahn, 2001). Die Beobachtung, dass einige dieser Abnormalitäten auch in nicht-symptomatischen Phasen existieren, sprechen nach Halbreich & Kahn (2001) für Traits bzw. einen Indikator einer Vulnerabilität. Es ist nach wie vor unklar, ob diese Abnormalitäten voneinander zu unterscheiden sind und verschiedene biologische Subtypen der Depression repräsentieren, die auch zu verschiedenen Phänotypen der Störung führen (ebd.). Studien zu „estrogenabhängigen depressiven Störungen“ (vgl. Abschnitt 5.2.4) sprechen zum Teil für diese Hypothese.

3 Die Bedeutung der Sexualhormone Estrogen und Gestagen für das psychische Befinden

3.1 Einfluss der Sexualhormone im ZNS

Der Gedanke, dass Sexualhormone die Stimmung und das Verhalten von Menschen beeinflussen, ist bereits Jahrhunderte alt. Das gesamte psychische und sexuelle Geschehen wird durch Schwankungen im Sexualhormonhaushalt weitgehend mitbestimmt. Während der letzten Jahrzehnte untersuchten zahlreiche Studien (insbesondere Tierstudien) den Einfluss peripherer Hormone auf verschiedenste Prozesse im ZNS. Darüber hinaus wurden zahlreiche Rezeptoren für verschiedene Hormone im Hirn selbst gefunden.

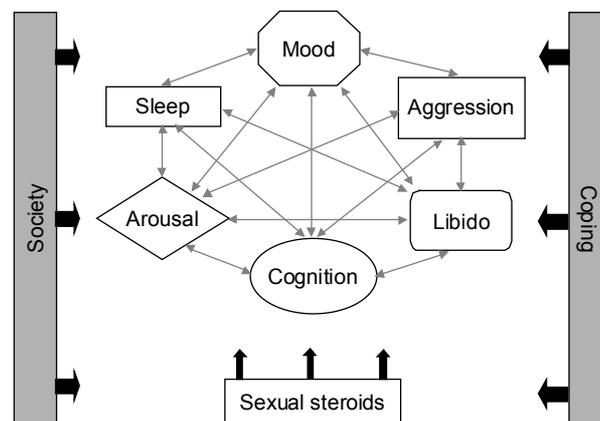


Abb. 1: ZNS-Funktionen, die direkt oder indirekt durch Sexualsteroiden beeinflusst werden (nach Banger, 2002, S. 16).

Direkte Effekte gonadaler Steroide werden vorwiegend an Zellen hervorgerufen, die über spezifische Rezeptoren verfügen. Estrogenrezeptoren finden sich dabei vermehrt in Hirnarealen, die für Emotion und Verhalten zuständig sind, wie dem präoptischen Areal, dem Hypothalamus, der Amygdala, im Cerebellum, im Hippocampus, im Colliculus inferior, im Locus coeruleus und im Septum (Maggi & Perez, 1985, zit. n. Ottowitz & Halbreich, 1995; Panay & Studd, 1999). Zudem finden sich Estrogenrezeptoren in den Gliazellen sowie der grauen Substanz (Genazzani, Bernardi, Stomati et al., 1999). Progesteronrezeptoren befinden sich im Caudatum, im Cerebellum, im Cortex, in der Habenula, im Hippocampus, im Hypothalamus, im Lobus olfactorius, der Lamina terminalis sowie der Area postrema (Maggi & Perez, 1985, zit. n. Ottowitz & Halbreich, 1995).

Hinsichtlich verschiedener Effekte gonadaler Steroide im ZNS kann zwischen *genomischen* und *nicht-genomischen* Effekten unterschieden werden (McEwen, 1991; McEwen, Alves, Bulloch & Weiland, 1997; Panay & Studd, 1999). Bereits pränatal machen die organisatorischen Einflüsse von Sexualhormonen spätere Geschlechtsunterschiede in psychischen und kognitiven Funktionen zwischen Männern und Frauen erklärbar. Ab der postnatalen Phase üben gonadale Steroide verstärkt aktivierende Effekte im ZNS aus, die sich bei Frauen aufgrund ihrer geschlechtsspezifischen hormonellen Ausgangssituation sowie der zyklisch wiederkehrenden Hormonschwankungen innerhalb des Menstruationszyklus verstärkt niederschlagen und bei Absinken in Symptomen äußern können. Jedoch werden auch postnatal genomische Effekte von Estrogen, gerade in Bezug auf progressive Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder auch Depressionen, diskutiert (Steinwachs, 1995).

Viele der Haupteffekte von Sexualhormonen sind rezeptorvermittelt (Zellkern oder Zellmembran). So kommt es z.B. über die Bindung an einen Nukleusrezeptor zur genomischen Aktivierung und Proteinsynthese (Henderson, 2000). Über diesen Mechanismus können gonadale Steroide die Synthese, die Ausschüttung und den Metabolismus zahlreicher Neuropeptide und Neurotransmitter sowie die Expression derer Rezeptoren und somit auch die Signalübertragung beeinflussen (Genazzani et al., 1999; Joffe & Cohen, 1998). Andere, eher schnelle Effekte erfordern die Bindung an spezielle Proteinrezeptoren der Zellmembran (Henderson, 2000). Solche Effekte beinhalten Änderungen der neuronalen Erregbarkeit, der Synapsenfunktion sowie die Stimulation der Neurotransmitterausschüttung (Genazzani et al., 1999; Henderson, 2000). Weitere Effekte von Sexualhormonen auf das Gehirn sind dagegen indirekt, wie z.B. die Beeinflussung des cerebralen Blutflusses oder der Glukoseverfügbarkeit (Henderson, 2000). Von Wolf (1995, S. 18) werden die folgenden Effekte von Sexualhormonen im ZNS zusammengefasst:

- Anregung der Neuronen zur Synthese von Proteinen bzw. der Resynthese von Synapsenproteinen (trophische Funktion)
- Stimulation der Ausbildung neuer neuronaler Verschaltungen
- Anregung zur Synthese von Neurotransmittern
- Stimulation von Enzymen, die den Abbau von Neurotransmittern fördern

- Beeinflussung der endozytotischen Wiederaufnahme von Neurotransmittern durch Neuronen.

Vor allem die Bioverfügbarkeit von Neurotransmittern wird nach Wolf (1995) durch Estradiol und Progesteron maßgeblich beeinflusst. Er unterscheidet die folgenden Effekte:

- Noradrenerges System: Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) und der Katechol-O-Methyltransferase: Anstieg von Dopamin (DA) und Noradrenalin (NA)
- Serotoninerges System: Anregung der 5-OH-Tryptophandekarboxylase: Anstieg von Serotonin
- Opioid-System: Induktion der Synthese von β -Endorphin
- GABA-System: Interaktion mit dem GABA-A-Rezeptorsystem: Analgesierung, Anxiolyse; Stimulation der Glutamatdekarboxylase (im Hippokampus): Anstieg von GABA
- Weitere Wirkungen: Förderung der Synthese von Katecholestrogenen: Modulation der GnRH-Sekretion; Stimulation der Cholinazetyltransferase: Anstieg von Acetylcholin; Stimulation der Synthese von Nerve Growth Factor (NGF).

3.2 Die Bedeutung von Estrogen

Daten zahlreicher Studien weisen darauf hin, dass insbesondere *Estrogen* (Estradiol) bzw. dessen relativer Mangel stark an der Regulation von Stimmung und Verhalten sowie der Pathobiologie affektiver Erkrankungen im gesamten Lebenszyklus der Frau beteiligt ist (Halbreich & Kahn, 2001). Nach Halbreich & Kahn (2001) sind die neurostrukturellen und neurophysiologischen Effekte von Estrogen *präventiv gegen Neurodegeneration*, möglicherweise *neuroregenerativ* und *selektiv stimulierend auf die Neurotransmission*. Kommt es zu Schwankungen der Sexualhormonspiegel bzw. sinkt der Estrogenspiegel ab, kann es zu psychischen Alterationen kommen. Einige Funktionen, insbesondere im monoaminergen System, scheinen insbesondere interessant in Bezug auf aktuelle Hypothesen zur Pathophysiologie der Depression und deren Behandlung (ebd.). Da Estrogen die serotoninerge und noradrenerge Aktivität erhöht, kann sein Absinken im Rahmen reproduktiver Ereignisse, wie dem Klimakterium, das Auftreten depressiver Symptome bei bestimmten Frauen erklären. Parallelen der Effekte absinkender Sexualhormonspiegel im ZNS zu biologischen Ätiologievorstellungen der Depression sind augenscheinlich. Daraus ergibt sich zudem die Hypothese, dass sich depressive Störungen im Klimakterium effektiv mit Estrogenen behandeln lassen.

Die Beeinflussung der *Serotoninfunktionen (5-HT)* durch gonadale Steroide beinhaltet sowohl die Synthese und Aufnahme als auch die Rezeptormodulation (zit. n. Halbreich, Rojanski, Palter et al., 1995). Bereits im normalen Menstruationszyklus der Frau kommt es mit Fluktuationen gonadaler Hormone zu Veränderungen der Monoaminoxidase im Blut, der Serotoninspiegel, der 5-HT₂ Rezeptorbindung in den Thrombozyten sowie der Serotoninaufnahme, was möglicherweise zur Auslösung depressiver Episoden bei Frauen beitragen kann (ebd.). Estrogen erhöht die Monoaminaktivität und verstärkt die serotoninerge postsynaptische Reaktion (Halbreich et al., 1995). Es erhöht dabei sowohl die Anzahl serotoninerger Rezeptoren als auch den Transport und die Wiederaufnahme der Neurotransmitter (McEwen et al., 1997; Matsumoto, Arai & Osanai, 1985, zit. n. Halbreich & Kahn, 2001). Estrogen erhöht die Synthese von Serotonin und die Spiegel seines Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) (Dickinson & Curzon, 1986, zit. n. Halbreich & Kahn, 2001). Zudem ist es an der Auf- und Ab-Regulation verschiedener Serotoninrezeptoren beteiligt und verringert die MAO-Aktivität (Chakravarti & Halbreich, 1997, zit. n. Halbreich & Kahn, 2001). Der kumulative Effekt, den Estrogen auf die serotoninerge Funktion ausübt, ist nach Halbreich & Kahn (2001) wie ein Agonist des Systems zu verstehen. Estrogen erhöht zudem selektiv die Aktivität von Noradrenalin (Norepinephrin) im Gehirn sowie den Noradrenalin-Umsatz (Halbreich, 1997; McEwen, 1991; McEwen et al., 1997). Die erhöhte noradrenerge Aktivität könnte sowohl auf eine verminderte Wiederaufnahme von Noradrenalin zurückzuführen sein als auch auf eine verminderte Metabolisierung durch die bereits erwähnte Hemmung der MAO (Luine, 1985, zit. n. Halbreich & Kahn, 2001). Die spezifische Rolle von Sexualhormonen in Bezug auf Depressionen - ob nun bei der Entstehung oder der Behandlung - ist jedoch noch nicht geklärt, und weitere Studien sind erforderlich (Halbreich & Kahn, 2001).

Arpels (1996) diskutiert einen *individuellen Schwellenwert* von Estrogenen im Gehirn, unterhalb dessen es zur Auslösung psychischer Symptome kommt. Es wird nicht immer nur ein Mangel an Estrogen, sondern auch ein Ungleichgewicht zwischen Estrogen- und Progesteronspiegeln bzw. ein Überwiegen des Estrogenanteils mit Beschwerden und Verhaltensänderungen in Verbindung gebracht. Wie Untersuchungen zur Pubertät zeigen, scheint der Zusammenhang zwischen Hormonen und Verhalten dabei zum Teil eher curvilinear als linear zu sein (Buchanan, Eccles & Becker, 1992).

In Bezug auf eine mögliche Rolle der Hormonersatztherapie bei der Behandlung depressiver Störungen im Klimakterium argumentieren Schmidt, Nieman, Danaceau et al. (2000), dass es einen sogenannten *Threshold zirkulierenden Estrogens* geben könnte, bei dessen Überschreitung therapeutische Effekte zu erwarten sind. Nicht zuletzt wird ein *direkter psychotroper Effekt* von Estrogen, unabhängig einer kausalen Rolle eines Estrogenmangels bei der Entstehung von Depressionen, diskutiert (Halbreich & Kahn, 2001; Schmidt et al., 2000). Estrogene im Rahmen der Hormonersatztherapie scheinen dabei erst ab einer bestimmten Konzentration psychotrope Wirkungen aufzuweisen (Halbreich & Kahn, 2001). Alternativ könnten die Effekte von Estrogenen bei bestimmten depressiven Frauen eine *besondere Sensitivität* für gonadale Steroide reflektieren (Schmidt et al., 2000). Bei der Behandlung der „Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen“ (Abschnitt 5.2.4) wird auf diesen Aspekt näher eingegangen.

3.3 Die Bedeutung von Progesteron bzw. Gestagenen

Soweit erforscht, nimmt *Progesteron* im Vergleich zu Estrogen nur in geringem Maße auf die Neurotransmittersysteme Einfluss. Eine wesentliche Ausnahme bildet nach Wolf (1995) das GABA-System: Progesteron hat eine hohe Affinität zum GABA-A-Rezeptorsystem und moduliert durch Komplexbindung an den Rezeptor die spezifische Wirkung von GABA, die über diesen Rezeptor vermittelt wird. Progesteron wirkt dabei als sogenannter „endogener Tranquilizer“ (zit. n. Steinwachs, 1995). Jedoch zeigen neuere Studien, dass auch Progesteron einen direkten Einfluss auf die neuronale Serotoninfunktion zu haben und diejenigen Systeme zu beeinflussen scheint, die unter serotoninerger Kontrolle stehen. So verändert Progesteron z.B. die Serotonintransportergenexpression in serotoninerger Neuronen (Pecins-Thomson, Brown, Kohama et al., 1996; Pecins-Thompson, Brown & Bethea, 1998, alle zit. n. Berendsen, 2000).

Dies scheint für *synthetische Gestagene* jedoch nicht zuzutreffen. Während Estrogen z.B. die MAO-Aktivität in der Amygdala und im Hypothalamus hemmt, erhöhen Gestagene diese, was wiederum in erniedrigten Dosen von Serotonin im Gehirn resultiert, was daraus folgend zur dysphorischen Stimmung führen kann (Luine, Khylichevskaya & McEwen, 1975). Zudem erhöhen Estrogene die Erregbarkeit im Gehirn („mental tonic effect“), während Gestagene gegenteilige Effekte aufzuweisen scheinen (Saletu, 2001). Unter Vigilanz versteht man dabei die „Bereitschaft des Organismus, auf ein gegebenes Muster von äußeren und inneren Reizsignalen mit einem adäquaten Verhaltensmuster zu

reagieren und bezeichnet damit den Funktionszustand bzw. die Funktionsbereitschaft sowie die Gesamtleistung des kortikalen Netzwerkes“ (zit. n. Saletu, 2001, S. 259).

Während verschiedene Studien positive Effekte von Estrogenen auf die Vigilanz und kognitive Funktionen beschrieben (Saletu 1996, 1997, 2000, zit. n. Saletu, 2001), deuten die verfügbaren Daten einen eher estrogenantagonistischen bzw. dämpfenden Einfluss von Gestagenen auf zahlreiche zentralnervöse Funktionen an (Genazzani et al., 1999; Sherwin, 1996; Saletu, 2001).

Dysphorische Effekte von Gestagenen werden nicht zuletzt im Zusammenhang mit psychischen Beschwerden unter Einnahme hormoneller Kontrazeptiva („Pille“) sowie Präparaten zur Hormonersatztherapie im Klimakterium thematisiert und sind auch für die vorliegende Arbeit von wesentlicher Bedeutung. Symptome, wie Nervosität, Stimmungsschwankungen und depressive Verstimmungen, Schwindel sowie Libidoabnahme, werden mit Gestagenen in Verbindung gebracht. Auf diesen Aspekt wird in Abschnitt 6.3.1.1 dieser Arbeit nochmals eingegangen.

4 Das Klimakterium der Frau

4.1 Begriffsbestimmung

Wenn auch die reproduktive Phase der Frau erst mit dem endgültigen Ausbleiben der Menstruation beendet ist, machen sich doch bereits Jahre zuvor Zeichen der nachlassenden Leistungsfähigkeit der Ovarien bemerkbar. Mit der allmählichen Veränderung ihres hormonellen Status beginnt für die Frau ein neuer Lebensabschnitt: Sie kommt ins Klimakterium bzw. in die sogenannten Wechseljahre.

Internationale Definition

- Das *Klimakterium* ist die Phase von etwa 10-15 Jahren im Alterungsprozess der Frau, welche den Übergang von der reproduktiven zur nichtreproduktiven Phase markiert.
- Die *Menopause* ist die letzte Menstruationsblutung und tritt während des Klimakteriums auf, in Mitteleuropa etwa um das 51. Lebensjahr.
- Das Klimakterium ist oft, jedoch nicht notwendigerweise, mit einer Symptomatik verbunden. Wenn diese auftritt, wird sie als „*klimakterisches Syndrom*“ bezeichnet (1. Internationaler Menopausekongress, 1976, aus Utian, 1991).

4.2 Hormonelle Veränderungen im Klimakterium

Der weibliche Menstruationszyklus unterliegt dem Einfluss der weiblichen Steroidhormone *Estradiol* (Follikelhormon) und *Progesteron* (Gelbkörperhormon), welche vorwiegend in den Ovarien synthetisiert werden und über den Blutstrom zu den Zellen gelangen. Während der reproduktiven Lebensphase der Frau stellt Estradiol das wichtigste Estrogen dar. Neben 17 β -Estradiol gibt es jedoch noch andere aktive Formen von natürlichen Estrogenen, wie Estron und Estriol, die Metaboliten von Estradiol sind. Progesteron ist das natürliche *Gestagen* im weiblichen Organismus.

Die sich zyklisch wiederholenden Veränderungen im Menstruationszyklus der fertilen Frau werden von einem Regelkreis gesteuert. Aufgabe dieses Regelkreises ist es, bei Erreichen einer bestimmten Hormonkonzentration die weitere Produktion des Hormons zu stoppen, beim Absinken des Hormonspiegels die Produktion wieder in Gang zu setzen. Ausgangspunkt des Regelkreises ist der Hypothalamus. Von dort aus werden die Geschlechtsfunktionen gesteuert. Das *Gonadotropin Releasing Hormon* (GnRH) erreicht die Hypophyse. Daraufhin produziert diese das *follikelstimulierende Hormon* (FSH) sowie das

luteinisierende Hormon (LH), die über das Blut zu den Ovarien gelangen und dort wirken. Durch die Rückwirkung der beiden in den Ovarien selbst synthetisierten Hormone Estrogen und Progesteron auf die Hypophyse und den Hypothalamus schließt sich der Kreis. Alle beschriebenen Hormone sind voneinander abhängig und durch eine Art Rückkopplung miteinander verbunden.

Der zyklische Ablauf der Estrogen- und Progesteronsekretion durch die Ovarien innerhalb des Menstruationszyklus der Frau hält bis zur Menopause an. Das Klimakterium ist durch das Erlöschen der Keimdrüsenfunktion gekennzeichnet.

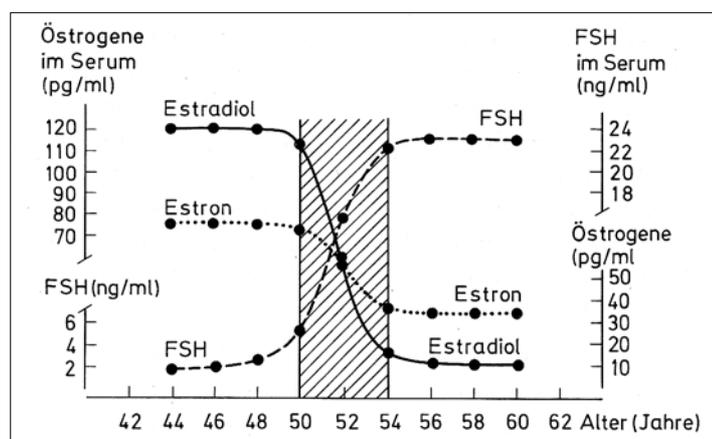


Abb. 2: Medianwert von FSH, Estron und Estradiol in der Prä- und Postmenopause (aus Göretzlehner & Lauritzen, 1995, S. 325).³

Als Folge des niedrigen Estrogenspiegels (Abb. 2) fehlt die negativ rückkoppelnde Wirkung dieses Hormons zum Hypothalamus und zur Hypophyse (hormoneller Regelkreis). Estrogenrezeptive Zellen teilen diesen Mangel an Estrogen den Bildungszellen des hypothalamischen Releasinghormons (GnRH) mit, und diese schütten vermehrt GnRH aus, wodurch die vermehrte Ausschüttung von FSH aus der Hypophyse bewirkt wird. Dieses kann die Follikelreifung jedoch nicht mehr stimulieren, da nicht mehr ausreichend Follikel vorhanden sind. Das vermehrt sezernierte GnRH stimuliert ebenfalls die LH-Sekretion. Es steigen demzufolge LH und FSH im Blut an (Tab. 1).

³ Der schraffierte Bereich in Abb. 2 bezieht sich auf die Zeit um die Menopause.

Tab. 1: Serumkonzentrationen einiger Sexualhormone in der fertilen Lebensphase und nach der Menopause (nach Schering AG, 2002, S. 39).

Hormon	Bereiche der Serumkonzentrationen		
	Frühe folliculäre Phase	Postmenopause	Einheit
Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	2-11	30-170	U/l (mU/ml)
Luteinisierendes Hormon (LH)	3-15	20-80	U/l (mU/ml)
Estradiol	10-80	5-30	pg/ml
	37-294	18-110	pmol/l
Estron	15-60	20-50	pg/ml
	55-221	18-184	pmol/l
Progesteron	0.2-0.6	0.1-0.5	ng/ml
	0.6-1.9	0.3-1.6	nmol/l
Testosteron	0.2-0.4	0.2-0.8	ng/ml
	0.7-1.4	0.7-2.8	nmol/l

4.3 Stadieneinteilung des Klimakteriums

Es werden verschiedene Stadien des Klimakteriums unterschieden (zit. n. Göretzlehner & Lauritzen, 1995, S. 366):

- Die *Prämenopause* ist der Zeitraum von einigen Jahren vor der Menopause. Sie ist bei vielen Frauen durch Blutungsstörungen infolge beginnender Veränderungen geschlechtsspezifischer Hormone gekennzeichnet.
- Als *Perimenopause* wird der Zeitraum von 2-4 Jahren um das Menopausealter verstanden. Sie stellt das eigentliche Klimakterium dar, in dem die stärksten Veränderungen und die meisten Beschwerden auftreten.
- Die *Postmenopause* beginnt nach der Menopause und reicht bis zum Senium.
- Als *operativ induzierte Menopause* wird die Beendigung der Reproduktionsfähigkeit der Frau infolge operativer Eingriffe, wie z.B. Hysterektomie (Entfernung der Gebärmutter) mit oder ohne Ovariectomie (Entfernung der Eierstöcke), verstanden.

In Bezug auf die operative Menopause muss natürlich unterschieden werden, ob der operative Einfluss lediglich zur Beendigung der Menstruation führt, wie das für die Hysterektomie der Fall ist, oder ob die Hormonproduktion durch den Eingriff unterbrochen wird, wie das durch die beidseitige Ovariectomie erfolgt.

Eine weitere Standarddefinition, welche sich auf das Ausbleiben der Menstruation bezieht, ist für die Beurteilung des menopausalen Status der Frau von wesentlicher Bedeutung. Die natürliche Menopause wird durch eine mindestens 12-monatige Amenorrhoe definiert, die nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist (zit. n. Utian, 1991, S. 2). Da der Zeitpunkt der Menopause erst retrospektiv festgelegt werden kann, schließt man den Zeitraum von einem Jahr danach in den Begriff Menopause mit ein. Die Menopause ist laut offiziellen Richtlinien somit erreicht, wenn eine Frau mindestens ein Jahr lang keine Menstruationsblutungen mehr hatte oder wenn sie bereits 6 Monaten amenorrhoeisch ist und folgende Hormonspiegel aufweist: Serum FSH > 50 mIU/ml und Estradiol < 20 pg/ml (U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration [FDA], 1997). Die Postmenopause lässt sich demzufolge durch einen relativen Estrogenmangelzustand kennzeichnen (Tab. 1).

4.4 Das „klimakterische Syndrom“

„Beim klimakterischen Syndrom handelt es sich um typische, aber keinesfalls spezifische Symptome, die direkt oder indirekt auf einen relativen Estrogenmangel zurückgehen und sich als vasomotorische, neurodystonische oder psychische Störungen darstellen“ (zit. n.: Kuhl & Taubert, 1987, S. 148).

Das Klimakterium ist häufig mit einem Komplex typischer Symptome verbunden (Tab. 2), die aus medizinischer Sicht unter dem Begriff des klimakterischen Syndroms zusammengefasst werden und eine Hauptindikation für eine Hormonersatztherapie im Klimakterium darstellen. Die hormonellen Veränderungen in dieser Lebensphase bedingen, dass das klimakterische Syndrom zuerst das typische Beschwerdebild eines Progesteronmangels und dann eines relativen Estrogenmangels ist, das in der Perimenopause beginnt und sich über einen variablen Zeitraum, d.h. auch über mehrere Jahre nach der Menopause, erstrecken kann.

Es setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen (Fischl, 1998):

- *Vasomotorisch-vegetative Komponente*, wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Kreislauf labilität,
- *Psychische Komponente*, wie Antriebsarmut, Konzentrationsschwäche, depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, Nervosität etc.,

- *Organische Komponente*, wie lokale Atrophie im Bereich des Urogenitaltraktes mit atrophischer Kolpitis, Inkontinenz- und Kohabitationsbeschwerden, Dyspareunie; und generalisierte Atrophie der Haut mit Austrocknung und Faltenbildung, androgenbedingter Hirsutismus, Haarausfall. Bei ca. einem Viertel der Frauen kommt es zudem zu verstärktem Knochenabbau, im Sinne einer Osteoporose (ebd.).

Tab. 2: Häufigkeit einiger klimakterischer Beschwerden in verschiedenen Abschnitten des Klimakteriums in Prozent (%) eines Sprechstundenklientels anhand des Kupperman-Index (nach Göretzlehner & Lauritzen, 1995, S. 370).

	Prämenopause	Menopause	Postmenopause (1-3 Jahre)	Postmenopause (> 3 Jahre)
Hitzewallungen	36	69	74	42
Schweißausbrüche	28	58	67	31
Schwindel	14	33	41	25
Depressive Verstimmungen	25	72	76	58
Nervosität	67	51	48	22
Reizbarkeit	65	49	46	17
Kopfschmerzen	41	31	24	19
Schlaflosigkeit	53	56	63	41
Ängste	33	44	26	12

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass das Klimakterium natürlich keine Krankheit ist, auch wenn der Begriff des klimakterischen Syndroms dies implizieren könnte. Jeweils etwa ein Drittel der Gesamtbevölkerung deutscher Frauen im Klimakterium erlebt leichte, mittelstarke oder starke Beschwerden im Sinne des klimakterischen Syndroms (Kuhl & Taubert, 1987; Prill, 1978, zit. n. Sydow & Reimer, 1995; Rosemeier & Schultz-Zehden, 1995). Die häufigsten Symptome sind dabei: *Hitzewallungen, Schlafstörungen, Depressivität sowie Gelenk-, Rücken- oder Knochenschmerzen* (Zachgo, Jürgensen & Arnold, 1990, zit. n. Sydow & Reimer, 1995).

Alle Symptome des klimakterischen Syndroms lassen sich prinzipiell durch Schwankungen der Estrogenspiegel im Körper oder durch den Estrogenentzug, dem der Organismus infolge des spezifischen Alterungsprozesses der Ovarien ausgesetzt ist, erklären. Sexualsteroid, insbesondere Estrogene, haben umfassende Wirkungen auf zahlreiche Bereiche des Organismus, die nicht unmittelbar in die Reproduktion involviert sind (Abb. 3). Die Estrogenwirkungen in den verschiedenen Körpersystemen sind – anders als nach dem Alles-oder-nichts-Prinzip – sehr differenziert zu betrachten. Während sich ein stetiges Absinken der Estradiolserumspiegel im ZNS sehr schnell bemerkbar macht und in Symptomen äußert, sind verschiedene organische Bereiche, wie z.B. die Knochen, erst sehr

spät betroffen. Zudem hängen sie zum Teil stark mit dem allgemeinen Alterungsprozess zusammen. Sie werden daher nicht unbedingt unmittelbar zum Begriff des klimakterischen Syndroms gezählt.

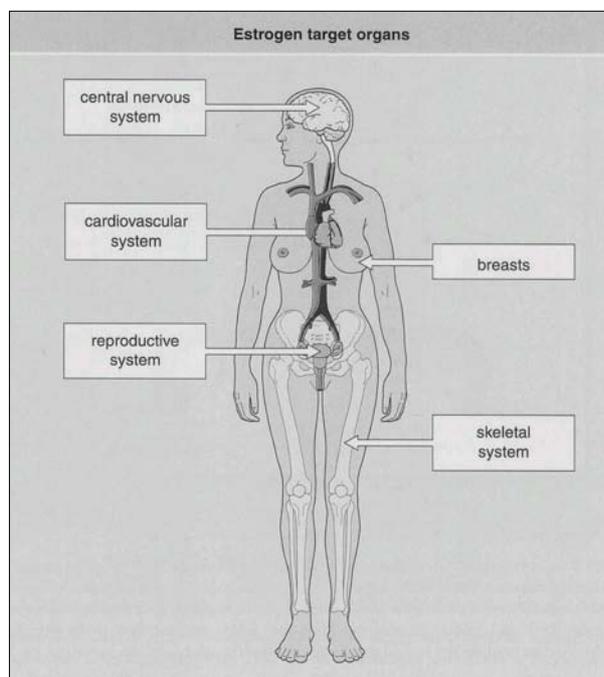


Abb. 3: Beispiele für Zielorgane von Estrogenen (aus Henderson, 2000, S. 10).

Wie Studien zeigen konnten, sind vasomotorisch-neurovegetative Beschwerden, wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche und m. E. Schlafstörungen, die einzigen Symptome, die in der Perimenopause zunehmen, mit dem menopausalen Status (wenn auch kaum mit dem Estradiolspiegel selbst) korrelieren und von der Mehrheit der Frauen erlebt werden (Avis, 1996; Dennerstein, Dudley, Hopper et al., 2000; Holte & Mikkelsen, 1991; Matthews, Wing, Kuller et al., 1990; Vanwesenbeeck, Vennix & van de Wiel, 2001). Die mangelnde Spezifität anderer Symptome führt zunehmend dazu, das klimakterische Syndrom als eigenständiges Störungsbild speziell dieser Lebensphase zu überdenken. Zum Teil unterscheidet man zwischen *vegetativem, psychischem und organischem Menopausesyndrom* (Feige, Rempfen, Würfel et al., 2001).

Als primäre Ursache **vasomotorischer Symptome** werden die neuroendokrinen Veränderungen im Temperaturregulationszentrum des Hypothalamus gesehen, welches zuerst und direkt auf einen Estrogenentzug reagiert (Genazzani et al., 1999). Tierstudien konnten zeigen, dass Estrogen die Aktivität wärmesensitiver Neuronen im Hypothalamus erhöht und die Aktivität kältesensitiver Neuronen vermindert. Weiterhin hat Estrogen Einfluss auf die Aktivität von Adrenalin und Noradrenalin, Neurotransmittern, welche in

ihrer Interaktion im Hypothalamus die Körpertemperatur kontrollieren. Wenn der Estrogenspiegel im Klimakterium sinkt, wird die Aktivität dieser Neurotransmitter reduziert, was zu Hitzewallungen führen kann (Husmann, 1995). Auch die Interaktionen von Estrogen und Progesteron mit dem serotoninergen System werden für Hitzewallungen mitverantwortlich gemacht (Berendsen, 2000). Häufig werden sie von Schweißausbrüchen, Tachykardien, Palpitationen, Schwindelanfällen, Parästhesien oder Kopfschmerzen begleitet (Husmann, 1995; Kuhl & Taubert, 1987). Erst wenn sich das Zwischenhirn an den niedrigen Estrogenstatus angepasst hat, tritt ein neues Gleichgewicht auf. Diese Anpassungsphase dauert etwa 10 Jahre und entspricht der Zeit des Klimakteriums.

Eine Sonderstellung im Klimakterium nehmen neurovegetativ bedingte **Schlafstörungen** ein. Sie treten einerseits im Zusammenhang mit den nächtlichen Hitzewallungen und Schweißausbrüchen auf. Sie finden nach Husmann (1995) aber auch eine Erklärung in den durch den Estrogenmangel bedingten Veränderungen im Hypothalamus, wo sich das Schlafzentrum befindet. Als Ursachen für die Schlafstörungen infolge eines Estrogenmangels sind unter anderem sowohl die zu geringe Synthese von Serotonin als auch die zu rasche Metabolisierung von Serotonin anzusehen. Es kommt somit zu einem Defizit an Tiefschlafphasen (Husmann, 1995). Hingegen wirkt sich ein Mangel an Noradrenalin nach Husmann (1995) sowie Wolf (1995) so aus, dass die REM-Schlafphasen gestört werden. Im allgemeinen beobachtet man eine Zunahme von Schlafstörungen mit zunehmendem Alter bei Frauen und bei Männern. Demzufolge ist dieses Phänomen als spezifisches Phänomen des Klimakteriums mit Vorsicht zu betrachten. Eine Studie von Holte & Mikkelsen (1991) konnte jedoch zeigen, dass Schlafstörungen tatsächlich in engem Zusammenhang mit dem menopausalen Status stehen.

5 Die „klimakterische Depression“

5.1 Epidemiologie

Bereits 1896 beschrieb Kraepelin den Begriff der „Involuntional Melancholia“ als eine besondere Art der Depression, die erstmalig während des Klimakteriums auftritt und keine manischen Episoden aufweist. Dies führte zu einer langjährigen Debatte darüber, ob es einen besonderen Typ einer psychiatrischen Erkrankung gibt, der nur in der Menopause auftritt. Zahlreiche Untersuchungen scheiterten jedoch daran, eine *menopause-spezifische* affektive oder Verhaltensstörung nachzuweisen, was zur Vernachlässigung psychischer Probleme von Frauen im Klimakterium und deren Ursachenforschung führte (Schmidt & Rubinow, 1991). Die Diagnose Involuntional Melancholia, die basierend auf den Arbeiten von Kraepelin erstmals im DSM-II (American Psychiatric Association [APA], 1968) eingeführt wurde, wurde aufgrund der genannten mangelnden Spezifität daher nicht ins DSM-III übernommen (ebd.). Depressionen im Klimakterium und das mittlere Lebensalter allgemein wurden für lange Zeit ein vernachlässigtes Forschungsthema.

Die Assoziation zwischen psychischem Befinden und dem Klimakterium werden erst seit den 80iger Jahren wieder intensiv untersucht. Dabei zeigt sich, dass das Ereignis Menopause das psychische Befinden im Mittel kaum zu verändern scheint. Dies wird nicht zuletzt durch die Ergebnisse von 16 Querschnittsstudien gestützt, die von Greene (1992) zusammengefasst wurden und keinen direkten Zusammenhang zwischen Menopause und depressiven Verstimmungen feststellen konnten. Längsschnittstudien, wie das „Manitoba-Project“ an 477 Frauen im Alter von 40-59 Jahren über 3 Jahre (Kaufert, Gilbert & Tate, 1992), eine repräsentative Studie von Busch, Zonderman & Costa (1994) an 3049 Frauen im Alter von 40-60 Jahren über 10 Jahre oder die Studie von Holte (1992) an 200 Frauen von 45-55 Jahren über 5 Jahre, konnten ebenfalls keine Zunahme depressiver Verstimmungen mit der Menopause nachweisen.

Lediglich Hunter (1992) konnte in der „South-East England Study“ an 36 Frauen im Alter von 45-55 Jahren über 3 Jahre, neben der Zunahme von vasomotorischen Beschwerden und Schlafstörungen, eine deutliche Zunahme depressiver Symptome (Women's Health Questionnaire [WHQ]) mit der Menopause verzeichnen. „Psychiatrische Fälle“, im Sinne des General Health Questionnaire (GHQ), nahmen in dieser Studie ebenfalls zu, der Effekt war jedoch nicht signifikant. Dennerstein, Dudley & Burger (1997) stellten anhand der Daten des „Melbourne Women's Health Project“ an einer

repräsentativen Stichprobe von 405 Frauen über 4 Jahre zwar ebenfalls eine Zunahme negativen Affektes (sowie eine Abnahme positiven Affektes) in der frühen Postmenopause fest. Es fand sich jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen Hormonwerten und Wohlbefinden. In der „Massachusetts Women’s Health Study“ (MWHS), der wohl bedeutendsten Studie zum Klimakteriumserleben an 2565 Frauen zwischen 45 und 55 Jahren über 5 Jahre, fanden sich etwas höhere Depressivitätsraten (Center for Epidemiological Studies Depression Scale [CES-D] ≥ 16) lediglich bei perimenopausalen Frauen (Avis, Brambilla, McKinlay & Vass, 1994; Avis & McKinlay, 1995; Avis, 1996). Eine Ausnahme stellten in der MWHS Frauen mit operativ induzierter Menopause dar, die nahezu doppelt so hohe Depressionsraten wie Frauen mit natürlicher Menopause aufwiesen (ebd.).

Die Frage nach einer universellen *Krise* der Frau in den Wechseljahren ist demnach zu verneinen. Wie Untersuchungen zeigen, werden das Klimakterium und die Menopause von den meisten der betroffenen Frauen nicht negativ erlebt (Avis et al., 1994; Avis, 1996, 1996a; Avis & McKinlay, 1995; Boulet, Lehert & Riphagen, 1988; Rosemeier & Schultz-Zehden, 1995). Die Frauen verbinden mit der Menopause vielmehr positive Veränderungen, wie den Wegfall der monatlichen Menstruation und der Notwendigkeit zur Verhütung. Weiterhin setzen die Frauen, im Gegensatz zum vorherrschenden Stereotyp der westlichen Gesellschaft, die Menopause nicht mit dem Altwerden gleich (Avis, 1996a). Auch das „empty nest“, der Auszug des letzten Kindes aus dem Elternhaushalt, hat keinen Einfluss auf die Depressionsneigung in dieser Lebensphase (Boulet et al., 1988). Teilweise wird auf Belastungen hingewiesen, die mit dem Großelternwerden oder der Pensionierung des Partners zusammenhängen (Faltermaier, Mayring, Saup & Strehmel, 1992). Zudem fühlen sich Frauen nach wie vor eher gesellschaftlich abgewertet, wie eine Untersuchung von Rosemeier & Schultz-Zehden (1995) zeigte.

Jedoch heißt mangelnde Spezifität nicht, dass kein *menopause-bezogenes* affektives Syndrom existiert, was nach Schmidt & Rubinow (1991) durch methodische Probleme früherer Untersuchungen erklärt werden kann. Da der Zusammenhang zwischen menopausalem Status und Depressionsstärke nicht linear zu sein scheint, sind nach Holte (1998) niedrige Korrelationen zwischen menopausalem Status und depressiven Symptomen in Längsschnittstudien, die lineare Modelle verwenden, augenscheinlich. Die bisherige Forschung zum Zusammenhang zwischen hormonellen Veränderungen und der psychischen Befindlichkeit im Klimakterium weist zudem insofern einige Schwierigkeiten

auf, dass der Begriff Menopause oft analog dem Begriff Klimakterium verwendet und medizinische Diagnosekriterien des menopausalen Status zum Teil nicht berücksichtigt wurden (vgl. Robinson, 2001). Die wenigsten Studien zogen dabei tatsächlich Hormonwerte heran. Der Effekt der Menopause auf das psychische Befinden könnte daher unterbewertet sein (vgl. Holte, 1998; Woods & Mitchell, 1997).

Immerhin etwa zwei Drittel der klimakterischen Frauen sind davon überzeugt, dass Frauen im Zusammenhang mit der Menopause psychische Beschwerden erfahren (Sydow & Reimer, 1995), und schätzungsweise 20% der deutschen Frauen nehmen einer Studie von Oddens, Boulet, Lehert & Visser (1992) zufolge psychoaktive Substanzen zur Behandlung von Problemen im Klimakterium. Dies spricht für die Ernsthaftigkeit der vernachlässigten Problematik psychischer Beschwerden in dieser Zeit. Die Frauen selbst attribuieren ihre Beschwerden dabei eher auf endokrine Veränderungen als auf psychosoziale Probleme (Rosemeier, 1997). So machten erstaunliche 90% der Frauen in der Untersuchung von Rosemeier & Schultz-Zehden (1995) die hormonellen Umstellungen im Klimakterium für ihre klimakterischen Beschwerden verantwortlich. In einer repräsentativen Erhebung an 603 Frauen im Alter von 47-59 Jahren zeigten immerhin 22% der postmenopausalen deutschen Frauen (N= 402) depressive Symptome (Menopause Rating Scale [MRS]) (Rosemeier, 1997). In der Studie von Bosworth, Bastian, Kuchibhatla et al. (2001) an 581 Frauen zwischen 45 und 54 Jahren in den USA waren es immerhin 28.9%, die deutlich erhöhte Depressionsscores (CES-D) zeigten. Dennerstein (1987) spricht von 25-30%, basierend auf verschiedenen epidemiologischen Studien. Bei etwa 10% der klimakterischen Frauen im „Manitoba-Project“ indizierten die Symptome tatsächlich Depressionen (Kaufert et al., 1992). Auch in der MWHS waren es etwa 10% der klimakterischen Frauen, die deutliche depressive Neigungen ($CES-D \geq 16$) zeigten (Avis & McKinlay, 1991, zit. n. Sydow & Reimer, 1995).

Es wird zum Teil infrage gestellt, ob die oft beschriebene Zunahme von Symptomen, wie Reizbarkeit, Müdigkeit, Dysphorie etc., ausreichende Kriterien zur Annahme einer depressiven Episode oder Major Depression nach den psychiatrischen Diagnosesystemen (ICD-10 oder DSM-IV) erfüllen. Dies wird auch unter dem Aspekt der Messmethoden diskutiert, da psychiatrische Standardskalen nur selten zum Einsatz kamen (vgl. Stoppe, 2001). Anthony & Aboraya (1992) untersuchten die jährliche Inzidenz von Major Depression in einer großangelegten epidemiologischen Studie des National Institute of Mental Health (NIMH) und berichteten tatsächlich einen Anstieg in Major Depression bei

Frauen im Lebensalter von 45-50 Jahren. Sie schlussfolgern, dass die biologischen Veränderungen in dieser Lebensphase zu dem Anstieg der depressiven Symptomatik bei einigen Frauen führen können. Nach Burt, Altshuler & Rasgon (1998) gibt es bis dato jedoch keine saubere Studie, welche der Inzidenz depressiver Erkrankungen im Klimakterium gezielt nachgeht.

5.2 Ätiologie

Es haben sich drei Theorien bzw. Modelle zum Verständnis depressiver Störungen im Klimakterium durchgesetzt, die im folgenden dargestellt werden. Es handelt sich dabei um 1. das „*psychoendokrine Modell*“ oder die „*Estrogenentzugstheorie*“, 2. die sogenannte „*Dominotheorie*“ bzw. „*Dominohypothese*“ und 3. das „*psychosoziale Modell*“ (vgl. Burt et al., 1998; Joffe & Cohen, 1998; Robinson, 2001; Schmidt & Rubinow, 1991). Wie neuere Forschungsergebnisse zeigen, können die Faktoren sowohl allein als auch in Kombination als ursächlich angesehen werden. Seit einiger Zeit nähern sich die verschiedenen Disziplinen eher einem interdisziplinären Ansatz, der interaktionale Prozesse zwischen bio-psycho-sozialen Faktoren und den Einfluss des individuellen Lebenszyklus berücksichtigt. Neuere Arbeiten nehmen die „*Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen*“ (Panay & Studd, 1998) als Modell depressiver Störungen von Frauen im Rahmen reproduktiver Ereignisse, wie dem Klimakterium (Joffe & Cohen, 1998).

5.2.1 Das „psychoendokrine Modell“ oder die „Estrogenentzugstheorie“

Das psychoendokrine Modell oder die Estrogenentzugstheorie sieht als primäre Ursache von Depressionen im Klimakterium das Absinken der Sexualhormonspiegel in dieser Lebensphase. Die Estrogenentzugstheorie postuliert, dass das Einsetzen einer Hypoestrogenämie (Estrogendefizit) zum Einsetzen oder zur Verschlechterung depressiver Symptome bei den betroffenen Frauen führt. Für diese Annahme sprechen nicht zuletzt einige epidemiologische Befunde:

- Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen bestimmten Endokrinopathien und depressiven Störungen (Halbreich, 1997).
- Die späte Lutealphase (gekennzeichnet durch einen relativen Estrogenmangel) scheint generell mit einer Verschlechterung sowie dem Einsetzen depressiver Episoden bei Frauen mit positiver Anamnese für affektive Erkrankungen einher zu gehen sowie mit

allen psychiatrischen Notfällen zusammenzuhängen (Blehar & Oren, 1995, 1997; Endicott, 1993). Menstruelle Schwankungen in Angst, Panik, Drogen- und Alkoholmissbrauch sowie Essstörungen sind ebenfalls erwiesen.

- Frauen mit operativ induzierter Menopause (im Sinne der Ovariectomie), bei denen das Absinken der Hormonspiegel abrupt vonstatten geht als bei Frauen mit natürlicher Menopause, erleben verstärkt psychische Beschwerden (Avis, 1996). Belege, dass nur Ovariectomie (Ausschaltung der Hormonproduktion) mit tatsächlich erhöhten Depressionsraten einhergeht und nicht Hysterektomie oder andere gynäkologische Operationen (Gitlin & Pasnau, 1989, zit. n. Blehar & Oren, 1995, 1997), die für die Frauen ebenso psychisch belastend sein dürften, spricht für die hormonelle Komponente dieses Phänomens.
- Es bestehen, wie bereits erwähnt, Geschlechtsunterschiede im Auftreten affektiver Störungen. Dabei wird unter anderem angenommen, dass hormonelle Umstellungen, die Frauen über den Lebenszyklus erfahren – beginnend mit Menstruation, gefolgt von Schwangerschaft, Geburt, Stillzeit und letztendlich der Menopause – zu der erhöhten Depressionsrate beitragen (Butler, 1998; Kornstein, 1997).

Auf die Bedeutung der Sexualhormone Estrogen und Gestagen für das psychische Befinden wurde im Rahmen dieser Arbeit bereits eingegangen, und es soll an dieser Stelle nicht wiederholt werden. Insbesondere die Einflüsse von Estrogen im monoaminergen System werden mit der Pathophysiologie von Depressionen und deren Behandlung im gesamten Lebenszyklus der Frau in Verbindung gebracht. Parallelen zu biologischen Ätiologievorstellungen der Depression sind augenscheinlich.

Halbreich et al. (1995) bestätigten in diesem Zusammenhang ein postmenopausales Absinken der Serotoninspiegel und die Erhöhung der serotoninergen Aktivität durch eine Estrogentherapie bei postmenopausalen, jedoch nicht prämenopausalen Frauen. Ihre Ergebnisse weisen darauf hin, dass die erniedrigte serotoninerge Aktivität in der Postmenopause zu einer allgemeinen „Vulnerabilität“ für affektive Störungen in der Postmenopause beitragen könnte. Jedoch scheint die Rolle von Estrogen nicht nur mit Bezug auf monoamine Hypothesen zur Depressionsentstehung, sondern auch auf mögliche neuroendokrine Abweichungen depressiver Frauen (HPA-Achse) und der hormonellen Stressantwort allgemein von Bedeutung (Kudielka & Wolf, 2001). Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie von Kudielka, Schmidt-Reinwald & Hellhammer (1999), die

zeigte, dass postmenopausale Frauen im Rahmen des normalen Alterungsprozesses eine erhöhte Cortisolausschüttung (HHNA-Reaktivität) als Reaktion auf Stress (Dexamethason-CRF-Test) im Vergleich zu jüngeren Frauen zeigen. Die Ergebnisse der Studie belegten zudem, dass diese Reaktion durch eine Estrogentherapie beeinflusst werden kann, in dem Sinne, dass das Niveau der jungen Frauen wieder erreicht wird. Frauen erfahren mit dem Alter zudem einen stärkeren Vigilanzabfall als Männer (Saletu, 2001). Eine verschlechterte Vigilanz äußert sich vor allem in einer verschlechterten Adaptationsfähigkeit an körperliche, soziale und seelische Probleme und begünstigt das Auftreten psychischer Erkrankungen (ebd.). Mehrere Studien beschrieben bereits positive Effekte von Estrogenen auf kognitive Funktionen und die Vigilanz (Saletu 1996, 1997, 2000, zit. n. Saletu, 2001).

Das psychoendokrine Modell ist führendes Modell in der medizinischen Literatur. Die Intervention, basierend auf dem psychoendokrinen Modell, ist biologisch orientiert und Mittel der Wahl ist die Hormonersatztherapie. Der Einfluss der Hormonersatztherapie auf Depressionen im Klimakterium ist Thema des Abschnittes 6.3.2 dieser Arbeit.

5.2.2 Die „Dominohypothese“

Ein weiterer Erklärungsansatz, der hier dargestellt werden soll, erklärt psychische Beschwerden im Klimakterium mit der Dominohypothese. Die Dominohypothese nimmt an, dass Symptome wie Depressivität, Reizbarkeit und Konzentrationsschwierigkeiten - die durchaus als Depression missverstanden werden können - sekundär zum Auftreten der hormonsensitiven vasomotorischen Beschwerden und neurovegetativ bedingten Schlafstörungen auftreten und kein Resultat der hormonellen Veränderungen sind. Eine kausale Abhängigkeit affektiver Veränderungen vom sinkenden Estrogenspiegel kann nicht unproblematisch unterstellt werden, ohne mögliche sekundäre Effekte zu berücksichtigen. Zum Beispiel können Hitzewallungen und Schweißausbrüche den täglichen Ablauf beeinflussen sowie den Schlaf stören, was infolge zu negativen Effekten auf die Stimmung führen kann (Kronenberg, 1994). Ob diese typischen klimakterischen Beschwerden jedoch in der Lage sind, Depressionen auszulösen, ist fraglich.

Nur wenige Studien haben sich bisher mit dieser Hypothese auseinandergesetzt. Dabei muss zwischen epidemiologischen Studien zum Zusammenhang von vasomotorischen Beschwerden und psychischem Befinden in der Allgemeinbevölkerung und klinischen Studien zum Einfluss der Hormonersatztherapie unterschieden werden, die zum Teil unterschiedliche Ergebnisse zeigen (vgl. Abschnitt 6.3.3).

Bereits erwähnte Längsschnittstudien zum Klimakteriumserleben (Avis et al. 1994; Avis, 1996; Avis & McKinlay, 1995; Kaufert et al., 1992; Holte, 1992) zeigten einen engen Zusammenhang zwischen vasomotorischen Beschwerden und depressiver Verstimmung. Sie zeigten zudem, dass wenn für den Effekt der vasomotorischen Beschwerden kontrolliert wurde, tatsächlich kein starker Effekt der Menopause auf die Depressivität nachweisbar war (vgl. Holte, 1998). Der in der MWHS gefundene Effekt des menopausalen Übergangs auf die Depressivität wurde daher als indirekter, über menopausale (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, menstruelle Störungen) Symptome vermittelter Effekt interpretiert (Avis et al., 1994; Avis, 1996; Avis & McKinlay, 1995).

Im „Melbourne Women’s Health Project“ (Dennerstein et al., 1997) wurden die beobachteten negativen Affektveränderungen zwar ebenfalls stark von Hitzewallungen beeinflusst, jedoch blieb hier auch ein signifikanter Effekt des menopausalen Status. In der „South-East England Study“ (Hunter, 1992) konnte die Depressivität ebenfalls nicht über vasomotorische Beschwerden erklärt werden. Auch das multidimensionale Modell depressiver Verstimmungen im mittleren Lebensalter von Woods & Mitchell (1997, vgl. Abschnitt 5.2.3.1) spricht eindeutig gegen die Gültigkeit der Dominohypothese.

Epidemiologische Längsschnittstudien sind nicht unbedingt geeignet, wenn es um die Überprüfung kausaler Effekte zwischen Sexualhormonen und Verhalten geht (Holte, 1998). Der menopausale Status als Indikator der hormonellen Situation ist dabei nicht unkritisch zu betrachten, da nicht zuletzt starke individuelle Schwankungen sowie verzögert eintretende Effekte von Sexualhormonen im ZNS berücksichtigt werden müssen.

5.2.3 Das „psychosoziale Modell“

Das psychosoziale Modell ist führendes Modell in der Psychologie und Soziologie und sieht als primäre Ursache depressiver Störungen im Klimakterium Stressoren im psychosozialen und soziodemographischen Kontext der Frau sowie die Bewertung der Menopause durch die jeweilige Gesellschaft. Auch wenn es nicht primär Thema der vorliegenden Arbeit ist, soll das psychosoziale Modell an dieser Stelle erläutert werden.

Es bestehen starke kulturelle Unterschiede im Auftreten klimakterischer Beschwerden, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll. Diese hängen, neben z.B. Unterschieden in der Ernährung (Phytoestrogene), vor allem von der Bewertung des Klimakteriums sowie der Rolle der Frau in der jeweiligen Gesellschaft ab (vgl. Sydow & Reimer, 1995). Das mittlere Lebensalter geht zudem mit zahlreichen Herausforderungen einher, denen sich eine Frau stellen muss. Lebensübergänge, d.h. biologisch und

entwicklungspsychologisch normale Übergänge, wie die Pubertät, die Schwangerschaft oder das Klimakterium, gehen dabei mit der Notwendigkeit von Verhaltens- und Rollenänderungen einher. Neben einer Vielfalt von biologischen Prozessen kommt es häufig auch zu einschneidenden Veränderungen in der persönlichen Situation. Im Falle des Klimakteriums sind das z.B. das Verlassen der Kinder des Elternhauses, berufliche Um- oder Neuorientierung, Veränderungen in der Partnerschaft, Auseinandersetzung mit Krankheit und Tod naher Angehöriger, um nur einige zu nennen. Nicht zuletzt kommen eigene Gesundheitsprobleme, Gedanken an den eigenen Tod und der Übergang zur Großelternrolle auf die Frauen in dieser Lebensphase zu. Kann das neu zu Bewältigende nicht mit bewährten Strategien oder Ressourcen bewältigt werden, wird der Übergang zur Krise.

Es darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass die hormonellen Veränderungen im Klimakterium auf Frauen mit sehr unterschiedlichen psychischen Strukturen treffen. Zudem leben sie in sozialen und/oder familiären Umfeldern, die sich zum Teil erheblich voneinander unterscheiden, sodass unterschiedliche Reaktionen vorgegeben sind. Ihre gesamte bisherige Lebensgeschichte hat Einfluss auf den Verlauf und die Ausformung des Klimakteriums. Es ist daher oft schwierig, die Effekte der hormonellen Umstellung im Klimakterium von anderen Ereignissen in dieser Lebensphase zu trennen.

5.2.3.1 Psychosoziale und soziodemographische Risikofaktoren für depressive Störungen im Klimakterium

In zahlreichen Studien zum Klimakteriumserleben wurden Frauen verschiedener Altersgruppen und/oder unterschiedlicher menopausaler Stadien im Hinblick auf verschiedenste Parameter verglichen, um Antworten auf die Frage zu finden, warum das Klimakterium bei einigen Frauen mit Beschwerden verbunden ist und bei anderen nicht. Verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten klimakterischer Beschwerden (insbesondere depressiver Verstimmungen) wurden aufgedeckt.

Ein Resultat der Zusammenfassung von 16 verschiedenen Querschnittsstudien zur Befindlichkeit im Klimakterium durch Greene (1992) ist, dass ein großer Varianzanteil von Beschwerden des *klimakterischen Syndroms* durch eine Anzahl negativer soziodemographischer und psychosozialer Faktoren erklärt werden kann. Dabei haben vor allem *unterprivilegierte Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status* (Van Keep & Kellerhals, 1975; Severne, 1979; Greene & Cooke, 1980; Campagnoli et al., 1981; Hunter et al., 1986) *niedrigem Familieneinkommen* (Jaszmann et al., 1969; Holte & Mikkelsen,

1982), *niedrigem Bildungsstand* und mit *eingeschränkten Berufsmöglichkeiten* (Prill, 1966; Severne, 1979; Polit & Larocco, 1980; Holte & Mikkelsen, 1982; Abe & Moritsuka, 1986; Hunter et al., 1986) die meisten Beschwerden im Klimakterium (alle zit. n. Greene, 1992). Berufstätigkeit scheint paradoxerweise nur Frauen höherer sozialer Klassen zu schützen, was mit der unterschiedlichen Bedeutung der Berufstätigkeit für diese Frau erklärt wird (Severne, 1979, zit. n. Greene, 1992). Berufstätige Frauen fühlen sich im allgemeinen psychisch wohler als Hausfrauen, scheinen jedoch mehr körperliche Symptome zu haben (vgl. Greene, 1992; vgl. auch Rosemeier & Schultz-Zehden, 1995). In Bezug auf das **psychische Befinden** (insbesondere Depressivität), stehen vor allem *negative Einstellungen* (Hunter, 1987; Leiblum & Swartzman, 1986; Severne, 1979), *mangelnde soziale Unterstützung* (Abe & Moritsuka, 1986; Holte, 1987; Holte & Mikkelsen, 1982), *schlechte eheliche Beziehungen* (Schneider & Brotherton, 1979; Uphold & Susman, 1981), *stressreiche Lebensereignisse* (Ballinger, 1985; Greene, 1983; Holte, 1987; Resnick, 1984) sowie ein *kürzlicher schmerzlicher Verlust* (Greene, 1983; Resnick, 1984) in engem Zusammenhang mit psychischen Beschwerden (insbesondere Depressivität) im Klimakterium (alle zit. n. Greene, 1992).

Die genannten Risikofaktoren können auch unabhängig vom Klimakterium zu psychischen Beschwerden führen. Im Klimakterium scheint dieser Effekt, so Greene & Cooke (1980), jedoch besonders markant zu sein, was mit der Aufsummierung der biologischen, psychologischen und sozialen Stressoren in dieser Lebensphase erklärt werden kann. Greene (1992) begründet dies mit einer Studie von Uphold & Susman (1981), die zeigte, dass die Symptommhäufigkeit in der Perimenopause dreimal höher war als in der Prämenopause und Postmenopause, obwohl sie generell höher bei allen Frauen mittleren Lebensalters mit schlechter Ehebeziehung, als bei Frauen mit guter ehelicher Beziehung war (ebd.). „*Die physiologischen Veränderungen irritieren die Homöostase des Stoffwechsels im ZNS und verursachen eine Situation, in der durch die Umwelt und psychosoziale Umfeld geschaffene Probleme von einigen Frauen nicht effektiv verarbeitet werden können*“, berichten Kuhl & Taubert (1987, S. 86) und stützen damit die Annahme interaktionaler bio-psycho-sozialer Prozesse bei der Entstehung depressiver Störungen im Klimakterium.

Die MWHS bestätigte die Bedeutung *negativer Einstellungen* für das Berichten klimakterischer Beschwerden (insbesondere Hitzewallungen) in der Menopause (Avis, 1996; Avis et al., 1994; Avis & McKinlay, 1995). Für die Depressionsneigung scheinen

diese jedoch nicht so bedeutsam zu sein (Hunter, 1992). In Bezug auf die Entstehung depressiver Störungen ($\text{CES-D} \geq 16$) im Klimakterium betonten sowohl Kaufert et al. (1992) als auch Hunter (1992) die Bedeutung *interpersoneller Beziehungen*. In der „South-East England Study“ (Hunter, 1992) war besonders das Ergebnis interessant, dass *erlebter Stress* die beobachtete Zunahme der Depressivität nicht erklärte. Der erlebte Stress war in der Prämenopause und in der Peri-/Postmenopause gleich. Lediglich die Stressinhalte zeigten eine Veränderung. Myria Hunter hob vor allem die Bedeutung des *allgemeinen Gesundheitszustandes* sowohl bei der Auslösung als auch bei der Aufrechterhaltung von Depressionen im Klimakterium hervor. Dies wird auch durch eine Studie von Dennerstein, Smith, Morse et al. (1994, zit. n. Dennerstein, 1996) an 2000 Frauen im Alter von 45-55 Jahren im Rahmen des „Melbourne Women’s Health Project“ und darüber hinaus die MWHs (Avis, 1996; Avis et al., 1994; Avis & McKinlay, 1995) sowie das „Manitoba-Project“ (Kaufert et al., 1992) gestützt.

Woods & Mitchell (1997) entwickelten, basierend auf den Erkenntnissen bisheriger epidemiologischer Längsschnittstudien sowie Daten der „Seattle Women’s Health Study“ an 508 Frauen im Alter von 35-55 Jahren über 3 Jahre, ein „multidimensionales Modell depressiver Verstimmungen im mittleren Lebensalter“. Drei Pfade wurden an einer Stichprobe von 337 Frauen gleichzeitig auf ihre Aussagekraft geprüft: der „menopausale Übergang“, der „stressreiche Lebenskontext“ sowie der „Gesundheitszustand“. Die Ergebnisse untermauern den Einfluss eines *stressreichen Lebenskontext* (Lebensereignisskala) sowie des *Gesundheitszustandes* (eigene Gesundheitseinschätzung und chronische Erkrankungen) auf erhöhte Depressionswerte (CES-D) im mittleren Lebensalter, die beide direkte Effekte zeigten. Sowohl eine negative Sozialisation (negative Einstellungen) als auch ein schlechter Gesundheitszustand trugen darüber hinaus dazu bei, wie stressreich eine Frau ihr Leben bewertet. Konsistent mit anderen Längsschnittstudien zeigten negative Einstellungen einen direkten Zusammenhang mit vasomotorischen Beschwerden. Der menopausale Übergang (sich verändernde Menstruationsmuster) hatte zwar Einfluss auf das Auftreten vasomotorischer Beschwerden, was ebenso konsistent mit den anderen Längsschnittstudien ist. Im Vergleich zu den anderen Pfaden hatte er jedoch keinen Einfluss auf die Depressivität, in dem Sinne, dass der postulierte Einfluss, vermittelt über vasomotorische Beschwerden, nicht signifikant vorhanden war. Dies spricht darüber hinaus gegen die bereits erwähnte Dominohypothese.

Die dargestellten Längsschnittstudien weisen den interessanten Konsens auf, dass ein wesentlicher Anteil klimakterischer Beschwerden auf bereits *prämenopausal vorherrschende psychische Probleme* (Depressionen, Hypochondrie und prämenstruelles Syndrom) und *menstruelle Probleme* zurückgeführt werden kann (Avis & McKinlay, 1991, zit. n. Sydow & Reimer, 1995).

Bereits prämenopausal vorherrschende klimakterische Symptome der Frau (Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Blutungsunregelmäßigkeiten) und vor allem vorausgegangene Depressionen ($CESD \geq 16$) zeigten sich in der MWHS von allen erhobenen Variablen als die wichtigsten Einflussfaktoren auf das Auftreten von Depressionen ($CES-D \geq 16$) in der Perimenopause (Avis, 1996; Avis et al., 1994; Avis & McKinlay, 1995). Dieses Ergebnis wurde auch durch die „South-East England Study“ (Hunter, 1992) belegt, in der prämenopausale depressive Verstimmungen der stärkste Prädiktor für Depressivität (WHQ) in der Menopause war und 34% der Gesamtvarianz erklärte. Nach Stoppe (2001) werden mehr als 50% der Varianz für die Entstehung von Depressionen in der Menopause durch Depressionen in der Vorgeschichte sowie kognitive und soziale Faktoren erklärt. Dies lenkt die Menopauseforschung zunehmend hin zu einer „life-span“ Perspektive im Verständnis, wie die Frauen das Klimakterium erleben (Avis, 1996).

Morse, Dudley, Guthrie & Dennerstein (1998) gingen in einer Studie an 291 Frauen im Alter von 45-55 Jahren über 3 Jahre dem Einfluss prämenstrueller Beschwerden, im Sinne des prämenstruellen Syndroms in der fertilen Lebensphase, auf das Klimakteriumserleben gezielt nach. Sie verglichen die klimakterische Symptomatik derjenigen Frauen, die nach Selbstauskunft bereits prämenstruelle Beschwerden in ihrer fertilen Lebensphase aufwiesen ($n= 104$) mit denjenigen ohne frühere prämenstruelle Probleme ($n= 187$). Prämenstruelle Beschwerden zeigten sich tatsächlich als sehr starker Prädiktor einer problematischen Menopause. Dies bestätigt das Ergebnis der Studie von Stewart & Boydell (1993), die bei Frauen mit psychischen Beschwerden im Klimakterium signifikant häufiger das prämenstruelle Syndrom, Dysphorien im Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva, die postpartale Depression sowie eine Anamnese für Depression in der fertilen Lebensphase fanden.

5.2.4 „Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen“ als Modell depressiver Störungen im Klimakterium

Die Reproduktion wurde bereits vor Jahrhunderten als Ursache psychischer Störungen, insbesondere von Depressionen bei Frauen, thematisiert, was erst vor wenigen Jahren durch drei reproduktive Syndrome - die sogenannte „Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen“ (Panay & Studd, 1998; Smith & Studd, 1994) mit *prämenstruellem Syndrom (PMS)* bzw. *prämenstrueller dysphorischer Störung (PMDD)*, *postnataler Depression (PND)* und *klimakterischer Depression* - wiederentdeckt wurde.

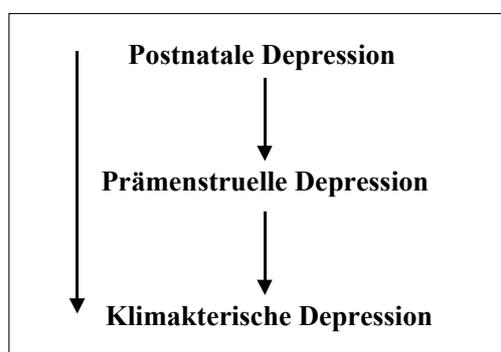


Abb. 4: Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen (nach Panay & Studd, 1998, S. 354).

Man findet in der Literatur dafür auch die Bezeichnungen „reproduktionsbezogene depressive Störungen“ oder „frauenspezifische affektive Störungen“ (Parry & Newton, 2001; Steiner, 1992). Ferner werden dazu Störungen gezählt, die mit der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva verbunden sind (Carandang et al., 2000; Facchinetti, Demyttenaere, Fiorini et al., 1992). Nach Meinung der Autorin dürften darunter bereits depressive Störungen in der Pubertät fallen (Parry & Newton, 2001), obwohl sie bisher zumeist gesondert betrachtet werden.

Etwa 75% der Frauen erleben physische, kognitive und emotionale Symptome in der späten Lutealphase des Menstruationszyklus. Beschwerden werden dann als *prämenstruelles Syndrom (PMS)* bezeichnet, wenn sie in einem sehr engen Zusammenhang mit dem Zyklus auftreten, wobei es sich um sehr vielfältige somatische und/oder psychische Befindlichkeitsänderungen handeln kann. Heute findet man die Unterscheidung verschiedener Unterformen des PMS, je nach dominanter Symptomatik (Husmann, 1995). Die Beschwerden treten dabei etwa 7-10 Tage vor der Menstruation auf und verschwinden bei deren Eintritt. Etwa 5% der Frauen westlicher Kulturen erfahren die Symptome des PMS im klinischen Sinne (Facchinetti et al., 1992). Für sehr schwere

Störungen der psychischen Befindlichkeit im Rahmen des PMS findet man auch die neuere Bezeichnung der prämenstruellen dysphorischen Störung (PMDD). Etwa ein Drittel der Frauen erleben darüber hinaus milde Dysphorien (Ängstlichkeit, Reizbarkeit, depressive Verstimmungen) beginnend 5-14 Tage nach der Geburt ihres Kindes, die 5-7 Tage andauern. Diese postpartalen „blues“ sind nicht gefährlich, jedoch progrediert die Stimmungsstörung bei 25% dieser Frauen zu einer *postnatalen Depression (PND)*, einer ernstzunehmenden Erkrankung innerhalb des ersten Jahres postpartum. In der neueren Literatur findet man dafür den Begriff der postpartalen Depression (PPD).⁴ Auf die Epidemiologie der klimakterischen Depression wurde bereits ausführlich eingegangen (vgl. Abschnitt 5.1).

5.2.4.1 Estrogenabhängige depressive Störungen als eigenständiges Störungsbild?

Es existiert kein einheitlicher Konsens darüber, ob estrogenabhängige depressive Störungen als separates Krankheitsbild, als Teil affektiver Erkrankungen (Major Depression) oder als rein psychosomatische Störungen zu betrachten sind. Ihr enger Zusammenhang mit affektiven Erkrankungen sowie die beobachtete zyklische Beeinflussung (Menstruationszyklus) affektiver Erkrankungen bei Frauen allgemein weist auf die Zugehörigkeit zu diesem Krankheitskomplex hin. Auch wenn somatische Symptome zu verzeichnen sind, ist die Psyche fast immer betroffen, und somatische Beschwerden sind Bestandteil depressiver Symptomatik. So scheinen biochemische Mechanismen beteiligt zu sein (z.B. serotoninerge Dysfunktion) (Halbreich, 1997a), die auch eine Rolle bei der Major Depression spielen. Estrogenabhängige depressive Störungen existieren jedoch auch bei Frauen, die keine psychiatrische Anamnese aufweisen (Steiner, 1992). Sie zeigen zudem eine deutliche Abhängigkeit vom Menstruationszyklus (auch wenn zyklische Variationen der Symptomatik auch für die Major Depression beschrieben wurden), was für eigenständige Störungen im Rahmen affektiver Erkrankungen spricht (Blehar & Oren, 1995, 1997). Endicott, Amsterdam, Eriksson et al. (1999) weisen interessanterweise auf eine genetische Komponente beim PMS hin, die unabhängig von Major Depression zu sein scheint. Halbreich & Kahn (2001) diskutieren darüber hinaus einen möglicherweise abweichenden Phänotyp. Es fehlt dazu jedoch noch an entsprechenden Untersuchungen. Die Diagnosekriterien für PMS bzw.

⁴ Im Rahmen dieser Arbeit werden die älteren Bezeichnungen prämenstruelles Syndrom (PMS) und postnatale Depression (PND) verwendet, da es sich um bereits ältere Frauen handelt.

PMDD wurden erstmals im DSM-IV verankert. Für Depressionen im Klimakterium sowie für die PND gelten nach wie vor die DSM-IV und ICD-10 Diagnosekriterien für Major Depression bzw. depressive Episode (Steiner, 1992).

Zwischen den Störungsbildern der Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen der Frau bestehen große Gemeinsamkeiten. Einerseits liegen ähnliche Ursachen zugrunde, andererseits bestehen zwischen den auftretenden Symptomen sehr starke Ähnlichkeiten. Es werden bei allen drei Störungsbildern neben *psychischen Symptomen* (wie Depressivität, Reizbarkeit, Nervosität und Ängstlichkeit), *somatischen Symptomen* (wie Schwindelgefühlen, Glieder- und Gelenkschmerzen) auch *vasomotorische Symptome* (wie Hitzewallungen, Kreislaufstörungen und Blutdrucklabilität) erlebt (Facchinetti et al., 1992). Es stellt sich die Frage, ob es sich bei den betroffenen Frauen nicht um dieselbe Grundstörung (und möglicherweise eine Unterform der Major Depression) handeln könnte, die sich im gesamten Lebenszyklus im Rahmen reproduktiver Ereignisse in Depressionen niederschlägt.

Alle drei Störungen lassen sich nach Endicott et al. (1999) sowie Panay & Studd (1999) sehr gut mit Estrogenen oder serotoninerger Wirkstoffen (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRIs]) behandeln. In der Postmenopause hat sich zum Teil die Kombination bewährt. Andere Autoren bezweifeln dagegen die Wirkung von oralen Kontrazeptiva bei PMS und PND (Muse, 1992; zit. n. Joffe & Cohen, 1998).

Allen drei Störungen innerhalb der Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen liegt ein multikausales Geschehen zugrunde, auch wenn eine wesentliche Ursache bzw. der entscheidende Auslöser in den sich ändernden Hormonspiegeln gesehen wird. Bei allen drei Störungsbildern kristallisieren sich bestimmte psychosoziale und sozioökonomische Risikofaktoren als einflussstark heraus. Bei der Auslösung des PMS spielen, ähnlich der klimakterischen Depression, verschiedene Faktoren wie z.B. Stresssituationen, psychosoziale Belastungen (wie Unzufriedenheit mit der Beziehung), Lebensgewohnheiten und Umweltfaktoren eine Rolle (Ladish, 1984; Ussher & Wilding, 1992; Warner & Bancroft, 1990). Auch die postpartale Depression wird von familiären und situationalen Faktoren, wie sozialer Unterstützung und Beziehungsproblemen, sozioökonomischem Status, Zufriedenheit im Beruf, Stress, Lebensgewohnheiten, Umweltfaktoren sowie negativen Einstellungen, beeinflusst (Bergant, Nguyen, Moser & Ulmer, 1998; Glasser, Barell, Boyko et al., 2000; Ritter, Hobfoll, Lavin et al., 2000).

Frauen, welche Stimmungsstörungen in der einen reproduktiven Situation entwickeln, sind tatsächlich zumeist auch diejenigen, die es in einer anderen Situation tun (Dell & Stewart, 2000; Haynes & Parry, 1998; Morse et al., 1998; Parry, 1994; Robinson, 2001; Stewart & Boydell, 1993), was die Ergebnisse dargestellter Längsschnittstudien zum Klimakteriumserleben stützt. So tragen Frauen mit einer positiven Anamnese für PMS oder PND ein erhöhtes Risiko, Depressionen mit der Menopause zu entwickeln (Morse et al., 1998; Stewart & Boydell, 1993). Bei allen drei Störungsbildern besteht zudem eine starke Abhängigkeit von vorausgegangenen depressiven Episoden bzw. Major Depression (Avis et al., 1994; Avis 1996; Birnbaum & Cohen, 1996; Da Costa, Larouche, Dritsa & Brender, 2000; Endicott, 1993; Glasser et al., 2000; Stewart & Boydell, 1993; O'Hara, Neunaber & Zekoski, 1984). Von verschiedenen Autoren wird daher eine *Kontinuität einer Subgruppe von Frauen in der Reaktion auf Phasen der individuellen reproduktiven Lebensgeschichte* geschlussfolgert, die in einer biologischen oder psychologischen „Vulnerabilität“ gegenüber hormonellen Umstellungsphasen im Lebenszyklus begründet liegt und sich in depressiven Störungen im Rahmen reproduktiver Ereignisse äußert (Becker, Lomranz, Pines et al., 2001; Morse et al., 1998; Robinson, 2001). In der Menopauseforschung blieb dieser Aspekt bisher weitgehend unberücksichtigt.

Erfahrungen, die Frauen in ihrem bisherigen Leben mit reproduktionsbezogenen Symptomen gemacht haben, können dabei auch eine mögliche Erklärung für die in verschiedensten Untersuchungen gefundenen Auswirkungen negativer Einstellungen und Erwartungen auf Beschwerden im Klimakterium sein. Nach Avis (1996) wirken sich negative Erwartungen einerseits als „sich selbst erfüllende Prophezeiung“ aus. Andererseits entstehen negative Einstellungen aufgrund früherer Erfahrungen der Frauen mit physiologischen Veränderungen im Lebenszyklus. Die Erfahrungen veranlassen das Berichten von Symptomen und das Suchen und die Inanspruchnahme von Hilfe.

5.2.4.2 Vulnerabilität für estrogenabhängige depressive Störungen im weiblichen Lebenszyklus

Worin die erhöhte Vulnerabilität der Untergruppe depressiver Frauen im Klimakterium begründet liegt, ist noch nicht geklärt. Auch nicht, ob es sich um eine allgemeine Vulnerabilität für Major Depression oder für estrogenabhängige Depressionen handelt (Halbreich & Kahn, 2001). Steiner (1992) weist darauf hin, dass Frauen mit estrogenabhängigen depressiven Störungen wahrscheinlich anfällig für den Menstruationszyklus als „Zeitgeber“ sind. Bei diesen Frauen scheint eine Kaskade von

Ereignissen entlang der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse den Shift von existierender Vulnerabilität zu aktueller Manifestation frauenspezifischer Stimmungsstörungen auszulösen. Der Menstruationszyklus scheint dabei nicht nur als ein biologischer, sondern auch psychosozialer Zeitgeber zu agieren. Besonders vulnerable Zeiten sind nach Steiner (1992) Perioden, die einerseits Veränderungen in reproduktiven Stadien markieren (Menarche, Prämenstrum, Puerperium, Menopause) und andererseits mit hormonellen Veränderungen und psychosozialen Stressoren verbunden sind.

Einige Autoren diskutieren ein abweichendes Hormonprofil bei depressiven, klimakterischen Frauen, wie z.B. erniedrigte LH-Spiegel im Vergleich zu nicht depressiven Frauen (Brambilla, Maggioni, Ferrari et al., 1990). Zum Teil werden abweichende Spiegel des Schilddrüsenhormon-stimulierenden Hormons (TSH) depressiver, klimakterischer Frauen berichtet (Ballinger, Browning & Smith, 1987). Hormonelle Abweichung konnten in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden (Sachar, Schalch & Reichlin, 1972, zit. n. Rubinow, Schmidt & Roca, 1998; Winokur, Amsterdam, Caroff et al., 1982). Die postnatale Depression korreliert ebenfalls nicht mit Plasmaspiegeln für die Hormone FSH, Prolaktin, Estradiol, Estron, Cortisol oder Progesteron (Kuevi et al., 1983 zit. n. Janowsky, Halbreich & Rausch, 1996; Joffe & Cohen, 1998), und Frauen mit prämenstruellem Syndrom scheinen ebenfalls keine hormonellen Abnormalitäten aufzuweisen (Bloch, Schmidt Su et al., 1998; Rubinow, Hoban, Grover et al., 1988).

Ein hochinteressantes Forschungsergebnis liefern in diesem Zusammenhang Schmidt, Nieman, Danaceau et al. (1998), die belegen konnten, dass das PMS betroffener Frauen nicht aus hormonellen Abweichungen, sondern vielmehr aus einer *abnormalen Antwort des Körpers auf ganz normale hormonelle Veränderungen* während des Menstruationszyklus resultiert. Die Frauen mit PMS in dieser Studie reagierten dabei im Gehirn sensibler als gesunde Frauen, in dem Sinne, dass prämenstruell ein stärkerer Abfall von Dopamin, endogenen Opiaten, Noradrenalin und Serotonin zu verzeichnen war. Bloch, Schmidt, Danaceau et al. (2000) weisen auch im Zusammenhang mit der PND auf die Sensitivität einiger Frauen auf die destabilisierenden Effekte von gonadalen Steroiden hin. So zeigen Studien sowohl zum PMS als auch zur PND, dass betroffene Frauen *serotoninerge Dysfunktionen* (erniedrigte serotoninerge Reagibilität) aufweisen (Halbreich, 1997a; Joffe & Cohen, 1998; Pearlstein, 1995). Einige Vulnerabilitätsfaktoren werden dabei wahrscheinlich von estrogenabhängigen depressiven Störungen und Major

Depression geteilt (vgl. Abschnitt 2.4). Für die klimakterische Depression fehlt es jedoch an Studien zu dieser Frage, auch wenn diese Dysfunktionen auch hier wahrscheinlich sind (Halbreich & Kahn, 2001; Halbreich et al., 1995). Auch der individuelle Schwellenwert von Estrogenen im Gehirn scheint in Bezug auf die Vulnerabilität eine Rolle zu spielen (Arpels, 1996).

Zahlreiche Autoren postulieren, dass insbesondere diejenigen Frauen von einer Hormonersatztherapie im Klimakterium profitieren dürften, die eine *positive Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen* in der fertilen Lebensphase aufweisen (Meyers & Moline, 1997; Panay & Studd, 1998). So ist einerseits denkbar, dass die HRT die biologische Vulnerabilität sozusagen „korrigiert“, indem sie an verschiedenen Stellen im ZNS angreift, bei denen diese Frauen Dysfunktionen zeigen (ebd.). Andererseits stellt der Estrogenmangel den entscheidenden Trigger zur Auslösung depressiver Störungen bei diesen Frauen dar, immer wenn sich die Spiegel außerhalb des optimalen individuellen Grenzbereiches im Gehirn bewegen. Durch die HRT kann das Gleichgewicht bei diesen Frauen wiederhergestellt werden. Der individuelle Sollwert selbst wird dabei wahrscheinlich durch die Vulnerabilitätsfaktoren mitbestimmt. Studien zeigen übrigens, dass sich tatsächlich gerade diejenigen Frauen für eine Hormonersatztherapie im Klimakterium entscheiden, die gehäuft prämenstruelle Beschwerden in der fertilen Lebensphase aufweisen (Morse, Smith, Dennerstein et al., 1994; Kuh, Wadsorth & Hardy, 1997).

Auch wenn es nicht Thema der vorliegenden Arbeit ist, bleibt zu erwähnen, dass die Literatur explizit die Bedeutung der *Persönlichkeit* oder eines charakteristischen *Copingstils* für die Kontinuität von Fehlanspassung über den Lebenszyklus allgemein betont (Facchinetti et al., 1992; Neri, Demyttenaere & Facchinetti, 1997). Individuelle Faktoren sind dafür entscheidend wie Stressoren bewertet und wie die Möglichkeiten des aktiven Umgangs mit diesen Stressoren eingeschätzt werden (primäres und sekundäres Appraisal). Insbesondere einer *klagsamen, depressiven Persönlichkeitsstruktur gekennzeichnet von emotionaler Labilität, niedrigem Selbstwertgefühl und niedriger Lebenszufriedenheit* kommt bei allen drei Störungsbildern der Triade estrogenabhängiger depressiver Störungen eine bedeutende Rolle zu (Bergant et al., 1998; Ladish, 1984; Neugarten & Kraines, 1967; Ritter et al., 2000; Rohde, Marneros, Fischer & Dietrich, 1992; Rosemeier & Schultz-Zehden, 1995; Vanwesenbeeck et al., 2001). Bromberger & Matthews (1996) fanden Traits, die typischerweise mit der weiblichen Geschlechtsrolle im Zusammenhang stehen

(niedrige Instrumentalität, hohe Selbstaufmerksamkeit, unterdrückter Ärgerausdruck), als einflussstark auf psychischen Distress im Klimakterium und werten dies als „feminines Modell einer Vulnerabilität für depressive Störungen im mittleren Lebensalter“. Diese Persönlichkeitsmerkmale bestimmen die Copingfähigkeiten der Frau und machen sie, im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Modells, empfindlicher für den Einfluss von Lebensstress, so Bromberger & Matthews (1996). Klohnen, Vanderwater & Young (1996) heben in diesem Zusammenhang die Bedeutung der Ego-Resilienz als Persönlichkeitsmerkmal bei der Bewältigung der multiplen Stressoren im mittleren Lebensalter hervor.

5.2.4.3 Kurzer Abstecher - Vulnerabilität aus entwicklungspsychopathologischer Sicht

Der Begriff der Vulnerabilität zieht sich als Schlagwort durch die gesamte neuere Menopauseforschung, wobei er zum Teil sehr unterschiedlich verwendet wird. Im Folgenden wird eine kurze begriffliche Klärung aus entwicklungspsychopathologischer Sicht vorgenommen.

Der Begriff der Vulnerabilität kommt aus dem Lateinischen und bedeutet soviel wie „Verwundbarkeit“ oder „Verletzbarkeit“. In der Literatur findet man ihn zumeist im Rahmen von Stressmodellen, in denen er eine individuelle Disposition oder erhöhte Wahrscheinlichkeit beschreibt, dass eine bestimmte Störung auftritt, sofern die Vulnerabilität auf bestimmte Auslöser trifft. Zum Teil werden jedoch auch ganze Lebensphasen, wie das Klimakterium, als „vulnerable Zeiten“ bezeichnet, was mit den zahlreichen Stressoren begründet wird, die zu depressiven Symptomen bei den Frauen führen können (Steiner, 1992). Eine weitere Annahme ist, dass die hormonellen Veränderungen in dieser Lebensphase, wie bereits in Abschnitt 5.2.1 dargestellt, bei den Frauen allgemein zu einer Situation im Gehirn führen (z.B. absinkender Serotoninspiegel, erhöhte Cortisolausschüttung als Reaktion auf Stress in der Postmenopause oder Vigilanzverminderung), die, im Sinne einer Vulnerabilität, eine erfolgreiche Adaptation an körperliche, soziale und seelische Probleme erschwert. Dies kann sich in depressiven Symptomen äußern. Mit dem Begriff Vulnerabilität können jedoch auch die konkreten Ursachen oder Mechanismen für eine erhöhte Anfälligkeit auf *individueller* Ebene umschrieben werden. Ein Beispiel hierfür stellt die genetische Vulnerabilität dar.

In der Entwicklungspsychopathologie wird insbesondere dann von Vulnerabilität gesprochen, wenn es sich um sogenannte Lebensübergänge (*turning-points*) handelt, zu denen auch das Klimakterium und die Pubertät gehört. Gerade in diesen Phasen kommt es, entgegen der generellen Annahme, weniger zum Auftreten neuer, auffälliger Verhaltensweisen, als zur Akzentuierung bereits vorhandener dispositionaler Unterschiede (Caspi & Moffitt, 1991). Das bedeutet, dass nicht die Lebensereignisse an sich unmittelbar zur Störung führen, sondern vorhandene Unterschiede, z.B. in der Depressivität, in diesen Lebensphasen besonders verstärkt werden. Aus entwicklungspsychopathologischer Sicht wird der Begriff Vulnerabilität im Zusammenhang mit Konzepten zur Resilienz verwendet (Rutter, 1987, 1990). Unter Resilienz versteht man vereinfacht die individuelle Variation von Personen in ihrer Reaktion auf Risikofaktoren (Rutter, 1987, 1990). Risikofaktoren sind Faktoren bzw. Bedingungen, die das Potential haben, zu negativen Konsequenzen im Individuum zu führen. Ein Risikofaktor für das Auftreten depressiver Störungen im Klimakterium ist, neben psychosozialen Faktoren, die hormonelle Umstellung bzw. der relative Estrogenmangel.

Die Beobachtung, dass es trotz Vorliegen bestimmter Risikofaktoren nicht unbedingt zur Störung oder Fehlanpassung kommt, führt im Rahmen der Entwicklungspsychopathologie zu einer differenzierteren Betrachtung von Kontinuität und fehlender Kontinuität über die Zeit und über unterschiedliche Verhaltensausrprägungen (Rutter, 1987, 1990). So führen die hormonellen Umstellungsprozesse sowie die zahlreichen Stressoren, mit denen das mittlere Lebensalter einhergeht, nicht bei allen Frauen zu Beschwerden. Andere Frauen entwickeln diese dagegen scheinbar ohne das Vorliegen bedeutsamer Stressoren oder lediglich in Reaktion auf ganz normale hormonelle Veränderungen. So weisen Frauen mit estrogenabhängigen depressiven Störungen keine hormonellen Abnormalitäten auf, wie Studien zeigen konnten. Dies trifft auch auf die klimakterische Depression zu. Innerhalb des Phänomens der Resilienz wird daher zwischen *protektiven Faktoren* sowie *Vulnerabilitätsfaktoren* unterschieden, welche sozusagen Gegenpole darstellen und die individuelle Reaktion auf eine bestimmte Risikosituation modifizieren. Vulnerabilitätsmechanismen erzeugen also eine zusätzliche Empfindlichkeit gegenüber allgemeinen Risikofaktoren, weisen selbst jedoch keinen direkten Effekt auf (Rutter, 1987, 1990). Auf mögliche Vulnerabilitätsfaktoren und im Zusammenhang mit estrogenabhängigen depressiven Störungen wurde im Rahmen dieser Arbeit eingegangen. Insbesondere einer serotoninergeren Dysfunktion und bestimmten

Persönlichkeitscharakteristika scheint eine besondere Bedeutung zuzukommen, auch wenn konkrete Studien dazu noch fehlen. Vulnerabilitätsfaktoren betreffen dabei eher stabile, interpersonelle Attribute (Persönlichkeitsmerkmale, genetische Dispositionen, stabile biologische Merkmale, aber wahrscheinlich auch generalisierte Einstellungen und überdauernde Lebenszufriedenheit), während sich Risikofaktoren eher auf Umweltfaktoren oder vorübergehende Merkmale beziehen (Cicchetti, Rogosh & Toth, 1997).

Die Bedeutung protektiver Faktoren und Vulnerabilitätsfaktoren kann von Situation zu Situation sehr verschieden sein. So ist eine Vulnerabilität für estrogenabhängige depressive Störungen offensichtlich nur bedeutsam in Phasen reproduktiver Veränderung, während sie in anderen Phasen nicht zum Tragen kommt. Den hormonellen Veränderungen bzw. dem relativen Estrogenmangel kommt in diesem Zusammenhang wahrscheinlich auch eine Art Triggerfunktion zu (Steiner, 1992). Die Interaktion mit äußeren Faktoren bestimmt dabei, ob die Störung im Rahmen des jeweiligen reproduktiven Ereignisses überhaupt auftritt und in welchem Gewand. So stellen z.B. die Schwangerschaft und das Klimakterium sehr verschiedene Herausforderungen dar und dementsprechend kann sich die Symptomatik unterscheiden. Die Grundstörung, die hier unter dem Begriff der estrogenabhängigen depressiven Störungen zusammengefasst wird, bleibt jedoch wahrscheinlich dieselbe. Zudem weisen Frauen mit estrogenabhängigen depressiven Störungen in der einen Lebensphase diese nicht unbedingt in einer anderen wieder auf, auch wenn ein starker Zusammenhang besteht.

Einen Hinweis für diese interaktionalen Prozesse liefert eine sehr alte Untersuchung von Neugarten & Kraines (1967). Sie zeigten, dass die sogenannten spezifischen Symptome des klimakterischen Syndroms auch während anderer Lebensphasen der Frau auftreten. Besonders stark waren sie dabei interessanterweise zu zwei Zeitpunkten ausgeprägt: in der Pubertät und im Klimakterium. Beide stellen sehr ähnliche Lebensübergänge dar, die mit umfassenden hormonellen Umstellungsprozessen und zahlreichen psychosozialen Herausforderungen einhergehen. Der Unterschied zwischen beiden Lebensphasen bestand darin, dass Mädchen in der Pubertät psychische Probleme des klimakterischen Syndroms in den Vordergrund stellten, während Frauen im Klimakterium eher somatische Beschwerden aufwiesen. Neugarten & Kraines erklären den Befund mit der Lernerfahrung, die eine Frau mit hormonellen Veränderungen im Lebenszyklus macht. Menopausale Frauen gehen dabei aufgrund ihrer Erfahrung und Reife auf psychologischer Ebene effektiver mit biologischen Stressoren um als Mädchen in der

Pubertät. Menopausale Frauen haben allgemein mehr Kontrolle über emotionale Symptome, auch wenn die körperlichen Erscheinungen offensichtlich sind. Auch unterscheiden sich junge und ältere Frauen in ihrem Copingverhalten (ebd.).

Die Frage einer Vulnerabilität gegenüber Veränderungen der Sexualhormonspiegel, der Kontinuität estrogenabhängiger depressiver Störungen über den Lebenszyklus sowie der zugrundeliegenden interaktionalen Prozesse kann im Rahmen dieser Arbeit nur angerissen werden. Ein angemessener Rahmen für die zukünftige Beschäftigung mit diesem Thema und in diesem Zusammenhang der klimakterischen Depression könnte die Entwicklungspsychopathologie sein, die besonderen Augenmerk auf individuelle Unterschiede in der Reaktion auf Stress und negative Lebensereignisse sowie die dynamische Interaktion biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren über den Lebenszyklus richtet. Entwicklung wird dabei als ein lebenslanger Prozess betrachtet, und es wird versucht, bestimmte Entwicklungsmuster aufzudecken. Eine entwicklungspsychologische Perspektive innerhalb des kulturellen Kontextes ist wichtig, um das Erleben des Klimakteriums durch die Frau zu verstehen. Die psychische Ausstattung einer Frau, ihre Persönlichkeit, ihre Einstellungen und Erwartungen gegenüber der Menopause und die Art, wie sie generell auf Symptome reagiert, sind neben hormonellen Veränderungen wichtige Einflussfaktoren darauf, wie sie ihr Klimakterium erlebt. Dementsprechend vielfältig sind auch die Behandlungsformen.

6 Die Bedeutung der Hormonersatztherapie bei der Behandlung depressiver Störungen im Klimakterium

6.1 Hormonersatztherapie

„Die hormonale Substitutionstherapie dient dazu, Hormonmangelerscheinungen, die bei Fehlen oder Unterfunktion einer endokrinen Drüse auftreten, durch Zufuhr des Hormons von außen auszugleichen“ (zit. n.: Göretzlehner & Lauritzen, 1995, S. 35).

Hat eine Frau im Klimakterium Beschwerden des klimakterischen Syndroms oder weist estrogenabhängige organische Veränderungen auf und sucht einen Arzt auf, gilt die Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy [HRT]) als Mittel der Wahl. Dabei werden die fehlenden Hormone von außen wieder zugeführt und die Hormonspiegel denen in der fertilen Lebensphase angeglichen. Immerhin 25% der deutschen Frauen nehmen ein Hormonpräparat gegen Wechseljahrsbeschwerden oder zur Prävention organischer Begleiterscheinungen ein. Dagegen werden nur ca. 3-12% der Französischen, Britinnen oder Italienerinnen substituiert (Oddens et al., 1992). Neben verschiedenen Estrogenen (estrogen replacement therapy [ERT]) kommen zahlreiche Gestagene (synthetische Hormone mit ähnlicher Wirkung wie natürliches Progesteron) oder auch Androgene zum Einsatz. Neben verschiedenen Wirkstoffzusammensetzungen, die kontinuierlich oder sequentiell verabreicht werden, sind bei der Hormonersatztherapie darüber hinaus auch verschiedene Dosierungen und Applikationsformen (oral, transdermal, vaginal) zu unterscheiden (Tab. 3). Die verschiedenen Präparate sind in ihrer Wirksamkeit nicht unmittelbar zu vergleichen.

Tab. 3: Verschiedene Regimes zur Hormonersatztherapie (nach Schering AG, 2002, S. 115).

Monotherapie	Kombinierte Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Zyklisch Estrogen • Kontinuierlich Estrogen • Kontinuierlich Gestagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Sequentiell kombiniert mit behandlungsfreiem Intervall • Sequentiell kombiniert ohne behandlungsfreies Intervall • Sequentiell kombiniert ohne behandlungsfreies Intervall und verschiedene Estrogendosen • Kontinuierlich kombiniert

Durch die sequentielle Zugabe eines Gestagens zur Estrogentherapie wird der natürliche Menstruationszyklus der Frau nachgestellt, und es kommt zu einer sogenannten Gestagenentzugsblutung, die der monatlichen Menstruation ähnlich ist. Bei kontinuierlicher Gabe ist dieser Effekt nur einige Wochen nach Therapiebeginn typisch

und verschwindet dann zunehmend. Die parallele Gabe eines Gestagens ist nach heutigen Erkenntnissen bei nicht-hysterektomierten Frauen zur Gewährleistung der endometrialen Sicherheit zwingend erforderlich, da Estrogen-Monopräparate aufgrund ihrer proliferativen Wirkung langfristig zu einer Erhöhung des Risikos für ein Endometriumskarzinom führen könnten. Seit einigen Jahren enthalten die Standardpräparate zur Hormonersatztherapie bei nicht-hysterektomierten Frauen daher ein Gestagen neben dem Estrogen.

6.2 Unerwünschte Begleiterscheinungen der Hormonersatztherapie

In Anbetracht der zunehmenden Zahl postmenopausaler Frauen und der langen Zeit, die eine Frau im postmenopausalen Zustand verbringt, ist die Hormonersatztherapie natürlich von besonderem Interesse, was die Bewahrung der Gesundheit und der Lebensqualität von Frauen bis ins hohe Alter betrifft. Die positiven Effekte von Sexualhormonen in verschiedenen Körpersystemen, inklusive im ZNS, sind vielversprechend und von enormer sozioökonomischer Bedeutung, wenn man allein die Osteoporoseprävention betrachtet. So verbringen Frauen noch ca. 40% ihres Lebens in einer Phase relativen Estrogenmangels (Henderson, 2000). Eine Studie von Collins & Landgren (1997) an 1194 klimakterischen Frauen, von denen 40% ein HRT-Präparat einnahmen, zeigte, dass neben präventiven Gründen, immerhin 20% dieser Frauen die HRT primär zur Beseitigung psychischer Beschwerden begonnen hatte. Dies wird auch durch eine Studie von Palinkas & Barrett-Connor (1992) an 1190 Frauen älter als 50 Jahre gestützt (24.7% unter HRT), bei denen es 11-22% waren. Weitere 5% der untersuchten Frauen in der Studie von Collins & Landgren (1997) wollten ihre Befindlichkeit verbessern, 15% gaben Jungerhaltung und 55% gaben somatische als Gründe für die HRT an. Von 86% der Frauen wurden dabei positive Effekte der HRT erwartet. Gegen eine Estrogeneinnahme sprechen vor allen Krebsängste, die Angst vor Gewichtszunahme und durch die HRT verursachte Gestagenentzugsblutungen (Ferguson, 1989, zit. n. Sydow & Reimer, 1995). Etwa 2/3 der Frauen brechen, einer Studie von Wren & Brown (1991) zufolge, daher die Therapie innerhalb eines Jahres wieder ab (zit. n. Sydow & Reimer, 1995).

Vorteile einer HRT sind in der Beseitigung klimakterischer Beschwerden, der Osteoporoseprävention, der Beeinflussung atrophischer Veränderungen und androgenbedingter Erscheinungen sowie möglicherweise in der Protektion des ZNS zu sehen (Göretzlehner & Lauritzen, 1995; Husmann, 1995; Schering AG, 2002). Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass die HRT, wie andere Medikamente auch, zu Nebenwirkungen oder unerwünschten Begleiterscheinungen bei manchen Frauen führen

können, und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Therapiebeginn ist zwingende Voraussetzung. Dies ist nicht zuletzt in Anbetracht aktueller Diskussionen in den Medien von Bedeutung. Nach Lauritzen (1995) nehmen allein wegen des langen Beipackzettels zwischen 10-23% der Frauen die Hormonpräparate nicht oder nur unter Bedenken ein. Dabei liegt die tatsächliche Nebenwirkungsrate weit unter 10% (ebd.). Die wichtigsten Nebenwirkungen von Estrogenen und Gestagenen im Rahmen einer Hormonersatztherapie sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tab. 4: Nebenwirkungen, die unter der Hormonersatztherapie auftreten und der Estrogen- oder Gestagenkomponente zugeschrieben werden (nach Kuhl, 2001, S. 181).

Estrogen	Gestagen
• Brustspannen	• Brustspannen
• Rasche Gewichtszunahme	• Langsame Gewichtszunahme
• Wasserretention, Ödeme	• Wasserretention, Ödeme
• Kopfschmerzen	• Kopfschmerzen
• Wadenkrämpfe	• Schmierblutungen
• Schwere Beine	• Hypomenorrhoe, Amenorrhoe
• Gastrointestinale Beschwerden	• Schwere Beine
• Übelkeit	• Depressive Verstimmungen, Angst
• Reizbarkeit	• Reizbarkeit
• Mukorrhoe	• Abdominale Krämpfe
• Fluor	• Blähungen
• Mastopathie	• Dysmenorrhoe
• Juckreiz	• Trockene Scheide, Dyspareunie
• Hyperpigmentierung	• Libidoverlust
• Cholestase	• Müdigkeit
	• Seborrhoe, Akne, Hirsutismus
	• Neigung zu Mykosen

Absolute Kontraindikationen für eine HRT sind eine akute Thromboembolie sowie das Mammakarzinom. Endometriums- und Ovarialkarzinome, Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronarinsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankungen und Otosklerose werden dagegen nur noch zum Teil als Kontraindikationen angesehen (Fischl, 1998).

Im Rahmen klinischer Studien der Arzneimittelentwicklung wird streng für das Auftreten jeglicher von Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen kontrolliert, ob sie nun im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Unter einem *unerwünschten Ereignis* (*Adverse Event* [AE]) versteht man in diesem Zusammenhang jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem

Teilnehmer an einer klinischen Prüfung auftritt, der die Prüfmedikation mindestens einmal erhalten hat. Ein AE kann jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes), jedes Symptom oder jede einhergehende Erkrankung sein, ob diese nun mit dem Prüfpräparat im Zusammenhang steht oder nicht (International Conference on Harmonisation [ICH], 1995). Alle AEs in einer klinischen Studie müssen dokumentiert werden. Unerwünschte Ereignisse werden in die Kategorien „schwerwiegend“ oder „nicht schwerwiegend“ unterteilt. Unter einem *schwerwiegenden unerwünschten Ereignis* (*Serious Adverse Event* [SAE]) versteht man jede Reaktion, Nebenwirkung oder interkurrente Erkrankung, die ein deutliches Risiko oder eine Gefahr für den Patienten darstellt. Es kann auf eine Kontraindikation oder notwendige Vorsichtsmaßnahmen hinweisen (ebd.).

6.3 Einfluss der Hormonersatztherapie auf das psychische Befinden und Depressionen im Klimakterium

Die mögliche Rolle der Hormonersatztherapie bei der Behandlung depressiver Störungen im Klimakterium gewinnt zunehmendes Forschungsinteresse und ist nicht zuletzt im Rahmen der zunehmenden Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Gesundheitsfragen von Bedeutung. Dargestellte Effekte von Estrogen im ZNS, insbesondere im monoaminergen System, sind vielversprechend und Parallelen zu biologischen Modellen der Depression, die insbesondere bei Frauen relevant zu sein scheinen, sind offensichtlich. Nach Halbreich & Kahn (2001) könnte eine Estrogentherapie bei affektiven Störungen über zwei Wege effektiv sein: einerseits durch *die Stabilisierung und Wiederherstellung der gestörten Homöostase* zwischen den Hormonen, andererseits durch *psychomodulatorische Effekte* (vgl. Abschnitt 3). Es fehlt jedoch an Studien zu diesem Thema. Im folgenden werden Studien zum Einfluss der HRT auf das psychische Befinden nicht-depressiver klimakterischer Frauen und erste Studien zum Einfluss der HRT auf Depressionen in dieser Lebensphase vorgestellt.

6.3.1 HRT und psychisches Befinden

Zahlreiche Studien haben sich mit dem Einfluss der HRT auf das *psychische Befinden* im Klimakterium auseinandergesetzt. So zeigten Banger, Rimpel & Feldmann (1995), Bech, Munk-Jensen, Obel et al. (1998), Derman, Dawood & Stone (1995), Klaiber et al. (1997), Sherwin & Gelfand (1985, 1989), Sherwin (1988, 1991, 1996) und verschiedene andere Studien eines Reviews von von Zweifel & O'Brien (1997) positive Effekte der HRT auf

das psychische Befinden, insbesondere die Depressivität, klimakterischer Frauen. Das Gehirn scheint dabei noch viele Jahre nach der eigentlichen Menopause sensitiv für Veränderungen in Sexualhormonspiegeln zu sein, wie eine ERT-Studie (Estradiol) von Wolf, Kudielka, Hellhammer et al. (1999) über 2 Wochen an 40 Frauen, die durchschnittlich seit 17 Jahren postmenopausal waren, zeigen. Andere Autoren wie Cagnacci, Neri, Tarabusi et al. (1999), Girdler, O'Briant, Steege et al. (1999), Holst et al. (1989), Magos, Brewster, Singh et al. (1986), Pearce, Hawton, Blake et al. (1997), Polo-Kantola, Erkkola, Helenius et al. (1998) oder Polo-Kantola, Portin, Polo et al. (1998) oder andere (vgl. Zweifel & O'Brien, 1997), fanden dagegen keine Effekte der HRT auf die Depressivität bzw. den Schlaf klimakterischer Frauen.

Studien zum Einfluss der Hormonersatztherapie auf das psychische Befinden zeigen Inkonsistenzen, die durch methodische Faktoren sowie die Unterschiedlichkeit der verwendeten Präparate erklärt werden können (vgl. Robinson, 2001; Zweifel & O'Brien, 1997). Leider folgten viele Studien keinem placebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden *Studiendesign*. Oftmals betrug die Behandlungsdauer nur wenige Wochen oder es handelte sich um sehr kleine Fallzahlen, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert ist. Eine Einschränkung bisheriger Studien ist, dass sie sich oft auf Frauen mit *operativ induzierter Menopause* beschränkten. Es ist bekannt, dass diese Frauen aufgrund rasch sinkender Hormonspiegel vermehrt von psychischen Alterationen betroffen sind. Die Ergebnisse sind daher nicht auf Frauen mit natürlicher Menopause zu übertragen. Verschiedene Studien berichteten keine *Hormonspiegel* zu Baseline, um den menopausalen Status zu bestätigen und auch keine Dosierungen der HRT. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse bisheriger Studien wird nicht nur durch die *Unterschiedlichkeit der verwendeten Präparate* eingeschränkt, sondern auch dadurch, dass zumeist *Estrogen-Monopräparate* verwendet wurden, die bei Frauen mit intaktem Uterus nur sehr eingeschränkt indiziert sind. Studien zum Einfluss der kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Zahlreiche Studien untersuchten Frauen mit zum Teil starken *klimakterischen Beschwerden*, und sekundäre Effekte auf die Stimmung über die Verbesserung vasomotorischer Beschwerden (Dominohypothese) können nicht ausgeschlossen werden. Bisherige Studien zeigten vor allem auch Kontroversen hinsichtlich der verwendeten *Konzepte von Stimmung und Depression* sowie deren Messung. Zum Teil wurden keine validierten Fragebögen verwendet. Ein Hauptproblem ist, dass die meisten Studien ihr Patientenkontingent nicht nach dem

Stimmungszustand, sondern nach anderen Faktoren, wie klimakterischen Beschwerden, selektierten. Durch den Einschluss nicht-depressiver Frauen könnte erklärbar sein, warum ein Effekt der HRT – so überhaupt vorhanden – in einigen dieser Studien nicht oder nur begrenzt nachweisbar war. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Studien bleibt somit fragwürdig. Oftmals wurden keine Informationen zu *soziodemographischen Merkmalen* der untersuchten Stichproben gegeben, sodass die Verallgemeinerung der Ergebnisse erschwert wird. So konnten Cagnacci, Neri., Tarabusi et al. (1999) in ihrer Studie an 62 postmenopausalen Frauen über 12 Monate keinen Effekt der HRT (Vaginalcreme: 0.5 mg Estriol, 2 x pro Woche [n= 14] bzw. Hormonpflaster: 50 µg Estradiol + 5 mg Medroxyprogesteronacetat [MPA], sequentiell [n= 22]) auf das psychische Befinden (Symptom Rating Test [SRT]) im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe (n= 26) nachweisen. Die Veränderungen im SRT standen dabei eher in Bezug zu sozioökonomischen Variablen, wie Berufstätigkeit, Vorhandensein eines Partners, Zusammenleben mit Familienangehörigen, Bildungsstand sowie aktivem Coping, als zur HRT, was erneut die Bedeutung sozioökonomischer Variablen auf das psychische Befinden in dieser Studie hervorhebt. Allerdings war die Studie nicht placebokontrolliert, und es handelte sich um ein eher „schwaches“ Präparat.

Zweifel & O'Brien (1997) schlussfolgern aus ihrer Metaanalyse von 38 Studien zum Einfluss der Hormonersatztherapie auf die Depressivität im Klimakterium, dass die HRT einen *moderaten bis starken Effekt* ausübt, der neben anderen Faktoren vor allem von der Behandlungsform abhängig ist.

6.3.1.1 Die Bedeutung der Behandlungsform im Rahmen der HRT

Aus einigen Studien, welche die Effekte der kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie untersuchten, wurde geschlussfolgert, dass die Zugabe eines Gestagens zur Estrogentherapie negative oder dämpfende Effekte auf die verbesserten Befindlichkeitsscores, welche durch die Estrogentherapie erzielt wurden, hat (Dennerstein & Burrows, 1986; Holst et al., 1989; Klaiber et al., 1997; Magos et al., 1986; Sherwin, 1991; vgl. auch Zweifel & O'Brien, 1997). Dies ist ein ganz entscheidender Faktor, wenn der therapeutische Nutzen der HRT auf die psychische Befindlichkeit untersucht werden soll. Die steigende Tendenz, postmenopausale Frauen nicht mehr mit Estrogen-Monopräparaten, sondern mit Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten zu behandeln, führte zu zahlreichen Berichten über unerwünschte Wirkungen von Gestagenen auf die psychische Befindlichkeit. Auf dysphorische Effekte von Gestagenen wurde im Rahmen

dieser Arbeit bereits eingegangen. Die Verminderung der positiven Stimmungseffekte von Estrogenen durch Gestagene scheint dabei substanz- und dosisabhängig und insbesondere bei sequentieller Applikation zu erfolgen (Dennerstein & Burrows, 1986; Holst et al., 1989; Sherwin, 1991). Dies dürfte nicht zuletzt dadurch zu erklären sein, dass bei sequentieller Applikation der natürliche Menstruationszyklus der Frau, inklusive der monatlichen Hormonschwankungen, wiederhergestellt wird, was zur Auslösung psychischer Beschwerden ähnlich dem PMS führen kann.

Ziel der Arzneimittelentwicklung ist daher die Kombination hochwirksamer und gut verträglicher, naturnaher Estrogene mit neuen Gestagenen, welche die endometriale Sicherheit der Frau gewährleisten und die positiven Estrogeneffekte nicht hemmen.

6.3.2 HRT und Depression

Es gibt bisher nur wenige Studien zum Einfluss der Hormonersatztherapie auf *Major Depression bzw. depressive Episoden* im Klimakterium. Nach Stoppe (2001) liegen bisher keine valide Daten zur Wirksamkeit der HRT bei Depressionen vor. Ergebnisse von Studien zum Einfluss der HRT auf das psychische Befinden nicht-depressiver Frauen im Klimakterium können dabei nicht auf die Behandlung von Depressionen in dieser Lebensphase übertragen werden.

Coope (1981) behandelte 55 depressive, symptomatische Frauen im Alter von 40-60 Jahren mit Estrogen (1.5 mg Piperazinstrotronsulphat) oder Placebo in einer randomisierten, doppelblind, cross-over Studie über insgesamt 14 Monate. Während sich Hitzewallungen über 6 Monate deutlich unter Estrogen verbesserten, zeigten die Frauen in Bezug auf die Depressionsstärke (Beck Depression Inventory [BDI]) sowohl unter Verum als auch Placebo eine Verbesserung. Immerhin 25% der behandelten Frauen dieser Studie nahmen gleichzeitig psychoaktive Substanzen ein.

Saletu et al. (1995) untersuchten den Effekt der transdermalen Estrogentherapie (50 µg Estradiol) in einer doppelblind, placebokontrollierten Studie über 3 Monate an 64 postmenopausalen Frauen im Alter von 45-60 Jahren mit Major Depression. Sie stellten eine Verbesserung in der Hamilton Depression Skala (HAMD) sowohl unter Verum als auch Placebo fest. Die EEG-Analyse wies jedoch auf einen „mental tonic effect“ (Vigilanzerrhöhung) nur in der Verumgruppe hin. Eine EEG-Änderung trat zudem in der linken Hemisphäre auf, also dort, wo depressive Patienten zum Teil Läsionen aufweisen. In einer anderen EEG-Untersuchung an 204 Frauen konnten Saletu et al. (1996) belegen, dass *Änderungen der Vigilanz depressiver menopausaler Frauen signifikant mit*

Estrogenspiegeln korrelierten, was zusammen mit psychosozialen Faktoren zur Pathogenese klimakterischer Depressionen beizutragen scheint.

Carranza-Lira & Valentino-Figueroa (1999) behandelten 6 hysterektomierte, depressive (HAMD > 15) postmenopausale Frauen, älter als 40 Jahre, mit konjugierten equinen Estrogenen (0.625 mg) oder Placebo über 6 Monate und wiesen eine signifikante Reduktion der Depressionsstärke (HAMD) unter Estrogentherapie nach. Bei der unbehandelten Kontrollgruppe (6 Frauen) ergab sich dagegen keine Veränderung. Die Studie war allerdings nicht placebokontrolliert.

Holsboer, Benkert & Demisch (1983) behandelten 10 prä- und 10 postmenopausale Frauen mit Major Depression und einem Score > 18 in der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) über 4 Wochen mit Estrogen (60 µg Ethinylestradiol). Bei nicht-hysterektomierten Frauen wurde in den letzten 5 Tagen ein Gestagen zugegeben (10 mg Norethisteron). 11 Frauen (davon 7 postmenopausal) zeigten einen guten Behandlungserfolg, im Sinne eines Scores ≤ 8 in der HDRS. Der Effekt des Estrogens war jedoch nur für die postmenopausalen und nicht für die prämenopausalen Frauen nachweisbar, was eine möglicherweise *selektive Rolle* von Estrogenen in den verschiedenen Phasen des Klimakteriums sowie die Bedeutung der hormonellen Ausgangssituation betont. Die Analyse der Daten erfolgte für die Zeit vor paralleler Gabe eines Gestagens, sodass mögliche negative Konsequenzen auf die Depressionsstärke nicht abgeschätzt werden können. Zudem war die Studie nicht placebokontrolliert.

Schmidt et al. (2000) behandelten 34 perimenopausale Frauen im Alter von 44-55 Jahren mit diagnostizierter klimakterischer Depression (Diagnose für Major oder Minor Depression; CES-D ≥ 10; FSH ≥ 20 IU/L) über 3 Wochen mit Estrogen (0.05 mg 17β-Estradiol) oder Placebo. Die Frauen in der Estrogengruppe erhielten daraufhin weitere 3 Wochen Estrogen, während die vorab mit Placebo behandelten Frauen auf Estrogen umgestellt wurden. Am Ende wurde bei allen Frauen für eine weitere Woche ein Gestagen zum Estrogen hinzugegeben (10 mg MPA). Nach bereits 3 Wochen konnte ein signifikanter Effekt auf die Depressionsstärke (CES-D, HAMD) für die Estrogengruppe, jedoch nicht für die Placebogruppe nachgewiesen werden. 80% der mit Estrogen behandelten Frauen zeigten einen vollständigen oder partiellen Behandlungserfolg, im Sinne einer Verbesserung um mehr als 50% oder 25% vom Ausgangswert. Dagegen nur 22% in der Placebogruppe. Nach 6 Wochen Behandlung kam es jedoch zu keiner weiteren Steigerung gegenüber 3 Wochen Behandlung. Der Effekt wurde nicht durch das

Vorhandensein vasomotorischer Beschwerden erklärt (Abschnitt 6.3.3). Die Autoren hoben zudem hervor, dass der Effekt unabhängig von der Hinzugabe des Gestagens anhielt. Allerdings wurde MPA nur für einen kurzen Zeitpunkt (eine Woche) gegeben, und das Ergebnis ist daher mit Vorsicht zu interpretieren. Die Autoren zeigten in ihrer Studie den Effekt der Estrogentherapie zudem *unabhängig von der Diagnose für Depression* (Minor oder Major Depression) und *unabhängig von der Korrektur des sehr niedrigen Estrogenspiegels*. Wie bereits erwähnt, schlussfolgern sie einen Threshold zirkulierenden Estradiols, bei dessen Überschreitung therapeutische Effekte zu erwarten sind. Alternativ könnte eine besondere Sensitivität für gonadale Steroide bei den Frauen vorliegen oder ein direkter psychotroper Effekt der Estrogengabe, unabhängig von einer kausalen Rolle bei der Depressionsentstehung.

Soares, Almeida, Joffe & Cohen (2001) untersuchten in ihrer Studie 50 perimenopausale Frauen mit Diagnose für entweder Major Depression (n= 26), Dysthymie (n= 11) oder Minor Depression (n= 13) nach DSM-IV in einer 12-wöchigen, doppelblind, placebokontrollierten ERT-Studie mit 17 β -Estradiol (100 μ g). 17 (68%) der mit Estrogen behandelten Frauen zeigten eine Remission ihrer Depression. Dagegen nur 5 (20%) in der Placebogruppe. Die Patientinnen reagierten, ebenfalls unabhängig der Diagnose, gleichermaßen gut auf die Estrogentherapie (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]), wobei dieser Effekt selbst über die 4-wöchige Follow-up Phase der Studie (Auswaschphase) anhielt. Bei den Effekten einer Estrogentherapie im Klimakterium auf die Major Depression scheint es sich nicht nur um Kurzeffekte zu handeln, schlussfolgern die Autoren.

Klaiber, Broverman, Vogel & Kobayashi (1979) testeten über 3 Monate die Wirksamkeit konjugierter equiner Estrogene (5-25 mg) als Monotherapie an 40 schwer depressiven Frauen (Major Depression), von denen 27 noch prämenopausal waren (bei diesen Frauen wurden sequentiell 2.5 mg Medroxyprogesteron zugegeben). Obwohl die 23 mit Estrogenen behandelten Frauen signifikant stärkere Verbesserungen als die mit Placebo behandelten Frauen in der Depressionsstärke (HAMD) zeigten, war die Estrogenbehandlung trotz der hohen Dosierung nicht zufriedenstellend, in dem Sinne, dass die Depressionswerte nach wie vor relativ hoch blieben. Der HRT Effekt scheint sich demnach auf *leicht bis mittelgradige Depressionen* klimakterischer Frauen zu beschränken, bei schwer depressiven Frauen und Depressionen außerhalb reproduktiver Ereignisse dagegen nicht unbedingt hilfreich zu sein (Holsboer et al., 1983; Smith & Studd, 1994).

Zur Behandlung schwerer Major Depressionen sind, wie in der Studie von Klaiber et al. (1979), oft pharmakologische Dosen (weit über den natürlich vorkommenden Spiegel fertiler Frauen) von Estrogen erforderlich, während die in den gängigen HRT-Präparaten enthaltenen physiologischen (natürlichen) Dosen nicht immer auszureichen scheinen.

Einige Studien indizieren tatsächlich eine Wirkung der Estrogentherapie ähnlich klassischen Antidepressiva, im Sinne der *Hemmung der MAO-Aktivität* (Holsboer et al., 1983; Klaiber et al., 1979) bzw. der *Beeinflussung serotoninerger oder noradrenerger Funktionen* (Best, Rees, Barlow & Cowen, 1992; Blum, Vered, Lifshitz et al., 1996; Gonzales & Carrillo, 1993, zit. n. Henderson, 2000; Halbreich et al., 1995; Lippert, Filshie, Muck et al., 1996). Für die kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie scheint dies allerdings nicht zuzutreffen (Mueck, Seeger, Kasspohl-Butz et al., 1997).

Die Estrogentherapie scheint zudem die *Ansprechbarkeit depressiver Frauen auf bestimmte klassische Antidepressiva*, insbesondere Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) zu erhöhen (Stahl, 1998). Rasgon, Altshuler, Fairbanks et al. (2002) behandelten 16 perimenopausale, zum Teil therapieresistente Frauen (40-55 Jahre) mit diagnostizierter Major Depression mit a) 17 β -Estradiol (0.3 mg) oder b) mit 17 β -Estradiol zusätzlich zur bereits bestehenden Fluoxetinbehandlung (30 \pm 4.8 mg) über 8 Wochen. Sie fanden ebenfalls deutliche Effekte der ERT auf die Depressionsstärke (HAMD) sowohl unter der ERT als auch in Kombination mit Fluoxetin. Von den 10 mit Estrogen behandelten Frauen zeigten immerhin 6 eine vollständige Remission ihrer Depression (HAMD \leq 7) und 3 einen Behandlungserfolg (> 50% Verbesserung in der HAMD). Von den 6 mit Estrogen und Fluoxetin behandelten Frauen zeigte eine Frau eine Remission der Depression und 5 Frauen einen partiellen Behandlungserfolg.

Schneider, Small & Hamilton (1997) stellten in ihrer 6-wöchigen Studie an 358 depressiven Frauen über 60 Jahre (72 unter einer ERT, 286 ohne HRT) fest, dass diejenigen Frauen, die bereits unter HRT standen, eine bessere Reaktion (HAMD) auf Fluoxetin (20 mg) zeigten, als diejenigen Frauen ohne zusätzliche ERT. Dies wird durch eine Studie von Parry & Newton (2001) an 11 Frauen (6 depressive Frauen, 5 Frauen Kontrollgruppe) bestätigt. Sie fanden die stärksten Veränderungen der depressiven Frauen bezüglich der Depressionsstärke (HAMD, BDI) unter Estrogen (0.1-0.2 mg Estraderm oder 1-2 mg Estrace) in Kombination mit Fluoxetin (10-40 mg). In der Studie von Shapira, Oppenheim, Zohar et al. (1985) zum Einfluss der ERT (1.25-3.75 mg konjugierte equine Estrogene) auf die Ansprechbarkeit therapieresistenter Frauen auf Imipramin (200 mg),

einem trizyklischen Antidepressivum (TCA), konnte dies dagegen nicht bestätigt werden (HAMD).

Die Ergebnisse dargestellter Studien zum Einfluss der HRT auf Depressionen im Klimakterium sind vielversprechend. Jedoch ist eine generelle Aussage dadurch beschränkt, dass es sich fast ausschließlich um *Estrogen-Monopräparate* handelte. Wenn ein Gestagen zugegeben wurde, dann nur für eine sehr kurze Zeit, und die Analyse bezog sich auf die Estrogenphase. Bei den Studien handelt es sich nicht nur um *kleine Fallzahlen*, sondern auch um relativ *kurze Behandlungszeiten*, sodass Langzeiteffekte der Estrogentherapie nicht beurteilt werden können. So ging in einer Studie von Montgomery, Appleby, Brincat et al. (1987, zit. n. Halbreich & Kahn, 2001) der positive Estrogeneffekt auf das psychische Befinden sowohl bei peri- als auch bei postmenopausalen Frauen bereits nach 4 Monaten verloren. Nicht alle Studien hatten ein doppelblindes, randomisiertes und placebokontrolliertes *Studiendesign*. Zum Teil wurde nicht für die Einnahme psychoaktiver Substanzen kontrolliert. Ein weiteres Defizit bisheriger Studien ist, dass vorausgegangene *estrogenabhängige depressive Störungen* nicht berücksichtigt wurden. Neben der bisher fehlenden Berücksichtigung lebensgeschichtlicher Aspekte in der Menopauseforschung allgemein, könnte dies auf die im Rahmen klinischer Studien schwierige retrospektive Erfassung dieser Störungsbilder zurückzuführen sein.

Primäres Ziel der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen klinischen Studie war die Überprüfung des Einflusses einer kontinuierlich kombinierten Hormonersatztherapie mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest (Climodien®) über 24 Wochen auf die Depressionsstärke von 129 postmenopausalen Frauen mit einer leichten bis moderaten depressiven Episode nach ICD-10: F32.0, F32.1 im Rahmen des postmenopausalen Syndroms (ICD-10: N95.1) und einem Score in der HAMD ≥ 16 . Eine mögliche Abhängigkeit der Veränderung der Depressionsstärke unter HRT von einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in der fertilen Lebensphase sollte dabei geprüft werden.

6.3.3 HRT und Dominoeffekte

In Abschnitt 5.2.2 wurde die Dominohypothese erläutert, die psychische Beschwerden im Klimakterium sekundär zum Auftreten vasomotorischer Beschwerden erklärt – hormonelle Ursachen dagegen negiert. So ist umgekehrt auch denkbar, dass der beobachtete positive Effekt der HRT auf die Stimmung lediglich sekundär zur Beseitigung dieser Beschwerden

auftritt. Es ist bekannt, dass eine HRT sehr effektiv in der Behandlung von vasomotorischen Beschwerden ist und dieser Effekt bereits innerhalb weniger Tage nachweisbar ist. Nur wenige Studien haben bei der Untersuchung des Einflusses der HRT auf das psychische Befinden im Klimakterium die Dominohypothese jedoch überhaupt berücksichtigt, was als starkes methodisches Versäumnis der Menopauseforschung angesehen wird (Holte, 1998).

Ross, Alder, Cawood et al. (1999) verglichen die psychologischen Effekte von konjugierten equinen Estrogenen (0.625 mg) + Gestagen (Norgestrel, 150 µg sequentiell) und Tibolon (2.5 mg) über 12 Wochen an 38 perimenopausalen Frauen älter als 45 Jahre. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten Verbesserung vasomotorischer Beschwerden im ersten Behandlungsmonat, sowie zu einer Verbesserung von Ängstlichkeit, Schlaf, Gedächtnis und somatischer Dysfunktion (WHQ, Irritability Depression and Anxiety Scale [IDA]) im zweiten und dritten Behandlungsmonat, jedoch nicht von Depressivität. Eine Log lineare Analyse wöchentlicher Scores zeigte, dass die Depressionsscores (WHQ) in signifikantem Zusammenhang mit der Verbesserung vasomotorischer Beschwerden standen, unabhängig von der Behandlungsgruppe und der Behandlungsdauer.

In einer weiteren Studie von Alder, Ross & Gebbie (2000) wurden 12 Frauen (46-62 Jahre) ohne vasomotorische Beschwerden über 24 Wochen mit verschiedenen HRT-Präparaten behandelt. Es konnte im Mittel keine signifikante Verbesserung der psychologischen Parameter (IDA) bei diesen asymptomatischen Frauen unter Therapie nachgewiesen werden, was nach den Autoren gegen einen direkten Effekt der HRT auf die Depressivität und für die Gültigkeit der Dominohypothese spricht. Jedoch darf die kleine Behandlungszahl je Gruppe nicht unberücksichtigt bleiben und dass mit verschiedenen Präparaten behandelt wurde. Zudem wiesen nur 4 der untersuchten Frauen zu Beginn der Therapie tatsächlich erhöhte Depressionsscores auf, wobei zwei von diesen Frauen unter Therapie deutliche Verbesserungen zeigten.

Dennerstein, Burrows, Hyman & Sharpe (1979) wiesen in ihrer Studie an 49 Frauen älter als 65 Jahre über 6 Monate auf einen *partiellen* Dominoeffekt hin, in dem Sinne, dass der Einfluss der HRT (50 µg Ethinylestradiol + 250 µg Levonorgestrel) auf die Depressionsstärke (HAMD) zum Teil durch die Verbesserung der vasomotorischen Beschwerden erklärt wurde (Covarianzanalyse).

Ditkoff, Crary, Cristo & Lobo (1991) konnten in ihrer ERT-Studie (0.625 mg konjugierte equine Estrogene) eine deutliche Verbesserung des Depressionsscores (BDI) an 36 postmenopausalen Frauen ohne vasomotorische Beschwerden nachweisen, was sie als Hinweis für einen direkten, spezifischen Estrogeneffekt auf die Stimmung werteten. Jedoch hatten die Frauen weder vasomotorische Beschwerden, noch waren sie depressiv, sodass auch diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden sollten.

Schmidt et al. (2000) fanden in ihrer placebokontrollierten Studie an Frauen mit Major oder Minor Depression keine Interaktion zwischen der Behandlung, vasomotorischen Beschwerden und dem Messzeitpunkt (ANOVA mit Messwiederholung) und schlussfolgerten eine Verbesserung der Depressionswerte (HAMD, CES-D) unabhängig vom Vorhandensein vasomotorischer Beschwerden. Dies bestätigt auch ihre Ergebnisse von 1997, in denen sie einen Effekt auf depressive Symptome bei Frauen ohne vasomotorische Beschwerden zeigen konnten (zit. n. Joffe & Cohen, 1998). Zudem kam es in dieser Studie nicht zur Verbesserung von Schlafstörungen. Die Autoren argumentierten daher ebenfalls, dass der Effekt von Estrogen auf die Depressionsstärke nicht über die Beeinflussung vasomotorischer Beschwerden oder Schlafstörungen vermittelt sein kann.

Die Bedeutung vasomotorischer Beschwerden bei der Auslösung von Depressionen im Klimakterium ist fraglich (vgl. Abschnitt 5.2.2). Darüber hinaus sprechen die oben dargestellten Studien zum Einfluss der HRT auf depressive Verstimmungen oder Depressionen im Klimakterium allenfalls für eine *partielle* Vermittlung bzw. die Sinnhaftigkeit der HRT auch bei asymptomatischen Frauen. Die Datenlage ist allerdings spärlich, und die Ergebnisse sind zum Teil inkonsistent. Darüber hinaus blieb der Einfluss von Schlafstörungen zumeist unberücksichtigt. Weitere Studien sind erforderlich, um diesen Fragen gezielt nachzugehen. Die Dominohypothese ist dabei besonders interessant in Studien an perimenopausalen Frauen, die sich in der akuten Phase des hormonellen Umbruchs befinden und bei denen vasomotorische Beschwerden am stärksten ausgeprägt sind. Für postmenopausale Frauen, bei denen die hormonelle Umstellung weitestgehend abgeschlossen ist und bei denen auch die vasomotorische Symptomatik nachlässt, ist die Dominohypothese dagegen weit weniger relevant. Auch scheint es einen Unterschied zu machen, ob es sich um Untersuchungen zu psychischen Beschwerden des klimakterischen Syndroms bzw. des allgemeinen psychischen Befindens oder von Depressionen handelt.

Die Prüfung der Dominohypothese stellt hohe methodische Anforderungen, die im Rahmen einer klinischen Studie, die primär auf andere Fragestellungen abzielt, nur schwer

zu erfüllen sind. Schon allein die Geschwindigkeit, mit der der Effekt auf vasomotorische Beschwerden eintritt, erfordert sehr engmaschige Untersuchungen, was neben Kostenaspekten auch erhebliche Implikationen für die zu untersuchenden Frauen mit sich bringt. So erklärt sich zum Teil die fehlende Berücksichtigung dieser Fragestellung in bisherigen Studien zur Hormonersatztherapie. Die konkrete Prüfung der Dominohypothese war auch nicht Gegenstand der hier beschriebenen klinischen Studie an postmenopausalen Frauen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte jedoch für eine Abhängigkeit der Veränderung der Depressionsstärke unter Behandlung von der Veränderung vasomotorischer Beschwerden kontrolliert werden. In diesem Zusammenhang wurde auch der Einfluss von Schlafstörungen berücksichtigt.

6.4 HRT und Lebensqualität

Ziel der Hormonersatztherapie ist nicht nur die Beseitigung von Symptomen oder Beschwerden, sondern der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität klimakterischer Frauen. Medizinische Methoden zur Erfassung von spezifischen Symptomveränderungen unter Behandlung reflektieren dabei nicht immer, wie sich die Frauen tatsächlich fühlen.

Im Gegensatz zum Gebrauch in den Sozialwissenschaften, in denen der Begriff Lebensqualität stark materielle und politische Bezüge aufweist, beschreibt er in der Medizin einen eher gesundheitsbezogenen Aspekt des persönlichen Wohlbefindens. Dies entspricht einer Entwicklung in der Medizin, in der sich in den letzten Jahren eine Hinwendung zu nicht nur körperlichen, sondern auch psychischen und sozialen Dimensionen von Gesundheit und Krankheit vollzogen hat (patientenzentrierte Sichtweise). Im medizinischen Kontext bezieht sich das Konzept der Lebensqualität dabei primär auf die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* mit physischer, emotionaler und sozialer Funktionsfähigkeit aus Sicht der Patienten (Wiklund, 1998). In diesem Zusammenhang kann zwischen *allgemeiner gesundheitsbezogener* und *krankheitsspezifischer Lebensqualität* unterschieden werden (ebd.).

Inzwischen sind Messungen der Lebensqualität häufig geforderte Parameter in der Arzneimittelentwicklung, und seit ein paar Jahren ist in der medizinischen Forschung ein exponentieller Anstieg der Bearbeitung von Fragen zu diesem Thema zu verzeichnen. Dabei hat sich gezeigt, dass objektive Krankheitsbedingungen nur in geringer Beziehung zur subjektiven Lebensqualität stehen (Wiklund, 1998). Es mangelt jedoch nach wie vor an Studien zur HRT im Klimakterium, welche die Frage nach den Implikationen auf die

Lebensqualität zum Thema haben. Toteson, Gabriel, Kneeland et al. (2000) weisen aufgrund ihrer eigenen Ergebnisse darauf hin, dass der Einfluss der HRT auf gesundheitsbezogene Lebensqualität bisher stark unterschätzt wurde. Studien, die sich mit der Frage nach der Lebensqualität unter HRT beschäftigen, fahnden dabei primär nach Symptomen (Derman et al., 1995).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde, entsprechend den Empfehlungen von Wiklund (1998), der Einfluss der HRT (Climodien®) auf sowohl die klimakteriumsspezifische als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität überprüft.

6.5 Climodien®

Bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Präparat handelt es sich um die kontinuierliche Kombination von 2 mg des wirksamen und gut verträglichen Estrogens Estradiolvalerat (EV) mit 2 mg des neu entwickelten Gestagens Dienogest (DNG) in einem Dragee zur oralen Einnahme (Abb. 5).

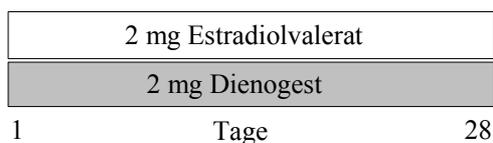


Abb. 5: Climodien®.

Climodien® ist speziell auf die hormonelle Situation und Bedürfnisse der postmenopausalen Frau zugeschnitten. Die kontinuierliche Kombination über 28 Tage (ohne hormonelle Pause) vermeidet zyklische Hormonschwankungen sequentieller Präparate, was zur Unterdrückung der monatlichen Gestagenentzugsblutung bei den Frauen führt. Bei *Estradiolvalerat* handelt es sich um das wichtigste menschliche Estrogen 17β-Estradiol als oral-aktives Ester. Estradiolvalerat wird unmittelbar nach Resorption über die Darmwand bzw. während der Leberpassage metabolisiert. Dabei kommt es zur Bildung der biologisch aktiven Form Estradiol, sowie dessen Metaboliten Estron und Estriol. 2 mg Estradiolvalerat enthalten 1,53 mg Estradiol und damit eine mittlere Estrogendosis. Das Gestagen *Dienogest* verbindet die günstigen Eigenschaften moderner 19-Norgestagene mit denen von Progesteronderivaten in einem einzigen Molekül mit nahezu 100% Bioverfügbarkeit. Dienogest zeichnet sich daher sowohl durch eine gute Endometriumwirksamkeit als auch durch ein günstiges metabolisches Profil aus. Dienogest hat weder estrogene, antiestrogene, androgene noch mineralokortikoide Partialwirkungen (Tab. 5). Durch das Fehlen antiestrogenen Eigenschaften werden günstige

extragenitale Effekte von Estrogenen nicht antagonisiert (Produktmonographie Climodien®, Schering AG). Nicht zuletzt daraus ergibt sich die Hypothese positiver Effekte der Kombination von Estradiolvalerat und Dienogest auf das ZNS.

Tab. 5: Pharmakologische Profile von Progesteron und einigen synthetischen Gestagenen (Produktmonographie Climodien®, Schering AG).

	Estrogene Wirkung	Antiestrogene Wirkung	Androgene Wirkung	Antiandrogene Wirkung
Progesteron	-	+	-	+/-
Dienogest	-	-	-	+
Cyproteronacetat	-	+	-	+
Medroxyprogesteronacetat	-	+	(+)	-
Norethisteronacetat	(+)	+	+	-
Levonorgestrel	-	+	+	-
Dydrogesteron	-	+	-	-

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Climodien® wurde in zahlreichen Studien an mehreren tausend Frauen belegt. Es wurde im Dezember 2001 für die Indikation „Hormonsubstitutionstherapie (HST) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei nicht hysterektomierten Frauen, deren Menopause mindestens ein Jahr zurückliegt“ zugelassen (Fachinformation Climodien®, Schering AG) und ist gegenwärtig in den meisten EU-Ländern auf dem Markt erhältlich. Das Gestagen Dienogest ist bereits in dem erfolgreichen und gut verträglichen oralen Kontrazeptivum („Pille“) Valette® enthalten.

6.5.1 Einfluss von Climodien® auf Schlaf, Vigilanz, Stimmung und kognitive Funktionen – erste Ergebnisse

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der Jenapharm GmbH in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. B. Saletu (Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien) wurde der Einfluss der Kombination von Estradiolvalerat und Dienogest auf Schlafverhalten, Vigilanz und kognitive Funktionen geprüft (Saletu et al., 2001). Insgesamt 49 postmenopausale Frauen < 70 Jahre (Mean 57.4 Jahre) mit Insomnie (DSM-IV 780.52; ICD-10: G47.0) im Rahmen des postmenopausalen Syndroms (ICD-10: N95.1) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studiendauer betrug insgesamt 4 Monate. In der ersten 2-monatigen doppelblinden Studienphase gab es 3 Gruppen: 2 mg EV + 3 mg DNG, 2 mg EV sowie Placebo. Die erste Phase wurde von einer weiteren 2-monatigen offenen Phase gefolgt, in der die Patientinnen einheitlich 2 mg EV + 2 mg DNG (Climodien®) erhielten.

Neben Schlaflabor und EEG-Untersuchung kamen zahlreiche psychometrische Tests und Fragebögen zur Anwendung.

Neben einer Halbierung der nächtlichen Wachzeit, der Verbesserung schlafassoziierter Atemfunktionsstörungen (Schlaflabor) und einer deutlichen Verbesserung der subjektiven Schlafqualität (Subjective Quality of Sleep and Awakening [SSA-1], Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI]) unter der Kombination Estradiolvalerat und Dienogest, kam es sowohl unter alleiniger Gabe von EV als auch in Kombination mit DNG zu einer signifikanten Verminderung der Depressivität (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie [AMDP]) der Frauen. Dies war unter Placebo dagegen nicht der Fall. In der offenen Phase, in der alle drei Gruppen einheitlich 2 mg EV und 2 mg DNG (Climodien®) erhielten, wurde dabei sowohl in der zuvor mit 2 mg EV + 3 mg DNG als auch in der mit Placebo behandelten Gruppe im Vergleich zur doppelblinden Phase eine weitere Verminderung der Depressivität beobachtet (Interner Abschlussbericht der Jenapharm GmbH; Saletu et al., 2001).

Im vigilanzkorrelierten EEG konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Estradiolvalerat und Dienogest einen signifikanten und ausgeprägten Anstieg der Gesamthirnleistung im Vergleich zu Placebo induzierte. Dienogest erhöhte darüber hinaus dosisabhängig die bereits referierten Vigilanzeffekte von Estrogen. In weiteren ERP-Untersuchungen waren eine beschleunigte und verbesserte Informationsverarbeitung unter der Kombination von EV und DNG im Vergleich zu Placebo nachweisbar (signifikante Abnahme der N1- und P300-Latenz, Zunahme der Amplituden). Die P300-Welle ist eng mit fundamentaler Informationsverarbeitung assoziiert und gilt als sensibles Maß für die Reiz- und Informationsverarbeitungszeit. Die Amplitude wird als Korrelat neuronaler mit Aufmerksamkeit und Gedächtnis verknüpfter Aktivität angesehen. Es wurden in dieser Studie unter anderem Veränderungen in der P300 in Regionen registriert, in denen depressive Patienten Alterationen aufweisen und insbesondere depressive postmenopausale Frauen eine Verminderung der P300-Amplitude zeigen.

Insgesamt indizierten die Ergebnisse der Studie an postmenopausalen Frauen mit Insomnie, dass im Gegensatz zur Annahme, Estrogene wirkten stimulierend und Gestagene sedierend auf das ZNS, Dienogest die positiven neurophysiologischen Estrogeneffekte eher verstärkt als hemmt (Saletu, 2001; Saletu et al., 2001). Mögliche depressionslösende Eigenschaften von Climodien® sollten, wie bereits erwähnt, im Rahmen der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen klinischen Studie geprüft werden.

7 Fragestellung und Hypothesen

Folgende konkrete Fragen sollten mit der Arbeit beantwortet werden:

- *Welchen Einfluss hat eine 24-wöchige Hormonersatztherapie mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest (Climodien®) auf die Depressionsstärke postmenopausaler Frauen? Kann es als wirksame Behandlung leichter bis moderater Depressionen in der Postmenopause angesehen werden?*
- *Sind die Effekte klinisch relevant, d.h. sprechen sie für eine Praxisrelevanz der Behandlung depressiver Störungen in der Postmenopause mit Climodien®?*
- *Wird die Veränderung der Depressionsstärke unter Behandlung über die Veränderung vasomotorischer Beschwerden oder Schlafstörungen erklärt?*
- *Wie ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Climodien® (therapeutische Wirksamkeit, unerwünschte Wirkungen) durch den Arzt? Kann es als sinnvolle und gleichzeitig gut verträgliche Therapie leichter bis moderater Depressionen in der Postmenopause angesehen werden?*
- *Ist der Einfluss der HRT auf die Depressionsstärke davon abhängig, ob die Frauen eine positive Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in ihrer fertilen Phase aufweisen? Stützen die Daten die Annahme einer Kontinuität estrogenabhängiger depressiver Störungen?*
- *Welchen Einfluss hat Climodien® auf die klimakteriumsspezifische und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Frauen? Handelt es sich um einen eher ganzheitlichen Effekt auf das Wohlbefinden, über die Beseitigung von depressiven Symptomen hinaus?*

1. Welchen Einfluss hat eine 24-wöchige Hormonersatztherapie mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest (Climodien®) auf die Depressionsstärke postmenopausaler Frauen?

Im vorausgegangenen Literaturteil wurde auf die multiplen Wirkungen und Interaktionen von Sexualhormonen im ZNS eingegangen (vgl. Abschnitte 3, 5.2.1). Insbesondere Estrogen (Estradiol) bzw. dessen relativer Mangel wurde mit der Pathophysiologie depressiver Störungen im gesamten Lebenszyklus der Frau in Zusammenhang gebracht (Halbreich & Kahn, 2001). Nicht zuletzt daraus ergab sich die Hypothese, dass sich Depressionen im Klimakterium gut mit einer Hormonersatztherapie behandeln lassen. Die Ergebnisse verschiedener Studien zum Einfluss der HRT auf das psychische Befinden im Klimakterium (vgl. Abschnitt 6.3) sind vielversprechend und stützen diese Hypothese. Positive Effekte der HRT auf die Befindlichkeit nicht-depressiver Frauen können jedoch nicht auf die Behandlung von Depressionen übertragen werden, und die klinische Relevanz dieser Ergebnisse bleibt fraglich. Erste Studien indizieren, dass die HRT auch eine sinnvolle Therapie leichter bis moderater Depressionen peri- und postmenopausaler Frauen ist und zudem die Ansprechbarkeit depressiver Frauen auf bestimmte Antidepressiva erhöht. Die Datenlage dazu ist allerdings noch schwach, und die Studien konzentrieren sich auf Estrogen-Monopräparate.

Die positiven Effekte von Estrogenen auf die Stimmung klimakterischer Frauen können, wie im Literaturteil dargestellt, durch die Hinzugabe von Gestagenen deutlich gemindert werden, und verschiedene Studien berichten dysphorische Effekte bei Hinzugabe eines Gestagens im Rahmen der kombinierten HRT. Dies trifft insbesondere auf sequentielle Präparate zu, und ist darüber hinaus abhängig von der Art des verwendeten Gestagens sowie dessen Dosierung (vgl. Abschnitt 6.3.1.1). Die Gabe eines Gestagens zum Estrogen im Rahmen der kombinierten HRT ist bei nicht-hysterektomierten Frauen zur endometrialen Sicherheit allerdings zwingend erforderlich. Ziel der Arzneimittelentwicklung ist daher die Kombination hochwirksamer und gut verträglicher naturnaher Estrogene mit neuen Gestagenen, welche einerseits die Endometriumssicherheit der Frauen gewährleisten und andererseits die positiven Estrogeneffekte auf verschiedene Organsysteme (einschließlich das ZNS) nicht antagonisieren.

Das Präparat Climodien® (2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest) scheint diese Ansprüche zu erfüllen. Eine erste Studie von Saletu et al. (2001) indizierte vigilanzerhöhende Effekte der Kombination von EV und DNG und stützte die Annahme

depressionslösender Eigenschaften des Präparates (vgl. Abschnitt 6.5). Dienogest zeichnet sich durch fehlende antiestrogene Wirkungen aus und scheint, im Gegensatz zu anderen Gestagenen, die positiven Estrogeneffekte auf das ZNS nicht zu hemmen. Die konkreten pathophysiologischen Ursachen dieser Wirkung sind unbekannt. Ein weiterer Vorteil des Präparates könnte darin liegen, dass das Gestagen Dienogest kontinuierlich statt sequentiell neben dem Estrogen verabreicht wird, was zyklische Hormonschwankungen, als eine Ursache für die Auslösung dysphorischer Stimmungen bei Frauen, unterbindet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde angenommen, dass Climodien® im Vergleich zu Placebo bereits nach 12 Wochen Behandlung zu einer deutlichen Verringerung der Depressionsstärke (HAMD) führt. Wie im Literaturteil dargestellt, ging in einer Studie von Montgomery et al. (1987) der positive Effekt der Estrogentherapie auf das psychische Befinden jedoch bereits nach 4 Monaten verloren (vgl. Halbreich & Kahn, 2001). Die meisten anderen Studien betrachteten nur Zeiträume von wenigen Wochen (vgl. Abschnitt 6.3). Ein Präparat kann nur dann als wirksam angesehen werden, wenn der positive Einfluss auf die Depressionsstärke auch über einen angemessenen therapeutischen Zeitraum nachgewiesen werden kann. Es wurde daher ebenfalls angenommen, dass der positive Einfluss von Climodien® auf die Depressionsstärke auch nach 24 Wochen Behandlung nachweisbar ist. Die Depressionsstärke nach 24 Wochen Behandlung war das primäre Zielkriterium der dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen Studie.

Zum Nachweis der Wirksamkeit eines Präparates auf die Depressionsstärke ist eine Placebokontrolle unvermeidbar. Es ist nicht nur wichtig, um die Überlegenheit der aktiven Therapie zu belegen, sondern auch um Nebenwirkungen der Behandlung realistisch abschätzen zu können (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* [EMA], 2002). In dieser Studie war ein starker Placeboeffekt zu erwarten. Es wurde jedoch postuliert, dass der Effekt von Climodien® über die Zeit dem des Placebo überlegen ist.

Hypothese 1: Der Einfluss von Climodien® auf die Depressionsstärke (HAMD) über die Zeit unterscheidet sich vom Einfluss des Placebos. Nach sowohl 12 als auch 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline ist eine signifikant stärkere Verringerung der Depressionsstärke unter Climodien® als unter Placebo nachweisbar.

2. Sind die Effekte klinisch relevant?

Es ist nicht nur entscheidend, ob ein Präparat einen statistisch signifikanten Effekt ausübt, sondern vor allem auch, ob dieser Einfluss klinisch relevant ist. Dies trifft insbesondere auf die Behandlung von Depressionen zu (vgl. EMEA, 2002). In klinischen Studien muss vor Beginn daher derjenige Effekt für das primäre Zielkriterium definiert werden, der als klinisch relevant betrachtet werden kann. Dies dient nicht zuletzt der Bestimmung der erforderlichen Fallzahl. Primäres Zielkriterium dieser klinischen Studie war, wie bereits erwähnt, die Depressionsstärke (HAMD) nach 24 Wochen Behandlung. Ein Unterschied von 4 Punkten in der HAMD zwischen HRT und Placebo wurde dabei als klinisch relevanter Behandlungserfolg angesehen (vgl. Collegium Internationale Psychiatrica Scalarum [CIPS], 1996). Darüber hinaus wurde eine Verbesserung um $\geq 50\%$ in der HAMD im Vergleich zu Baseline als klinisch relevante Reduktion der Depressionsstärke (vgl. EMEA, 2002; Stieglitz et al., 2001) und ein finaler Punktwert ≤ 8 (individuelle Werte) als deutlicher Hinweis auf eine vollständige Remission der Depression gewertet (vgl. Brähler et al., 2002; Holsboer et al., 1983; Rasgon et al., 2002; Stieglitz et al., 2001).

Hypothese 2: Der Effekt von Climodien® auf die Depressionsstärke (HAMD) ist klinisch relevant.

3. Wird die Veränderung der Depressionsstärke unter Behandlung über die Veränderung vasomotorischer Beschwerden oder Schlafstörungen erklärt?

Im vorausgegangenen Literaturteil wurde die Dominohypothese erläutert, die eine Vermittlung hormoneller Einflüsse auf das psychische Befinden im Klimakterium über die Beeinflussung vasomotorischer Beschwerden postuliert - direkte Hormoneffekte dagegen negiert. Im Literaturteil dargestellte Ergebnisse sowohl einiger epidemiologischer Studien (vgl. Abschnitt 5.2.2) als auch einiger Studien zum Einfluss der HRT auf das psychische Befinden und Depressionen im Klimakterium (vgl. Abschnitt 6.3.3) sprechen jedoch allenfalls für eine partielle Vermittlung des Effektes bzw. die Sinnhaftigkeit der HRT auch bei asymptomatischen Frauen. Zur möglichen Vermittlung des Effektes der HRT auf die Stimmung über die Beeinflussung von Schlafstörungen fehlt es bisher an Daten.

Die Wirksamkeit von Climodien® in Bezug auf vasomotorische Beschwerden wurde bereits in mehreren klinischen Studien im Rahmen des Zulassungsverfahrens für das Präparat nachgewiesen, und eine Verbesserung tritt bereits innerhalb weniger Tage ein. Die im Literaturteil dargestellte Studie von Saletu et al. (2001) wies darüber hinaus

positive Effekte von Climodien® auf den Schlaf nach. Eine Abhängigkeit der Veränderung der Depressionsstärke (HAMD) unter Behandlung von der Veränderung dieser Beschwerden war daher nicht auszuschließen. Sowohl in Bezug auf vasomotorische Beschwerden als auch auf Schlafstörungen war zudem ein starker Placeboeffekt zu erwarten. Die Prüfung der Dominohypothese im eigentlichen Sinne war aus bereits genannten Gründen nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Es sollte jedoch für die Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ) unter Behandlung kontrolliert werden. Es wurde angenommen, dass auch nach Kontrolle für die Veränderung dieser Beschwerden ein signifikanter Effekt von Climodien® auf die Depressionsstärke (HAMD) über die Zeit besteht. Dies wäre ein Hinweis auf direkte Effekte der HRT und die Sinnhaftigkeit der Behandlung mit Climodien® auch bei asymptomatischen Frauen.

Hypothese 3: Auch nach Kontrolle für die Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ) unter Behandlung besteht ein signifikanter Einfluss von Climodien® auf die Depressionsstärke (HAMD) über die Zeit.

4. Wie ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Climodien® (therapeutische Wirksamkeit, unerwünschte Wirkungen) durch den Arzt?

Für die Autorin der vorliegenden Arbeit war, neben der Veränderungen der Depressionsstärke (HAMD) unter Behandlung, von Bedeutung, wie die behandelnden Ärzte die Wirksamkeit von Climodien® zum Ende der Studie beurteilen. Das globale Arzturteil gibt dabei ebenfalls wertvolle Hinweise über die klinische Relevanz eines Behandlungseffektes sowie die allgemeine Nutzen-Risiko-Bewertung. Zur Beantwortung dieser Frage in der vorliegenden Arbeit wurde der Wirksamkeitsindex des Klinischen Gesamteindrucks (CGI) mit *Therapeutischer Wirksamkeit* (gewünschte Arzneiwirkungen) und *Unerwünschten Wirkungen* (Therapie-Risiken) verwendet. Es wurde einerseits angenommen, dass sich die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit (Verteilung) für Climodien® und Placebo unterscheidet. In diesem Zusammenhang wurde postuliert, dass die Beurteilung gewünschter Arzneiwirkungen für Climodien® günstiger ausfällt als für Placebo. Da unter einer HRT, wenn sie als sinnvolle Therapie betrachtet werden soll, allgemein eher wenige Nebenwirkungen erwartet werden, wurde andererseits angenommen, dass die Beurteilung unerwünschter Wirkungen (Verteilung) für Climodien® und Placebo nicht verschieden ist.

Hypothese 4: Es besteht ein Unterschied zwischen Climodien® und Placebo in der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit durch den Arzt (CGI) am Ende der Behandlung. Die Beurteilung gewünschter Arzneiwirkungen fällt für Climodien® günstiger aus als für Placebo.

Hypothese 5: Es besteht kein Unterschied zwischen Climodien® und Placebo in der Beurteilung unerwünschter Wirkungen durch den Arzt (CGI) am Ende der Behandlung.

5. Ist der Einfluss der HRT auf die Depressionsstärke davon abhängig, ob die Frauen eine positive Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in ihrer fertilen Lebensphase aufweisen?

Ein großer Abschnitt des vorausgegangenen Literaturteils beschäftigte sich mit estrogenabhängigen depressiven Störungen, deren Kontinuität über den weiblichen Lebenszyklus und einer zugrunde liegenden Vulnerabilität gegenüber hormonellen Veränderungen im Lebenszyklus (vgl. Abschnitt 5.2.4). Es wurde in diesem Zusammenhang von verschiedenen Autoren postuliert, dass insbesondere diejenigen depressiven Frauen von einer Hormonersatztherapie im Klimakterium profitieren dürften, die eine positive Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen bereits in der fertilen Lebensphase aufweisen (Meyers & Moline, 1997; Panay & Studd, 1998). Bei diesen Frauen stehen die Depressionen offensichtlich in engem Zusammenhang mit hormonellen Faktoren, und Effekte der HRT können eher angenommen werden als bei Frauen, welche diese Anamnese nicht aufweisen. Die zugrunde liegende Annahme ist einerseits, dass die HRT die Vulnerabilität „korrigiert“, indem sie möglicherweise an verschiedenen Stellen im ZNS angreift, an denen Frauen mit estrogenabhängigen depressiven Störungen Dysfunktionen zeigen. Andererseits stellt der Estrogenmangel den entscheidenden Trigger zur Auslösung depressiver Störungen bei diesen Frauen dar, immer wenn sich die Spiegel außerhalb des optimalen individuellen Grenzbereiches im Gehirn bewegen. Durch die HRT kann das Gleichgewicht wiederhergestellt werden (vgl. Abschnitt 5.2.4). Bisher fehlt es jedoch an Studien, welche den Einfluss vorausgegangener estrogenabhängiger depressiver Störungen überhaupt berücksichtigen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde angenommen, dass eine positive Anamnese für das prämenstruelle Syndrom (PMS) und/oder die postnatale Depression (PND) in der fertilen Lebensphase Moderator des Effektes der HRT auf die Depressionsstärke (HAMD) ist. Frauen mit einer positiven Anamnese für PMS und/oder PND sollten dabei eine stärkere

Verbesserung ihrer Depressionsstärke unter Climodien® zeigen als Frauen ohne diese Anamnese. Es war in diesem Zusammenhang nur der Effekt von Climodien® von Interesse.

Hypothese 6: Der Einfluss von Climodien® auf die Depressionsstärke über die Zeit ist davon abhängig, ob die Frauen eine positive Anamnese für PMS und/oder PND aufweisen. Frauen mit dieser Anamnese zeigen über 12 und 24 Wochen Behandlung eine stärkere Verringerung der Depressionsstärke unter Climodien® als Frauen ohne diese Anamnese.

6. Welchen Einfluss hat Climodien® auf die klimakteriumsspezifische und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Frauen?

Wie in Abschnitt 6.4 dargestellt wurde, konzentriert man sich in der heutigen Medizin zunehmend auf die Lebensqualität klimakterischer Frauen. Der Einfluss der HRT auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität liefert dabei wertvolle Hinweise auf die Sinnhaftigkeit der Behandlung aus ganzheitlicher Sicht. Die Annahme in dieser Studie war, dass Climodien® nicht nur einen symptomatischen Effekt auf die Depressionsstärke ausübt, sondern über sein breites Wirkspektrum das Allgemeinbefinden und die subjektive Gesundheit aus Sicht der Frauen verbessert. Es wurden einerseits positive Effekte von Climodien® auf die *klimakteriumsspezifische Lebensqualität* (WHQ) angenommen, in dem Sinne, dass sich das typische Beschwerdebild von Frauen mittleren Lebensalters unter Behandlung verbessert. Darüber hinaus wurden positive Effekte auf die körperliche und psychische *gesundheitsbezogene Lebensqualität* (SF-36) erwartet. Diese Effekte sollten den Effekten des Placebos überlegen sein.

Hypothese 7: Der Einfluss von Climodien® auf die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ) über die Zeit unterscheidet sich vom Einfluss des Placebos. Nach sowohl 12 als auch 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline ist eine signifikant stärkere Verbesserung der klimakteriumsspezifischen Lebensqualität unter Climodien® als unter Placebo nachweisbar.

Hypothese 8: Der Einfluss von Climodien® auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) über die Zeit unterscheidet sich vom Einfluss des Placebos. Nach sowohl 12 als auch 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline ist eine signifikant stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Climodien® als unter Placebo nachweisbar.

8 Methodik

8.1 Beschreibung der klinischen Studie

Basis der vorliegenden Arbeit ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie Phase II über 24 Wochen an 129 depressiven postmenopausalen Frauen. Die Studie wurde von 1998-2002 entsprechend den aktuellen Richtlinien und ethischen Prinzipien zur Durchführung und Auswertung klinischer Studien und den Verkehr mit Arzneimitteln (EMA, 1997) im Rahmen des Gesamtprojektes zur Entwicklung und Zulassung des Präparates Climodien® durchgeführt. Bei der Studie selbst handelt es sich jedoch um keine Studie mit Zulassungsrelevanz. Die Richtlinien der europäischen Zulassungsbehörde zur Durchführung klinischer Studien in der Behandlung der Depression (EMA, 2002) sowie zu Studien der Hormonersatztherapie (EMA, 1997a) wurden dennoch berücksichtigt. Das primäre Ethikvotum für die klinische Studie wurde nach Prüfung aller Einreichungsunterlagen am 9.03.2000 erteilt.

Bei einer Studie der Phase II handelt es sich um *therapeutisch explorative* Studien, deren primäres Ziel ist, die therapeutische Wirksamkeit des Medikamentes bei Patienten zu eruieren.

Die Studie war placebokontrolliert. Das bedeutet, dass ein Teil der Frauen kein echtes Medikament erhielten, sondern eine Tablette – ein sogenanntes Placebo – welche keine aktiven Bestandteile enthält. Die Gabe eines Placebos ist in klinischen Studien erforderlich, um “echte” Effekte des Medikamentes herauszufinden. Eine Placebokontrolle ist auch in der Prüfung von Medikamenten zur Behandlung von Depressionen von der europäischen Zulassungsbehörde gefordert (EMA, 2002).

Die Studie war randomisiert. Das bedeutet, dass die Frauen rein zufällig auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. Die Erstellung der Randomliste erfolgte mittels Zufallsgenerator (Statistikprogramm SAS). Jede Frau hatte demnach dieselbe Chance, in eine der beiden Gruppen (Climodiengruppe oder Placebogruppe) zu kommen. Dazu wurde jeder Frau eine Randomnummer zugewiesen, die zudem den Datenschutz gewährleistete. Der Randomcode wurde erst nach Entblindung der Studie gebrochen.

Die Studie wurde als doppelblinde klinische Prüfung durchgeführt. Das bedeutet, dass weder der Arzt, noch die Frauen wussten, ob sie Placebo oder die Prüfmedikation erhält. Nach Schließung der Datenbank erfuhren sowohl die Ärzte als auch die Frauen, welches Präparat die Frauen erhalten hatten.

Die Studie war multizentrisch, was bedeutet, dass sie in mehreren Zentren in Deutschland durchgeführt wurde. Letztendlich ergab sich der Hauptteil der Rekrutierung jedoch durch zwei Zentren.

8.2 Einschlussbedingungen und Ablauf der Studie

Die Frauen wurden über private Frauenarztpraxen rekrutiert. Entsprechende Rahmenbedingungen (Räumlichkeiten, entsprechendes Klientel, ausreichend Hilfskräfte) mussten gegeben sein, um an der Studie mitwirken zu können. So konzentrierte sich die Studie um Großraumpraxen im Raum München und Ulm. Bei den Prüfärzten handelte es sich ausschließlich um niedergelassene Gynäkologen mit psychodiagnostischer Erfahrung, die fachlich in der Lage waren, die Anforderungen der Studie zu erfüllen. Alle Ärzte hatten zudem Erfahrung mit klinischen Pharmakastudien. Darüber hinaus wurden sie bei einem Prüfertreffen und des weiteren in individuellen Ratertrainings von einer klinik- und studien erfahrenen externen Psychologin speziell für die Studie geschult und während der gesamten Studie begleitet. Das Training der Rater ist eine der wichtigen Möglichkeiten, um die Befunderhebung und die Datenqualität zu verbessern (vgl. Stieglitz, Ferner & Woggon, 2001). Hauptaugenmerk des Ratertrainings lag auf der Eingangsdiagnose einer depressiven Episode nach ICD-10 sowie dem Umgang mit der HAMD.

Die folgenden Einschlussbedingungen wurden festgelegt. Eine Frau konnte nur in die Studie aufgenommen werden, wenn alle Einschlusskriterien ausnahmslos erfüllt waren und keines der Ausschlusskriterien vorlag.

8.2.1 Einschlusskriterien

- Frauen im Alter von 48-65 Jahren in gutem allgemeinem Gesundheitszustand
- Menopausaler Status (Postmenopause) definiert durch mindestens 12 Monate Amenorrhoe oder Status nach bilateraler Ovariectomie (Hysterektomie ohne Ovariectomie wurde nicht als Ausschlusskriterium betrachtet)
- und/oder
- Estradiol < 20 pg/ml; FSH > 50mIU/ml
- Fehlende Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn
- Vorliegen einer subjektiven depressiven Störung

- Existenz einer leichten bis moderaten depressiven Episode nach ICD-10: F32.0, F32.1 im Rahmen des postmenopausalen Syndroms (ICD-10: N95.1)
- HAMD \geq 16
- Fähigkeit der Frauen, die Testinstruktionen zu verstehen und die Tests durchzuführen
- Vorliegen der unterschriebenen Einverständniserklärung zu Studienbeginn.

Die Eingangsdiaagnose einer depressiven Störung (leichte bis moderate depressive Episode) im Rahmen des postmenopausalen Syndroms wurde nach dem Klassifikationssystem ID-10 gestellt (EMEA, 2002). Die dabei zum Einsatz gekommene Internationale Diagnose Checkliste (IDCL) für ICD-10: *Depressive Episode* ist in Anlage B einzusehen.

Als Effektivitätskriterium in klinischen Studien zur Behandlung von Depressionen wird die Verwendung der HAMD (vgl. Abschnitt 8.3.1) empfohlen (EMEA, 2002). Klinische Studien nutzen dabei oftmals einen HAMD-Score zwischen 15 und 18 Punkten als Minimum zum Einschluss in die Studie, was einer leichten bis moderaten Depression entspricht (persönliche Information von Prof. Dr. J. Kornhuber, Erlangen). Bezogen auf die 17-Item Version erreichen depressive Patienten dabei mittlere Werte zwischen 19 und 26 Punkten. Nicht-depressive Patienten werden mit Werten unter 10 Punkten beurteilt (Brähler, Schumacher & Strauß, 2002). In dieser Studie wurde unter Verwendung der 17-Item Version der HAMD (vgl. Abschnitt 8.3.1) der Grenzwert auf 16 Punkte festgelegt.

8.2.2 Ausschlusskriterien⁵

- Krankheiten, die eine Kontraindikation für die Gabe von Estrogenen oder Gestagenen darstellen (z.B. akute Thrombose, Lebererkrankungen, Diabetes, unkontrollierter Bluthochdruck, vergangene oder akute Karzinome des Endometriums, Endometriumshyperplasie, positives Mammogramm innerhalb des letzten Jahres)
- Schlechter allgemeiner Gesundheitszustand
- Operativ induzierte Menopause innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn
- Vorliegen einer schweren depressiven Episode nach ICD-10 (F32.2)
- Vorliegen anderer psychischer Erkrankungen
- Vorliegen psychotischer Symptome

⁵ An dieser Stelle wird eine Auswahl der wichtigsten und für diese Arbeit relevanten Ausschlusskriterien berichtet.

-
- Jeder Hinweis auf Verschlechterung der depressiven Symptomatik oder suizidale Gedanken während der gesamten Studie
 - Depressionen, die offensichtlich nicht im Zusammenhang mit dem Klimakterium standen (akute belastende Probleme etc.)
 - Einnahme von Psychopharmaka 3 Monate vor und während der gesamten Studie
 - Einnahme psychoaktiver Substanzen unmittelbar vor und während der gesamten Studie
 - Hormonersatztherapie innerhalb der letzten 4 Wochen (im Falle lang wirksamer Hormonersatztherapie, d.h. Präparate zur intramuskulären Injektion, 6 Monate) vor Studienbeginn
 - Jegliche andere Therapie klimakterischer Beschwerden (auch Pflanzenextrakte) vor und während der gesamten Studie
 - Einnahme von Begleitmedikation mit signifikantem Einfluss auf die Prüfmedikation
 - Auffällige Befunde zur körperlichen und gynäkologischen Untersuchung (inklusive Laborwerte)
 - Zervixabstrich mit auffälligem Befund (\geq PAP III)
 - Teilnahme an einer anderen klinischen Studie 3 Monate vor und während der gesamten Studie.

Nach Aufklärung der Frauen und deren schriftlichem Einverständnis konnte mit der Studie begonnen werden. Alle Einschlussbedingungen wurden in der Screeninguntersuchung geprüft und in der Baselineuntersuchung nochmals kontrolliert. Wurde zu Baseline eines der Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt oder war auch nur ein Ausschlusskriterium vorhanden, so wurde die Frau nicht in die Studie eingeschlossen. Zum Screening erfolgte zudem die medizinische Anamnese sowie die Erfassung der demographischen Daten. Sowohl zur Screening- als auch zur Abschlussuntersuchung wurden darüber hinaus umfassende körperliche und gynäkologische Standarduntersuchungen (inklusive Standard- und Hormonlabor, transvaginaler Ultraschall, ggf. Zervixabstrich und Mammographie) der Frauen durchgeführt, da es sich bei Climodien® zu diesem Zeitpunkt um ein noch nicht zugelassenes Präparat handelte. Während der gesamten Studie wurde für das Auftreten unerwünschter Ereignisse sowie für die Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation kontrolliert. Die Erhebung der relevanten Zielvariablen (HAMD, CGI, WHQ, SF-36)

erfolgte mit Beginn der Behandlungsphase zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung. Die maximale Gesamtdauer einer Visite betrug ca. 90 Minuten. Einen Überblick über die einzelnen Visiten gibt der folgende Flow Chart (Tab. 6):⁶

Tab. 6: Flow Chart.

Zeit	Visite 0 - 4 W Screening	Visite 1 0 W Baseline	Visite 2 6 W (check)	Visite 3 12 W	Visite 4 24 W Ende der Behandlg.	Visite 5 28 W Follow-up
Einverständniserklärung	•	(Check)				
Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	•	•				
Demographische Daten	•					
Medizinische Anamnese (inkl. vorausgegangener Medikation)	•					
Randomisierung / Beginn der Behandlung		•				
Allgemeine körperliche und gynäkologische Untersuchung	•				•	
Zervixabstrich ¹⁾	(•)				•	
Transvaginaler Ultraschall	•				•	
Mammographie ²⁾	(•)					
Erfassung von Begleitmedikation	•	•	•	•	•	•
Sicherheitslabor	•				•	
Speziallabor (FSH, E ₂ , LH)	•	•		•	•	
HAMD, CGI, WHQ, SF-36		•	CGI	•	•	
Erfassung unerwünschter Ereignisse			•	•	•	•

¹⁾ Falls kein negativer Befund innerhalb der letzten drei Monate vorlag.

²⁾ Falls kein negativer Befund innerhalb des letzten Jahres vorlag.

⁶ Für die vorliegende Arbeit stark gekürzt.

8.2.3 Verwendete Prüfmedikation

In dieser klinischen Studie wurden zwei Behandlungen miteinander verglichen:

Test:

- Climodien® (2 mg Estradiolvalerat + 2 mg Dienogest)

Referenz:

- Placebo (keine aktiven Bestandteile)

Das in der vorliegenden Studie verwendete HRT-Präparat wurde bereits in Abschnitt 6.5 beschrieben. Climodien® und Placebo waren sowohl in Aussehen und Verpackung als auch in Geruch und Geschmack identisch, um den doppelblinden Charakter der Studie zu gewährleisten. Entsprechend der Randomisierung erhielten 64 Frauen Climodien® und 65 Frauen Placebo kontinuierlich für 6 x 28 Tage (= 24 Wochen). Alle Frauen nahmen einmal täglich ein Dragee Prüfmedikation zur gleichen Tageszeit ein.

8.3 Erhebungsinstrumente

8.3.1 Depressionsstärke - Hamilton Depression Skala (HAMD)

Bei der Hamilton Depression Skala (HAMD, Hamilton, 1960, vgl. Anlage B) handelt es sich um das am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Die HAMD wird dabei häufig eingesetzt, um den Verlauf depressiver Störungen unter Therapie zu beschreiben (Brähler et al., 2002; CIPS, 1996; Stieglitz, 1998). Die HAMD ist auch nach Schlussfolgerung der *Consensus Conference on the Methodology of Clinical Trials of Antidepressants* (EMEA, 1998, zit. n. Stieglitz et al., 2001) eine geeignete Möglichkeit, Veränderungen in klinischen Studien zu zeigen, was die Verwendung auch in der vorliegenden Studie begründet. Snaith (1996, zit. n. Stieglitz, 1998) kommt bei einer Übersicht zur Anwendung der HAMD zu dem Ergebnis, dass 66% aller Arbeiten aus vier internationalen Fachzeitschriften des Jahres 1994, in denen ein Depressionsmaß zur Anwendung kam, dies die HAMD war. Darüber hinaus ist die HAMD eines der wenigen von der EMEA anerkannten Verfahren, wenn es um den Nachweis der Wirksamkeit von Medikamenten in Bezug auf Depressionen geht (EMEA, 2002; Stieglitz et al., 2001). Neben der umfassenden Akzeptanz der Skala in Forschung und Praxis begründet sich dies mit Vergleichsdaten aus zahlreichen klinischen Studien, die auch den Behörden vorliegen. Die HAMD fand bereits in mehreren Studien

zum Einfluss der Hormonersatztherapie auf Depressionen im Klimakterium Verwendung und wird als geeignetes Verfahren zur Erfassung von Depressionen auch in dieser Lebensphase empfohlen (Gath, 1998; Schmidt, Roca & Rubinow, 1998).

Die HAMD bleibt - wie andere Verfahren zur syndromalen Diagnostik depressiver Störungen - nicht unkritisiert (Hautzinger & Meyer, 2001; Stieglitz, 1998; Stieglitz et al., 2001). Kritiken an der HAMD beziehen sich dabei sowohl auf einige methodische Faktoren (Dimensionalität, Symptomatik, Konsistenz, Differenzierungsfähigkeit und Änderungssensitivität) als auch auf Probleme in der praktischen Anwendung (Stieglitz, 1998). Die alleinige Verwendung der HAMD als Diagnoseverfahren ist daher nicht empfehlenswert (CIPS, 1996; Stieglitz, 1998). In dieser Studie wurde der Empfehlung einer Diagnose nach einem international akzeptierten operationalisierten Diagnosesystem wie dem ICD-10 gefolgt (EMEA, 2002; Stieglitz, 1998; Stieglitz et al., 2001).

Daten zur Validität und Reliabilität der HAMD sind berichtet (vgl. CIPS, 1996). Die innere Konsistenz (Chronbach's Alpha) der Skala liegt zwischen .52 und .98 (vgl. Brähler et al., 2002; CIPS, 1996; Stieglitz, 1998). Korrelationen mit anderen Depressionsmaßen (z.B. BDI) liegen bei bis zu .90 (ebd.). Globale Klinikerurteile und der HAMD-Summenwert korrelieren zwischen .70 und .95 (CIPS, 1996). Normwerte existieren nicht. Durch die weite Verbreitung der HAMD liegen jedoch viele Erfahrungen und Untersuchungsberichte mit unterschiedlichen klinischen Stichproben vor, die Erwartungs- und Grenzwerte zu Behandlungsbeginn, für den Verlauf und bei Behandlungsende vorgeben (vgl. Brähler et al., 2002).

Die Gesamtskala der HAMD besteht aus 21 Items, die jeweils auf mehrstufigen Kategorienskalen, die sich auf die Intensität der Symptomatik beziehen, beurteilt werden. Der Empfehlung Hamiltons und der EMEA (2002) folgend, wird in den meisten klinischen Studien - wie auch in dieser - die ursprüngliche 17-Item-Version verwendet (vgl. auch CIPS, 1996). Als Bezugsrahmen gelten die letzten Tage bzw. eine Woche vor dem Interview.

Die mittels der HAMD erfassten Merkmale sind:

1. *Depressive Stimmung*, 2. *Schuldgefühle*, 3. *Suizid*, 4. *Einschlafstörung*,
5. *Durchschlafstörung*, 6. *Schlafstörungen am Morgen*, 7. *Arbeit und sonstige Tätigkeiten*,
8. *Depressive Hemmung*, 9. *Erregung*, 10. *Angst - psychisch*, 11. *Angst - somatisch*,
12. *Körperliche Symptome - gastrointestinale*, 13. *Körperliche Symptome - allgemeine*,

14. *Genitalsymptome*, 15. *Hypochondrie*, 16. *Gewichtsverlust* sowie 17. *Krankheitseinsicht*.

Bei jedem Item werden zahlreiche dazu gehörende Beschwerden und Auffälligkeiten genannt (vgl. Anlage B). Der Gesamtwert wird durch Addition der Einzelurteile, gebildet. Neun der 17 Items werden dabei auf einer fünfstufigen (0-4) und 8 Items auf einer dreistufigen (0-2) Skala eingeschätzt.

In der Beschreibung der Skala selbst wird ein Unterschied von 4 Punkten zwischen Verum und Placebo am Ende der Behandlung als klinisch relevanter Behandlungserfolg angesehen (CIPS, 1996). Dies war auch primäres Zielkriterium der hier beschriebenen klinischen Studie. Als weitere Wirksamkeitskriterien werden in der Literatur eine Verbesserung um 50% (EMEA, 2002; Stieglitz et al., 2001) als klinisch relevante Reduktion der Depressionsstärke und ein Punktwert $\leq 7-8$ (individuelle Werte) als deutlicher Hinweis auf eine vollständige Remission der Depression (Brähler et al., 2002; Holsboer et al., 1983; Rasgon et al., 2002; Stieglitz et al., 2001) gewertet. Brown, Johnson & Chen (1992) und zahlreiche andere Autoren legen einen Wert in der HAMD ≤ 10 als gute Reaktion auf eine antidepressive Behandlung zugrunde. Dies entspricht, wie bereits erwähnt, den Werten nicht-depressiver Patienten (Brähler et al., 2002; CIPS, 1996).

8.3.2 Klinischer Gesamteindruck (*Clinical Global Impressions* [CGI])

Der klinische Gesamteindruck (CGI, CIPS, 1996) wurde vom National Institute of Mental Health (NIMH) mit dem Ziel der Nutzen-Risiko-Bewertung der medikamentösen Behandlung psychischer Störungen entwickelt. Es handelt sich dabei um ein häufig verwendetes Verfahren in klinischen Prüfungen von Arzneimitteln, welches die HAMD sinnvoll ergänzt (Stieglitz et al., 2001). Die Beurteilung erfolgt durch den Arzt, der nacheinander den Schweregrad der Störung, den Heilungsverlauf sowie die therapeutische Wirksamkeit einzuschätzen hat. Für die vorliegende Arbeit war der Wirksamkeitsindex der CGI, bestehend aus *Therapeutischer Wirksamkeit* [gewünschte Arzneiwirkungen] und *Unerwünschten Wirkungen* [Therapie-Risiken]), am Ende der Behandlung von Interesse.

Bei der CGI handelt es sich um ein Verfahren, dessen Vorteile in der Kürze und Einfachheit der Anwendung für den Arzt sowie in der hohen Augenscheinvalidität liegen. Die Beurteilung der Zustandsänderung wird in vielen klinischen Studien als Hauptkriterium zur Beurteilung der „klinischen Relevanz“ eines therapeutischen Effektes verwendet, was allein jedoch unzureichend ist (CIPS, 1996). Die CGI ist für

Patientengruppen mit psychischen Erkrankungen indiziert, ist jedoch auch zum Einsatz bei anderen Störungen geeignet (ebd.). Die Skala eignet sich zur Verlaufsbeschreibung auch innerhalb kürzerer Zeitabstände (CIPS, 1996; Stieglitz et al., 2001). Bezugsrahmen ist die letzte Woche vor dem jeweiligen Untersuchungstermin. Die relevanten Items für die vorliegende Arbeit (Wirksamkeits-Index) waren:

Therapeutische Wirksamkeit (gewünschte Arzneiwirkungen)

0: Nicht beurteilbar. 1: Sehr gut – umfassende Besserung. Vollständige oder fast vollständige Remission aller Symptome. 2: Mäßig – Deutliche Besserung. Teilweise Remission der Symptome. 3: Gering – Leichte Besserung. Eine weitere Behandlung des Patienten ist dennoch nötig. 4: Zustand unverändert oder verschlechtert.

Unerwünschte Wirkungen (Therapie-Risiken)

0: Nicht beurteilbar. 1: Keine. 2: Beeinträchtigen den Patienten nicht wesentlich. 3: Beeinträchtigen den Patienten wesentlich. 4: Überwiegen die therapeutische Wirksamkeit. Die Auswertung erfolgt getrennt für jedes Item. Die Berechnung eines Summenscores entfällt. Daten zur Validität und Reliabilität sind berichtet und können als zufriedenstellend beurteilt werden (vgl. CIPS, 1996).

**8.3.3 Menopausebezogene Lebensqualität - Der Gesundheitsfragebogen für Frauen
(*Women's Health Questionnaire [WHQ]*)**

Der Gesundheitsfragebogen für Frauen (WHQ, Hunter, 1992a, 2000, vgl. Anlage B) wurde basierend auf den Leeds-Skalen (Snaith et al., 1976) und Berichten über menopause-typische Symptome in epidemiologischen Studien entwickelt. Ziel war es, eine weite Spanne körperlicher und emotionaler Symptome zu erfassen, die speziell von Frauen mittleren Lebensalters erlebt werden. Speziell wurde die Skala entwickelt, um mögliche Veränderungen in Gesundheit und Wohlbefinden während des menopausalen Übergangs zu erfassen (Hunter, 1992a). Der WHQ beinhaltet unter anderem die typischen Beschwerden des klimakterischen Syndroms, geht aber darüber hinaus (Hunter, 1992a). Es handelt sich dabei um ein in der Menopauseforschung weit verbreitetes und anerkanntes Verfahren, welches in zahlreichen Studien zur Hormonersatztherapie verwendet wird.

Daten zur Reliabilität, Validität und Veränderungssensitivität des WHQ sind berichtet (Hunter, 1992a, 2000). Die Ergebnisse zur Reliabilität bzw. zur Retest-Reliabilität innerhalb einer Zeitspanne von zwei Wochen sind gut. Korrelationen zwischen den

einzelnen Faktorscores liegen zwischen 0.69 und 0.96. Es werden Chronbach's Alpha zwischen 0.41 (*Menstruationsprobleme*) und 0.82 (*Depressivität sowie Ängstlichkeit/Ängste*) berichtet. Die Prüfung der konkurrenten Validität der psychologischen Skalen (*Depressivität, Ängstlichkeit/Ängste*) erfolgte anhand des General Health Questionnaires (GHQ, Goldberg, 1972). Eine Korrelation von 0.81 wird für die Skala *Depressivität* berichtet, eine Korrelation von 0.46 für die Skala *Ängstlichkeit/Ängste* (Hunter, 1992b). Der WHQ ist darüber hinaus gut für Verlaufsuntersuchungen geeignet (ebd.). Der klinische Nutzen ist gewährleistet, da die Skala sowohl mit dem Kupperman-Index, als Standardverfahren zur Erfassung des klimakterischen Symptomkomplexes (klimakterisches Syndrom), als auch mit dem Estradiolspiegel korreliert (Expert Meeting Outcomes Resarch in Women's Health Care, 1997, internes Material der Schering AG).

Inzwischen ist der WHQ in 27 Sprachen erhältlich (Quality of Life Instruments Database [QOLID], MAPI Research Institute). Die Übersetzung der deutschen Version sowie die Prüfung psychometrischer Eigenschaften erfolgte durch das MAPI Research Institute und unter Anwendung international akzeptierter Übersetzungsmethoden (vgl. Acquadro, Jambon Ellis & Marquis, 1996). Die Ergebnisse zeigen, dass die deutsche Version der englischen Version ebenbürtig ist (Report of the International Harmonization of the Women's Health Questionnaire, Mapi Research Institute, 1997, internes Material der Schering AG).

Der WHQ besteht aus 37 Items, die in den folgenden 9 Subskalen zusammengefasst werden:

1. *Depressivität* (Items 3, 5, 7, 8, 10, 12, 25)
2. *Somatische Symptome* (Items 14, 15, 16, 18, 23, 30, 35)
3. *Vasomotorische Symptome* (Items 19, 27)
4. *Ängstlichkeit/Ängste* (Items 2, 4, 6, 9)
5. *Sexualität* (Items 24, 31, 34)
6. *Schlafstörungen* (Items 1, 11, 29)
7. *Menstruationsprobleme* (Items 17, 22, 26, 28)
8. *Gedächtnis/Konzentration* (Items 20, 33, 36)
9. *Attraktivität* (Items 21, 32).

Der Bezugsrahmen für die Beantwortung ist der Zeitraum der letzten Tage. Daraus ergeben sich vierstufige Antwortmöglichkeiten (ja- zweifellos, ja- manchmal, nein- selten, nein- überhaupt nicht). Den Werten des WHQ wurden Punktwerte von 1 (nein-überhaupt nicht), 2 (nein-selten), 3 (ja-manchmal) bis 4 (ja-zweifellos) zugeordnet. Nach Wiklund, Karlberg & Mattson (1993) sowie Gyatt, Bombardier & Tugwell (1986) (alle zit. n. Strickler, Stovall, Merritt et al., 2000) ist der so gewonnene Score geeigneter für Verlaufsuntersuchungen als die ursprüngliche binäre Skalierung von Hunter (1992a). Die Auswertung erfolgt durch Summierung der einzelnen Scores, wobei die negative Polarisierung bestimmter Items (Items 7, 10, 21, 25, 31, 32) berücksichtigt werden muss. Die Skala *Menstruationsprobleme* (4 Items) wurde in der vorliegenden Arbeit, entsprechend den Empfehlungen von Hunter (1992a), nicht berücksichtigt, da es sich um bereits postmenopausale Frauen handelte. Eine Verringerung der Scores unter Behandlung bedeutet hier eine Verbesserung der klimakteriumsspezifischen Lebensqualität.

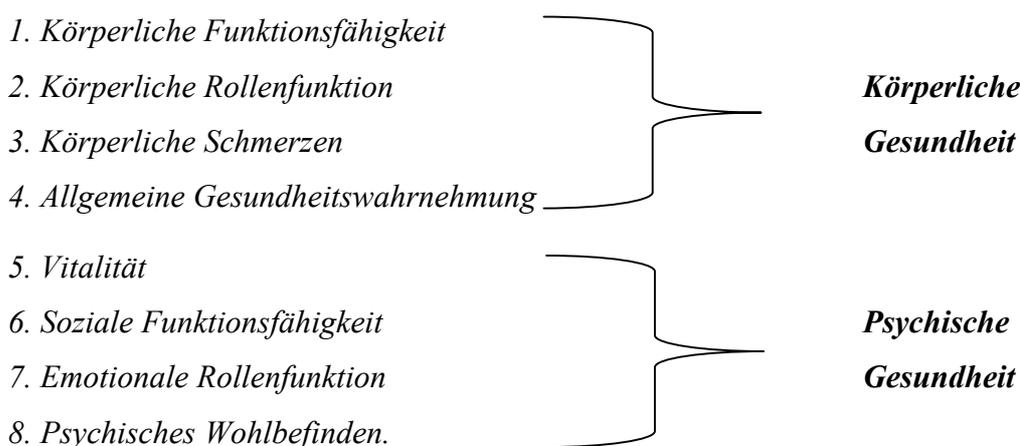
8.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Beim Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) handelt es sich um eines der am meisten verwendeten Instrumente der internationalen Lebensqualitätsforschung mit inzwischen über einer Million verfügbarer Patientendaten (Bullinger & Ravens-Sieberer, 2001). Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten (Testkatalog der Testzentrale Göttingen, 2000/01). Inzwischen ist der SF-36 in mehr als 40 Sprachen übersetzt, für 10 Länder (inklusive Deutschland) liegen Normwerte vor. Die internationalen Arbeiten mit dem SF-36 ergeben eine hohe psychometrische Güte des Verfahrens, gemessen über Reliabilitätsindizes (Chronbach`s Alpha), Validitätsindizes (Strukturgleichungsmodelle) und Sensitivitätsanalysen (aus randomisierten klinischen Studien), die sich kulturübergreifend in den einzelnen Sprachen replizieren lässt (zit. n. Bullinger & Ravens-Sieberer, 2001, S. 248).

Der SF-36 ist ein auch für den deutschen Raum valides und reliables Verfahren (Bullinger & Kirchberger, 1998; Bullinger Kirchberger & Ware, 1995). Die interne Konsistenz der Subskalen liegen mehrheitlich über dem $\alpha = 0.70$ Kriterium. Die Überprüfung der konvergenten Validität erfolgte durch Korrelationen mit dem Nottingham Health Profile (NHP) und ergab eine genügend hohe Korrelation zwischen inhaltlich

vergleichbaren Subskalen. Die diskriminante Validität zeigte sich in der Fähigkeit des SF-36, zwischen Patientengruppen, die anhand klinischer Kriterien gebildet wurde, zu differenzieren. Es ergaben sich darüber hinaus ausreichend Hinweise auf die Sensitivität des Fragebogens. Ergebnisse zur Test-Retest-Reliabilität zeigen Korrelationen in Verlaufsuntersuchungen zwischen 0.52 und 0.90 in einem Untersuchungsabstand von bis zu 6 Monaten. Die deutsche Normierung erfolgte an einer repräsentativen Stichprobe von 2914 Probanden ab 14 Jahren. Die Ergebnisse unterscheiden sich dabei nur unwesentlich von der amerikanischen Stichprobe (zur psychometrischen Prüfung und Normierung der deutschen Version vgl. Bullinger & Kirchberger, 1998; Bullinger et al., 1995).

Der SF-36 erfasst 8 Dimensionen (Subskalen), die sich konzeptuell in die Bereiche *Körperliche Gesundheit* und *Psychische Gesundheit* (Summenskalen) einordnen lassen. Jedes Item thematisiert entweder selbst eine Skala bzw. ist Teil einer Skala. Die Antwortkategorien beim SF-36 variieren, es gibt Fragen die einfach binär (ja, nein) zu beantworten sind bis hin zu sechstufigen Antwortskalen (Bullinger & Kirchberger, 1998).



In der vorliegenden Arbeit wurde die Selbstbeurteilungsversion des SF-36 mit 36 Items und einem Bezugsrahmen von 4 Wochen verwendet. Die Auswertung erfolgt über die Addition der angekreuzten Itembeantwortung pro Skala, wobei für einige Skalen spezielle Gewichtungen einbezogen werden. Darüber hinaus werden alle im SF-36 erfassten Skalen transformiert in Werte zwischen 0 und 100, die einen Vergleich der Skalen miteinander bzw. auch über verschiedene Patientengruppen ermöglichen (Bullinger & Kirchberger, 1998). Eine Erhöhung der Scores unter Behandlung bedeutet hier eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

8.3.5 Ergänzende Informationen

Die zuvor genannten Fragebögen und Erhebungsinstrumente wurden dem Standard-Prüfbogen (sogenannte *Case Report Form* [CRF]) beigelegt. Der CRF selbst enthielt die gängigen Eintragungsmöglichkeiten für alle in der Studie erhobenen Informationen und Daten. Dazu gehörten die medizinische Anamnese, die Dokumentation der körperlichen und gynäkologischen Untersuchungen zu den einzelnen Visiten für die jeweiligen Körperbereiche, Eintragungsmöglichkeiten für Befunde, Laborwerte, Informationen zu Begleitmedikationen und –erkrankungen, Informationen zu unerwünschten Ereignissen während der Behandlung und die Medikationsdokumentation, um nur einige zu nennen.

8.4 Statistische Auswertungsmethoden

Die statistische Auswertung erfolgte in der Abteilung Biometrie der Jenapharm GmbH & Co. KG mit dem Softwarepaket SAS für Windows (Statistical Analysis System, SAS Institute, Cary NC, USA) in der Version 8.2 entsprechend den europäischen Richtlinien für klinische Prüfungen in der Arzneimittelentwicklung (EMA, 1997) und nach den geltenden *Standard Operating Procedures* (SOPs) und *Working Procedures* (WPs) der Schering AG.

Es ist an dieser Stelle zu betonen, dass sich die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit und somit die Auswertungen von der klinischen Studie selbst (interner Abschlussbericht) unterscheiden. In klinischen Studien wird zwischen *primären* und *sekundären* Wirkparametern unterschieden, die vor Studienbeginn festzulegen sind (vgl. auch Stieglitz et al., 2001). Die primären Wirkparameter sind diejenigen, die im Zentrum der Untersuchung stehen (und auf denen die Fallzahlschätzung beruht), die sekundären diejenigen, die zwar von wissenschaftlichem Interesse sind, jedoch nur ergänzenden Charakter haben. Da mit der vorliegenden Arbeit die speziellen Fragestellungen und Hypothesen der Autorin beantwortet werden sollten, sind die Auswertungen in der vorliegenden Arbeit zum Teil wesentlich detaillierter als die Standardauswertung einer klinischen Studie und wurden als separate Analysen durchgeführt.

So war für die Autorin, im Gegensatz zur klinischen Studie, nicht nur der Effekt von Climodien® nach 24 Wochen Behandlung sowie der geforderte Unterschied von 4 Punkten in der HAMD zwischen HRT und Placebo von Interesse, sondern der Verlauf der Depressionsstärke über die drei Messzeitpunkte (Baseline, 12 Wochen und 24 Wochen Behandlung) hinweg. Nicht zuletzt dadurch unterschieden sich die Verfahren zur

statistischen Auswertung. Sekundäre Zielparameter (CGI, WHQ, SF-36), welche in der klinischen Studie nur einer deskriptiven Statistik unterzogen wurden, wurden in der vorliegenden Arbeit wesentlich detaillierter betrachtet. Der Einfluss der Veränderung vasomotorischer Beschwerden bzw. Schlafstörungen auf die Veränderung der Depressionsstärke unter Behandlung sowie die Rolle vorausgegangener estrogenabhängiger depressiver Störungen (PMS und/oder PND) wurden nur im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht. Die statistischen Auswertungen der speziellen Fragestellungen der Autorin erfolgten nach deren Vorgaben durch Biometriker der Firma Jenapharm.

Der Schätzung der notwendigen Stichprobengröße, um Unterschiede aufzeigen zu können, kommt in pharmakologischen Studien eine zentrale Bedeutung zu (vgl. auch Stieglitz et al., 2001). Sie basiert auf der Art der Hypothese (Unterschied versus Äquivalenz), der akzeptablen Größe des Fehlertyps I und II, der Definition einer klinisch relevanten Differenz sowie der Schätzung der Variabilität des Outcome-Kriteriums. Es ist an dieser Stelle zu betonen, dass die Fallzahl entsprechend des primären Zielkriteriums der klinischen Studie sowie Daten einer vergleichbaren Untersuchung von Dennerstein et al. (1979) berechnet wurde. Die Bestimmung dieser Fallzahl basierte demnach auf einem erwarteten Punktwertunterschied von 4 in der HAMD am Ende der Behandlung (nach 24 Wochen). Eine einseitige t-Test Situation (Überlegenheit von Climodien® über Placebo) wurde zugrunde gelegt. Normalverteilung der primären Zielvariable und eine Dropout-Rate von 35% (Erfahrungswert klinischer Studien) wurden vorausgesetzt. Basierend auf einer Teststärke von 80% ($\beta = .20$) und einem $\alpha = 2.5\%$ wurde eine erforderliche Stichprobengröße von 116 Frauen (58 pro Behandlungsgruppe) ermittelt.

Die Prüfung von Effekten von Climodien® auf die Depressionsstärke sowie die Lebensqualität über die Zeit (Hypothesen 1, 7 und 8) erfolgte in der vorliegenden Arbeit mittels einfacher Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM Procedure, SAS) mit den Faktoren Zeit (Baseline, Woche 12 und Woche 24) als *within-subject* Faktor und Behandlung (Climodien® versus Placebo) als *between-subject* Faktor. Es wurde, neben den Haupteffekten der Behandlung (mittlerer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, unabhängig vom Zeitpunkt) und der Zeit (mittlerer Unterschied der abhängigen Variable über die Zeit, unabhängig von der Behandlungsgruppe), auf die entscheidende Interaktion beider Faktoren geprüft. Diese lieferte die relevante Aussage darüber, ob es über die Zeit Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab. Zur Spezifizierung von

signifikanten Gesamteffekten entsprechend den Hypothesen (Effekte nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zu Baseline) wurden a priori festgelegte Kontraste für die Variable Zeit berechnet (Weinfurt, 2000). Basierend auf nur 3 Levels der *within-subject* Variable wurden 2 Kontraste (Vergleich Woche 12 zu Baseline, Vergleich Woche 24 zu Baseline) geprüft. Für jeden Kontrast wurde ein separater F-Test berechnet, um zu klären, ob ein statistisch signifikanter Anteil der Varianz der abhängigen Variable erklärt wird. Da bei multipler Testung das Risiko für den Fehlertyp I (α -Fehler) erhöht wird, wurde (um eine Typ I Fehlerrate $< .05$ zu erreichen) eine Korrektur nach Bonferoni durchgeführt. Jeder Test mit einem p-Wert $< .025$ wurde daher als signifikant betrachtet (vgl. Weinfurt, 2000).

Die allgemeinen Voraussetzungen zur Verwendung der Varianzanalyse mit Messwiederholung (vgl. Bortz, 1999; Weinfurt, 2000) wurden berücksichtigt. Eine *Unabhängigkeit der Beobachtungen* lag vor, da es sich bei den Untersuchungen der Frauen um separate Einzeluntersuchungen handelte. Eine *Normalverteilung* der abhängigen Variable in der Population wurde vorausgesetzt. Zudem zeigt sich die ANOVA mit Messwiederholung sehr robust gegenüber möglichen Verletzungen der Normalverteilung (vgl. Weinfurt, 2000). Eine Voraussetzung der Standard ANOVA ist die Homogenität der Varianzen. In der ANOVA mit Messwiederholung gestaltet sich dies aufgrund eines Wiederholungsfaktors jedoch etwas schwieriger. Die Voraussetzung wird als *Sphärität* bezeichnet und beschreibt den Zusammenhang zwischen Scores auf allen Ebenen der *within-subject* Variable (vgl. Weinfurt, 2000). Die *Sphäritätsannahme* ist unter Verwendung der ANOVA mit Messwiederholung in der Praxis leicht verletzt, wenn es mehr als 2 Stufen der *within-subject* Variable gibt. Im Falle einer Verletzung der Sphärität zeigt der F-Test eher signifikante Unterschiede. Der Mauchly's Sphäritätstest prüft die Homogenität der Varianz-Kovarianzmatrix. Bei Heterogenität werden die Freiheitsgrade über den sogenannten Epsilon (ϵ) - Faktor modifiziert, wodurch der Test konservativer wird. Der Grad der Sphärität in dieser Studie wurde in dieser Arbeit durch das ϵ nach Greenhouse-Geisser (G-G) bestimmt (vgl. Weinfurt, 2000). Ein G-G $\epsilon > .90$ gilt dabei als sichere Gewährleistung der Sphärität. Im Falle einer leichten Verletzung der Sphärität (ϵ zwischen $.75$ und $.90$) erfolgte eine entsprechende Korrektur der Freiheitsgrade. Im Falle geringerer Werte ($\epsilon < .75$) wäre die Analyse zu verwerfen (vgl. Weinfurt, 2000). Die Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser kann im Vergleich zur Korrektur der Freiheitsgrade nach Huynh-Feldt zudem als deutlich konservativer (eher Unterbewertung des ϵ) angesehen werden (ebd.).

Zur Klärung der Frage, ob auch nach Kontrolle für die Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen ein signifikanter Einfluss von Climodien® auf die Depressionsstärke besteht (Hypothese 3), wurden die Differenzen (Final – Baseline) für diese Variablen nachträglich als Kovariate in die ANOVA mit Messwiederholung eingefügt. Zur Prüfung der Abhängigkeit des Effektes von Climodien® auf die Depressionsstärke von einer positiven Anamnese für PMS und/oder PND (Hypothese 6) gingen die Faktoren PNS/PND (vorhanden versus nicht vorhanden) und die Zeit als Faktoren in die ANOVA mit Messwiederholung ein. Entsprechend der Hypothese wurden nur die mit Climodien® behandelten Frauen berücksichtigt. Die Analyse von Unterschieden zwischen Climodien® und Placebo in der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit (CGI) sowie unerwünschter Wirkungen (CGI) durch den Arzt zum Ende der Behandlung (Unterschiede in den Verteilungen, Hypothesen 4 und 5) erfolgte mittels Kontingenzanalyse bzw., im Falle von Signifikanz, dem exaktem Fischer Test über die dichotomisierte Zielgröße. Ein nochmaliger Hinweis auf die verwendeten statistischen Methoden erfolgt im Ergebnisteil mit Bezug zu den einzelnen Fragestellungen und Hypothesen.

8.4.1 Datensets

Im Rahmen klinischer Studien wird allgemein zwischen einem Full-Analysis-Set (FAS) und einem Per-Protocol-Set (PPS) unterschieden. Eine Patientin wird der PPS zugeordnet, wenn sie keine oder nur geringe Abweichungen vom Prüfplan aufweist und das Prüfpräparat über den gesamten Studienzeitraum entsprechend den Anweisungen prüfplangerecht einnimmt. Die FAS enthält dagegen alle Frauen, welche die Studienmedikation zumindest einmal eingenommen haben, und für die mindestens eine Untersuchung nach Medikationseinnahme vorliegt, unabhängig von Anzahl und Stärke ihrer Prüfplanabweichungen. Die PPS ist dabei Bestandteil der FAS. Frauen, welche die Einschlussbedingungen nicht erfüllen (Ein- und Ausschlusskriterien) oder die in die Studie aufgenommen werden, jedoch keine Medikation einnehmen bzw. Medikation einnehmen, jedoch keine Daten liefern, gehen nicht in die Analyse ein (Listing-only-Set [LOS]).

Die FAS repräsentiert die realistischen Bedingungen in der täglichen Praxis und ist demnach von besonderem Interesse, wenn es um den Nachweis der Wirksamkeit von Medikamenten geht. Da in dieser Arbeit in Bezug auf die Behandlungen (Climodien® versus Placebo) auf Unterschied getestet werden sollte und nicht auf Homogenität, basieren alle Hauptanalysen im Rahmen dieser Arbeit auf der FAS. Die Variationen in den

einzelnen Variablen sind in der FAS größer und die Wahrscheinlichkeit signifikanter Unterschiede daher geringer. Dies ist ein Indikator für die Wirksamkeit in der täglichen Praxis und nicht nur unter kontrollierten Versuchsbedingungen. Die untersuchte FAS bestand aus allen 129 randomisierten Frauen.

Das Intention-to-treat-Prinzip (ITT) klinischer Studien besagt, dass *jeder* in eine Studie aufgenommene Patient entsprechend der ihm als Ergebnis der Randomisierung zugewiesenen Gruppenzugehörigkeit statistisch ausgewertet wird. Das bedeutet, es müssen auch solche Patienten in die Auswertung eingehen, bei denen das Prüfprotokoll nicht eingehalten wurde, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, oder die nicht zu allen vorgesehenen Kontrolluntersuchungen erschienen sind. Eine solche Analyse bezeichnet man als ITT-Analyse. Der Begriff rührt daher, dass sich die Randomisierung eigentlich nur auf Absicht (intention), etwas zu tun (treat), beziehen kann, aber nicht auf das Tun selbst. Eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip führt also direkt zur Beantwortung der relevanten Fragestellung, ob es nämlich in einer *praktischen Entscheidungssituation* sinnvoll ist, sich für die eine oder andere Behandlung zu entscheiden (EMEA, 2001). Eine reine FAS-Analyse wird dieser Anforderung nicht gerecht und eine Ersetzung von Missingwerten ist zum Teil unumgänglich.

Frauen dieser Studie, welche die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden (entsprechend dem ITT-Prinzip) in der Analyse berücksichtigt, indem fehlende Werte in einzelnen Visiten durch Fortschreiben des letzten vorhandenen Wertes für die jeweilige Frau ersetzt wurde (Last Observation Carried Forward – LOCF). Die folgenden Ergebnisse beziehen sich demnach auf die FAS-LOCF-Analyse. Die Ergebnisse der FAS-Analyse (ohne LOCF) werden zum Vergleich in Anlage A dargestellt. Abweichende Ergebnisse werden diskutiert. Die Begründung für die Wahl der Methode LOCF im Rahmen dieser Studie sowie eine kritische Betrachtung erfolgt im Abschnitt 9.1.1.

8.5 Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt 145 Frauen wurden von den Prüfarzten für die klinische Studie gescreent. 16 Frauen erfüllten die Einschlussbedingungen nicht (LOS). Demzufolge wurden 129 Frauen auf die Behandlungsgruppen (Climodien® [n= 65] versus Placebo [n= 65]) randomisiert. Einen Überblick über die einzelnen Datensets sowie die Anzahl der Frauen in LOS, PPS und FAS gibt die folgende Tabelle (Tab. 7). Alle weiteren Angaben in der vorliegenden Arbeit beziehen sich auf die FAS (129 Frauen).

Tab. 7: Überblick über die Stichprobe (LOS, FAS, PPS).

Datenset	Screening Dropouts	Climodien	Placebo
Listing-Only Set (LOS)	16 (100%)	-	-
Full-Analysis Set (FAS), jedoch nicht Per-Protocol Set (PPS)	-	22 (33.8%)	33 (51.6%)
Per-Protocol-Set (PPS)	-	43 (66.2%)	31 (48.4%)
Gesamt	16 (100%)	65 (100%)	64 (100%)

Entsprechend den Einschlussbedingungen wiesen alle Frauen eine leichte bis moderate depressive Episode nach ICD: F32.0, F32.1 im Zusammenhang mit dem postmenopausalen Syndrom (ICD-10: N95.1) auf, waren im Alter zwischen 48 und 65 Jahren und befanden sich in der Postmenopause (mindestens 12 Monate Amenorrhoe oder Status nach bilateraler Ovariectomie und/oder Estradiol < 20 pg/ml und FSH > 50 mIU/ml).

8.5.1 Demographische Daten

Die Stichprobe zeigte sich homogen, was die Verteilungen in der Climodien- und Placebogruppe bezüglich Alter, Gewicht und Größe betrifft (Tab. 8). Das mittlere Lebensalter entsprach, bei einem mittleren Menopausealter in Europa von 51 Jahren, dem postmenopausalen Alter.

Tab. 8: Alter, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI) (Mean \pm SD).

	Climodien (n= 65)	Placebo (n= 64)	Gesamt (n=129)
Alter (Jahre)	55.3 \pm 5.1	56.9 \pm 5.0	56.1 \pm 5.1
Größe (cm)	163.8 \pm 6.2	165.8 \pm 6.0	164.8 \pm 6.1
Gewicht (kg)	70.0 \pm 15.7	67.7 \pm 12.5	68.9 \pm 14.2
BMI [kg/m ²]	26.2 \pm 6.6	24.6 \pm 4.1	25.4 \pm 5.5

Die Frauen wiesen keine Besonderheiten auf, was die demographischen Daten betrifft. Die Mehrzahl der Frauen war verheiratet (Tab. 9), lebte mit dem Partner oder dem Ehepartner und zum Teil noch mit Kindern (Tab. 10). Etwa ein Fünftel (24/18.6%) der Frauen war kinderlos, mehr als die Hälfte (66/51.2%) der Frauen hatte ein oder zwei Kinder (Tab. 11).

Tab. 9: Familienstand (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo	Gesamt
Keine Angaben	11 (16.9%)	16 (25.0%)	27 (20.9%)
Verheiratet	40 (61.5%)	36 (56.3%)	76 (58.9%)
Geschieden/getrennt	9 (13.8%)	5 (7.8%)	14 (10.9%)
Verwitwet	3 (4.6%)	4 (6.3%)	7 (5.4%)
Nie verheiratet	2 (3.1%)	3 (4.7%)	5 (3.9%)
Gesamt	65 (100%)	64 (100%)	129 (100%)

Tab. 10: Angehörige im Haushalt (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo	Gesamt
Keine Angaben	11 (16.9%)	16 (25.0%)	27 (20.9%)
Alleinlebend	10 (15.4%)	8 (12.5%)	18 (14.0%)
Alleinlebend mit Kindern	2 (3.1%)	2 (3.1%)	4 (3.1%)
Leben mit Partner/Ehepartner	31 (47.7%)	29 (45.3%)	60 (46.5%)
Leben mit Partner und Kindern	11 (16.9%)	9 (14.1%)	20 (15.5%)
Gesamt	65 (100%)	64 (100%)	129 (100%)

Tab. 11: Anzahl der Kinder (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo	Gesamt
Keine Angabe	11 (16.9%)	16 (25.0%)	27 (20.9%)
0	13 (20.0%)	11 (17.2%)	24 (18.6%)
1	17 (26.2%)	16 (25.0%)	33 (25.6%)
2	16 (24.6%)	17 (26.6%)	33 (25.6%)
3 oder mehr	8 (12.3%)	4 (6.3%)	12 (9.3%)
Gesamt	65 (100%)	64 (100%)	129 (100%)

Lediglich bei Betrachtung des Bildungsstandes (Tab. 12) fiel der hohe Anteil von Frauen mit eher niedriger bis mittlerer Schulbildung auf bzw. der geringe Anteil von Frauen, die ein Gymnasium besucht hatten. Die Mehrzahl der Frauen war nach wie vor berufstätig. Der Anteil an Hausfrauen war ebenfalls relativ hoch (Tab. 13).

Tab. 12: Bildungsstand und (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo	Gesamt
Keine Angaben	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grundschule/Hauptschule	33 (50.8%)	37 (57.8%)	70 (54.3%)
Realschule/Oberschule	28 (43.1%)	26 (40.6%)	54 (41.9%)
Gymnasium	4 (6.2%)	1 (1.6%)	5 (3.9%)
Gesamt	65 (100%)	64 (100%)	129 (100%)

Tab. 13: Berufstätigkeit (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo	Gesamt
Keine Angabe	11 (16.9%)	16 (25.0%)	27 (20.9%)
Hausfrau	13 (20.0%)	18 (28.1%)	31 (24.0%)
Pensioniert	4 (6.2%)	5 (7.8%)	9 (7.0%)
Angestellt	34 (52.3%)	24 (37.5%)	58 (45.0%)
Selbständig	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (2.3%)
Arbeitslos	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Gesamt	65 (100%)	64 (100%)	129 (100%)

8.5.2 Medizinische Daten

Der mittlere Depressionsscore (HAMD) zu Baseline betrug 18.8 ± 3.5 Punkte (Mean \pm SD) und deckte sich mit der Diagnose einer leichten bis moderaten depressiven Episode nach ICD-10 (F32.0, F32.1). Auch hier zeigte sich die Stichprobe homogen in der Climodien- und Placebogruppe (Tab. 14).

Tab. 14: Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline (Mean \pm SD).

Climodien (n= 65)	Placebo (n= 64)	Gesamt (n=129)
18.9 ± 3.1	18.8 ± 3.9	18.8 ± 3.5

Bei der Mehrzahl der Frauen lag die Menopause bereits mehr als 3 Jahre zurück - zum Teil bereits viele Jahre (Tab. 15). Die Frauen befanden sich demnach bereits in der späten Postmenopause, was sich bereits im Alter der Frauen widerspiegelte. Der postmenopausale Status wurde in dieser Studie zudem durch die hormonellen Einschlusskriterien (vgl. Abschnitt 8.2) bestimmt. Die Zeit zwischen letzter Menstruationsblutung und Baselineuntersuchung betrug im Mittel 116.3 ± 96.3 Monate (hier nicht tabellarisch dargestellt).

Tab. 15: Menopausezeitpunkt (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo	Gesamt
Keine Angabe	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Menopause < 3 Jahre	19 (29.2%)	14 (21.9%)	33 (25.6%)
Menopause > 3 Jahre	45 (69.2%)	50 (78.1%)	95 (73.6%)
Gesamt	65 (100%)	64 (100%)	129 (100%)

Das Menarchealter der untersuchten Frauen war in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar. Es lag in der Climodiengruppe im Mittel bei 13.2 ± 1.8 und in der Placebogruppe bei 13.8 ± 1.8 Jahren (hier nicht tabellarisch dargestellt).

Das Vorhandensein estrogenabhängiger depressiver Störungen (PMS und/oder PND) in der fertilen Lebensphase wurde über Patientenakten und gezielte Befragung durch den Arzt erfasst und im CRF dokumentiert. Die Anamnese galt dann als positiv, wenn zumindest eine der beiden Störungen nachweisbar war. Mehr als ein Fünftel der 129 untersuchten Frauen wiesen anamnestisch das prämenstruelle Syndrom bzw. die postnatale Depression auf (Tab. 16). Die PND trat dabei nur gemeinsam mit dem PMS auf, und die Frauen in der Climodiengruppe waren etwas stärker betroffen.

Tab. 16: Positive Anamnese für PMS und/oder PND in der fertilen Lebensphase (Häufigkeiten in %).

	Climodien n= 65 (100%)	Placebo n= 64 (100%)	Gesamt n= 129 (100%)
Prämenstruelles Syndrom	17 (26.2%)	12 (18.8%)	29 (22.5%)
Postnatale Depression	5 (7.7%)	1 (1.6%)	6 (4.7%)

Bei 11 (64.7%) Frauen der Climodiengruppe und bei 10 (83.4%) Frauen der Placebogruppe wurde das PMS als moderat bis schwer eingestuft. Bei weiteren 3 (17.6%) Frauen der Climodiengruppe und einer (8.3%) Frau in der Placebogruppe war das PMS darüber hinaus so stark, dass es zu deutlichen Einschränkungen im Alltag kam (Tab. 17).

Tab. 17: Intensität des PMS (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo	Gesamt
Anzahl der Frauen	17 (100%)	12 (100%)	29 (100%)
Intensität			
mild	3 (17.7%)	1 (8.3%)	4 (13.8%)
moderat	6 (35.3%)	2 (16.7%)	8 (27.6%)
schwer	5 (29.4%)	8 (66.7%)	13 (44.8%)
sehr schwer	3 (17.6%)	1 (8.3%)	4 (13.8%)

Die körperliche Screeninguntersuchung ergab keine weiteren Auffälligkeiten (Tab. 18). Die Frauen befanden sich in einem guten allgemeinen Gesundheitszustand, der zudem Einschlussbedingung für die klinische Studie war. Eine Betrachtung der Blutdruckwerte (Tab. 18) ergab, dass ein nicht unwesentlicher Anteil der Frauen vor Studienbeginn einen zu hohen Blutdruck aufwies. Dies traf vermehrt auf die Climodiengruppe (7/10.8 %) zu. Dieser wurde von den Ärzten jedoch nicht als klinisch relevant für die klinische Studie beurteilt.

Tab. 18: Auffällige Befunde der körperlichen Untersuchung zum Screening nach Organsystemen (Häufigkeiten in %).

Organsystem	Climodien n= 65 (100%)	Placebo n= 64 (100%)
Allg. Erscheinungsbild	3 (4.6%)	2 (3.1%)
Haut	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Augen, Ohren, Nase, Hals	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Kopf und Nacken	3 (4.6%)	1 (1.6%)
Lungen	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Herz	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Blutdruck (≥ 160 od. ≥ 95 mmHg)	7 (10.8%)	3 (4.7%)
Abdomen	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lymphknoten	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muskoskelettal	3 (4.6%)	1 (1.6%)
Neurologisch	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rektal	1 (1.5%)	2 (3.1%)

Die medizinische Anamnese (hier nicht tabellarisch dargestellt) ergab bei insgesamt 50 (76.9%) der Frauen der Climodiengruppe und bei 53 (82.8%) der Frauen unter Placebo Auffälligkeiten im psychiatrischen Bereich in der Vergangenheit. Eine genauere Betrachtung zeigte, dass es sich dabei ausschließlich um vorausgegangene depressive Störungen bzw. estrogenabhängige depressive Störungen in der fertilen Lebensphase handelte. Die Screeninguntersuchung ergab, abgesehen von der depressiven Episode, jedoch keine weiteren psychiatrischen Auffälligkeiten. Neurologisch ergaben sich weder in der Anamnese, noch zum Screening studienrelevante Befunde.

Die gynäkologische Screeninguntersuchung (Tab. 19) ergab ebenfalls keine besonderen Auffälligkeiten. Ein unauffälliger Befund im Zervixabstrich, im transvaginalen Ultraschall sowie in der Mammographie waren darüber hinaus Einschlussbedingungen, die von allen Frauen erfüllt werden mussten, um überhaupt in die Studie aufgenommen zu werden.

Tab. 19: Auffällige Befunde der gynäkologischen Untersuchung zum Screening nach Organsystemen (Häufigkeiten in %).

Organsystem	Climodien n= 65 (100%)	Placebo n= 64 (100%)	Gesamt n= 129 (100%)
Externe Genitalien	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Becken	2 (3.1%)	3 (4.7%)	5 (3.9%)
Brüste	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)

Eine Betrachtung der typischsten Beschwerden des klimakterischen Syndroms (WHQ) (Tab. 20) zeigte, dass die Mehrzahl der Frauen zu Baseline nach wie vor vasomotorische Beschwerden und Schlafstörungen, als Kernsymptome des klimakterischen Syndroms, aufwies, auch wenn der postmenopausale Zustand im Mittel bereits seit langer Zeit erreicht war. Aufgrund von fehlenden Werten zweier Frauen zu Baseline, bezieht sich Tabelle 20 und alle folgenden Tabellen zum WHQ (Abschnitt 9) abweichend auf 127 Frauen.

Tab. 20: Vorhandensein klimakterischer Beschwerden (WHQ) zu Baseline (Häufigkeiten in %).

WHQ-Skalen (Auswahl)		Climodien n= 64 (100%)	Placebo n= 63 (100%)	Gesamt n= 127 (100%)
Vasomotorische Beschwerden				
„Ich leide unter Hitzewallungen“ (Item 19)	Überhaupt nicht/selten	15 (23.4%)	9 (14.3%)	24 (18.9%)
	Manchmal/zweifellos	49 (76.6%)	54 (85.7%)	103 (81.1%)
„Ich leide unter nächtlichen Schweißausbrüchen“ (Item 27)	Überhaupt nicht/selten	21 (32.8%)	16 (25.4%)	37 (29.1%)
	Manchmal/zweifellos	43 (67.2%)	47 (74.6%)	90 (70.9%)
Schlafstörungen				
„Ich wache mitten in der Nacht auf...“ (Item 1)	Überhaupt nicht/selten	19 (29.7%)	10 (15.9%)	29 (22.8%)
	Manchmal/zweifellos	45 (70.3%)	53 (84.1%)	98 (77.2%)
„Ich bin ruhelos...“ (Item 11)	Überhaupt nicht/selten	36 (56.2%)	24 (38.1%)	60 (47.2%)
	Manchmal/zweifellos	28 (43.8%)	39 (61.9%)	67 (52.8%)
„Ich habe Schwierigkeiten, einzuschlafen“ (Item 29)	Überhaupt nicht/selten	24 (37.5%)	25 (39.7%)	49 (38.6%)
	Manchmal/zweifellos	40 (62.5%)	38 (60.3%)	78 (61.4%)

Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass sich, trotz Randomisierung der Stichprobe auf die Behandlungsgruppen im Rahmen der klinischen Studie, Unterschiede in klimakterischen Beschwerden zu Baseline zeigten. Frauen in der Placebogruppe wiesen, abgesehen von Einschlafschwierigkeiten, im Vergleich zur Climodiengruppe vermehrt Beschwerden auf (Tab. 20).

9 Statistische Auswertung und Ergebnisse

9.1 Dropouts und Auftreten unerwünschter Ereignisse

Eine Betrachtung der Dropouts (Tab. 21) erbrachte, dass insgesamt 58 (45.0%) der in die Studie eingeschlossenen Frauen die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatte. Allein in der Placebogruppe war es mehr als die Hälfte der Frauen (37/57.8%), welche die Therapie nicht bis zum Ende fortführten. Jedoch auch etwa ein Drittel (21/32.3%) der mit Climodien® behandelten Frauen brach die Behandlung vorzeitig ab (Tab. 21).

Tab. 21: Reguläre Beendigung oder vorzeitiger Abbruch der Behandlung (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo	Gesamt
Reguläre Beendigung der Behandlung	44 (67.7%)	27 (42.2%)	71 (55.0%)
Abbruch vor Woche 24	21 (32.3%)	37 (57.8%)	58 (45.0%)
Gesamt	65 (100.0%)	64 (100.0%)	129 (100.0%)

Es muss an dieser Stelle betont werden, dass sich die Anzahl der tatsächlich verfügbaren Frauen zu Final (vgl. Tab. A-1, Anlage A) von der Anzahl in Tabelle 21 unterscheidet, da einige Dropouts zum Teil erst kurz vor Studienende die Behandlung abbrachen bzw. Abschlussuntersuchungen durchgeführt wurden. So beträgt die Anzahl der Frauen unter Climodien® zu Final für die primäre Zielvariable (HAMD) abweichend $n=51$ und die Anzahl der Frauen unter Placebo zu Final abweichend $n=38$ (vgl. Tab. A-1, Anlage A).

Eine nähere Analyse ergab als Hauptursache für den Studienabbruch die mangelnde Wirksamkeit der Behandlung (Tab. 22). So brachen 28 (75.7%) der 37 Dropouts der Placebogruppe die Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit vorzeitig ab. In der Climodiengruppe waren es jedoch auch immerhin 8 (38.1%) der 21 Frauen, bei denen es aufgrund mangelnder Wirksamkeit der Behandlung zum Studienabbruch kam (Tab. 22). Dies entsprach insgesamt 36 (27.9%) der 129 untersuchten Frauen. Ein weiterer, jedoch weniger bedeutsamer, Abbruchgrund in der Stichprobe war das Auftreten unerwünschter Ereignisse (AEs) unter Behandlung bei insgesamt 11 (8.5%) der insgesamt 129 Frauen. Von den Frauen, welche die Behandlung vorzeitig abbrachen, brachen immerhin 8 (38.1%) der Dropouts unter Climodien® und 3 (8.1%) der Dropouts unter Placebo aufgrund von AEs ab. Demzufolge standen bei 76.2% der Dropouts in der Climodiengruppe und bei 83.8% der Dropouts in der Placebogruppe der Abbruch der Behandlung in deutlichem Bezug zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung (Tab. 22). Hinter der Kategorie „Andere Gründe“ (Tab. 22) verbargen sich Abbrüche mit der Abschlussuntersuchung zu

Woche 24 bei 5 Frauen, fehlende Compliance bei weiteren 2 Frauen und Urlaub bei 2 Frauen. Die verbleibenden 2 Frauen zogen ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurück.

Tab. 22: Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo	Gesamt
Anzahl der Frauen	21 (100.0%)	37 (100.0%)	58 (100.0%)
Gründe			
Mangelnde Wirksamkeit	8 (38.1%)	28 (75.7%)	36 (62.0%)
Unerwünschte Ereignisse	8 (38.1%)	3 (8.1%)	11 (19.0%)
Andere Gründe	5 (23.8%)	6 (16.2%)	11 (19.0%)

Diejenigen AEs, die zum Abbruch der Behandlung führten, sind in Tabelle 23 aufgeführt. Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass bei der parallelen Erfassung von AEs an einer anderen Stelle im CRF (hier nicht tabellarisch dargestellt) von den Ärzten abweichend bei 10 statt 3 Frauen (Tab. 22) in der Placebogruppe AEs angegeben wurden, die zum Abbruch der Behandlung führten. Bei den AEs handelte es sich dabei ausschließlich um Beschwerden des klimakterischen Symptomkomplexes (Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Schmerzen im Bein, Schlafstörungen) bzw. das Hauptzielkriterium (Depression). Im eigentlichen Sinne stellten sie daher keine AEs dar, was die gleichzeitige Einordnung unter die Kategorie „mangelnde Wirksamkeit“ (Tab. 22) durch die Ärzte erklärt. In Tabelle 23 tauchen diese AEs daher ebenfalls nicht auf.

Tab. 23: Vorzeitiger Abbruch der Behandlung aufgrund von AEs bzw. SAEs (Häufigkeiten in %).

	Climodien	Placebo
Anzahl der Frauen	8 (100.0%)	3 (100.0%)
Art des AE		
Depressive Verstimmung/Depression	2 (25.0%)	1 (33.3%)
Brustspannen oder -schwellung	2 (25.0%)	0 (0.0%)
Thrombose	2 (25.0%)	0 (0.0%)
Mammakarzinom	1 (12.5%)	0 (0.0%)
Blutungen	1 (12.5%)	1 (33.3%)
Schlafstörungen	0 (0.0%)	1 (33.3%)

Insgesamt kam es bei relativ wenigen Frauen zum Auftreten von AEs, relativ gleichverteilt in der Climodien- und Placebogruppe. Eine Betrachtung des Listings von unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Studie (hier nicht dargestellt) ergab, dass sowohl in der Climodien- als auch in der Placebogruppe jeweils 27 Frauen AEs aufwiesen. Insgesamt

waren es 75 verschiedenste AEs, die zumeist jedoch nur geringfügig waren, von den Ärzten in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurden und nur selten zum Studienabbruch führten (Tab. 23). Im Laufe der Studie wurden jedoch auch zwei Thrombosen (Climodien®), ein Mammakarzinom (Climodien®) sowie eine Endometriumshyperplasie (Placebo) berichtet, die als schwerwiegend betrachtet werden müssen. Bei der Patientin mit Endometriumshyperplasie kam es zu andauernden Blutungen, die sich von allein zurückbildeten. Das Mammakarzinom wurde im Rahmen einer Routinemammographie entdeckt. Es wurde nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen, da es nur wenige Tage nach Beginn der Medikationseinnahme auftrat. Die Thrombosen wurden vom behandelten Arzt ursprünglich nicht als schwerwiegend eingestuft. Die Abteilung Arzneimittelsicherheit der Firma Jenapharm stufte diese Ereignisse gemäß vorliegender SOPs jedoch nachträglich als SAEs ein.

9.1.1 Dropouts in klinischen Studien und die Methode Last observation carried forward (LOCF)

9.1.1.1 Missingwerte aufgrund von Dropouts

Missingwerte sind insbesondere dann eine Quelle für Bias in der Interpretation der Ergebnisse klinischer Studien, wenn ihre Anzahl hoch ist. Missingwerte verletzen das strikte ITT-Prinzip (vgl. Abschnitt 8.4) und sollten - so weit es geht - vermieden werden (EMA, 2001). Jedoch lässt sich das Auftreten von Missingwerten trotz verschiedener Vorsorgemaßnahmen, wie häufiges Monitoring während der Studie, solide Aufklärung der Studienteilnehmer, Bonussystem für komplett abgeschlossene Fälle etc., wie sie auch in der vorliegenden Studie angewandt wurden, nicht immer verhindern, was erhebliche Folgen für die statistische Auswertung hat. In diesem Fall ist es wichtig, die Gründe für Missings zu erfassen, da diese eine entscheidende Rolle für die Aussage der Studie spielen können (EMA, 2001; Steiner, 2002).

Ein Nicht-Ersetzen von fehlenden Daten in dem Sinne, dass Patienten mit fehlenden Daten von der Analyse ausgeschlossen werden (vgl. FAS-Analyse, Anlage A), führt zu einigen Problemen, die auch für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind: Dazu gehören einerseits die *Reduktion der statistischen Power durch die Verminderung valider Fälle* (EMA, 2001). In Studien wird vorab diejenige Fallzahl geschätzt, die benötigt wird, um die Überlegenheit des Prüfpräparates über das Placebo zu belegen (vgl. Abschnitt 8.4). Dabei wird auch eine bestimmte zu erwartende Dropout Rate zugrunde gelegt. Ist die

Dropout Rate nun in der Realität höher als erwartet, bereitet dies Probleme bei der Auswertung, da die statistische Power zur Annahme der Alternativhypothese mit Zunahme der Dropouts sinkt. Wenn diese Daten verloren gehen, kann die effektive Stichprobengröße am Ende möglicherweise nicht ausreichend sein, um Signifikanz zu belegen. Ein weiteres Problem stellt die *Unterbewertung der Varianz durch die fehlende Berücksichtigung von Extremwerten* (EMEA, 2001) dar, da Dropouts eher zu Extremwerten neigen (Behandlungsversagen und vollständige Genesung führen vermehrt zu Dropouts). Missingwerte führen zuguterletzt zu *Bias* (EMEA, 2001). Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn sie wie im vorliegenden Fall in Bezug zur Behandlung stehen, womit es zu Fehlern in der Schätzung des „echten“ Behandlungseffektes kommen kann. Oft geben gerade diese „informativen Missingwerte“ Aufschluss über die wahre Wirksamkeit einer Behandlung unter realen Bedingungen (Shih, 2002). Ein weiteres Problem stellen Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen in der Anzahl von Missingwerten dar. Ist in einer Gruppe die Behandlung bei mehr Patienten ineffektiv und diese brechen ab, so erhöht dies (bei Nicht-Ersetzen der Missingwerte) den Effekt genau dieser Behandlung. Eine Überlegenheit einer vergleichenden Behandlungsgruppe ist aufgrund dieser Überbewertung des Effektes daher schwieriger zu belegen (Steiner, 2002). In ähnlicher Weise wäre auch das gehäufte Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen in nur einer der Behandlungsgruppen problematisch.

Nun kam es in der vorliegenden klinischen Studie unerwartetermaßen zu einer hohen Dropout-Rate (vgl. Abschnitt 9.1). Darüber hinaus war die Dropout-Rate unter Placebo höher ausgeprägt, was zu den genannten Folgen für die FAS-Analyse (Anlage A), einschließlich einer Überbewertung des Placeboeffektes, führte. Es können aus einer klinischen Studie jedoch keine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit eines Medikamentes unter Alltagsbedingungen getroffen werden, ohne Dropouts zu berücksichtigen (Holte, 1998). Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Dropouts in engem Zusammenhang mit der Wirksamkeit der Behandlung stehen. Eine Imputation fehlender Daten ist daher zum Teil unumgänglich (EMEA, 2001). Jedoch kann auch die Wahl der Methode zur Imputation von Daten selbst eine Quelle von Bias sein, worauf im folgenden in Bezug auf die in dieser Studie verwendeten Methode LOCF eingegangen wird.

9.1.1.2 Methode LOCF

Bei der praktischen Umsetzung des ITT-Prinzips stellt sich natürlich die Frage, *wie* mit fehlenden Werten bezüglich der Hauptzielgröße umgegangen werden sollte. Auch wenn in verschiedenen Forschungsrichtungen eine deutliche Favorisierung bestimmter Methoden zu beobachten ist, gibt bis dato keinen offiziell bindenden Standard (EMEA, 2001). Frauen dieser Studie, welche die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden in der Analyse berücksichtigt, indem fehlende Werte in einzelnen Visiten durch Fortschreiben des letzten vorhandenen Wertes für die jeweilige Frau ersetzt wurde (Last Observation Carried Forward – LOCF). Die LOCF ist eine der populärsten Methoden in klinischen Studien. So verwendeten mehr als 60% der Studien eines Reviews von Artikeln zwischen 1995 und 1999 in 4 prominenten psychiatrischen Zeitschriften (Knapp, Zhao, Palesch et al., 2000) die LOCF zur Imputation fehlender Daten. Es muss an dieser Stelle betont werden, dass es sich bei der Methode LOCF trotz derer Popularität um einen nicht unumstrittenen Ansatz handelt (vgl. Shih, 2002; Steiner, 2002).

Ein Vorteil der Methode LOCF liegt zweifelsohne in der Einfachheit des Verfahrens und im Erhalt des kompletten Datensatzes ohne Missingwerte entsprechend dem ITT-Prinzip. Die Methode beansprucht für sich „konservativ“ zu sein, d.h. sie wirkt statistisch gegen die allgemeingültige Annahme, dass es über die Zeit zu einer spontanen Besserung von Symptomen und Beschwerden kommt (Steiner, 2002). Die Verbesserungsrate wird durch Fortschreiben des letzten vorhandenen Wertes durch LOCF somit unterbewertet. Dies macht insofern Sinn, da Patienten zumeist genau dann die Behandlung abbrechen, wenn ihre Werte sehr schlecht sind (mangelnde Wirksamkeit) oder wenn unerwünschte Nebenwirkungen (AEs) auftreten, wie das auch in der vorliegenden Studie der Fall war. Auch in Bezug auf die Behandlung von Depressionen, für die von einer spontanen Besserung über die Zeit ausgegangen wird, stellt die LOCF eigentlich eine eher konservative Methode dar (EMEA, 2001).

Ein Nachteil der Methode ist die Abhängigkeit der geschätzten imputierten Daten vom letzten beobachteten Wert. Die LOCF geht davon aus, dass die fehlenden Werte dieselben sind wie der letzte beobachtete Wert, was die natürliche intraindividuelle Variabilität ignoriert. Dies führt zu einer Verringerung der Varianz und somit zu einem eher signifikanten Ergebnis in der statistischen Analyse. Darüber hinaus werden bestimmte Voraussetzungen zur Verwendung der Varianzanalyse mit Messwiederholung verletzt

(keine unabhängigen Beobachtungen, Inflation serieller Abhängigkeiten, Inflation des Spherizitätsproblems).

Es gibt Faktoren, welche die Akzeptanz der LOCF beeinflussen. Zu diesen Faktoren gehören *Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen* in der Zahl der Dropouts, die *Richtung spontaner Veränderungen über die Zeit* und *Gründe für den Studienabbruch* (EMEA, 2001). Die Entscheidung zur Verwendung der Methode LOCF in der vorliegenden Arbeit fiel aufgrund genannter theoretischer Überlegungen vor Entblindung der Daten. Nun zeigte die Realität in der vorliegenden Studie ungünstigerweise eine höhere Dropout-Rate in der Placebogruppe (vgl. Tab. 21). Während die Richtung spontaner Veränderungen der Depressionsstärke über die Zeit (in diesem Fall Verbesserung) mit der LOCF eher konservativ betrachtet wurde und die Hauptgründe für den Studienabbruch der Verwendung der LOCF ebenfalls nicht entgegen standen (kein einziger Abbruch wegen vollständigem Behandlungserfolg), stellte der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ein großes Problem dar. Während ein Nicht-Ersetzen dieser Missingwerte (FAS-Analyse, Anlage A) zu einer deutlichen Überbewertung des Placeboeffektes führte, führte es aus genannten Gründen unter Verwendung der LOCF (FAS-LOCF) zu einer statistischen Benachteiligung der Placebogruppe.

Ein Argument für das Festhalten an der LOCF in dieser Studie ist jedoch, dass der Hauptgrund für den Behandlungsabbruch in dieser Gruppe in der mangelnden Wirksamkeit bzw. im Auftreten unerwünschter Ereignisse lag (vgl. Tab. 22). Eine Verbesserung der Depressionsstärke wäre bei diesen Frauen daher nicht zu erwarten gewesen. Darüber hinaus brach auch eine relativ hohe Zahl von Frauen in der Climodiengruppe aus genau diesen Gründen die Behandlung ab, was zu einer deutlichen Verschlechterung des Gruppenmittelwertes unter Verwendung der LOCF auch in dieser Gruppe führte. Nicht zuletzt ist ein Abbruch einer Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit und unerwünschter Ereignisse ganz entscheidend für eine Aussage über den Behandlungseffekt unter realen Bedingungen. Eine Alternative zur LOCF wäre eine Imputation des Gruppenmittelwertes. Ein Nachteil dieser Methode liegt jedoch wiederum darin, dass ein und derselbe Wert für jede Person der Gruppe ersetzt wird, was natürlich zur Verringerung der Streuung (und somit der Varianz) bei gleichzeitiger Erhöhung der Fallzahl führt. Darüber hinaus werden bei diesem Ansatz die Gründe für Fehldaten ignoriert. Um die Probleme bezüglich der Streuung zu umgehen, könnten Methoden zur Simulation der

Streuung verwendet werden. Dabei handelt es sich jedoch um sehr aufwendige Methoden, die im Rahmen klinischer Studien bisher nur selten zum Einsatz kommen.⁷

Um die Ergebnisse der FAS-LOCF-Analyse zu stützen und den diesbezüglichen Empfehlungen der EMEA (2001) im Umgang mit der Methode LOCF gerecht zu werden, wurden die Ergebnisse durch eine parallele FAS-Analyse (ohne LOCF) ergänzt und in Anlage A dargestellt. Abweichende Ergebnisse werden diskutiert. In längsschnittlichen Wiederholungsmessungen ist die FAS-LOCF trotz genannter Probleme der Nicht-Berücksichtigung fehlender Daten vorzuziehen (Steiner, 2002). Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Zahl „informativer Missings“ wie im vorliegenden Fall sehr hoch ist.

⁷ Nachträgliche explorative Analysen (hier nicht dargestellt) mit anderen Verfahren zur Missingwertersetzung (Ersetzung des Mittelwertes der Behandlungsgruppe sowie Ersetzung des Mittelwertes der Gesamtstichprobe) führten zu äquivalenten Ergebnissen bezüglich der Hauptzielvariable (HAMD).

9.2 Climodien® und Depressionsstärke (HAMD)

Die Überprüfung des Einflusses von Climodien® auf die Depressionsstärke (HAMD) über die Zeit erfolgte mittels einfacher Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung mit den Faktoren Behandlung (Climodien® versus Placebo) und Zeit (Baseline, Woche 12 und Woche 24). Alle 129 Fälle gingen in die ANOVA ein.

Eine visuelle Betrachtung der deskriptiven Daten ergab über 12 und 24 Wochen Behandlung mit Climodien® eine kontinuierliche Verringerung der Depressionsstärke (HAMD). Auch unter Placebo kam es insbesondere in den ersten 12 Wochen zu einer Reduktion des mittleren HAMD-Scores. Die Verringerung der Depressionsstärke war unter Climodien® jedoch deutlich stärker ausgeprägt (Tab. 24).

Tab. 24: Deskriptive Statistik für die Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).

Visite	Climodien (n= 65)	Placebo (n= 64)
Baseline	18.9 ± 3.1	18.8 ± 3.9
Woche 12	12.1 ± 6.4	15.8 ± 6.9
Final (Woche 24)	10.8 ± 7.2	15.0 ± 7.7
Mittlere Differenz Woche 12 minus Baseline	-6.8 ± 5.7	-3.0 ± 5.9
Mittlere Differenz Final minus Baseline	-8.0 ± 6.6	-3.7 ± 7.1

Die ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt der Behandlung ($F_{[1/127]} = 8.42$, $p = .0044^{**}$) sowie einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F_{[2/254]} = 75.24$, $\epsilon = 0.84$, $p_{\text{korr}} < .0001^{***}$). Darüber hinaus bestand die gewünschte Interaktion zwischen den beiden Faktoren ($F_{[2/254]} = 10.52$, $\epsilon = 0.84$, $p_{\text{korr}} < .0001^{***}$). Die Veränderung der Depressionsstärke (HAMD) über die Messzeitpunkte unterschied sich demnach zwischen Climodien® und Placebo (Tab. 25).

Tab. 25: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{korr}
<i>Between subjects effects</i>				
Behandlung	1/127	8.42	.0044**	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/254	75.24	<.0001***	<.0001***
Zeit x Behandlung	2/254	10.52	<.0001***	<.0001***

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.
 Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon = 0.84$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon = 0.86$.
 Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{korr}).
 *p < .05, **p < .01, ***p < .001.

Eine Spezifizierung des signifikanten Gesamteffektes der ANOVA erfolgte mittels Einzelvergleichen (Kontraste für den Faktor Zeit). Nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/127]} = 91.04$, $p < .0001$ ***) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/127]} = 13.55$, $p = .0003$ ***). Auch nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand neben einem signifikanten Effekt der Zeit ($F_{[1/127]} = 95.08$, $p < .0001$ ***) ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/127]} = 12.86$, $p = .0005$ **). Die Verringerung der Depressionsstärke (HAMD) im Vergleich zu Baseline war sowohl nach 12 Wochen als auch nach 24 Wochen Behandlung unter Climodien® stärker ausgeprägt als unter Placebo (Tab. 24, Tab. 26).

Tab. 26: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte
<i>Kontrast 12 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/127	91.04	<.0001***
Behandlung	1/127	13.55	.0003***
<i>Kontrast 24 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/127	95.08	<.0001***
Behandlung	1/127	12.86	.0005**

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.
 Signifikanz nach Bonferoni: *p < .025, **p < .005, ***p < .0005.

Hypothese 1, die über 12 und 24 Wochen Behandlung eine signifikant stärkere Verringerung der Depressionsstärke (HAMD) unter Climodien® als unter Placebo postulierte, konnte demnach angenommen werden.

9.3 Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes

In dieser klinischen Studie wurde ein Unterschied von 4 Punkten in der HAMD zwischen Climodien® und Placebo am Ende der Behandlung (nach 24 Wochen) als klinisch relevanter Behandlungserfolg angesehen (CIPS, 1996). Dieses Kriterium wurde erfüllt. Nach 24 Wochen Behandlung bestand der geforderte Unterschied von 4 Punkten zwischen den Behandlungsgruppen (Tab. 24). Darüber hinaus wurde ein Punktwert ≤ 8 in der HAMD am Ende der Behandlung (individuelle Werte) als vollständiger Behandlungserfolg, im Sinne eines deutlichen Hinweises auf eine Remission der Depression, gewertet. Ein Punktwert ≤ 8 in der HAMD entsprach in dieser Studie zudem einer Verbesserung um mehr als 50% im Vergleich zum Ausgangswert.

Die Mehrheit der mit Climodien® behandelten Frauen (45/69.2%) zeigte einen vollständigen oder partiellen Behandlungserfolg (Tab. 27). Bei 28 (43.1%) dieser Frauen indizierten die Werte eine Remission der Depression (HAMD ≤ 8). Jedoch sprachen immerhin 20 (30.8%) Frauen der Climodiengruppe nicht auf die Behandlung an oder brachen die Behandlung vorzeitig ab (HAMD ≥ 16). Die Mehrzahl der mit Placebo behandelten Frauen (41/64.1%) zeigte dagegen keinen Behandlungserfolg oder brach die Behandlung vorzeitig ab (HAMD ≥ 16). Nur 6 (9.4%) der Frauen wiesen einen partiellen Behandlungserfolg auf (HAMD 9-15). Insgesamt 17 (26.6%) zeigten jedoch ebenfalls einen vollständigen Behandlungserfolg, im Sinne eines Punktwertes in der HAMD ≤ 8 (Tab. 27).

Tab. 27: Endwerte der HAMD zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes (Häufigkeiten in %).

	Climodien n= 65 (100%)	Placebo n= 64 (100%)
Kein Behandlungserfolg (HAMD ≥ 16)	20 (30.8%)	41 (64.1%)
Partieller Behandlungserfolg (HAMD 9-15)	17 (26.1%)	6 (9.4%)
Vollständiger Behandlungserfolg (HAMD ≤ 8)	28 (43.1%)	17 (26.6%)

Hypothese 2, die einen klinisch relevanten Effekt von Climodien® auf die Depressionsstärke (HAMD) postulierte, konnte demnach angenommen werden.

9.4 Einfluss der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ) unter Behandlung

Um die Frage zu beantworten, ob der entscheidende Anteil der Varianz in der Depressionsstärke über die Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen unter Behandlung erklärt wird, wurden die Differenzen zwischen Woche 24 und Baseline der entsprechenden Skalenwerte des WHQ nachträglich als Kovariaten in die Varianzanalyse mit Messwiederholung eingefügt. Abhängige Variable war wiederum die Depressionsstärke (HAMD). Aufgrund fehlender Werte von zwei Frauen im WHQ zu Baseline bezieht sich die folgende Kovarianzanalyse auf 127 Fälle.

Es bestand ein signifikanter Haupteffekt der Behandlung ($F[1/123]= 4.01, p= .0475^*$) sowie ein signifikanter Haupteffekt der Differenz in vasomotorischen Beschwerden ($F[1/123]= 5.70, p= .0185^*$). Darüber hinaus bestand ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[2/246]= 46.79, \epsilon= 0.89, p_{\text{kor}} < .0001^{***}$). Signifikante Interaktionen mit der Zeit in Bezug auf die Veränderung der Depressionsstärke konnten sowohl für die Differenz in vasomotorischen Beschwerden ($F[2/246]= 6.80, \epsilon= 0.89, p_{\text{kor}}= .0021^{**}$) als auch die Differenz in Schlafstörungen ($F[2/246]= 11.06, \epsilon= 0.89, p_{\text{kor}} < .0001^{***}$) nachgewiesen werden. Das heißt, die Veränderung der Depressionsstärke über die Zeit war abhängig von der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und der Veränderung von Schlafstörungen (Tab. 28). Auch nach Kontrolle für den Effekt der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen bestand jedoch nach wie vor eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Behandlung ($F[2/246]= 6.81, \epsilon= 0.89, p_{\text{kor}}= .0021^{**}$), was Unterschiede zwischen Climodien® und Placebo in der Veränderung der Depressionsstärke über die Zeit bestätigte. Auch wenn die Reduktion des F-Wertes im Vergleich zur vorausgegangenen Analyse (Tab. 25) auf eine partielle Abhängigkeit des Effektes der Behandlung auf die Depressionsstärke von der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen unter Behandlung hinwies, blieb der Effekt der Behandlung über die Zeit signifikant (Tab. 28).

Einzelvergleiche mittels Kontrasten für den Faktor Zeit (hier nicht tabellarisch dargestellt) bestätigten die Überlegenheit von Climodien® über Placebo nach 12 Wochen ($F[1/123]= 11.30, p= .0010^{**}$) und nach 24 Wochen ($F[1/123]= 9.08, p= .0130^*$).

Tab. 28: Ergebnisse der ANCOVA für die Depressionsstärke (HAMD) unter Berücksichtigung der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{korrr}
<i>Between subjects effects</i>				
Behandlung	1/123	4.01	.0475*	
Vasomotorische Beschwerden	1/123	5.70	.0185*	
Schlafstörungen	1/123	2.75	.0998	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/246	46.79	<.0001***	<.0001***
Zeit x Behandlung	2/246	6.81	.0013**	.0021**
Zeit x vasomotorische Beschwerden	2/246	6.80	.0013**	.0021**
Zeit x Schlafstörungen	2/246	11.06	<.0001***	<.0001***

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.
 Greenhouse-Geisser (G-G) $\epsilon = 0.89$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon = 0.92$.
 Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{korrr}).
 *p < .05, **p < .01, ***p < .001.

Hypothese 3, die auch nach Kontrolle für die Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ) einen signifikanten Einfluss von Climodien® auf die Depressionsstärke (HAMD) über die Zeit postulierte, konnte demnach angenommen werden.

9.5 Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung durch den Arzt (CGI)

Eine Prüfung auf Unterschiede zwischen Climodien® und Placebo in der Beurteilung der *Therapeutischen Wirksamkeit* (gewünschte Arzneiwirkungen) sowie *Unerwünschter Wirkungen* (Therapie-Risiken) durch den Arzt (Wirksamkeitsindex CGI) zum Ende der Behandlung erfolgte mittels Kontingenzanalyse für alle Frauen, für die tatsächlich eine Abschlussuntersuchung vorlag (inklusive Dropouts). Die Analyse bezieht sich daher nur auf 117 Fälle. Die Verwendung der Methode LOCF erübrigte sich.

9.5.1 Therapeutische Wirksamkeit

Während für die Mehrzahl (40/66.7%) der mit Climodien® behandelten Frauen die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit (CGI) am Ende der Behandlung als „sehr gut“ (umfassende Besserung) oder „mäßig“ (deutliche Besserung) eingestuft wurde, fiel für die Mehrzahl der mit Placebo behandelten Frauen (29/50.9%) die Beurteilung als „Zustand unverändert oder verschlechtert“ aus. Es bestanden offensichtlich Unterschiede in den Verteilungen zwischen beiden Behandlungsgruppen (Tab. 29).

Tab. 29: Deskriptive Statistik für die *Therapeutische Wirksamkeit* (CGI) am Ende der Behandlung (Häufigkeiten in %) für alle Frauen mit einer Abschlussuntersuchung (n= 117).

	Climodien	Placebo
„Nicht beurteilbar“ bzw. keine Angabe	1 (1.7%)	4 (7.0%)
„Sehr gut – umfassende Besserung“	21 (35.0%)	7 (12.3%)
„Mäßig – deutliche Besserung“	19 (31.7%)	12 (21.1%)
„Gering- leichte Besserung“	7 (11.7%)	5 (8.8%)
„Zustand unverändert oder verschlechtert“	12 (20.0%)	29 (50.9%)
Gesamt	60 (100.0%)	57 (100.0%)

Die Kontingenzanalyse über die therapeutische Wirksamkeit (CGI) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied in den Verteilungen zwischen Climodien® und Placebo ($\chi^2= 17.70$, $df= 4$, $p= .0014^{**}$, $\Phi= 0.39$). Zur Spezifizierung des Effektes entsprechend der Hypothese wurde im folgenden eine Dichotomisierung hinsichtlich einer positiven oder negativen Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit vorgenommen, indem jeweils die Variablen „sehr gut – umfassende Besserung“ und „mäßig – deutliche Besserung“ sowie die Variablen „gering – leichte Besserung“ und „Zustand unverändert oder verschlechtert“ zusammengefasst wurden. Der exakte Fischertest bestätigte den Unterschied zwischen Climodien® und Placebo in der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit am Ende der Behandlung ($p= .0002^{***}$). Die Beurteilung gewünschter Arzneiwirkungen fiel für Climodien® günstiger aus als für Placebo.

Hypothese 4, die für Climodien® eine günstigere Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit durch den Arzt (CGI) am Ende der Behandlung als für Placebo postulierte, konnte demnach angenommen werden.

9.5.2 Unerwünschte Wirkungen

Die Therapie-Risiken (CGI), im Sinne unerwünschter Wirkungen der Behandlung, wurden von den Ärzten für beide Behandlungsgruppen als sehr gering eingestuft. Die Mehrzahl der mit Climodien® (48/80%) oder Placebo (46/80.7%) behandelten Frauen wies keine unerwünschten Wirkungen auf. Falls unerwünschte Wirkungen auftraten, so beeinträchtigten sie die Frauen zumeist nicht wesentlich. Dies deckt sich mit den Angaben zu aufgetretenen AEs in dieser Studie (vgl. Abschnitt 9.1). Zwischen den Verteilungen in der Climodien- und Placebogruppe bestanden offensichtlich keine Unterschiede (Tab. 30).

Tab. 30: Deskriptive Statistik für *Unerwünschte Wirkungen* (Wirksamkeitsindex der CGI) am Ende der Behandlung (Häufigkeiten in %) für alle Frauen mit einer Abschlussuntersuchung (n= 117).

CGI-Unerwünschte Wirkungen	Climodien	Placebo
„Nicht beurteilbar“ bzw. keine Angabe	2 (3.3%)	5 (8.8%)
„Keine“	48 (80.0%)	46 (80.7%)
„Beeinträchtigen den Patienten nicht wesentlich“	6 (10.0%)	2 (3.5%)
„Beeinträchtigen den Patienten wesentlich“	3 (5.0%)	4 (7.0%)
„Überwiegen die therapeutische Wirksamkeit“	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Gesamt	60 (100.0%)	57 (100.0%)

Die Kontingenzanalyse über unerwünschte Wirkungen (CGI) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Verteilungen in der Climodien- und Placebogruppe ($\chi^2= 4.34$, $df= 4$, $p= 0.35$, $\Phi= 0.19$).

Hypothese 5, die keinen Unterschied zwischen Climodien® und Placebo in der Beurteilung unerwünschter Wirkungen durch den Arzt (CGI) am Ende der Behandlung annahm, konnte demnach angenommen werden.

9.6 Einfluss einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in der fertilen Lebensphase

Die Überprüfung einer Abhängigkeit des Einflusses von Climodien® auf die Depressionsstärke von einer positiven Anamnese für PMS und/oder PND erfolgte wiederum mittels einfacher Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung. In das Modell gingen die Faktoren PMS und/oder PND (vorhanden versus nicht vorhanden) und die Zeit (Baseline, 12 und 24 Wochen) ein. Wie bereits in Abschnitt 8.5.2 dargestellt, trat die PND anamnestisch nur gemeinsam mit dem PMS auf (Tab. 16). Abhängige Variable war wiederum die Depressionsstärke (HAMD). Die folgende Analyse bezieht sich entsprechend der Hypothese ausschließlich auf die mit Climodien® behandelten Frauen. Es gingen daher insgesamt 65 Fälle in die ANOVA ein.

Eine visuelle Betrachtung der deskriptiven Daten ergab einen Unterschied zwischen Frauen mit oder ohne PMS/PND in der Depressionsstärke (HAMD) bereits zu Baseline, in dem Sinne, dass Frauen mit PMS/PND deutlich depressiver waren als Frauen ohne diese Anamnese. Über 24 Wochen Behandlung kam es jedoch in beiden Gruppen zu einer klaren Reduktion der Depressionsstärke (Tab. 31).

Tab. 31: Deskriptive Statistik für die Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® (Mean ± SD), getrennt für Frauen mit und ohne PMS/PND.

Visite	Mit PMS/PND (n= 17)	Ohne PMS/PND (n= 48)
Baseline	21.7 ± 2.7	17.9 ± 2.5
Woche 12	14.5 ± 7.9	11.2 ± 5.6
Final (Woche 24)	13.4 ± 8.7	9.9 ± 6.5
Mittlere Differenz Woche 12 minus Baseline	-7.2 ± 7.1	-6.6 ± 5.3
Mittlere Differenz Final minus Baseline	-8.4 ± 7.7	-7.9 ± 6.3

Die ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors PMS/PND ($F_{[1/63]} = 7.48$, $p = .0081^{**}$). Darüber hinaus bestand ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[2/126]} = 57.54$, $\epsilon = 0.88$, $p_{\text{kor}} < .0001^{***}$). Es konnte jedoch keine Interaktion zwischen der Zeit und PMS/PND nachgewiesen werden ($F_{[2/126]} = 0.06$, $\epsilon = 0.88$, $p_{\text{kor}} = .9219$). Die Veränderung der Depressionsstärke über die Zeit unterschied sich demnach nicht zwischen Frauen mit und ohne eine positive Anamnese für das prämenstruelle Syndrom und/oder die postnatale Depression. Auch Frauen ohne diese Anamnese sprachen gut auf die Behandlung mit Climodien® an (Tab. 31, Tab. 32).

Tab. 32: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD) unter Berücksichtigung der Faktoren PMS/PND und Zeit.

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{kor}
<i>Between subjects effects</i>				
PMS/PND	1/63	7.48	.0081**	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/126	57.54	<.0001***	<.0001***
Zeit x PMS/PND	2/126	0.06	.9402	.9219

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.
 Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon = 0.88$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon = 0.92$.
 Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{kor}).
 * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Hypothese 6, die eine Abhängigkeit des Effektes von Climodien® auf die Depressionsstärke (HAMD) über die Zeit von einer Anamnese für PMS und/oder PND postulierte, konnte nicht bestätigt werden. Frauen ohne diese Anamnese sprachen ebenfalls gut auf die Behandlung mit Climodien® an.

Ein zusätzlicher F-Test bestätigte den Unterschied zwischen Frauen mit und ohne eine positive Anamnese für PMS/PND in ihrer Depressionsstärke zu Baseline ($F[1/63]= 28.38$, $p < .0001^{***}$). Nach 12 Wochen ($F[1/63]= 3.49$, $p= .0665$) und nach 24 Wochen ($F[1/63]= 2.93$, $p= .0918$) war der Unterschied nur noch tendenziell vorhanden.

9.7 Climodien® und klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ)

Die Prüfung des Einflusses von Climodien® auf die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ) erfolgte, analog der Auswertung zur Depressionsstärke (HAMD), mittels einfacher Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung. Wie bereits erwähnt, wurde die Skala *Menstruelle Beschwerden* bei diesen postmenopausalen Frauen nicht berücksichtigt (Hunter, 1992a). Aufgrund fehlender Werte zweier Frauen zu Baseline gingen nur 127 Fälle in die ANOVA ein.

Eine visuelle Betrachtung der deskriptiven Daten ergab eine deutliche Verbesserung der zuvor beeinträchtigten klimakteriumsspezifischen Lebensqualität unter Climodien® vor allem in den ersten 12 Wochen Behandlung, während die Verbesserung unter Placebo eher gering ausfiel (Tab. 33).

Tab. 33: Deskriptive Statistik für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).

Visite	Climodien (n= 64)	Placebo (n= 63)
Baseline	73.4 ± 14.7	74.6 ± 13.9
Woche 12	64.5 ± 15.8	73.4 ± 14.8
Final (Woche 24)	65.7 ± 17.2	72.2 ± 15.8
Mittlere Differenz Woche 12 minus Baseline	-7.7 ± 12.7	-2.4 ± 11.6
Mittlere Differenz Final minus Baseline	-8.9 ± 10.2	-1.2 ± 8.2

Die ANOVA erbrachte sowohl einen signifikanten Haupteffekt der Behandlung ($F[1/125]= 4.79$, $p= .0305^*$) als auch einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F[2/250]= 21.44$, $\epsilon= 0.81$, $p_{\text{korr}} < .0001^{***}$). Darüber hinaus bestand die gewünschte Interaktion zwischen den beiden Faktoren ($F[2/250]= 9.77$, $\epsilon= 0.81$, $p_{\text{korr}}= .0003^{***}$), was Unterschiede zwischen Climodien® und Placebo in der Veränderung der klimakteriumsspezifischen Lebensqualität (WHQ) über die Zeit bestätigte (Tab. 34).

Tab. 34: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{korr}
<i>Between subjects effects</i>				
Behandlung	1/125	4.79	.0305*	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/250	21.44	<.0001***	<.0001***
Zeit x Behandlung	2/250	9.77	<.0001***	.0003***

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.
 Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon = 0.81$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon = 0.82$.
 Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{korr}).
 *p < .05, **p < .01, ***p < .001.

Eine Spezifizierung des signifikanten Gesamteffektes erfolgte wiederum mittels Einzelvergleichen (Kontraste für den Faktor Zeit). Nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/125]} = 37.1, p < .0001^{***}$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/125]} = 21.91, p < .0001^{***}$). Auch nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand neben einem signifikanten Effekt der Zeit ($F_{[1/125]} = 21.99, p < .0001^{***}$) auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/125]} = 5.89, p = .0167^*$). Die Verbesserung der klimakteriumsspezifischen Lebensqualität (WHQ) im Vergleich zu Baseline war sowohl nach 12 Wochen als auch nach 24 Wochen Behandlung unter Climodien® stärker ausgeprägt als unter Placebo (Tab. 33, Tab. 35).

Tab. 35: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte
<i>Kontrast 12 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/125	37.31	<.0001***
Behandlung	1/125	21.91	<.0001***
<i>Kontrast 24 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/125	21.99	<.0001***
Behandlung	1/125	5.89	.0167*

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.
 Signifikanz nach Bonferoni: *p < .025, **p < .005, ***p < .0005.

Hypothese 7, die über 12 und 24 Wochen Behandlung eine signifikant stärkere Verbesserung der klimakteriumsspezifischen Lebensqualität (WHQ) unter Climodien® als unter Placebo postulierte, konnte demnach angenommen werden.

9.7.1 Analyse der Subskalen des WHQ

Im folgenden wurde eine explorative Analyse der Subskalen des WHQ für die einzelnen Beschwerdenkomplexe vorgenommen, um den Behandlungseffekt von Climodien® zu spezifizieren. Folgende Subskalen des WHQ wurden mit den folgenden Abkürzungen berücksichtigt: 1. *Depressivität* (Depr), 2. *Somatische Symptome* (Soma), 3. *Vasomotorische Symptome* (Vaso), 4. *Ängstlichkeit/Ängste* (Angst), 5. *Sexualität* (Sex), 6. *Schlafstörungen* (Schlaf), 7. *Gedächtnis/Konzentration* (Memo), 8. *Attraktivität* (Attrak).

Die Auswertung erfolgte analog der Hauptanalyse mittels einfachen Varianzanalysen (ANOVAs) mit Messwiederholung. Aufgrund fehlender Werte zu Baseline gingen in die Analysen wiederum nur 127 Fälle ein (Climodien®: n= 64, Placebo: n= 63). Für die Skala 5. *Sexualität* waren es nur 126 Fälle (Climodien®: n= 63, Placebo: n= 63).

In den ANOVAs konnten für alle Skalen des WHQ, außer für die Skalen 4. *Ängstlichkeit* und 6. *Schlaf*, signifikante Interaktionen zwischen der Zeit und der Behandlung nachgewiesen werden, was Unterschiede zwischen Climodien® und Placebo über die Zeit bestätigte (Tab. 36). Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit) spezifizierten wiederum signifikante Gesamteffekte der ANOVAs.

Für die Skala 1. *Depressivität* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline neben einem signifikanten Effekt der Zeit ($F_{[1/125]}= 10.25$, $p= .0017^{**}$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/125]}= 8.33$, $p= .0046^{**}$). Die Verringerung der Depressivität über 12 Wochen Behandlung fiel unter Climodien® dabei stärker aus als unter Placebo. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline war nur ein signifikanter Effekt der Zeit nachweisbar ($F_{[1/125]}= 8.40$, $p= .0044^{**}$). Es bestand dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/125]}= 0.83$, $p= .3631$) (Tab. 36).

Für die Skala 2. *Somatische Symptome* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/125]}= 23.32$, $p < .0001^{***}$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ($F_{[1/125]}= 14.94$, $p= .0002^{***}$). Die Verringerung somatischer Symptome über 12 Wochen Behandlung fiel unter Climodien® dabei stärker aus als unter Placebo. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand wiederum ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/125]}= 12.79$, $p= .0005^{**}$), aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/125]}= 1.67$, $p= .1984$) (Tab. 36).

Für die Skala 3. *Vasomotorische Symptome* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/125]= 33.50, p <.0001^{***}$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/125]= 19.62, p <.0001^{***}$). Auch nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/125]= 29.57, p <.0001^{***}$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/125]= 19.46, p <.0001^{***}$). Die Verringerung vasomotorischer Symptome fiel unter Climodien® über 12 und 24 Wochen Behandlung stärker aus als unter Placebo (Tab. 36).

Für die Skala 5. *Sexualität* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/124]= 6.58, p= .0115^*$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/124]= 6.58, p= .0115^*$). Die Verbesserung des sexuellen Erlebens über 12 Wochen Behandlung fiel unter Climodien® dabei stärker aus als unter Placebo. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand dagegen kein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/124]= 0.43, p= .5124$), aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/124]= 7.17, p= .0084^*$). Während sich das sexuelle Erleben unter Climodien® über 24 Wochen verbesserte, zeigte es unter Placebo keine positiven Veränderungen (Tab. 36).

Für die Skala 7. *Gedächtnis/Konzentration* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/125]= 20.17, p <.0001^{***}$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/125]= 9.50, p= .0025^{**}$). Die Verbesserung von Konzentrations- und Gedächtnisproblemen über 12 Wochen Behandlung fiel unter Climodien® dabei günstiger aus als unter Placebo. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand wieder ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/125]= 19.51, p <.0001^{***}$), aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/125]= 2.81, p= .0960$) (Tab. 36).

Für die Skala 8. *Attraktivität* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline kein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/125]= 1.44, p= 0.2323$) und auch kein nach Bonferoni signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/125]= 4.27, p= .0409$). Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand wiederum kein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/125]= 3.15, p= .0782$), aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/125]= 5.26, p= .0235^*$). Während sich das subjektive Attraktivitätserleben unter Behandlung mit Climodien® über 24 Wochen verbesserte, zeigte es unter Placebo keine positiven Veränderungen (Tab. 36).

Tab. 36: Deskriptive Statistik für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (Subskalen des WHQ) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD), ANOVA Gesamteffekte (Interaktion Zeit x Behandlung) und Ergebnisse der Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit).

WHQ Skala	Climodien			Placebo			ANOVA Gesamteffekt
	Baseline	Woche 12	Final	Baseline	Woche 12	Final	
1. Depr	14.2 ± 4.5	12.7 ± 4.6 b	13.0 ± 4.9	14.3 ± 4.3	14.2 ± 4.4	13.7 ± 4.7	F(2/250)= 3.65 ε= 0.86 pkorr= .0339*
2. Soma	17.1 ± 4.3	15.2 ± 4.7 a	15.7 ± 4.8	16.5 ± 4.3	16.3 ± 4.1	15.9 ± 4.3	F(2/250)= 5.62 ε= 0.86 pkorr= .0063**
3. Vaso	6.0 ± 2.0	4.3 ± 2.1 c	4.1 ± 2.1 c	6.4 ± 1.8	6.2 ± 1.9	6.2 ± 2.1	F(2/250)= 15.83 ε= 0.83 pkorr < .0001***
4. Angst	7.7 ± 2.2	7.0 ± 2.0	7.3 ± 2.0	8.3 ± 2.3	8.0 ± 2.4	7.9 ± 2.4	F(2/250)= 0.08 ε= 0.88 pkorr= .4377
5. Sex	6.1 ± 2.5	5.4 ± 2.4 a	5.6 ± 2.3 a	6.0 ± 2.4	6.0 ± 2.4	6.3 ± 2.6	F(2/248)= 4.78 ε= 0.95 pkorr= .0103*
6. Schlaf	7.8 ± 2.1	7.0 ± 2.1	7.3 ± 2.4	8.6 ± 2.0	8.3 ± 2.2	8.1 ± 2.2	F(2/250)= 1.76 ε= 0.92 pkorr= .1772
7. Memo	7.7 ± 2.2	6.5 ± 2.3 b	6.7 ± 2.2	7.6 ± 2.1	7.4 ± 2.3	7.2 ± 2.3	F(2/250)= 4.91 ε= 0.96 pkorr= .0090**
8. Attrak	4.6 ± 1.6	4.3 ± 1.7	4.1 ± 1.6 a	4.5 ± 1.4	4.6 ± 1.4	4.6 ± 1.7	F(2/250)= 3.58 ε= 0.95 pkorr= .0314*

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Es werden bei den ANOVA Interaktionen die nach G-G korrigierten Signifikanzniveaus angegeben:

*pkorr < .05, **pkorr < .01, ***pkorr < .001.

Signifikanz der Kontraste für die Zeit (Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nach 12 bzw. 24 Wochen im Vergleich zu Baseline) nach Bonferoni: **a**p < .025, **b**p < .005, **c**p < .0005.

9.8 Climodien® und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Die Auswertung des SF-36 erfolgte getrennt für die zwei Summenskalen (*Körperliche Gesundheit* und *Psychische Gesundheit*) wiederum mittels einfachen Varianzanalysen (ANOVAs) mit Messwiederholung. Aufgrund fehlender Werte einiger Frauen zu Baseline gingen nur 118 Fälle in die ANOVAs ein.

9.8.1 Summenskala Körperliche Gesundheit des SF-36

Eine visuelle Betrachtung der deskriptiven Daten für die Summenskala *Körperliche Gesundheit* des SF-36 ergab im Vergleich zur Norm für Frauen allenfalls eine sehr leicht verminderte körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Behandlung führte zu keiner nennenswerten Verbesserung (Tab. 37).

Tab. 37: Deskriptive Statistik für *Körperliche Gesundheit* (SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).

Visite	Climodien (n= 58)	Placebo (n= 60)
Baseline	44.24 ± 8.13	44.70 ± 7.91
Woche 12	45.38 ± 8.11	44.58 ± 8.03
Final (Woche 24)	46.28 ± 7.66	44.88 ± 8.39
Mittlere Differenz Woche 12 minus Baseline	1.13 ± 5.77	-0.12 ± 5.13
Mittlere Differenz Final minus Baseline	2.03 ± 5.33	0.18 ± 6.20

Die ANOVA erbrachte weder einen signifikanten Haupteffekt der Behandlung ($F[1/116]= 0.18, p= .6756$), noch einen signifikanten Effekt der Zeit ($F[2/232]= 2.59, \epsilon= 0.95, p_{\text{korr}}= .0817$). Es bestand keine Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Behandlung ($F[2/232]= 1.89, \epsilon= 0.95, p_{\text{korr}}= .1554$). Die Veränderung der körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) über die Zeit unterschied sich demnach nicht zwischen Climodien® und Placebo (Tab. 38).

Tab. 38: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die *Körperliche Gesundheit* (SF-36).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{korr}
<i>Between subjects effects</i>				
Behandlung	1/116	0.18	.6765	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/232	2.59	.0773	.0817
Zeit x Behandlung	2/232	1.89	.1531	.1565

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.
 Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon= 0.93$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon= 0.95$.
 Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (Pkorr).
 *p < .05, **p < .01, ***p < .001.

Hypothese 8, die über 12 und 24 Wochen Behandlung eine signifikant stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) unter Climodien® als unter Placebo postulierte, konnte für die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht bestätigt werden.

9.8.2 Summenskala Psychische Gesundheit des SF-36

Eine visuelle Betrachtung der deskriptiven Daten für die Summenskala *Psychische Gesundheit* des SF-36 ergab eine verminderte psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Norm für Frauen. Unter Climodien® kam es zu einer Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere in den ersten 12 Behandlungswochen, und einer Angleichung an die Norm, während dies unter Placebo nicht der Fall war (Tab. 39).

Tab. 39: Deskriptive Statistik für die *Psychische Gesundheit* (SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).

Visite	Climodien (n= 58)	Placebo (n= 60)
Baseline	44.29 ± 10.71	43.58 ± 10.71
Woche 12	49.07 ± 9.66	43.27 ± 11.44
Final (Woche 24)	48.45 ± 10.76	43.66 ± 12.03
Mittlere Differenz Woche 12 minus Baseline	4.78 ± 8.05	-0.31 ± 6.57
Mittlere Differenz Final minus Baseline	4.16 ± 10.00	0.08 ± 8.54

Die ANOVA erbrachte sowohl einen signifikanten Haupteffekt der Behandlung ($F[1/116]= 4.21, p= .0423^*$) als auch einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F[2/232]= 6.25, \epsilon= 0.82, p_{\text{korr}}= .0043^{**}$). Darüber hinaus bestand die gewünschte Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Behandlung ($F[2/232]= 7.17, \epsilon= 0.82, p_{\text{korr}}= .0020^{**}$). Es bestand demnach ein Unterschied zwischen Climodien® und Placebo in der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) über die Zeit (Tab. 40).

Tab. 40: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die *Psychische Gesundheit* (SF-36).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{korr}
<i>Between subjects effects</i>				
Behandlung	1/116	4.21	.0423*	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/232	6.25	.0023**	.0043**
Zeit x Behandlung	2/232	7.17	.0009***	.0020**

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon= 0.82$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon= 0.84$.

Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{korr}).

*p < .05, **p < .01, ***p < .001.

Eine Spezifizierung des signifikanten Gesamteffektes erfolgte wiederum mittels Einzelvergleichen (Kontraste für den Faktor Zeit). Nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/116]= 10.98, p= .0012^{**}$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/116]= 14.23, p= .0003^{***}$). Auch nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/116]= 6.14, p= .0146^*$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/116]= 5.70, p= .0186^*$). Die Verbesserung der psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) im Vergleich zu Baseline war sowohl nach 12 Wochen als auch nach 24 Wochen Behandlung unter Climodien® stärker ausgeprägt als unter Placebo (Tab. 39, Tab. 41).

Tab. 41: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die *Psychische Gesundheit* (SF-36).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte
<i>Kontrast 12 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/116	10.98	.0012**
Behandlung	1/116	14.23	.0003***
<i>Kontrast 24 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/116	6.14	.0146*
Behandlung	1/116	5.70	.0186*

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.
 Signifikanz nach Bonferoni: * $p < .025$, ** $p < .005$, *** $p < .0005$.

Hypothese 8, die über 12 und 24 Wochen Behandlung eine signifikant stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) unter Climodien® als unter Placebo postulierte, konnte für die psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität daher angenommen werden.

9.8.3 Analyse der Subskalen des SF-36

Im folgenden wurde eine explorative Analyse der Subskalen des SF-36 vorgenommen, um den Behandlungseffekt von Climodien® zu spezifizieren. Folgende Subskalen wurden mit folgenden Abkürzungen berücksichtigt: 1. *Körperliche Funktionsfähigkeit* (KÖFU), 2. *Körperliche Rollenfunktion* (KÖRO), 3. *Körperliche Schmerzen* (SCHM), 4. *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung* (AGES), 5. *Vitalität* (VITA), 6. *Soziale Funktionsfähigkeit* (SOFU), 7. *Emotionale Rollenfunktion* (EMRO) und 8. *Psychisches Wohlbefinden* (PSYC).

Die Auswertung erfolgte analog der Hauptanalyse mittels einfachen Varianzanalysen (ANOVAs) mit Messwiederholung. Aufgrund fehlender Werte gingen in die ANOVAs für die Skala EMRO nur 121 Fälle (Climodien®: n= 60, Placebo n= 61), für die Skalen KÖRO und AGES nur 124 Fälle (Climodien®: n= 63, Placebo n= 61) , für die Skalen VITA und PSYC 125 Fälle (Climodien®: n= 64, Placebo n= 61), für die Skala KÖFU 126 Fälle (Climodien®: n= 64, Placebo n= 62) und für die Skalen SCHM und SOFU 127 Fälle (Climodien®: n= 64, Placebo n= 63) ein.

In den ANOVAs konnte für die Summenskala *Körperliche Gesundheit* des SF-36 nur für die 1. *Körperliche Funktionsfähigkeit* eine signifikante Interaktionen zwischen der Zeit und der Behandlung nachgewiesen werden (Tab. 42). Für die Summenskala *Psychische Gesundheit* bestanden dagegen für alle Subskalen signifikante Interaktionen zwischen Zeit und Behandlung, was Unterschiede zwischen Climodien® und Placebo über die Zeit bestätigte (Tab. 42). Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit) spezifizierten wiederum signifikante Gesamteffekte.

Für die Skala 1. *Körperliche Funktionsfähigkeit* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline kein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/124]}= 3.28$, $p= .0726$), aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/124]}= 7.93$, $p= .0057^{**}$). Während es über 12 Wochen Behandlung unter Climodien® zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit kam, kam es unter Placebo zu einer Verschlechterung. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline war weder ein signifikanter Effekt der Zeit nachweisbar ($F_{[1/124]}= 0.30$, $p= .5865$), noch bestand ein nach Bonferoni signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/124]}= 5.09$, $p= .0258$) (Tab. 42).

Für die Skala 5. *Vitalität* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/123]}= 16.95$, $p< .0001^{***}$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/123]}= 9.16$, $p= .0030^{**}$). Die Verbesserung der Vitalität über 12 Wochen Behandlung fiel unter Climodien® stärker aus als unter Placebo. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline war wiederum ein signifikanter Effekt der Zeit nachweisbar ($F_{[1/123]}= 12.15$, $p= .0007^{**}$). Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/123]}= 2.58$, $p= .1107$) (Tab. 42).

Für die Skala 6. *Soziale Funktionsfähigkeit* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/125]}= 7.18$, $p= .0084^*$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/125]}= 16.89$,

$p < .0001^{***}$). Die Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit über 12 Wochen Behandlung fiel unter Climodien® stärker aus als unter Placebo. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline war weder ein signifikanter Effekt der Zeit nachweisbar ($F_{[1/125]} = 1.25$, $p = .2663$), noch bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/125]} = 2.75$, $p = .0996$) (Tab. 42).

Für die Skala 7. *Emotionale Rollenfunktion* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline kein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/119]} = 2.37$, $p = .1264$), aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/119]} = 7.12$, $p = .0087^*$). Während es über 12 Wochen Behandlung unter Climodien® zu einer deutlichen Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion kam, kam es unter Placebo zu einer Verschlechterung. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline war weder ein signifikanter Effekt der Zeit nachweisbar ($F_{[1/119]} = 0.26$, $p = .6102$), noch bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/119]} = 1.79$, $p = .1835$) (Tab. 42).

Für die Skala 8. *Psychisches Wohlbefinden* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/123]} = 16.87$, $p < .0001$) und ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/123]} = 12.87$, $p = .0005^{**}$). Die Verbesserung des psychischen Wohlbefindens über 12 Wochen Behandlung war unter Climodien® stärker ausgeprägt als unter Placebo. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline war ein signifikanter Effekt der Zeit nachweisbar ($F_{[1/123]} = 9.51$, $p = .0025^{**}$). Es bestand jedoch kein nach Bonferoni signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/123]} = 4.65$, $p = .0329$) (Tab. 42).

Tab. 42: Deskriptive Statistik für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskalen des SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD), ANOVA Gesamteffekte (Interaktion Zeit x Behandlung) und Ergebnisse der Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit).

SF-36 Skala	Climodien			Placebo			ANOVA Gesamteffekt
	Baseline	Woche 12	Final	Baseline	Woche 12	Final	
1. KÖFU	75.6 ± 19.5	81.2 ± 17.8 a	79.4 ± 17.8	76.7 ± 18.5	75.5 ± 21.3	74.4 ± 22.7	F(2/248)= 5.05 ε= 0.86 pkorr= .010*
2. KÖRO	69.1 ± 35.3	79.8 ± 32.0	77.4 ± 33.2	68.9 ± 34.4	69.4 ± 35.8	67.3 ± 36.9	F(2/244)= 2.64 ε= 0.89 pkorr= .080
3. SCHM	64.2 ± 29.3	69.2 ± 26.7	71.2 ± 28.0	61.1 ± 28.7	60.8 ± 28.5	62.1 ± 29.9	F(2/250)= 1.52 ε= 0.98 pkorr= .221
4. AGES	40.3 ± 15.8	44.6 ± 16.5	45.6 ± 15.1	46.8 ± 15.9	46.9 ± 15.3	46.7 ± 16.4	F(2/244)= 2.51 ε= 0.92 pkorr= .088
5. VITA	50.1 ± 18.7	58.5 ± 19.5 b	57.2 ± 20.1	49.3 ± 17.8	51.1 ± 19.2	52.4 ± 17.8	F(2/246)= 4.43 ε= 0.89 pkorr= .016*
6. SOFU	74.2 ± 22.1	84.6 ± 19.3 c	79.3 ± 24.5	73.6 ± 23.6	71.4 ± 25.9	72.6 ± 24.8	F(2/250)= 7.80 ε= 0.89 pkorr < .001***
7. EMRO	66.1 ± 39.5	78.8 ± 35.6 a	72.0 ± 38.9	66.4 ± 38.5	63.7 ± 39.8	64.3 ± 39.1	F(2/238)= 3.49 ε= 0.92 pkorr= .036*
8. PSYC	60.6 ± 19.9	69.4 ± 19.0 b	68.0 ± 21.6	59.7 ± 17.4	60.3 ± 18.6	61.0 ± 19.9	F(2/246)= 6.19 ε= 0.89 pkorr= .004**

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Es werden bei den ANOVA Interaktionen die nach G-G korrigierten Signifikanzniveaus angegeben:

*pkorr < .05, **pkorr < .01, ***pkorr < .001.

Signifikanz der Kontraste für die Zeit (Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nach 12 bzw. 24 Wochen im Vergleich zu Baseline) nach Bonferoni: **a**p < .025, **b**p < .005, **c**p < .0005.

10 Diskussion

10.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinische Studie war die Überprüfung des Einflusses der kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest (Climodien®) über 24 Wochen auf die Depressionsstärke und die Lebensqualität depressiver postmenopausaler Frauen. Neben Kriterien zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes, wurde das Arzturteil über die therapeutische Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen berücksichtigt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde darüber hinaus der Frage nachgegangen, ob die Veränderung der Depressionsstärke unter Behandlung von der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen oder von einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in der fertilen Lebensphase abhängig ist.

Insgesamt 129 postmenopausale Frauen im Alter von 48-65 Jahren, mit einer leichten bis moderaten depressiven Episode nach ICD-10: F32.0, F32.1 im Rahmen des postmenopausalen Syndroms (ICD-10: N95.1) und einem Ausgangswert in der HAMD ≥ 16 Punkte wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Frauen waren nach den medizinischen Kriterien postmenopausal (mindestens 12 Monate Amenorrhoe oder Status nach bilateraler Ovariectomie und/oder Estradiol < 20 pg/ml und FSH > 50 mIU/ml). Die Mehrzahl der Frauen befand sich bereits in der späten Postmenopause, d.h. die Menopause lag bereits mehr als 3 Jahre zurück. Dies deckte sich mit den streng gesetzten Hormonkriterien zum Einschluss in die klinische Studie sowie dem Alter der Frauen. Climodien® ist dabei ausschließlich für die postmenopausale Frau indiziert.

Bei Betrachtung der demographischen Stichprobendaten zeigten sich keine besonderen Auffälligkeiten. Lediglich in Bezug auf den Bildungsstand wurde deutlich, dass die meisten Frauen einen eher niedrigen bis mittleren Bildungsstand aufwiesen. Zum Teil könnte dies mit dem höheren Alter der Frauen zusammenhängen. In Anbetracht der Tatsache, dass ein niedriger sozioökonomischer Status, wie im Literaturteil dargestellt, einen Risikofaktor für Depressionen im Klimakterium darstellt, der wiederum mit dem Bildungsstand korreliert, könnte es sich diesbezüglich auch um einen Selektionseffekt handeln. Ein niedriger Bildungsstand korreliert, wie bereits erwähnt, mit klimakterischen Beschwerden allgemein.

Die Betrachtung der medizinischen Daten ergab ebenfalls keine unerwarteten Auffälligkeiten. Die körperliche und gynäkologische Untersuchung vor Studienbeginn ergab, abgesehen von der depressiven Episode als Einschlusskriterium, keine auffälligen Befunde. Die Frauen befanden sich in einem guten allgemeinen Gesundheitszustand. Frauen der Climodiengruppe wiesen im Vergleich zur Placebogruppe lediglich vermehrt hohe Blutdruckwerte auf. Diese wurden von den Ärzten jedoch nicht als klinisch relevant angesehen und bereiteten darüber hinaus keine Komplikationen während der Studie. Wie die medizinische Anamnese ergab, wies die Mehrzahl der Frauen bereits in der Vergangenheit depressive Störungen auf. Bei einer relativ großen Anzahl von Frauen war in diesem Zusammenhang anamnestisch das prämenstruelle Syndrom und/oder die postnatale Depression in der fertilen Lebensphase nachweisbar.

Ein unerwartetes Ergebnis der klinischen Studie war die hohe Dropout-Rate, was zu erheblichen Problemen in der statistischen Auswertung und der Beantwortung der Frage nach dem „echten“ Behandlungseffekt von Climodien® führte. Eine Fortschreibung des letzten vorhandenen Wertes für ausgeschiedene Frauen (LOCF) wurde dabei als die Methode mit dem höchsten Erkenntnisgewinn angesehen. Damit einhergehende methodische Probleme, die im Rahmen dieser Arbeit bereits erläutert wurden, wurden dabei einkalkuliert.

In klinischen Studien wird aufgrund von Erfahrungswerten generell eine Dropout-Rate von 15-30% zugrunde gelegt. In Studien zur Major Depression sind es zwischen 30% und 40%. Dieser Anteil wurde übertroffen. Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung war die mangelnde Wirksamkeit in der Placebogruppe. Die mangelnde Compliance bei Frauen unter Placebo bei fehlender Wirksamkeit der Behandlung ist ein bekanntes Phänomen, und dies wird zunehmend zum Problem bei der Durchführung klinischer Studien. Jedoch brach auch unter Climodien® eine beträchtliche Zahl von Frauen die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit ab. Ein wesentlich geringerer - jedoch ebenso bedeutsamer - Grund für den Abbruch der Behandlung in der klinischen Studie war das Auftreten unerwünschter Ereignisse (AEs) in beiden Behandlungsgruppen. Dabei zeigten sich interessanterweise kaum Unterschiede zwischen Climodien® und Placebo. Das Phänomen unspezifischer und auch spezifischer Nebeneffekte bis hin zu schwerwiegenden Ereignissen unter Placebogabe ist ebenfalls bekannt und hängt insbesondere von der Erwartung unerwünschter Nebenwirkungen ab. Patienten müssen im Rahmen der Aufklärung vor Studienbeginn dabei über die Möglichkeit und die Art des Auftretens

solcher Ereignisse ausführlich informiert werden. Auch Konditionierungsprozesse und Persönlichkeitscharakteristika (Ängstlichkeit, Depression und Somatisierungstendenzen) spielen eine Rolle (Barsky, Saintfort, Rogers & Borus, 2002; Morschitzky, 2002). So sind die typischen Nebenwirkungen einer HRT aus Beipackzetteln und nicht zuletzt den Medien gut bekannt und auch in der Placebogruppe deutlich zu verzeichnen. An dieser Stelle ist zu betonen, dass weder die Frauen, noch die Ärzte in dieser doppelblinden Studie wussten, welcher Behandlungsgruppe die Frauen angehörten.

Insgesamt kam es jedoch bei wenigen Frauen zum Auftreten von AEs. Diese wurden zumeist nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen und führten nur selten zum Abbruch der Behandlung. In der klinischen Studie traten jedoch auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, wobei für die zwei Thrombosen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte. Entgegen der ursprünglichen Einschätzung der Ärzte stufte die Arzneimittelsicherheit der Firma Jenapharm diese daher nachträglich als schwerwiegend ein. Die Hormonersatztherapie kann, wie andere medikamentöse Therapien auch, mit Nebenwirkungen und Risiken für bestimmte Frauen verbunden sein, und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist vor Behandlungsbeginn zwingend erforderlich.

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche und klinisch relevante Reduktion der Depressionsstärke (HAMD) unter Climodien® nach 12 und 24 Wochen Behandlung sowie eine Überlegenheit über Placebo. Zudem führte die HRT zu einer Verbesserung der Lebensqualität, im Sinne der Beseitigung typischer klimakterischer Beschwerden (WHQ) und einer Verbesserung der psychischen Gesundheit (SF- 36), während kein Einfluss auf die körperliche Gesundheit (SF- 36) bestand. Der klinische Gesamteindruck (CGI), im Sinne einer Nutzen-Risiko-Bewertung für Climodien®, war positiv: Bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit zeigte sich eine klare Überlegenheit der HRT über Placebo, während sich die Beurteilung unerwünschter Wirkungen für beide Gruppen nicht signifikant unterschied. Die Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen unter Behandlung erklärte die Verbesserung der Depressionsstärke nicht, auch wenn sie von Einfluss war. Es blieb jedoch ein signifikanter Effekt der HRT. Der Einfluss der HRT auf die Depressionsstärke schien darüber hinaus nicht davon abzuhängen, ob die Frauen eine positive Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen in der fertilen Lebensphase (PMS und/oder PND) aufwiesen, auch wenn die Annahme einer Kontinuität dieser Störungen mit der vorliegenden Arbeit gestützt werden

konnte. Auch Frauen ohne diese Anamnese sprachen gut auf die Behandlung mit Climodien® an. Das Vorliegen estrogenabhängiger depressiver Störungen in der fertilen Lebensphase war allerdings von wesentlichem Einfluss auf die Depressionsstärke zu Studienbeginn, in dem Sinne, dass die betroffenen Frauen deutlich depressiver waren.

10.2 Climodien® und Depressionsstärke (HAMD)

Die Frauen waren zu Studienbeginn deutlich depressiv. Der mittlere Depressionsscore (HAMD) zu Baseline betrug 18.8 ± 3.5 Punkte (Mean \pm SD) und deckte sich mit der Diagnose einer leichten bis moderaten depressiven Episode nach ICD-10. In dieser Studie konnte bereits nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® eine klare Verringerung der Depressionsstärke (HAMD) im Vergleich zu Baseline und eine Überlegenheit über Placebo nachgewiesen werden. Mit dieser klinischen Studie werden die Ergebnisse im Literaturteil dargestellter Studien gestützt, die positive Effekte der Estrogen-Monotherapie auf Depressionen in der Peri- und Postmenopause zeigten. Die Besonderheit der vorliegenden Studie bestand darin, dass es sich um eine Studie an einer relativ großen Stichprobe depressiver Frauen, über einen relativ langen Zeitraum (24 Wochen) und unter Anwendung eines kontinuierlich kombinierten Estrogen-Gestagen-Präparates, welches für die große Mehrzahl natürlich menopausale Frau indiziert ist, handelte.

Im Literaturteil wurden dysphorische Effekte von Gestagenen diskutiert und Studien dargestellt, die negative Effekte der Hormonersatztherapie auf die Stimmung bei Hinzugabe eines Gestagens zum Estrogen belegen. Klaiber et al. (1997) berichteten dysphorische Stimmungen unter Zugabe eines Gestagens dabei insbesondere für Frauen, bei denen die Menopause bereits lange zurück lag. Dies konnte in dieser Studie an spät postmenopausalen depressiven Frauen für das Präparat Climodien® nicht bestätigt werden. Bei Climodien® handelt es sich um die kontinuierliche Kombination des wirksamen und gut verträglichen naturnahen Estrogens Estradiolvalerat mit dem neuen Gestagen Dienogest, welches fehlende antiestrogene Eigenschaften aufweist und die positiven Estrogeneffekte auf verschiedene Organsysteme nicht hemmt. Dies scheint auch auf das ZNS zuzutreffen, wie unter anderem die Studie von Saletu et al. (2001) zu Vigilanz und Kognition indizierte. Ein weiterer Vorteil des Präparates dürfte darin bestehen, dass Dienogest kontinuierlich statt sequentiell neben dem Estrogen verabreicht wird, was zyklische Schwankungen der Sexualhormonspiegel, als einen bekannten Risikofaktor für die Auslösung dysphorischer Stimmung bei Frauen, unterbindet.

Halbreich & Kahn (2001) wiesen darauf hin, dass der Effekt der Estrogentherapie auf die Depressionsstärke zum Teil bereits nach 4 Monaten verloren ging. Insbesondere in den ersten Behandlungswochen ist zudem mit einem starken Placeboeffekt zu rechnen. So kam es in der ERT-Studie von Schmidt et al. (2000) nach 6 Wochen im Vergleich zu 3 Wochen Behandlung zu keiner weiteren Steigerung des Effektes auf die Depressionsstärke (HAMD). In der vorliegenden Studie konnte unter Behandlung mit Climodien® dagegen nicht nur ein signifikanter Effekt auf die HAMD nach 12 Wochen, sondern nach 24 Wochen nachgewiesen werden. Nach 24 Wochen im Vergleich zu 12 Wochen war unter Behandlung mit Climodien® zudem ein weiterer Anstieg zu beobachten. Dies ist ein Studienergebnis, welches dafür spricht, dass es sich nicht nur um kurzzeitige Effekte des Präparates handelt. Bei den untersuchten Frauen dieser Studie lag die Menopause zum Teil lange zurück. Diese Studie stützt das Ergebnis der Studie von Wolf et al. (1999), die indizierte, dass das Gehirn noch viele Jahre nach der Menopause sensibel für Veränderungen der Sexualhormone ist. Ob es sich bei den Effekten von Climodien® um die Wiederherstellung der gestörten Homöostase zwischen den Hormonen handelt oder um psychomodulatorische Effekte (vgl. Halbreich & Kahn, 2001) können jedoch nur weitere Studien klären.

Dieser Arbeit wurden in Bezug auf die HAMD strenge Kriterien klinischer Relevanz zugrunde gelegt. Diese wurden unter Behandlung mit Climodien® sowohl in der FAS-LOCF-Analyse als auch in der FAS-Analyse erfüllt, während dies unter Placebo nicht der Fall war. Das primäre Kriterium eines Unterschiedes von 4 Punkten in der HAMD zwischen HRT und Placebo am Ende der Behandlung wurde in beiden Analysen erreicht. In der FAS-Analyse kam es unter Behandlung mit Climodien® darüber hinaus zu einer Reduktion der mittleren Depressionsstärke um mehr als 50%. Die Anzahl der Frauen, bei denen der Endwert in der HAMD eine vollständige Remission ihrer Depression indizierte, war unter Behandlung mit Climodien® sehr hoch. Jedoch sprach immerhin etwa ein Drittel der mit Climodien® behandelten Frauen nicht auf die Behandlung an oder brach die Behandlung vorzeitig ab. Wie im Literaturteil dargestellt, haben Depressionen im Klimakterium multiple Ursachen, und die Hormonersatztherapie kann keinesfalls als Universaltherapie psychischer Probleme in dieser Zeit angesehen werden. Darüber hinaus muss, wie bereits erwähnt, berücksichtigt werden, dass die Hormonersatztherapie mitunter zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.

An dieser Stelle muss betont werden, dass bei den Frauen, welche die Behandlung bis zum Ende durchgeführt hatten (FAS-Analyse, vgl. Anlage A), ein sehr starker Placeboeffekt zu verzeichnen war. Die Überlegenheit von Climodien® über Placebo, im Sinne *statistischer Signifikanz*, ließ sich in der FAS-Analyse trotz der nachweislichen *klinischen Relevanz* des Effektes von Climodien® nicht belegen. Ganz offensichtlich war die geringe Fallzahl in der FAS-Analyse und die damit einhergehende Verringerung der statistischen Power der ANOVA eine Ursache dafür. Ein Nachteil der Varianzanalyse mit Messwiederholung ist, dass diese komplette Datensätze erfordert und die Berechnung anhand der kleinsten verfügbaren Zellgröße erfolgt. So muss man sich auch in Bezug auf die FAS-Analyse die Frage stellen, ob die gewählte statistische Methode die richtige war. In Anbetracht der großen Dropout-Rate in dieser Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit (und z.T. unerwünschter Ereignisse) konnte man nicht zuletzt davon ausgehen, dass in der FAS-Analyse ein Bias vorlag. So wurden nur Frauen berücksichtigt, bei denen das Präparat tatsächlich Wirkung zeigte und nicht diejenigen Frauen, welche die Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit vorzeitig abbrachen. Diese wichtigen Informationen über die Wirkung der Behandlung unter Alltagsbedingungen ging somit verloren und der Placeboeffekt wurde in der FAS-Analyse überbewertet. Eine zusätzliche ANOVA mit Messwiederholung mit nur 2 Messzeitpunkten (Baseline und Woche 24) zeigte jedoch eine deutliche Überlegenheit von Climodien® über Placebo auch in der FAS, was darüber hinaus dem primären Zielkriterium der klinischen Studie entsprach.

Die Bedeutung von Placeboeffekten in klinischen Studien wächst zunehmend. Dies scheint insbesondere auch auf Depressionsstudien zuzutreffen. So findet man eine deutliche Zunahme von Placeboeffekten in Studien zur Major Depression in den letzten Jahren (Walsh, Seidman, Sysko & Gould, 2002). Auch wenn verschiedene Faktoren, wie Spontanverlauf der Erkrankung, Spontanschwankung der Symptome, „regression to the mean“, begleitende Therapiemaßnahmen etc., berücksichtigt werden müssen, werden 50-75% der Wirksamkeit von klassischen Antidepressiva Placeboeffekten zugeschrieben mit einem mittleren Unterschied zwischen Verum und Placebo von 25% (Hougaard, Nielsen, Zachariae, 2000; Leuchter, Cook, Witte et al., 2002). Bei der Verabreichung von Placebos als Psychopharmaka erleben bis zu 70% der Patienten eine lindernde Wirkung. 40% geben sogar Nebenwirkungen an (Morschitzky, 2002). Medikamentenstudien im Bereich der Angst- und Depressionsbehandlung ergeben bei etwa 25-40% der Patienten der Placebogruppe eine scheinbare pharmakologische Wirkung, im Sinne des Verums,

verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe (ebd.). Die Gabe eines Placebos aktiviert die Selbstheilungskräfte des Körpers, und Placeboeffekte sind keinesfalls als pure Einbildung zu werten. So spiegelt sich der Placeboeffekt auch in der Hirnaktivität des präfrontalen Cortex wider (Leuchter et al., 2002). Insbesondere bei leichten depressiven Störungen ist nach Khan, Leventhal, Khan & Brown (2002) mit starken Placeboeffekten zu rechnen, wie auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt wurde.

10.3 Einfluss der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ) unter Behandlung

Bei Betrachtung der typischsten klimakterischen Beschwerden (WHQ) zeigte sich, dass die große Mehrheit der Frauen trotz des bereits erreichten postmenopausalen Zustandes vasomotorische Beschwerden und Schlafstörungen, als Kernsymptome des klimakterischen Syndroms, aufwies. Die Placebogruppe war hier etwas stärker betroffen. Eine Kontrolle für den Effekt der Veränderung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen auf die Veränderung der Depressionsstärke unter Behandlung war demnach auch für diese Arbeit von Bedeutung.

Dass nach wie vor hormonell beeinflusste Beschwerden bei den postmenopausalen Frauen auftraten, deckte sich mit den im Literaturteil gemachten Angaben von Göretzlehner & Lauritzen (1995) sowie Hunter (2000). Das Klimakterium und die damit einhergehende hormonelle Umstellungsphase zieht sich dabei über einen Zeitraum von ca. 10 Jahren hin. Das gehäufte Auftreten von Schlafstörungen ergab sich sicherlich nicht zuletzt aus dem fortgeschrittenen Alter einiger Frauen. Zudem ist auch das Vorhandensein einer Depression, im Sinne einer „Klagsamkeit“, ganz entscheidend dafür, ob und welche Beschwerden berichtet werden. Auf diesen Aspekt wurde im Literaturteil dieser Arbeit ebenfalls eingegangen. Auch vasomotorische Beschwerden sind nachweislich sehr stresssensitiv, unterliegen einer stark subjektiven Komponente sowie einem erheblichen Placeboeffekt. Es kann an dieser Stelle nicht geklärt werden, ob hormonelle Faktoren oder die Depression ursächlich für das Berichten klimakterischer Beschwerden waren. So wurde im Literaturteil dargestellt, dass vasomotorische Beschwerden und natürlich auch Schlafstörungen auch in anderen Lebensphasen berichtet werden. Neben hormonellen Faktoren sind darüber hinaus zahlreiche interaktionale bio-psycho-soziale Prozesse an der Beschwerdentstehung im Klimakterium beteiligt. Dies trifft ganz besonders für Schlafstörungen als festen Bestandteil des depressiven Symptomkomplexes zu.

Auch wenn die Daten der vorliegenden Arbeit die Annahme einer *partiellen* Vermittlung des Effektes der Behandlung auf die Depressionsstärke über die Beeinflussung vasomotorischer Beschwerden und Schlafstörungen (WHQ) stützten, bestand über die Messzeitpunkte nach wie vor ein signifikanter Effekt von Climodien®. Dies wurde als Indiz gegen die Gültigkeit der Dominohypothese, im Sinne einer *vollständigen* Vermittlung, bei diesen postmenopausalen Frauen gewertet. Die Prüfung der Dominohypothese als solche war jedoch nicht Ziel der Arbeit. Die Ergebnisse zeigen vielmehr, dass Climodien® offenbar nicht nur sinnvoll bei einer Untergruppe symptomatischer depressiver postmenopausaler Frauen ist. Ob es sich tatsächlich um einen direkten psychotropen Effekt des Präparates handelt, können jedoch nur weitere Studien klären.

10.4 Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung durch den Arzt (CGI)

Wie erwartet, war die Nutzen-Risiko-Bewertung für Climodien® durch die behandelnden Ärzte positiv. Die Beurteilung der *therapeutische Wirksamkeit* (CGI) durch die Ärzte am Ende der Behandlung war sehr gut, und es zeigte sich eine klare Überlegenheit über Placebo. Die Beurteilung gewünschter Arzneiwirkungen des Präparates war zudem konsistent mit den Ergebnissen zur Depressionsstärke (HAMD), was den Effekt von Climodien® zusätzlich stützt. Die Einschätzung *unerwünschter Wirkungen* (CGI) von Climodien® durch die behandelnden Ärzte zum Ende der Behandlung, im Sinne von Therapie-Risiken, unterschied sich dagegen nicht von der Einschätzung für das Placebo. Die große Mehrheit der untersuchten Frauen wies keine unerwünschten Wirkungen auf, und wenn diese auftraten, dann beeinträchtigten sie die Frauen zumeist nicht wesentlich. Dieses Ergebnis deckte sich mit den Angaben zu aufgetretenen AEs im Rahmen dieser Studie.

Mit diesen Ergebnissen konnte erneut die klinische Relevanz des Effektes von Climodien® bestätigt werden. Es ist an dieser Stelle nochmals zu betonen, dass es sich um eine doppelblinde Studie handelte, in der weder die Frauen noch die Ärzte wussten, welche Behandlung die Frauen erhielten. Die Einschätzung der Ärzte bezog sich dabei ausschließlich auf Frauen, für die tatsächlich eine Abschlussuntersuchung vorlag. Die Anwendung der Methode LOCF kam hier demzufolge nicht in Frage.

10.5 Einfluss einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in der fertilen Lebensphase

Immerhin etwas mehr als ein Fünftel der Frauen wies eine positive Anamnese für das prämenstruelle Syndrom und/oder die postnatale Depression auf, wobei die Climodiengruppe hier etwas stärker betroffen war. Dies ist ein großer Anteil, betrachtet man die Häufigkeit dieser Störungen in der Allgemeinbevölkerung und die schwierige retrospektive Erfassung im Rahmen einer klinischen Studie. So ist denkbar, dass ein Teil betroffener Frauen nicht erfasst wurde. Das prämenstruelle Syndrom war bei der Mehrzahl der betroffenen Frauen darüber hinaus sehr stark ausgeprägt.

Im Literaturteil wurde auf die Annahme einer Kontinuität estrogenabhängiger depressiver Störungen im Rahmen reproduktiver Ereignisse über den Lebenszyklus und die Bedeutung einer zugrunde liegenden Vulnerabilität eingegangen. So trat die postnatale Depression der Frauen dieser Studie anamnestisch nur gemeinsam mit dem prämenstruellen Syndrom auf, was die Annahme einer Kontinuität mit den vorliegenden Daten stützt. Darüber hinaus zeigte sich ein enger Zusammenhang mit einer Anamnese für vorausgegangene depressive Störungen allgemein.

Eine Abhängigkeit des Effektes von Climodien® auf die Depressionsstärke (HAMD) von einer positiven Anamnese für PMS und/oder PND konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Frauen ohne diese Anamnese sprachen ebenfalls gut auf die Behandlung mit Climodien® an, und es scheint sich bei den Effekten der Hormonersatztherapie nicht ausschließlich um eine Sensitivität einiger Frauen für hormonelle Veränderungen zu handeln. Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass ein nicht nachweisbarer Interaktionseffekt in dieser Studie nicht bedeutet, dass dieser in der Population nicht besteht (McClelland & Judd, 1993). Demzufolge müssen wiederum die kleine Stichprobengröße und die damit einhergehende geringe Teststärke berücksichtigt werden. Weitere Studien an größeren Fallzahlen sind erforderlich, um der Frage nach einer Abhängigkeit der Veränderung der Depressionsstärke unter HRT von einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen gezielt nachzugehen. Bisher blieb dies in der Menopauseforschung leider weitgehend unberücksichtigt.

Frauen mit einer positiven Anamnese für PMS/PND waren in dieser Studie zu Behandlungsbeginn deutlich depressiver als Frauen ohne diese Anamnese. Der sehr hohe mittlere Depressionsscore dieser Frauen indizierte eine gescheiterte Anpassung an die zahlreichen bio-psycho-sozialen Herausforderungen des Klimakteriums. Neben

hormonellen Faktoren und einer zugrunde liegenden Vulnerabilität - deren Mechanismen noch nicht vollständig untersucht sind - können in diesem Zusammenhang auch Erwartungen und Lernerfahrungen eine Rolle gespielt haben. So wirken sich Erwartungen, so Nancy Avis (1996), einerseits als sich selbst erfüllende Prophezeiungen aus. Andererseits entstehen diese aufgrund früherer Erfahrungen der Frauen mit physiologischen Veränderungen. Die Erfahrungen veranlassen das Berichten von Symptomen und das Suchen und die Inanspruchnahme von Hilfe.

Unter Behandlung mit Climodien® glichen sich die hohen Depressionswerte der Frauen mit einer positiven Anamnese für PMS und/oder PND jedoch denen von Frauen ohne diese Anamnese an, und nach bereits 12 Wochen Behandlung war kein Unterschied mehr nachweisbar. Die Vulnerabilität schien, wie im Literaturteil dargestellt, „korrigiert“ (Meyers & Moline, 1997; Panay & Studd, 1998). Ob nun durch Wegnahme des entscheidenden Triggers (relativer Estrogenmangel) oder durch das Angreifen an Stellen im ZNS, an denen betroffene Frauen Dysfunktionen aufweisen, konnte mit der vorliegenden Arbeit natürlich nicht geklärt werden.

10.6 Climodien® und klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ)

Die Frauen dieser Untersuchung wiesen zu Studienbeginn die typischen Beschwerden von Frauen mittleren Lebensalters auf, auch wenn diese im Mittel nicht besonders stark ausgeprägt waren. Wie erwartet, konnte in dieser Studie nach 12 und 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline eine deutliche Verbesserung der klimakteriumsspezifischen Lebensqualität (WHQ) unter Climodien® und eine Überlegenheit über Placebo nachgewiesen werden. Das signifikante Gesamtergebnis ließ sich auch in der FAS-Analyse bestätigen, wobei der Behandlungseffekt, im Sinne einer Überlegenheit über Placebo, hier jedoch nur in den ersten 12 Wochen deutlich vorhanden war. Die großen Schwankungen innerhalb der Subskalen können eine Ursache dafür gewesen sein. Andererseits scheint es sich beim Einfluss von Climodien® auf die Lebensqualität um einen eher kurzfristigen Effekt zu handeln, der relativ schnell eintritt und sich dann auf einem stabilen Niveau einpegelt - zum Teil jedoch auch wieder nachlässt.

Multiple psychische und körperliche Symptome und Beschwerden wurden durch Climodien® schnell und effektiv beseitigt. Die eindrucklichsten Effekte fanden sich, wie erwartet, in Bezug auf vasomotorische Beschwerden, was sich auch in der FAS-Analyse bestätigen ließ. Darüber hinaus wurde der Gesamteffekt von Climodien® auf die

klimakteriumsspezifische Lebensqualität durch positive Effekte auf die Depressivität, somatische Beschwerden, das sexuelle Erleben, Gedächtnis und Konzentration sowie die erlebte Attraktivität erklärt. Wiederum wurden diese Effekte, mit Ausnahme der Attraktivität und des sexuellen Erlebens, primär durch signifikante Behandlungseffekte in den ersten 12 Wochen erklärt.

10.7 Climodien® und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Die Frauen der vorliegenden Arbeit wiesen zu Studienbeginn im Vergleich zur Norm für Frauen allenfalls eine sehr leichte Verminderung ihrer körperlichen, jedoch eine Verminderung ihrer psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) auf. Wie erwartet, konnte unter Behandlung mit Climodien® die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden. Dies traf jedoch ausschließlich auf die *Psychische Gesundheit* (SF-36) zu. Das Gesamtergebnis ließ sich in der FAS-Analyse allerdings nur tendenziell bestätigen. Auf mögliche Ursachen (statistische Auswertung, Bias) wurde bereits bei der Diskussion der Ergebnisse zur Depressionsstärke (HAMD) eingegangen. Der Einfluss von Climodien® auf die psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich primär durch positive Effekte auf die Vitalität, die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden, was sich zum Teil auch durch die FAS-Analyse stützen ließ. Signifikante Behandlungseffekte in diesen Subskalen waren jedoch nur in den ersten 12 Wochen deutlich vorhanden. Wiederum kann dies an den großen Schwankungen innerhalb der Subskalen gelegen haben. Lediglich für das psychische Wohlbefinden ergab sich eine tendenzielle Überlegenheit von Climodien® auch noch nach 24 Wochen.

Es bestand dagegen kein nennenswerter Effekt von Climodien® auf die *Körperliche Gesundheit* (SF-36). Nur auf die körperliche Funktionsfähigkeit (Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten beeinträchtigt) ergab sich ein positiver Gesamteffekt von Climodien®, der jedoch nur in den ersten 12 Wochen deutlich vorhanden war und sich durch die FAS-Analyse nicht bestätigen ließ. Die Summenskala *Körperliche Gesundheit* des SF-36 bezieht sich auf Funktionsbereiche des Alltags, die ganz offensichtlich nicht sensibel für hormonelle Einflüsse sind. Zudem muss an dieser Stelle betont werden, dass die Frauen zu Behandlungsbeginn keine Beeinträchtigung der körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Norm aufwiesen. Behandlungseffekte waren somit nur sehr beschränkt nachweisbar.

11 Ausblick

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen dieser Arbeit geschlussfolgert werden, dass die Hormonersatztherapie mit Climodien® als wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption leichter bis moderater Depressionen in der Postmenopause, nicht nur bei einer Subgruppe symptomatischer oder „biologisch vulnerabler“ Frauen angesehen werden kann, die darüber hinaus die Lebensqualität positiv beeinflusst. Sowohl die Veränderung der depressiven Symptomatik (HAMD), die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch den Arzt (CGI) als auch die Beurteilung der klimakteriumsspezifischen (WHQ) und psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) durch die Frauen selbst zeigten sich über die Studie hinweg konsistent und inhaltlich stimmig. Die Effekte, die mit Climodien® auf die Depressionsstärke erzielt wurden, hielten strengen Kriterien klinischer Relevanz stand, und die Praxisrelevanz der Behandlung konnte belegt werden. Es scheint sich dabei um einen eher ganzheitlichen Effekt von Climodien® auf das Wohlbefinden zu handeln, über die Beseitigung von Symptomen hinaus. Deutliche Trends zeigten sich auch in der FAS – zum Teil ließen sich die Ergebnisse der FAS-LOCF bestätigen. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um die Effekte von Climodien® zu spezifizieren und die Überlegenheit über Placebo zweifelsfrei zu belegen. In diesem Zusammenhang stellt der Umgang mit Missingwerten eine entscheidende Herausforderung dar.

Ziel dieser klinischen Studie war nicht die Entwicklung eines neuen Antidepressivums. Dafür gibt es bereits zahlreiche wirksame Präparate. Vielmehr sollten positive Begleiterscheinungen der Hormonersatztherapie mit Climodien®, die von zahlreichen Frauen in Anspruch genommen wird, auf depressive Störungen in der Postmenopause geprüft werden. So muss an dieser Stelle betont werden, dass es sich bei den in dieser Studie untersuchten Depressionen ausschließlich um Depressionen im Rahmen des Klimakteriums handelte. Die Frauen wurden diesbezüglich nach ganz bestimmten Kriterien selektiert und z.B. stark belastende Probleme, die ebenfalls zu depressiven Störungen führen können, waren Ausschlusskriterien. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ist somit nur eingeschränkt möglich.

Wie im Literaturteil dargestellt wurde, handelt es sich bei der Entstehung von Depressionen im Klimakterium um ein multikausales Geschehen. Neben hormonellen Faktoren muss der Einfluss psychischer und sozialer Faktoren und nicht zuletzt die

individuelle Lebensgeschichte sowohl bei der Diagnose als auch bei der Wahl der geeigneten Behandlungsmethode berücksichtigt werden. Für die Behandlung von Depressionen, die nicht im Zusammenhang mit einem reproduktiven Ereignis stehen, ist die HRT nach Meinung der Autorin nicht geeignet. Zur Behandlung depressiver Störungen im Klimakterium und möglicherweise auch im Rahmen anderer reproduktiver Ereignisse scheint die HRT dagegen durchaus sinnvoll zu sein, wie nicht zuletzt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen. Mit dieser klinischen Studie wurde dies zudem für ein kontinuierlich-kombiniertes Estrogen-Gestagen-Präparat nachgewiesen, welches für die Mehrzahl natürlich postmenopausaler Frauen indiziert ist und sich durch eine gute Verträglichkeit auszeichnet.

Einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen in der fertilen Lebensphase, aber auch vorausgegangenen depressiver Störungen allgemein, kommt im Klimakterium eine ganz entscheidende Rolle zu. Frauen mit einer positiven Anamnese für das prämenstruelle Syndrom und/oder die postnatale Depression stellen eine Sondergruppe dar, die ein hohes Risiko trägt, Depressionen im Klimakterium zu entwickeln. Die Depression scheint bei den betroffenen Frauen zudem besonders stark ausgeprägt zu sein, wie nicht zuletzt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen. Frauen dieser Studie mit einer positiven Anamnese für das PMS und/oder die PND sprachen gut auf die Hormonersatztherapie mit Climodien® an, was die Annahme hormoneller Komponenten bei der Auslösung und Aufrechterhaltung dieser Störungen über den Lebenszyklus stützt. Welche konkreten Mechanismen jedoch ursächlich für den Effekt der HRT sind, können nur weitere Studien beantworten. Neben der HRT dürfte sich bei Frauen mit estrogenabhängigen depressiven Störungen der frühzeitige Erwerb von Bewältigungsstrategien als sinnvoll erweisen.

Die Frage nach einer zugrunde liegenden Vulnerabilität für depressive Störungen im Rahmen reproduktiver Ereignisse, und welche Mechanismen dieser zugrunde liegen, ist noch nicht geklärt. Weitere Forschungen sind erforderlich, um dieser Frage sowie den Ursachen der Kontinuität über den Lebenszyklus gezielt nachzugehen. Nach Meinung der Autorin sollte dabei bereits bei der Pubertät, als erster reproduktiver Umstellungsphase, begonnen werden. Es lassen sich zahlreiche Parallelen zum Klimakterium finden. Die Interaktion der Vulnerabilität mit zahlreichen Risikofaktoren für die Entwicklung depressiver Störungen, mit denen nicht zuletzt das Klimakterium einhergeht, müssen in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden.

Im letzten Jahrzehnt stieg das Interesse am Klimakterium rapide an, was mit der stark angestiegenen Lebenserwartung und der daraus folgenden gesellschaftlichen Relevanz, die dieser wachsenden Bevölkerungsgruppe zukommen wird, zu erklären ist. Das zunehmende Wissen über hormonelle Einflussmechanismen auf das psychische Befinden der Frau im gesamten Lebenszyklus eröffnet dem medizinischen Denken einerseits neue Perspektiven, andererseits kommt es in den Medien immer wieder zu Diskussionen über mögliche Risiken einer Hormonersatztherapie im Klimakterium. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Behandlungsbeginn ist daher zwingend erforderlich. Auch Psychologen und Soziologen beschäftigen sich wieder zunehmend mit diesem wichtigen Abschnitt im Leben einer jeden Frau. Es fehlt jedoch nach wie vor die interdisziplinäre Zusammenarbeit auf diesem Gebiet. Postmenopausale Frauen mit depressiven Störungen benötigen je nach Beschwerdebild medikamentöse und/oder psychologische Hilfen. Wichtig sind ein differenzieller Ansatz sowie eine „life-span“ Perspektive im Verständnis, wie Frauen das Klimakterium erleben.

12 Literaturverzeichnis

- Acquadro C., Jambon B, Ellis D. & Marquis P. (1996). Language and translation issues. In: Spiker, B. (ed.). *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, pp. 575-585.
- Alder E.M., Ross L.A. & Gebbie A. (2000). Menopausal symptoms and the domino effect. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 18 (1), 75-78.
- American Psychiatric Association ([APA], 1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition. Washington, DC: APA.
- Anthony, J.C. & Aboraya, A. (1992). The epidemiology of selected mental disorders in later life. In: Birren J.E., Sloane R.B. & Cohen G.D. (Eds.). *Handbook of Mental Health and Aging*, 2nd ed. San Diego: Academic Press, pp.28-73.
- Arpels, J.C. (1996). The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. *Journal of Reproductive Medicine*, 41(9), 633-639.
- Avis, N.E. (1996). *Women's Health at Midlife*. (Persönliche Kopie von Prof. Sherry Willis, Department of Health and Human Development, The Pennsylvania State University).
- Avis, N.E. (1996a). Women's perception of the menopause. *European Menopause Journal*, 3 (2), 80-85.
- Avis N.E., Brambilla D., McKinlay S.M. & Vass K. (1994). A longitudinal analysis of the association between Menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Annals of Epidemiology*, 4, 214-220.
- Avis, N.E. & McKinlay, S.M. (1995). The Massachusetts Women's Health Study: An epidemiological investigation of the menopause. *Journal of the American Medical Women's Association*, 50 (2), 45-9, 63.
- Ballinger C.B., Browning M.C.K. & Smith A.H.W. (1987). Hormone profiles and psychological symptoms in peri-menopausal women. *Maturitas*, 9, 235-251.
- Banger, M. (2002). Affective syndrome during perimenopause. *Maturitas* 41 (1), 13-18.
- Banger M., Rimpel J. & Feldmann H.U. (1995). Zentralnervöse und Pharmako-EEG-Effekte von Östradiol: „Eine peri-/ postmenopausale Hormonsubstitution hat auch vielfältige psychotrope Wirkungen“. *Gyne - Fachzeitung für praktische Frauenheilkunde und allgemeine Medizin*, 12, 253-257.

- Baron, R.M. & Kenny, D.A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research : Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51 (6), 1173-1182.
- Barsky A.J., Saintfort R., Rogers M.P. & Borus J.F. (2002). Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*, 287 (5), 622-627.
- Bech P., Munk-Jensen N., Obel E.B., Ulrich L.G., Eiken P. & Nielsen S.P. (1998). Combined versus sequential hormonal replacement therapy: A double-blind, placebo-controlled study on quality of life related outcome measures. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 67, 259-65.
- Becker D., Lomranz J., Pines A., Shmotkin D., Nitza E., BennAmitay G. & Mester R. (2001). Psychological distress around the menopause. *Psychosomatics*, 42 (3), 252-257.
- Berendsen, H.H.G. (2000). The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas*, 36, 155-164.
- Bergant A., Nguyen T., Moser R. & Ulmer H. (1998). Prevalence of depressive disorders in early puerperium. *Gynäkologische Geburtshilfliche Rundschau*, 38 (4), 232-7.
- Best N.R., Rees M.P., Barlow D.H. & Cowen P.J. (1992). Effect of estradiol implant on noradrenergic function and mood in menopausal subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 17 (1), 87-93.
- Birkhäuser, M. (2002). Mood disorders and other menopause related problems. *Maturitas*, 41 (1), 3-8.
- Birnbaum, C. & Cohen, L. (1996). The psychiatric evaluation and treatment of premenstrual dysphoric disorder. In: Pollack M.H., Otto M.W. & Rosenbaum J.F. (Eds.). *Challenges in Clinical Practice*. New York: The Guilford Press, pp. 408-431.
- Blehar, M.C. & Oren, D.A. (1995). Women's increased vulnerability to mood disorders: Integrating psychobiology and epidemiology. *Depression*, 3, 3-12.
- Blehar, M.C. & Oren, D.A. (1997). Gender differences in depression. *Medscape Women's Health*, 2 (2): 3.
- Bloch M., Schmidt P.J., Danaceau M., Murphy J., Nieman L. & Rubinow D. (2000). Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 924-930.
- Bloch M., Schmidt P.J., Su T.P., Tobin M.B. & Rubinow D.R. (1998). Pituitary-adrenal hormones and testosterone across the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome and controls. *Biological Psychiatry*, 43 (12), 897-903.

- Blum I., Vered Y., Lifshitz A., Harel D., Blum M., Nordenberg Y., Harsat A., Sulkes J. Gabbay U. & Graff I. (1996). The effect of estrogen replacement therapy on plasma serotonin and catecholamines of postmenopausal women. *Israel Journal of Medical Science*, 32 (12), 1158-62.
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler*, 5. vollst. Überarb. Auflage. Berlin: Springer Verlag.
- Bosworth H.B., Bastian L.A., Kuchibhatla M.N., Steffens D.C., McBride C.M., Skinner C.S. et al. (2001). Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife. *Psychosomatic Medicine*, 63, 603-608.
- Boulet M., Lehert P. & Riphagen F.E. (1988). The menopause viewed in relation to other life events - a study performed in Belgium. *Maturitas*, 10, 333-342.
- Brambilla F., Maggioni M., Ferrari E., Scarone S. & Catalono M. (1990). Tonic and dynamic gonatropin secretion in depressive and normothymic phases of affective disorders. *Psychiatry Research*, 32, 229-239.
- Brähler E., Schumacher J. & Strauß B. (2002). *Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie*. Göttingen: Hogrefe, S. 183-186.
- Bromberger, J.T. & Matthews, K.A. (1996). A „feminine“ model of vulnerability to depressive symptoms: a longitudinal investigation of middle-aged women. *Journal of Personality and Social Psychology*, 70 (3), 591-598.
- Brown W.A., Johnson M.F. & Chen G. (1992). Clinical features of depressed patients who do and do not improve with placebo. *Psychiatry Research*, 41 (3), 203-214.
- Buchanan C.M., Eccles J.S. & Becker J.B. (1992). Are adolescents the victims of ranging hormones: Evidence for activational effects of hormones on mood and behavior at adolescence. *Psychological Bulletin*, 111 (1), 62-107.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). SF-36 *Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen: Hogrefe.
- Bullinger M., Kirchberger I. & Ware J. (1995). Der deutsche SF-36 Health Survey. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*, 3 (1), 21-36.
- Bullinger, M. & Ravens-Sieberer, U. (2001). Diagnostik der Lebensqualität. In: Stieglitz, R.D., Bauman U. & Freyberger, H.J. (Hrsg.). *Psychodiagnostik in Klinischer Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 246-257.

- Burt V.K., Altshuler L.L. & Rasgon N. (1998). Depressive Symptoms in the perimenopause: Prevalence, assessment and guidelines for treatment. *Harvard Review of Psychiatry*, 6 (3), 121-132.
- Busch C.M., Zonderman A.B. & Costa P.T. (1994). Menopausal transition and psychological distress in nationally representative sample. *Journal of Aging and Health*, 6, 209-228.
- Butler, R.N. (1998). Identifying and coping with depression. *National Policy and Resource Center on Women and Aging Letter, Volume 2, Number 5*. Internet-Artikel.
- Cagnacci A., Neri I., Tarabusi M., Volpe A. & Facchinetti F. (1999). Effect of long-term local or systemic hormone replacement therapy on post-menopausal mood disturbances. Influences of socio-economic and personality factors. *Maturitas*, 31, 111-116.
- Carandang J.M., Franco-Bronson K. & Kamarei S. (2000). Recognizing and managing depression in women throughout the stages of life. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 67 (5), 329-338.
- Carranza-Lira S. & Valentino-Figueroa M.L. (1999). Estrogen therapy for depression in postmenopausal women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 65, 35-38.
- Caspi, A. & Moffitt, T.E. (1991). Individual differences are accentuated during periods of social change: The sample case of girls at puberty. *Journal of Personality and Social Psychology*, 61(1), 157-168.
- Cicchetti D., Rogosh F.A. & Toth S.L. (1997). Ontogenesis, depressotypic organization, and the depressive spectrum. In: Luthar S., Burak J., Cicchetti D. & Weisz J. (Eds.). *Developmental Psychopathology: Perspectives on adjustment, risk, and disorder*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 273-313.
- Collegium Internationale Psychiatriae Salarum - CIPS (1996). *Internationale Skalen für Psychiatrie*, 4. Auflage. Göttingen: Beltz Test.
- Collins A. & Landgren B.M. (1997). Psychosocial factors associated with the use of hormonal replacement therapy in a longitudinal follow-up of Swedish women. *Maturitas*, 28 (1), 1-9.
- Coope, J. (1981). Is estrogen therapy effective in the treatment of menopausal depression? *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 31, 134-140.

- Da Costa D., Larouche J., Dritsa M. & Brender W. (2000). Psychosocial correlates of prepartum and postpartum depression. *Journal of Affective Disorders*, 59 (1), 31-40.
- Dell, D.L. & Stewart, D.E. (2000). Menopause and mood: Is depression linked with hormone changes? *Postgraduate Medicine*, 108 (3), 34-43
- Dennerstein, L. (1987). Depression in the menopause. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 4 (1), 33-48.
- Dennerstein (1996). Well-being, symptoms and the menopausal transition. *Maturitas*, 23, 147-157.
- Dennerstein L. & Burrows G.D. (1986). Psychological effects of progestogens in the postmenopausal years. *Maturitas*, 8, 101-106.
- Dennerstein L., Burrows G.D., Hyman G.J. & Sharpe K. (1979) *Hormone therapy and affect*. *Maturitas*, 1 (4), 247-59.
- Dennerstein L., Dudley E. & Burger H. (1997). Well-being and the menopausal transition. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 18 (2), 95-101.
- Dennerstein L., Dudley E.C., Hopper J.L., Guthrie J.R. & Burger H.G. (2000). A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics and Gynecology*, 96 (3), 351-8.
- Derman R. J., Dawood M.Y. & Stone S. S. (1995). Quality of Life during sequential hormone replacement therapy – A placebo-controlled study. *International Journal of Fertility*, 40 (2), 73-78.
- Deutsche Gesellschaft für Psychologie (1997). *Richtlinien zur Manuskriptgestaltung*. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Ditkoff E.C., Crary W.G., Cristo M. & Lobo R.A. (1991). Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*, 78 (6), 991-995.
- EMEA (1997). *Helsinki Declaration and ICH-Guidelines relevant for Clinical Trials*. Thieme Verlag.
- EMEA (1997a). *Points to consider on hormone replacement therapy*. CPMP/EWP/021/97.
- EMEA (2001). *Points to consider on missing data*. CPMP/EWP/1776/99.
- EMEA (2002). *Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression*. CPMP/EWP/518/97, Rev.1.
- Endicott J. (1993). The menstrual cycle and mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 29, 193-200.

- Endicott J., Amsterdam J., Eriksson E., Frank E., Freeman E., Hirschfeld R. et al. (1999). Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity? *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, 8 (5), 663-79.
- Facchinetti F., Demyttenaere K., Fiorini L., Neri F. & Genazzani A.R. (1992). Psychosomatic disorders related to gynecology. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 58, 137-154.
- Faltermaier T., Mayring P., Saup W. & Strehmel P. (1992). Entwicklungspsychologie des Erwachsenenalters. In: Selg, H. & Ulrich, D. (Hrsg.). *Grundriss der Psychologie (14)*. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.
- Feige A., Rempen A., Würfel W., Jawny J. & Caffier H. (Hrsg.). *Frauenheilkunde: Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie. Kap. 6: Klimakterium*. München-Jena: Urban & Fischer, 2001, 235-274.
- Fischl, F. (1998). Die Bedeutung der Gestagene in der modernen Hormosubstitution (HRT). *Menopause, Sonderheft 1*, 16-19.
- Gath, D. (1998). The assessment of depression in peri-menopausal women. *Maturitas*, 19, 33-39.
- Genazzani A.R., Bernardi F., Stomati M., Luisi S. & Luisi M. (1999). Hormone replacement therapy: effects on neurotransmitters, neuropeptides, neurosteroids and the quality of life. *Menopause Review*, 4 (2), 10-21.
- Girdler S.S., O'Briant C., Steege J., Grewen K. & Light K.C. (1999). A comparison of the effect of estrogen with or without progesterone on mood and physical symptoms in postmenopausal women. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, 8 (5), 637-646.
- Glasser S., Barell V., Boyko V., Ziv A., Lusky A., Shoham A. & Hart S. (2000). Postpartum depression in an Israeli cohort: demographic, psychosocial and medical risk factors. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 21 (2), 99-108.
- Göretzlehner, G. & Lauritzen, C. (1995). *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie. Kap. 8: Klimakterium*. Berlin: Walter de Gruyter, 323-343.
- Greene, J.G. (1992). The cross-sectional legacy: an introduction to longitudinal studies of the climacteric. *Maturitas*, 14, 95-101.
- Groen G. & Petermann F. (1998). Kap. 15: Depression. In: Petermann F., Kusch M. & Niebank K. (Hrsg.). *Entwicklungspsychopathologie: Ein Lehrbuch*. Weinheim: Psychologie Verlags Union, S. 327-361.

- Halbreich, U. (1997). III. Hormones as treatments - Hormonal Interventions with psychopharmacological potential: An overview. *Psychopharmacology Bulletin*, 33 (2), 281-286.
- Halbreich, U. (1997a). Premenstrual dysphoric disorders: A diversified cluster of vulnerability traits to depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95, 169-176.
- Halbreich, U. & Kahn, L.S. (2001). Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs*, 15 (10), 797-817.
- Halbreich, U. & Lumley, L.A. (1993). The multiple interactional biological processes that might lead to depression and gender differences in its appearance. *Journal of Affective disorders*, 29, 159-173.
- Halbreich U., Rojanski N., Palter S., Tworek H., Hissin P. & Wang K. (1995). Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biological Psychiatry*, 37, 434-441.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hautzinger, M. (1997). Kap. 2: Affektive Störungen. In: Hahlweg, K. & Ehlers, A. (Hrsg.). *Enzyklopädie der Psychologie, D2/2: Psychische Störungen und deren Behandlungen*. Göttingen: Hogrefe, S. 154-239.
- Hautzinger, M. & de Jong-Meyer, R. (1998). Kap. 5: Depressionen. In: Reinecker, H. (Hrsg.). *Lehrbuch der Klinischen Psychologie*. Göttingen: Hogrefe, S. 207-248.
- Hautzinger, M. & Meyer, (2001). Diagnostik affektiver Störungen. In: Stieglitz, R.D., Bauman U. & Freyberger, H.J. (Hrsg.). *Psychodiagnostik in Klinischer Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 418-426.
- Haynes, P. & Parry, B.L. (1998). Mood disorders and the reproductive cycle: Affective disorders during the menopause and premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 34 (3), 313-318.
- Henderson, V.W. (2000). *Hormone therapy and the brain: A clinical perspective on the role of estrogen*. New York: Parthenon Publishing.
- Holsboer F., Benkert O., Demisch L. (1983). Changes in MAO activity during estrogen treatment of females with endogenous depression. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 19, 321-326.

- Holst J., Bäckström T., Hammarbäck S. & Bo von Schoultz B. (1989). Progestogen addition during estrogen replacement therapy - effect on vasomotor symptoms and mood. *Maturitas*, 11, 13-20.
- Holte, A. (1992). Influences of natural menopause on health complaints: A prospective study of healthy Norwegian women. *Maturitas*, 14, 127-141.
- Holte, A. (1998). Menopause, mood and hormone replacement therapy: methodological issues. *Maturitas*, 29, 5-18.
- Holte, A. & Mikkelsen, A. (1991). The menopausal syndrome: a factor analytic replication. *Maturitas*. 13, 193-203.
- Hougaard E., Nielsen T., Zachariae B. (2000). Placebo effect in the drug therapy of depression. *Ugeskr Leager*, 162 (16), 2314-7.
- Hunter, M.S. (1992). The South-East England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas*, 14, 117-126.
- Hunter, M. (1992a). The Women's Health Questionnaire: A measure of mid-aged Women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychology and Health*, 7, 54-54.
- Hunter (2000). The Women's Health Questionnaire (WHQ): The development, standardization and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health. *Quality of Life Research*, 9, 733-738.
- Husmann, F. (1995). *Climacterium feminine: Pathogenese, Früh- und Spät komplikationen, Therapie, Kap. VI: Vegetativum und Psyche*. Kurt Pamminer, Leonberg: Konzept & Bücher, S. 57-74.
- International Conference on Harmonisation [ICH] (1995). Guideline for Clinical Safety Data Management [ICH Topic E2A]: Definitions and Standards for Expedited Reporting. *Federal Register*, 60 (4), 11284-11287.
- Janowsky D.S., Halbreich U. & Rausch J. (1996). Associations among ovarian hormones, other hormones, emotional disorders and neurotransmitters. In: Jensvold M.F., Halbreich U. & Hamilton J.A. (Eds.). *Psychopharmacology and women*. Washington: American Psychiatric Press, pp. 85-106.
- Joffe, H. & Cohen, L.S. (1998). Estrogen, serotonin, and mood disturbance: Where is the therapeutic bridge? *Biological Psychiatry*, 44, 798-811.

- Khan A., Leventhal R.M., Khan S.R. & Brown W.A. (2002). Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration Database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2 (1), 40-45.
- Kaufert P.A., Gilbert P. & Tate R. (1992). The Manitoba-Project: A reexamination of the link between menopause and depression. *Maturitas*, 14, 143-155.
- Klaiber E.L., Broverman D.M., Vogel W. & Kobayashi V. (1979). Estrogen for severe persistent depression in women. *Archives of General Psychiatry*, 36, 550-554.
- Klaiber E.L., Broverman D.M., Vogel W., Peterson L.G. and Snyder M.B. (1997). Relationships of the serum estradiol levels, menopausal duration, and mood during hormonal replacement therapy. *Psychoneuroendocrinology*, 22 (7), 549-558.
- Klohn E.C., Vanderwater E.A. & Young A. (1996). Negotiating the middle years: Ego-resiliency and successful midlife adjustment in women. *Psychology and Aging*, 11 (3), 431-442.
- Knapp R.G., Zhao W., Palesch Y., Vaughan J., Hebert R. & Kellner C. (2000). *Limitations of the LOCF Statistical Method Illustrated with ECT Clinical Trial Data*. NIH New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) 40th Annual Meeting (sponsored by NIH), Boca Raton, Florida, May 30 – June 2.
- Kornstein, S. (1997). Gender differences in depression: implications for treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (15), 12-18.
- Kronenberg, F. (1994). Hot flashes: Phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Experimental Gerontology*, 29, 319-36.
- Kudielka B.M., Schmidt-Reinwald A.K. & Hellhammer D.H. (1999). Psychological and endocrine response to psychosocial stress and dexamethasone/corticotropin-releasing hormone in healthy postmenopausal women and young controls: The impact of age and a two-week estradiol treatment. *Neuroendocrinology*, 70, 422-30.
- Kudielka, B.M. & Wolf, O.T. (2001). Östrogene unter der Lupe: Beeinflusst das "weibliche" Geschlechtshormon die menschliche Stressreaktion und das verbale Gedächtnis? *Menopause Praxis*, 6, 80-83.
- Kuh D.L., Wadsworth M. & Hardy R. (1997). Women's health in midlife: The influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 104, 923-33.
- Kuhl, H. (2001). *Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution*. Bremen: UNI-MED Verlag, AG.

- Kuhl, H. & Taubert, H.D. (1987). *Das Klimakterium: Pathophysiologie, Klinik, Therapie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Ladish, W. (1984). Prämenstruelle psychische Störungen und ihre mögliche Ätiologie. *Der Nervenarzt*, 55(7), 342-348.
- Lauritzen, C. (1995). Hormonsubstitution in der Prä-, Peri und Postmenopause. In: Fischl, F.H. & Huber, J.C. (Hrsg.). *Menopause- Die Hormonsubstitution im Wandel der Zeit. Neueste Erkenntnisse und Therapiekonzepte*. Purkersdorf: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, S. 89-105.
- Leuchter A.F., Cook I.A., Witte E.A., Morgan M. & Abrams M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry*, 159 (1), 122-129.
- Lippert T.H., Filshie M., Mueck A.O., Seeger H. & Zwirner M. (1996). Serotonin metabolite excretion after postmenopausal estradiol therapy. *Maturitas*, 24 (1-2), 37-41.
- Luine V.N., Khylichevskaya R.I. & McEwen B. (1975). Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and choline acetylase in rat brain. *Brain Research* 86, 293-306.
- Magos A.L., Brewster E., Singh R., O'Dowd T., Brincot M. & Stull J.W.W. (1986). The effects of norethisterone in postmenopausal women on estrogen replacement therapy. A model for premenstrual syndrome. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 93, 1290-1296.
- Matthews K.A., Wing R., Kuller L., Meilahn E.N., Kelsey S.F. et al. (1990). Influence of natural menopause on psychological characteristics and symptoms of middle-aged healthy women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 345-351.
- McClelland, G.H. & Judd, C.M. (1993). Statistical difficulties of detecting interactions and moderator effects. *Psychological Bulletin*, 114 (2), 376-390.
- McEwen, B.S. (1991). Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *TIPS* 12, 141-147.
- McEwen B.S., Alves S.E., Bulloch K. & Weiland N.G. (1997). Ovarian steroids and the brain: Implications for cognition and aging. *Neurology*, 48 (7), 8-15.
- Metka, M. (1995). „Denn es sieht doch jeder nur, was er versteht“: Extragenitale Symptome des Klimakteriums der Frau. *Gynäko-Endokrinologie*, 3, 4-13.

- Meyers, B.S. & Moline, M.L. (1997). The role of estrogen in late-life depression: Opportunities and barriers to research. *Psychopharmacology Bulletin*, 33 (2), 289-291.
- Morschitzky, H. (2002). *Der Placeboeffekt von Medikamenten*. Internetartikel unter www.panikattacken.at/placebo/placebo.htm.
- Morse C.A., Dudley E., Guthrie J. & Dennerstein L. (1998). Relationships between premenstrual complaints and perimenopausal experiences. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 19, 182-191.
- Morse C.A., Smith A., Dennerstein L., Green A., Hopper J. & Burger H. (1994). The treatment-seeking woman at menopause. *Maturitas*, 18, 161-73.
- Mueck A.O., Seeger H., Kasspohl-Butz S., Teichmann A. & Lippert T.H. (1997). Influence of norethisterone acetate and estradiol on the serotonin metabolism of postmenopausal women. *Hormone and Metabolic Research*, 29 (2), 80-83.
- Neri I., Demyttenaere K. & Facchinetti F. (1997). Coping style and climacteric symptoms in a clinical sample of postmenopausal women. *Journal of Psychosomatics in Obstetrics and Gynaecology*, 18 (3), 229-33.
- Neugarten, B.L. & Kraines, R.D. (1967). Menopausal symptoms in women of various ages. *Psychosomatic Medicine*, 27, 266-273.
- Oddens B.J., Boulet M.J., Lehert P. & Visser A.P. (1992). Has the climacteric been medicalized? A study on the use of medication for climacteric complaints in four countries. *Maturitas*, 15 (3), 171-81.
- O'Hara M.W., Neunaber D.J. & Zekoski E.M. (1984). Prospective study of postpartum depression: Prevalence, course, and predictive factors. *Journal of Abnormal Psychology*, 93, 158-171.
- Ottowitz W.E. & Halbreich U. (1995). Mood and cognitive changes following estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *CNS Drugs*, 4 (3), 161-167.
- Palinkas, L.A. & Barrett-Connor, E. (1992). Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstetrics & Gynecology*, 80 (1), 30-36.
- Panay, N. & Studd, J.W.W. (1998). The psychotherapeutic effects of estrogens. *Gynecological Endocrinology*, 12, 353-365.
- Panay N. & Studd, J.W.W. (1999). Menopause review: Gonadal steroids, mood & depression in women. *Menopause Review*, IV (2), 57-67.

- Parry, B.L. (1994). Mood disorders linked to reproductive cycles in women. In: Bloom, F.E. & Kupfer, D.E. (Eds.). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, pp. 1029-1051.
- Parry, B.L. & Newton, R.P. (2001). Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 25 (5), 102-108.
- Pearce M.J., Hawton K., Blake F., Barlow D., Rees M., Fagg J. & Keenan J. (1997). Psychological effects of continuation versus discontinuation of hormone replacement therapy by estrogen implants: A placebo-controlled study. *Journal of Psychosomatic Research*, 42 (2), 177-186.
- Pearlstein, T.B. (1995). Hormones and depression: what are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173 (2), 646-53.
- Polo-Kantola P., Erkkola R., Helenius H., Kerttu I. & Polo O. (1998). When does estrogen replacement therapy improves sleep quality? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1002-1008.
- Polo-Kantola P., Portin R., Polo O., Helenius H. & Kerttu I. (1998). The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: A randomized, double-blind, cross-over trial in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*, 91 (3), 459-466.
- Rasgon N.L., Altshuler L.L., Fairbanks L.A., Dunkin J.J., Davtyan C., Elman S. & Rapkin A.J. (2002). Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 (7), 45-48.
- Ritter C., Hobfoll S.E., Lavin J., Cameron R.P. & Hulsizer M.R. (2000). Stress, psychosocial resources, and depressive symptomatology during pregnancy in low-income, inner-city women. *Health Psychology*, 19 (6), 576-85.
- Robinson, G.E. (2001). Psychotic and mood disorders associated with the perimenopausal period – Epidemiology, aetiology and management. *CNS Drugs*, 15 (3), 175-184.
- Rohde, Marneros, Fischer & Dietrich (1992). Prämenstruelles Syndrom und Persönlichkeitsmerkmale bei infertilen Frauen. In: Marneros, A. & Phillip, M. (Hrsg.). *Persönlichkeit und psychische Erkrankung. Festschrift zum 60. Geburtstag von U.H. Peters*. Berlin: Springer, S. 109-119.
- Rosemeier, H.P. (1997). *Psychosocial reflexions on the menopausal transition*. Presented at the Symposium: New Trends in Transdermal HRT and Climacteric Psychology, XV FIGO World Congress on Gynecology and Obstetrics – 4th August, 1997.

- Rosemeier, H.P. & Schultz-Zehden, B. (1995). Psychologische Aspekte des Klimakteriums. In: Fischl, F.H. & Huber, J.C. (Hrsg.). *Menopause: Die Hormonsubstitution im Wandel der Zeit. Neueste Erkenntnisse und Therapiekonzepte*. Wien: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, S. 22-33.
- Ross L.A., Alder E.M., Cawood E.H.H., Brown J. & Gebbie A.E. (1999). Psychological effects of hormone replacement therapy: A comparison of tibolone and a sequential estrogen therapy. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 20, 88-96.
- Rubinow D.R., Hoban M.C., Grover G.N., Galloway D.S., Roy-Byrne P. & Andersen R. (1988). Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually-related mood disorders and control subjects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158, 5-11.
- Rubinow D.R., Schmidt P.J. & Roca C.A. (1998). Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biological Psychiatry*, 44 (9), 839-50.
- Rutter, M. (1987). Psychological resilience and protective mechanisms. *American Journal of Orthopsychiatry*, 57, 316-31.
- Rutter, M. (1990). Psychological resilience and protective mechanisms. In Rolf J., Masten A.S., Cichetti D., Nuechterlein K.H. & Weintraub S. (Eds.). *Risk and protective factors in the development of psychopathology*. New York: Cambridge University Press, pp. 181-214.
- Saletu, B. (2001). Veränderungen von Vigilanz, kognitiver Informationsverarbeitung und Schlafqualität unter Climodien®. *Gyne*, September, 258-264.
- Saletu B., Anderer P., Gruber G., Mandl M., Gruber D., Metka M., Huber J., Löffler H., Hassan Abu-Bakr M. & Saletu-Zyhlarz G.M. (2001). Insomnia related to postmenopausal syndrome: Sleep laboratory studies on differences between patients and normal controls, and influence of an estrogen-progestogen combination with Dienogest versus Estrogen alone and placebo. *Drugs of Today*, 37 (G), 39-62.
- Saletu B., Brandstätter N., Metka M., Stamenkovic M., Anderer P., Semlitsch H.V., Heytmanek G., Huber J., Grunberger J., Linzmayer L. et al. (1995). Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy in menopausal depression. *Psychopharmacology*, 122, 321-329.

- Saletu B., Brandstätter N., Metka M., Stamenkovic M., Anderer P., Semlitsch H.V. et al. (1996). Hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. *Maturitas*, 23, 91-105.
- Schmidt P.J., Nieman L.K., Danaeue M.A., Adams L.F. & Rubinow D.R. (1998). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and those without premenstrual syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338, 209-216.
- Schmidt P.J., Nieman L., Danaceau M.A., Tobin M.B., Roca C.A. et al. (2000). Estrogen replacement in the perimenopause-related depression: A preliminary report. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183 (2), 414-420.
- Schmidt P.J., Roca C.A. & Rubinow, D.R. (1998). Clinical evaluation in studies of perimenopausal women: Position paper. *Psychopharmacology Bulletin*, 34 (3), 309-311.
- Schmidt, P.J. & Rubinow, D.R. (1991). Menopause-related affective disorders: A justification for further study. *American Journal of Psychiatry*, 148, 844-852.
- Schneider L.S., Small G.W. & Hamilton S.H. (1997). Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine collaborative study group. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 5, 97-106.
- Schering AG (2002). *Hormone replacement therapy and the menopause*. Berlin: Schering AG.
- Shapira B., Oppenheim G., Zohar J., Segal M., Malach D. & Belmaker R.H. (1985). Lack of efficacy of estrogen supplementation to imipramine in resistant female depressives. *Biological Psychiatry*, 20, 570-583.
- Sherwin, B. (1988). Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *Journal of Affective Disorders*, 14, 177-187.
- Sherwin, B. (1991). The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72, 336-343.
- Sherwin, B. (1996). Hormones, mood and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*, 87 (2), 20-26.
- Sherwin, B.B. & Gelfand, M.M. (1985). Sex steroids and affect in the surgical menopause: A double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinology*, 10, 325-35.

- Sherwin, B.B. & Gelfand, M.M. (1989). A prospective one-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women. Effects on clinical symptoms and lipoprotein lipids. *Obstetrics and Gynecology*, 73, 759-766.
- Shih, W.J. (2002). Problems in dealing with missing data and informative censoring in clinical trials. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*, 3:4 (<http://cvm.controlled-trials.com/content/3/1/4>).
- Smith, R.N.J. & Studd, J.W.W. (1994). Estrogens and depression in women. In: Lobo, R.A. (Ed.). *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. New York: Raven Press, 129-136.
- Soares C.D., Almeida O.P., Joffe H. & Cohen L.S. (2001). Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women – A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 58 (6), 529-534.
- Stahl, S.M. (1998). Augmentation of antidepressants by estrogen. *Psychopharmacology Bulletin*, 34 (3), 319-321.
- Steiner, D. (2002). The case of the missing data: Methods of dealing with dropouts and other research vagaries. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47 (1), 70-77.
- Steiner, M. (1992). Female-specific mood disorders. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 35 (3), 599-611.
- Steinwachs, K.C. (1995). Mögliche psycho- und neuroprotektive Einflüsse von Estrogenen im Alter. In: Huber, J.C. & Schindler, A.E. (Hrsg.). *Die Frau im Klimakterium: Eine ganzheitliche Betrachtung*. Köln: Rhone-Poulenc Rorer GmbH, S. 31-37.
- Stewart, D.E. & Boydell, K.M. (1993). Psychological distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 23 (2), 157-162.
- Stieglitz, R.D. (1998). Der aktuelle Stand der syndromalen Diagnostik depressiver Störungen. In: Stieglitz R.D., Fähndrich E. & Möller H.J. (Hrsg.). *Syndromale Diagnostik psychischer Störungen*. Göttingen: Hogrefe, S. 115-128.
- Stieglitz R.D., Ferner U. & Woggon B. (2001). Diagnostik in Psychopharmakastudien. In: Stieglitz, R.D., Bauman U. & Freyberger, H.J. (Hrsg.). *Psychodiagnostik in Klinischer Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,, S. 365-374.
- Stoppe, G. (2001). Estrogene und affektive Störungen in der Peri- und Postmenopause. *Menopause-Praxis*, 6, 84-86.

- Strickler R., Stovall D.W., Merritt D., Shen W., Wong M. & Silfen S.L. (2000). Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women: A placebo-controlled randomized trial. *Obstetrics and Gynecology*, 96 (3), 359-365.
- Sydow, K. & Reimer, C. (1995) Psychosomatik der Menopause: Literaturüberblick 1988-1922. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 45, 225-236.
- Toteson A.N., Gabriel S.E., Kneeland T.S., Moncur M.M., Manganiello P.D. et al. (2000). Has the impact of hormone replacement therapy on health-related quality of life been underevaluated? *Journal of Women's Health and Gender Based Medicine*, 9 (2), 119-30.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration [FDA], Center for Drug Evaluation and Research (1997). *Good Guidance Practices - Guidance for Industry*.
- Ussher, J.M. & Wilding, J.M. (1992). Interactions between stress and performance during the menstrual cycle in relation to premenstrual syndrome. Special issue: The menstrual cycle. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 10(2), 83-101.
- Utian, W.H. (1991). Menopause-A proposed new functional definition. *Maturitas*, 14, 1-2.
- Vanwesenbeeck I., Vennix P. & van de Weil H. (2001). 'Menopausal symptoms': associations with menopausal status and psychosocial factors. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 22 (3), 149-158.
- Walsh B.T., Seidman S.N., Sysko R. & Gould M. (2002). Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*, 287, 1840-1847.
- Warner, P. & Bancroft, J. (1990). Factors related to self-reporting of the premenstrual syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 157: 249-260.
- Weinfurt, K.P. (2000). Repeated measures Analyses: ANOVA, MANOVA, and HLM. In: Grimm, L.G. & Yarnold, P.R. (eds.). *Reading and understanding more multivariate statistics*. Washington DC: American Psychological Association (APA).
- Wiklund, I. (1998). Methods of assessing the impact of climacteric complaints on quality of life. *Maturitas*, 29, 41-50.
- Winokur A., Amsterdam J., Caroff S., Snyder P.J. & Brunswick D. (1982). Variability of hormonal response to a series of neuroendocrine challenges in depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 139, 39-44.
- Wolf, A.S. (1995). Neuronen, Synapsen, Neurotransmitter: Wirkungen der Sexualsteroiden im Zentralnervensystem der Frau. *Gynäko-Endokrinologie*, 3, 15-23.

-
- Wolf O.T., Kudielka B.M., Hellhammer D.H., Törber S., McEwen B.S. & Kirschbaum C. (1999). Two weeks of transdermal estradiol treatment in postmenopausal women and site effect on memory and mood: Verbal memory changes are associated with the treatment induced estradiol increase. *Psychoneuroendocrinology*, 24 (7), 727-741.
- Woods, N.F. & Mitchell, E.S. (1997). Pathways to depressed mood for midlife women: Observations from the Seattle Women's Health Study. *Research in Nursing & Health*, 20, 119-129.
- World Health Organization ([WHO], 1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: WHO.
- Zweifel, J.E. & O'Brien, W.H. (1997). A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology*, 22 (3), 189-21.

Anlage A – Vergleichende FAS-Analyse (ohne LOCF)

Im folgenden werden die Ergebnisse der FAS-Analyse (ohne Missingwertersetzung) zum Vergleich mit den Analysen für die FAS-LOCF-Analyse (vgl. Abschnitt 9) dargestellt. Abweichende Ergebnisse und deren mögliche Ursachen werden diskutiert.

A-1 Climodien® und Depressionsstärke (HAMD)

Eine visuelle Betrachtung der deskriptiven Daten für die Depressionsstärke (HAMD) bestätigte die Ergebnisse der FAS-LOCF-Analyse. Allerdings ergab die FAS-Analyse deutlich bessere Endwerte in der HAMD, was sich durch die fehlende Fortschreibung von Werten erklärt (Tab. A-1).

Tab. A-1: Deskriptive Statistik für die Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).

Visite		Climodien		Placebo	
Baseline	<i>(n= 65)</i>	<i>18.9 ± 3.1</i>	<i>(n= 64)</i>	<i>18.8 ± 3.9</i>	
	<i>(n= 47)</i>	<i>18.6 ± 3.0</i>	<i>(n= 30)</i>	<i>18.7 ± 2.6</i>	
Woche 12	<i>(n= 51)</i>	<i>10.1 ± 5.6</i>	<i>(n= 32)</i>	<i>12.8 ± 7.4</i>	
	<i>(n= 47)</i>	<i>9.8 ± 5.2</i>	<i>(n= 30)</i>	<i>12.1 ± 6.6</i>	
Final (Woche 24)	<i>(n= 51)</i>	<i>8.9 ± 6.4</i>	<i>(n= 38)</i>	<i>12.8 ± 8.5</i>	
	<i>(n= 47)</i>	<i>8.6 ± 6.4</i>	<i>(n= 30)</i>	<i>10.6 ± 7.2</i>	
Mittlere Differenz	<i>(n= 51)</i>	<i>-8.6 ± 5.1</i>	<i>(n= 32)</i>	<i>-6.0 ± 7.2</i>	
Woche 12 minus Baseline	<i>(n= 47)</i>	<i>-8.8 ± 5.1</i>	<i>(n= 30)</i>	<i>-6.6 ± 6.3</i>	
Mittlere Differenz	<i>(n= 51)</i>	<i>-9.7 ± 6.2</i>	<i>(n= 38)</i>	<i>-6.4 ± 7.7</i>	
Final minus Baseline	<i>(n= 47)</i>	<i>-10.0 ± 6.2</i>	<i>(n= 30)</i>	<i>-8.1 ± 6.8</i>	

Anmerkung:

Die kursiv unterlegten Daten beziehen sich auf die gesamte FAS. Die nicht kursiv unterlegten Daten beziehen sich dagegen auf diejenigen Fälle mit drei validen Messzeitpunkten, die in die ANOVA mit Messwiederholung eingingen.

Aufgrund fehlender Werte gingen nur 77 Fälle in die ANOVA mit Messwiederholung ein. Es bestand kein signifikanter Haupteffekt der Behandlung ($F_{[1/75]}= 2.32, p= .1323$), jedoch ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[2/150]}= 105.06, \epsilon= 0.94, p_{\text{kor}} < .0001^{***}$). Im Gegensatz zur FAS-LOCF-Analyse konnten Unterschiede zwischen Climodien® und Placebo in der Veränderung der Depressionsstärke über die Zeit jedoch nicht nachgewiesen werden ($F_{[2/150]}= 1.55, \epsilon= 0.94, p_{\text{kor}}= .2175$) (Tab. A-2).

Tab. A-2: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{korr}
<i>Between subjects effects</i>				
Behandlung	1/75	2.32	.1323	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/150	105.06	<.0001***	<.0001***
Zeit x Behandlung	2/150	1.55	.2162	.2175

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon = 0.94$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon = 0.97$.

Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{korr}).

*p < .05, **p < .01, ***p < .001.

Auf die Problematik von Missingwerten sowie deren Implikationen für die FAS-Analyse bei Nicht-Ersetzen wurde bereits in Abschnitt 9.1.1 dieser Arbeit eingegangen. Die hohe Dropout-Rate aufgrund mangelnder Wirksamkeit und m.E. unerwünschten Wirkungen stellte sich im Nachhinein als erhebliches Problem in der statistischen Auswertung der Studie heraus. Eine der Ursachen dafür, dass sich die Überlegenheit von Climodien® über Placebo in der FAS-Analyse nicht zeigen ließ, könnte darin liegen, dass in der FAS ein Bias vorlag. So wurden ausschließlich diejenigen Frauen berücksichtigt, bei denen die Behandlung tatsächlich Wirkung zeigte. Frauen, welche die Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder unerwünschter Ereignisse vorzeitig abgebrochen hatten, gingen dagegen nicht in die Analyse ein. So kam es in der FAS-Analyse zu einer starken Überbewertung des Placeboeffektes. Eine weitere Ursache dafür, dass sich das signifikante Gesamtergebnis der FAS-LOCF-Analyse in der FAS-Analyse nicht bestätigen ließ, könnte in der geringen Fallzahl liegen, die zu einer deutlichen Reduktion der statistischen Power in der ANOVA führte. Ein Nachteil der Varianzanalyse mit Messwiederholung ist, dass diese komplette Datensätze erfordert, und die Berechnung anhand der kleinsten verfügbaren Zellgröße erfolgt. Im vorliegenden Fall gingen daher nur 77 statt 129 (FAS-LOCF) Fälle in die Analyse ein. Eine zusätzliche explorative ANOVA für die FAS mit nur zwei Messzeitpunkten (Baseline, Woche 24) und 89 verfügbaren Fällen (vgl. Tab. A-1) ergab dagegen sowohl einen signifikanten Effekt der Behandlung ($F_{[1/87]} = 5.00$, $p = .0280^*$), der Zeit ($F_{[1/87]} = 120.93$, $p < .0001^{***}$) als auch die gewünschte Interaktion zwischen Zeit und Behandlung ($F_{[1/87]} = 4.97$, $p = .0284^*$), was eine Abhängigkeit der Veränderung der Depressionsstärke über die Zeit von der Behandlungsgruppe bestätigte.

Über 24 Wochen Behandlung zeigte sich Climodien® dem Placebo dabei überlegen, was der primären Fragestellung der klinischen Studie entsprach.

A-2 Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes

Ein Unterschied von 4 Absolutpunkten in der HAMD am Ende der Behandlung, als primäres Kriterium klinischer Relevanz, wurde in der FAS-Analyse ebenfalls erreicht (Tab. A-1). Darüber hinaus führte die Behandlung mit Climodien® zu einer Reduktion des Mittelwertes in der HAMD um mehr als 50%. Der mittlere Endwert wies erneut auf eine Remission der Depression bei einer großen Zahl von Frauen unter Climodien® hin.

Eine Betrachtung der individuellen Endwerte in der HAMD ergab für die FAS, dass mehr als die Hälfte (27/53%) der mit Climodien® behandelten Frauen, welche die Behandlung bis zum Ende fortgeführt hatten, zum Behandlungsende einen vollständigen Behandlungserfolg (HAMD \leq 8) aufwiesen. Weitere 17 (33.3%) Frauen zeigten einen partiellen Behandlungserfolg (HAMD 9-15). Nur 7 (13.7%) der Frauen, welche die Behandlung bis zum Ende fortgeführt hatten, sprachen nicht auf die Behandlung an (HAMD \geq 16). Immerhin 16 (42.1%) der mit Placebo behandelten Frauen wies ebenfalls einen vollständigen Behandlungserfolg auf. Bei 13 (34.2%) der Frauen war der Behandlungserfolg nur partiell zu verzeichnen. Insgesamt 9 (23.7%) der Frauen sprachen nicht auf die Behandlung an (Tab. A-3).

Tab. A-3: Endwerte der HAMD zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungseffektes (Häufigkeiten in %).

	Climodien (n= 51)	Placebo (n= 38)
Kein Behandlungserfolg (HAMD \geq 16)	7 (13.7%)	9 (23.7%)
Partieller Behandlungserfolg (HAMD 9-15)	17 (33.3%)	13 (34.2%)
Vollständiger Behandlungserfolg (HAMD \leq 8)	27 (53.0%)	16 (42.1%)

A-3 Einfluss einer positiven Anamnese für estrogenabhängige depressive Störungen (PMS und/oder PND) in der fertilen Lebensphase

Auf die Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne PMS/PND in ihrer Depressionsstärke zu Baseline ($F_{[1/63]} = 28.38$, $p < .0001$ ***) wurde bereits im Rahmen der FAS-LOCF-Analyse hingewiesen (vgl. Abschnitt 9.6). Zu diesem Zeitpunkt waren FAS und FAS-LOCF natürlich identisch. Auch in der FAS zeigte sich für beide Gruppen über 24 Wochen eine starke Verringerung der Depressionsstärke (HAMD). Auch Frauen ohne PMS/PND sprachen gut auf die Behandlung mit Climodien® an (Tab. A-4).

Tab. A-4: Deskriptive Statistik für die Depressionsstärke (HAMD) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® (Mean ± SD), getrennt für Frauen mit und ohne PMS/PND.

Visite	Mit PMS/PND		Ohne PMS/PND	
Baseline	(n= 17)	21.7 ± 2.7	(n= 48)	17.9 ± 2.5
	(n= 10)	21.1 ± 2.6	(n= 37)	17.9 ± 2.8
Woche 12	(n= 12)	11.4 ± 4.2	(n= 39)	9.7 ± 5.0
	(n= 10)	9.8 ± 5.8	(n= 37)	9.8 ± 5.1
Final (Woche 24)	(n= 11)	9.0 ± 6.8	(n= 40)	8.9 ± 6.4
	(n= 10)	8.3 ± 6.7	(n= 37)	8.6 ± 6.5
Mittlere Differenz	(n= 12)	-10.2 ± 6.3	(n= 39)	-8.2 ± 4.6
Woche 12 minus Baseline	(n= 10)	-11.3 ± 5.7	(n= 37)	-8.1 ± 4.8
Mittlere Differenz	(n= 11)	-12.1 ± 6.6	(n= 40)	-9.1 ± 6.0
Final minus Baseline	(n= 10)	-12.8 ± 6.5	(n= 37)	-9.3 ± 6.0

Anmerkung:

Die kursiv unterlegten Daten beziehen sich auf die gesamte FAS. Die nicht kursiv unterlegten Daten beziehen sich dagegen auf diejenigen Fälle mit drei validen Messzeitpunkten, die in die ANOVA mit Messwiederholung eingingen.

Aufgrund fehlender Werte gingen nur 47 Fälle in die ANOVA mit Messwiederholung ein. Die Ergebnisse der FAS-LOCF-Analyse ließen sich weitestgehend durch die FAS-Analyse bestätigen. Es war zwar kein signifikanter Haupteffekt des Faktors PMS/PND vorhanden ($F[1/45]= 0.45$, $p= .5060$). Es bestand jedoch ebenfalls ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[2/90]= 75.75$, $\epsilon= 0.94$, $p_{\text{kor}} < .0001^{***}$). Analog zur FAS-LOCF bestand keine Interaktion zwischen der Zeit und PMS/PND ($F[2/90]= 1.96$, $\epsilon= 0.94$, $p_{\text{kor}}= .1500$). Die Veränderung der Depressionsstärke über die Zeit unterschied sich demnach nicht für Frauen mit und ohne eine positive Anamnese für das prämenstruelle Syndrom und/oder die postnatale Depression (Tab. A-5).

Tab. A-5: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die Depressionsstärke (HAMD) unter Berücksichtigung der Faktoren PMS/PND und Zeit.

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{kor}
<i>Between subjects effects</i>				
PMS/PND	1/45	0.45	.5060	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/90	75.75	<.0001***	<.0001***
Zeit x PMS/PND	2/90	1.96	.1470	.1500

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon= 0.94$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon= 1.00$.

Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{kor}).

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

A-4 Climodien® und klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ)

Eine visuelle Betrachtung der deskriptiven Daten der FAS-Analyse stützte die Ergebnisse der FAS-LOCF-Analyse. Es kam insbesondere in den ersten 12 Behandlungswochen zu einer deutlichen Verbesserung der zuvor beeinträchtigten klimakteriumsspezifischen Lebensqualität (WHQ) unter Climodien®, während die Verbesserung unter Placebo geringer ausfiel (Tab. A-6).

Tab. A-6: Deskriptive Statistik für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean \pm SD).

Visite		Climodien		Placebo	
Baseline	<i>(n= 65)</i>	<i>73.4 \pm 14.7</i>	<i>(n= 64)</i>	<i>74.6 \pm 13.9</i>	
	(n= 46)	71.9 \pm 14.9	(n= 30)	71.9 \pm 15.5	
Woche 12	<i>(n= 51)</i>	<i>61.1 \pm 14.3</i>	<i>(n= 32)</i>	<i>70.4 \pm 16.7</i>	
	(n= 46)	61.0 \pm 13.9	(n= 30)	68.8 \pm 15.6	
Final (Woche 24)	<i>(n= 50)</i>	<i>63.5 \pm 16.7</i>	<i>(n= 38)</i>	<i>69.4 \pm 17.2</i>	
	(n= 46)	62.2 \pm 16.3	(n= 30)	66.4 \pm 16.3	
Mittlere Differenz	<i>(n= 51)</i>	<i>-11.1 \pm 10.3</i>	<i>(n= 32)</i>	<i>-2.3 \pm 11.5</i>	
Woche 12 minus Baseline	(n= 46)	-9.7 \pm 12.8	(n= 30)	-5.5 \pm 14.3	
Mittlere Differenz	<i>(n= 50)</i>	<i>-8.6 \pm 13.6</i>	<i>(n= 38)</i>	<i>-4.6 \pm 14.0</i>	
Final minus Baseline	(n= 46)	-11.0 \pm 10.3	(n= 30)	-3.1 \pm 10.6	

Anmerkung:

Die kursiv unterlegten Daten beziehen sich auf die gesamte FAS. Die nicht kursiv unterlegten Daten beziehen sich dagegen auf diejenigen Fälle mit drei validen Messzeitpunkten, die in die ANOVA mit Messwiederholung eingingen.

Aufgrund fehlender Werte gingen nur 76 Fälle in die ANOVA mit Messwiederholung ein. Die Ergebnisse der FAS-LOCF-Analyse ließen sich weitestgehend durch die FAS-Analyse bestätigen. Die ANOVA erbrachte, im Gegensatz zur FAS-LOCF-Analyse, keinen signifikanten Haupteffekt der Behandlung ($F_{[1/74]}= 1.48$, $p= .2279$). Es bestand jedoch ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[2/148]}= 21.11$, $\epsilon= 0.82$, $p_{\text{korr}} < .0001^{***}$). Darüber hinaus bestand, analog zur FAS-LOCF-Analyse, die gewünschte Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Behandlung ($F_{[2/148]}= 4.55$, $\epsilon= 0.82$, $p_{\text{korr}}= .0179^*$), was Unterschiede in den Veränderungen der klimakteriumsspezifischen Lebensqualität zwischen Climodien® und Placebo über die Zeit bestätigte (Tab. A-7).

Tab. A-7: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{korr}
<i>Between subjects effects</i>				
Behandlung	1/74	1.48	.2279	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/148	21.11	<.0001***	<.0001***
Zeit x Behandlung	2/148	4.55	.0121*	.0179*

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon = 0.82$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon = 0.85$.

Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{korr}).

*p < .05, **p < .01, ***p < .001.

Eine Spezifizierung des Gesamteffektes mittels Einzelvergleichen ergab, analog zur FAS-LOCF-Analyse, nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline einen signifikanten Effekt der Zeit ($F_{[1/74]} = 32.86$, $p < .0001$ ***) sowie einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/74]} = 10.26$, $p = .002$ **). Über 12 Wochen Behandlung war die Verbesserung der klimakteriumsspezifischen Lebensqualität unter Climodien® stärker ausgeprägt als unter Placebo. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline war jedoch nur ein signifikanter Effekt der Zeit vorhanden ($F_{[1/74]} = 23.53$, $p < .0001$ ***). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war, im Gegensatz zur FAS-LOCF, nicht mehr nachweisbar ($F_{[1/74]} = 1.74$, $p = .1906$) (Tab. A-8).

Tab. A-8: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (WHQ).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte
<i>Kontrast 12 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/74	32.86	<.0001***
Behandlung	1/74	10.26	.0020**
<i>Kontrast 24 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/74	23.53	<.0001***
Behandlung	1/74	1.74	.1906

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Signifikanz nach Bonferoni: *p < .025, **p < .005, ***p < .0005.

A-4.1 Analyse der Subskalen des WHQ

Im folgenden wurde auch für die FAS eine explorative Analyse der Subskalen des WHQ vorgenommen. Aufgrund fehlender Werte gingen jeweils nur 76 Fälle in die ANOVAs mit Messwiederholung ein. Für die Skala Sexualität waren es abweichend 72 Fälle.

Signifikante Gesamteffekte, im Sinne einer Interaktionen zwischen den Faktoren Zeit und Behandlung konnten in der FAS-Analyse nur für 3. *Vasomotorische Beschwerden* ($F_{[1/148]}= 9.09, \epsilon= .83, p_{\text{korrr}}= .0005^{***}$) und tendenziell für 2. *Somatische Symptome* sowie die 5. *Sexualität* nachgewiesen werden (Tab. A-9). Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit) spezifizierten signifikante Gesamteffekte der ANOVAs.

Für die Skala 3. *Vasomotorische Beschwerden* war nach 12 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/74]}= 28.63, p < .0001^{***}$), als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/74]}= 12.49, p= .0007^{**}$) vorhanden. Auch nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline war nach wie vor sowohl ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/74]}= 23.24, p < .0001^{***}$) als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar ($F_{[1/74]}= 10.38, p= .0019^{**}$). Die Verringerung vasomotorischer Beschwerden fiel unter Climodien® über 12 und 24 Wochen Behandlung stärker aus als unter Placebo (Tab. A-9).

Für 2. *Somatische Symptome* ergab sich nach 12 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline neben einem signifikanten Effekt der Zeit ($F_{[1/74]}= 15.11, p= .0002^{***}$) auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/74]}= 7.34, p= .0084^*$). Die Verringerung somatischer Symptome fiel unter Climodien® über 12 Wochen Behandlung stärker aus als unter Placebo. Nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline war nur ein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/74]}= 10.88, p= .0015^{**}$), aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar ($F_{[1/74]}= 0.17, p= .6769$) (Tab. A-9).

Für die Skala 5. *Sexualität* war nach 12 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline ein tendenzieller Effekt der Zeit vorhanden, der nach Bonferoni jedoch nicht signifikant war ($F_{[1/70]}= 5.03, p= .0281$). Es bestand aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/70]}= 2.59, p= .1124$). Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline war kein signifikanter Effekt der Zeit ($F_{[1/70]}= 0.78, p= .3807$), aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F_{[1/70]}= 5.39, p= .0232^*$) vorhanden.

Während sich das sexuelle Erleben unter Placebo über 24 Wochen verschlechterte, zeigte es unter Climodien® eine Verbesserung (Tab. A-9).

Tab. A-9: Deskriptive Statistik für die klimakteriumsspezifische Lebensqualität (Subskalen des WHQ) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD), ANOVA Gesamteffekte (Interaktion Zeit x Behandlung) und Ergebnisse der Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit).

WHQ Skala	Climodien			Placebo			ANOVA Gesamteffekt
	Baseline	Woche 12	Final	Baseline	Woche 12	Final	
1. Depr	<i>14.2 ± 4.5</i>	<i>12.2 ± 4.5</i>	<i>12.6 ± 5.0</i>	<i>14.3 ± 4.3</i>	<i>13.5 ± 4.4</i>	<i>12.8 ± 4.7</i>	F(2/148)= 1.68 ε= .90 pkorr= .1936
	14.0 ± 4.7	12.2 ± 4.4	12.4 ± 5.0	13.6 ± 4.4	13.1 ± 4.0	12.2 ± 4.2	
2. Soma	<i>17.1 ± 4.3</i>	<i>14.3 ± 4.3</i>	<i>15.2 ± 4.5</i>	<i>16.5 ± 4.3</i>	<i>15.8 ± 4.2</i>	<i>15.1 ± 4.4</i>	F(2/148)= 3.21 ε= .87 pkorr= .0503
	16.6 ± 4.2	14.4 ± 4.3 ^a	15.0 ± 4.5	15.9 ± 4.6	15.5 ± 4.0	14.6 ± 4.4	
3. Vaso	<i>6.0 ± 2.0</i>	<i>3.6 ± 1.7</i>	<i>3.7 ± 2.0</i>	<i>6.4 ± 1.8</i>	<i>5.7 ± 2.1</i>	<i>5.9 ± 2.4</i>	F(2/148)= 9.09 ε= .83 pkorr= .0005***
	5.8 ± 2.0	3.5 ± 1.7 ^b	3.5 ± 1.8 ^b	6.0 ± 2.0	5.5 ± 2.0	5.5 ± 2.5	
4. Angst	<i>7.7 ± 2.2</i>	<i>6.7 ± 1.9</i>	<i>7.0 ± 2.0</i>	<i>8.3 ± 2.3</i>	<i>7.7 ± 2.5</i>	<i>7.8 ± 2.5</i>	F(2/148)= 0.56 ε= .88 pkorr= .5484
	7.3 ± 2.2	6.6 ± 1.9	6.9 ± 1.9	8.2 ± 2.4	7.6 ± 2.5	7.3 ± 2.3	
5. Sex	<i>6.1 ± 2.5</i>	<i>5.7 ± 2.6</i>	<i>5.7 ± 2.3</i>	<i>6.0 ± 2.4</i>	<i>5.9 ± 2.3</i>	<i>6.5 ± 2.7</i>	F(2/140)= 3.04 ε= .99 pkorr= .0515
	6.5 ± 2.6	5.7 ± 2.6	5.7 ± 2.4 ^a	6.0 ± 2.1	5.9 ± 2.2	6.3 ± 2.5	
6. Schlaf	<i>7.8 ± 2.1</i>	<i>6.7 ± 2.1</i>	<i>7.2 ± 2.4</i>	<i>8.6 ± 2.0</i>	<i>7.8 ± 2.3</i>	<i>7.8 ± 2.2</i>	F(2/148)= 0.59 ε= .94 pkorr= .5482
	7.8 ± 2.2	6.8 ± 2.1	7.0 ± 2.4	8.4 ± 2.1	7.7 ± 2.3	7.5 ± 2.2	
7. Memo	<i>7.7 ± 2.2</i>	<i>6.1 ± 2.1</i>	<i>6.4 ± 2.1</i>	<i>7.6 ± 2.1</i>	<i>7.2 ± 2.1</i>	<i>7.1 ± 2.2</i>	F(2/148)= 1.38 ε= .96 pkorr= .2557
	7.3 ± 2.3	6.0 ± 2.1	6.3 ± 2.1	7.5 ± 1.9	7.0 ± 2.0	6.8 ± 2.3	
8. Attrak	<i>4.6 ± 1.6</i>	<i>4.0 ± 1.6</i>	<i>4.1 ± 1.5</i>	<i>4.5 ± 1.4</i>	<i>4.6 ± 1.4</i>	<i>4.5 ± 1.7</i>	F(2/148)= 1.34 ε= .96 pkorr= .2656
	4.5 ± 1.6	4.0 ± 1.6	4.0 ± 1.5	4.4 ± 1.5	4.5 ± 1.4	4.3 ± 1.7	

Anmerkungen:

Die kursiv unterlegten Daten beziehen sich auf alle zu den jeweiligen Zeitpunkten verfügbaren Fälle (gesamte FAS). Die nicht kursiv unterlegten Daten beziehen sich dagegen auf diejenigen Fälle mit drei validen Messzeitpunkten, die in die ANOVA mit Messwiederholung eingehen.

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Es werden bei den ANOVA Interaktionen die nach G-G korrigierten Signifikanzniveaus angegeben:

*pkorr < .05, **pkorr < .01, ***pkorr < .001

Signifikanz der Kontraste für die Zeit (Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nach 12 bzw. 24 Wochen im Vergleich zu Baseline) nach Bonferoni: ^ap < .025, ^bp < .005, ^cp < .0005.

A-5 Climodien® und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

A-5.1 Summenskala Körperliche Gesundheit des SF-36

Eine visuelle Betrachtung der deskriptiven Daten für die Summenskala *Körperliche Gesundheit* des SF-36 zeigte, analog zur FAS-LOCF, keine nennenswerten Effekte (Tab. A-10).

Tab. A-10: Deskriptive Statistik für die *Körperliche Gesundheit* (SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).

Visite		Climodien		Placebo	
Baseline	(n= 58)	44.24 ± 8.13	(n= 60)	44.70 ± 7.91	
	(n= 34)	45.12 ± 8.33	(n= 24)	45.09 ± 9.52	
Woche 12	(n= 44)	47.03 ± 7.61	(n= 31)	45.27 ± 8.85	
	(n= 34)	46.50 ± 8.01	(n= 24)	45.76 ± 8.42	
Final (Woche 24)	(n= 45)	47.19 ± 7.51	(n= 32)	45.59 ± 8.54	
	(n= 34)	47.36 ± 7.51	(n= 24)	44.91 ± 9.43	
Mittlere Differenz	(n= 40)	1.64 ± 6.92	(n= 29)	-0.25 ± 7.45	
Woche 12 minus Baseline	(n= 34)	1.37 ± 7.34	(n= 24)	0.67 ± 6.87	
Mittlere Differenz	(n= 42)	2.35 ± 6.04	(n= 32)	1.06 ± 7.57	
Final minus Baseline	(n= 34)	2.23 ± 6.33	(n= 24)	-0.18 ± 7.67	

Anmerkung:

Die kursiv unterlegten Daten beziehen sich auf die gesamte FAS. Die nicht kursiv unterlegten Daten beziehen sich dagegen auf diejenigen Fälle mit drei validen Messzeitpunkten, die in die ANOVA mit Messwiederholung eingingen.

Aufgrund von Missingwerten gingen nur 58 Fälle in die ANOVA mit Messwiederholung ein. Die ANOVA erbrachte, analog zu FAS-LOCF-Analyse, keine signifikanten Effekte (Tab. A-11).

Tab. A-11: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die *Körperliche Gesundheit* (SF-36).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{korr}
<i>Between subjects effects</i>				
Behandlung	1/56	0.28	.5963	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/112	0.92	.0429	.3956
Zeit x Behandlung	2/112	1.01	.3680	.3625

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon = 0.91$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon = 0.96$.

Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{korr}).

*p < .05, **p < .01, ***p < .001.

A-5.2 Summenskala Psychische Gesundheit des SF-36

Eine visuelle Betrachtung der deskriptiven Daten für die Summenskala *Psychische Gesundheit* des SF-36 zeigte, im Gegensatz zur FAS-LOCF, eine Verbesserung der psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen, die sich nicht stark unterschied (Tab. A-12).

Tab. A-12: Deskriptive Statistik für die *Psychische Gesundheit* (SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD).

Visite		Climodien		Placebo	
Baseline	(n= 58)	44.29 ± 10.71	(n= 60)	43.58 ± 10.71	
	(n= 34)	44.42 ± 10.93	(n= 24)	46.11 ± 10.19	
Woche 12	(n= 44)	50.64 ± 8.18	(n= 31)	46.05 ± 11.20	
	(n= 34)	51.00 ± 8.76	(n= 24)	48.03 ± 10.16	
Final (Woche 24)	(n= 45)	47.84 ± 12.41	(n= 32)	46.26 ± 12.10	
	(n= 34)	50.96 ± 9.39	(n= 24)	50.23 ± 9.33	
Mittlere Differenz	(n= 40)	6.94 ± 8.91	(n= 29)	-0.64 ± 9.53	
Woche 12 minus Baseline	(n= 34)	6.58 ± 8.77	(n= 24)	1.92 ± 7.10	
Mittlere Differenz	(n= 42)	4.47 ± 10.89	(n= 32)	2.16 ± 9.58	
Final minus Baseline	(n= 34)	6.54 ± 8.92	(n= 24)	4.12 ± 9.62	

Anmerkung:

Die kursiv unterlegten Daten beziehen sich auf die gesamte FAS. Die nicht kursiv unterlegten Daten beziehen sich dagegen auf diejenigen Fälle mit drei validen Messzeitpunkten, die in die ANOVA mit Messwiederholung eingingen.

Aufgrund fehlender Werte gingen nur 58 Fälle in die ANOVA mit Messwiederholung ein. Die ANOVA erbrachte, im Gegensatz zur FAS-LOCF-Analyse keinen signifikanten Haupteffekt der Behandlung ($F[1/56]= 0.08$, $p= .7733$). Es bestand ebenfalls ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[2/112]= 13.83$, $\epsilon= 0.88$, $p_{\text{kor}} < .0001^{***}$). In der FAS bestand jedoch nur eine tendenzielle Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Behandlung ($F[2/112]= 2.37$, $\epsilon= 0.88$, $p_{\text{kor}}= .1055$). Ein Unterschied zwischen Climodien® und Placebo in der Veränderung der psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) über die Zeit konnte wahrscheinlich aus bereits genannten Gründen in der FAS nicht nachgewiesen werden (Tab. A-13).

Tab. A-13: Ergebnisse der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die *Psychische Gesundheit* (SF-36).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte	P _{korr}
<i>Between subjects effects</i>				
Behandlung	1/56	0.08	.7733	
<i>Within subjects effects</i>				
Zeit	2/112	13.83	<.0001***	<.0001***
Zeit x Behandlung	2/112	2.37	.0980	.1055

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Greenhouse-Geisser (G-G) Epsilon $\epsilon = 0.88$, Hynh-Feldt Epsilon $\epsilon = 0.92$.

Es werden zusätzlich die nach G-G korrigierten Signifikanzwerte dargestellt (P_{korr}).

*p < .05, **p < .01, ***p < .001.

Wie explorative Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit) ergaben, bestand nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/56] = 15.40$, $p = .0002^{***}$) sowie ein tendenzieller Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/56] = 4.64$, $p = .0355$). Eine nach Bonferoni signifikante Überlegenheit von Climodien® über Placebo wurde jedoch verfehlt. Nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline bestand weder ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/56] = 18.84$, $p > .0001^{***}$) noch ein signifikanter Effekt der Behandlung ($F[1/56] = 0.97$, $p = .3280$) (Tab. A-14).

Tab. A-14: Ergebnisse der Kontrastberechnungen in der einfachen ANOVA mit Messwiederholung für die psychische Gesundheit (SF-36).

Quelle der Varianz	df	F-Werte	P-Werte
<i>Kontrast 12 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/56	15.40	.0002***
Behandlung	1/56	4.64	.0355
<i>Kontrast 24 Wochen - Baseline</i>			
Mean (Zeit)	1/56	18.84	<.0001***
Behandlung	1/56	0.97	.3280

Anmerkungen:

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Signifikanz nach Bonferoni: *p < .025, **p < .005, ***p < .0005.

A-5.3 Analyse der Subskalen des SF-36

Im folgenden wurde wiederum eine explorative Analyse der Subskalen des SF-36 vorgenommen. Aufgrund fehlender Werte gingen für die 1. *Körperliche Funktionsfähigkeit* (KÖFU) 74 Fälle (Climodien®: n= 46, Placebo: n= 28), für die 2. *Körperliche Rollenfunktion* (KÖRO) 70 Fälle (Climodien®: n= 43, Placebo: n= 27), für die Skala 3. *Schmerz* (SCHM) 76 Fälle (Climodien®: n= 46, Placebo: n= 30) und für die 4. *Allgemeine*

Gesundheitswahrnehmung (AGES) 72 Fälle (Climodien®: n= 45, Placebo: n= 27), in die ANOVA mit Messwiederholung ein. Für die Skalen 5. *Vitalität* sowie für das 8. *Psychische Wohlbefinden* waren es 73 Fälle (Climodien®: n= 44, Placebo: n= 29), für die 6. *Soziale Funktionsfähigkeit* 75 Fälle (Climodien®: n= 46, Placebo: n= 29) und für die 7. *Emotionale Rollenfunktion* 68 Fälle (Climodien®: n= 40, Placebo: n= 28). Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen über die Messzeitpunkte, im Sinne einer signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Messzeitpunkt, waren nur für die 6. *Soziale Funktionsfähigkeit* ($F[2/146]= 5.11$, $\varepsilon= 91$, $p_{\text{korrt}}= .0091^{**}$) und tendenziell für die 5. *Vitalität* sowie das 8. *Psychische Wohlbefinden* nachweisbar (Tab. A-15). Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit) spezifizierten signifikante Gesamteffekte der ANOVAs.

Für die Skala 6. *Soziale Funktionsfähigkeit* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline ein tendenzieller, aber nicht nach Bonferoni signifikanten Effekt der Zeit ($F[1/73]= 4.40$, $p= .0393$). Es bestand aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/73]= 11.08$, $p= .0014^{**}$). Während es unter Climodien® über 12 Wochen Behandlung zu einer starken Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit kam, blieb diese unter Placebo relativ unverändert. Nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline war weder ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/73]= 1.75$, $p= .1897$), noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar ($F[1/73]= 1.39$, $p= .2430$) (Tab. A-15).

Für die Skala 5. *Vitalität* ergab sich nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline neben einem signifikanten Effekt der Zeit ($F[1/71]= 15.47$, $p= .0002^{***}$) auch ein tendenzieller Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F[1/71]= 5.07$, $p= .0274$), der die Signifikanz nach Bonferoni jedoch knapp verfehlte. Nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline war wiederum ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/71]= 14.88$, $p= .0002$), aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar ($F[1/71]= 2.40$, $p= .1255$) (Tab. A-15).

Für das 8. *psychische Wohlbefinden* war nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline neben einem signifikanten Effekt der Zeit ($F[1/71]= 13.78$, $p= .0004^{***}$) auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar ($F[1/71]= 6.42$, $p= .0135^*$). Nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Baseline war wiederum ein signifikanter Effekt der Zeit ($F[1/71]= 15.22$, $p= .0002$), aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar ($F[1/71]= 1.15$, $p= .2868$) (Tab. A-15).

Tab. A-15: Deskriptive Statistik für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskalen des SF-36) zu Baseline, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen Behandlung mit Climodien® oder Placebo (Mean ± SD), ANOVA Gesamteffekte (Interaktion Zeit x Behandlung) und Ergebnisse der Einzelvergleiche (Kontraste für den Faktor Zeit).

SF-36 Skala	Climodien			Placebo			ANOVA Gesamteffekt
	Baseline	Woche 12	Final	Baseline	Woche 12	Final	
1. KÖFU	75.6 ± 19.5	82.6 ± 17.0	80.6 ± 18.2	76.7 ± 18.5	73.4 ± 2.3	74.0 ± 21.8	F(2/144)= 2.08 ε= .90 pkorr= .134
	75.9 ± 19.9	83.1 ± 17.0	79.9 ± 18.4	74.2 ± 19.8	75.3 ± 21.2	71.9 ± 23.8	
2. KÖRO	69.1 ± 35.3	87.0 ± 26.2	80.5 ± 31.7	68.9 ± 34.4	74.2 ± 37.3	68.6 ± 37.6	F(2/136)= 0.66 ε= .91 pkorr= .502
	72.1 ± 33.7	86.6 ± 26.9	82.0 ± 32.4	69.4 ± 35.6	75.0 ± 37.3	70.4 ± 39.9	
3. SCHM	64.2 ± 29.3	71.3 ± 26.6	74.6 ± 28.4	61.1 ± 28.7	65.7 ± 27.4	65.0 ± 31.3	F(2/148)= 2.13 ε= .98 pkorr= .124
	65.9 ± 30.0	71.8 ± 27.4	74.9 ± 29.5	65.5 ± 27.7	66.6 ± 28.0	63.3 ± 32.5	
4. AGES	40.3 ± 15.8	45.9 ± 17.0	47.9 ± 14.4	46.8 ± 15.9	48.1 ± 15.2	47.3 ± 18.0	F(2/140)= 1.29 ε= .93 pkorr= .279
	41.6 ± 16.4	46.0 ± 16.8	48.0 ± 14.5	49.4 ± 16.8	50.6 ± 14.7	50.2 ± 17.0	
5. VITA	50.1 ± 18.7	60.9 ± 18.0	59.6 ± 18.9	49.3 ± 17.8	55.5 ± 19.4	53.6 ± 17.6	F(2/142)= 2.76 ε= .93 pkorr= .071
	50.7 ± 18.3	61.9 ± 17.3 ^a	61.6 ± 17.6	52.6 ± 17.9	55.7 ± 18.7	57.3 ± 16.5	
6. SOFU	74.2 ± 22.2	87.8 ± 17.1	80.8 ± 23.6	73.6 ± 23.6	74.6 ± 25.9	75.7 ± 25.5	F(2/146)= 5.11 ε= .91 pkorr= .009**
	75.0 ± 22.2	88.3 ± 15.0 ^b	82.3 ± 23.2	80.2 ± 19.3	77.2 ± 25.7	80.6 ± 23.0	
7. EMRO	66.1 ± 39.5	82.7 ± 32.5	73.9 ± 37.1	66.4 ± 38.6	72.0 ± 39.5	70.4 ± 38.0	F(2/132)= 1.99 ε= .96 pkorr= .143
	66.7 ± 38.5	84.2 ± 32.0	78.3 ± 34.2	76.2 ± 36.1	75.0 ± 38.1	77.4 ± 36.3	
8. PSYC	60.6 ± 19.9	70.4 ± 17.4	68.4 ± 22.2	59.7 ± 17.4	63.0 ± 19.1	64.1 ± 19.8	F(2/142)= 3.14 ε= .92 pkorr= .050
	59.2 ± 18.9	70.1 ± 17.0 ^a	69.1 ± 21.5	62.6 ± 17.0	64.7 ± 18.3	68.2 ± 18.3	

Anmerkungen:

Die kursiv unterlegten Daten beziehen sich auf alle zu den jeweiligen Zeitpunkten verfügbaren Fälle (gesamte FAS). Die nicht kursiv unterlegten Daten beziehen sich dagegen auf diejenigen Fälle mit drei validen Messzeitpunkten, die in die ANOVA mit Messwiederholung eingingen.

Freiheitsgrade nach dem Schrägstrich sind die Fehlerfreiheitsgrade.

Es werden bei den ANOVA Interaktionen die nach G-G korrigierten Signifikanzniveaus angegeben:

*pkorr < .05, **pkorr < .01, ***pkorr < .001

Signifikanz der Kontraste für den Faktor Zeit (Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nach 12 bzw. 24 Wochen im Vergleich zu Baseline) nach Bonferoni: ^ap < .025, ^bp < .005, ^cp < .0005.

Anlage B – Erhebungsinstrumente

- Internationale Diagnose Checkliste (IDCL) für ICD-10: Depressive Episode
- Hamilton Depression Scale (HAMD)
- Der Gesundheitsfragebogen für Frauen (WHQ)
- Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF- 36)

Lebenslauf

Name: Ina Rudolph
Geburtsdatum: 18.09.1972
Geburtsort: Gera
Familienstand: ledig, 1 Kind
Nationalität: deutsch
1979-1983 Besuch der Polytechnischen Oberschule „Eugen-Selbmann“ in Gera
1983-1987 Besuch der Polytechnischen Oberschule „Olga Benario-Prestes“ in Gera
1987-1991 Besuch der Erweiterten Oberschule „Johann Wolfgang v. Goethe“ (Spezialschule für Fremdsprachen) in Gera
Erworbener Abschluss: Abitur, 1991
1991-1997 Studium der Psychologie, Schwerpunkt Klinische Psychologie und Entwicklungspsychologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
Erworbener Abschluss: Diplom im Fach Psychologie (Prädikat „sehr gut“), Oktober 1997
1996-1997 Praktikum in der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der Jenapharm GmbH & Co. KG; Durchführung einer Anwendungsbeobachtung und Erstellung der Diplomarbeit
1997 Semesteraufenthalt als Forschungsassistentin an der Pennsylvania State University (Pennsylvania, USA), College of Health and Human Development, Department of Biobehavioral Health
1998-2002 Doktorandin in der Abteilung Klinische Forschung (jetzt Klinische Dienste) der Jenapharm GmbH & Co. KG
Seit 2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin (Study Manager) der Abteilung Klinische Forschung (jetzt Klinische Dienste) der Jenapharm GmbH & Co. KG

Jena, den

Unterschrift

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass mir die Promotionsordnung der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften bekannt ist.

Ferner erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter angefertigt habe. Alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen sind in der Arbeit angegeben. Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise entgeltlich/unentgeltlich geholfen:

1. ---
2. ---

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen und Dritte haben weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Weder früher noch gegenwärtig habe ich an einer anderen Hochschule eine Dissertation eingereicht.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt habe und nichts verschwiegen habe.

Jena, den

Unterschrift