

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## Depressionen und Angstzustände im Klimakterium // Climacteric depression and anxiety

Birkhäuser M

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2021; 18 (6), 304-309

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

# Depressionen und Angstzustände im Klimakterium\*

M. Birkhäuser

Frauen besitzen in jedem Alter eine höhere Inzidenz für Depressionen als Männer. Die lebenslängliche Prävalenz von depressiven Störungen ist bei Frauen doppelt so hoch und erreicht 18–21 %. Die menopausale Übergangszeit ist ein „Fenster mit erhöhter Verletzlichkeit“ und kann eine depressive Verstimmung auslösen. Deren Wahrscheinlichkeit ist in der menopausalen Übergangszeit 1,5–4-mal höher als in der Prämenopause, vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen und zusätzlichen Risikofaktoren für Stimmungsveränderungen und Depression. Dies wird bei klimakterischen Frauen immer noch unterschätzt. Von Hausärzten und Gynäkologen sollte aktiv danach gesucht werden. Östrogene modulieren wie SSRI/SNRI und Antidepressiva den Stoffwechsel von Serotonin und Noradrenalin und beeinflussen Stimmungslage, mentale Funktionen und Kognition. In der menopausalen Übergangszeit kann eine Östrogen-therapie Stimmungslage, Angstzustände und depressive Symptome verbessern. Bei peri- und früh postmenopausalen Frauen mit vasomotorischen Symptomen können Östrogene als Therapie der ersten Wahl für depressive Störungen eingestuft werden. Dagegen verbessern Östrogene Depressionen in der späten Postmenopause nicht mehr. Bei depressiven älteren postmenopausalen Frauen ohne Wallungen bleiben SSRI/SNRI und Antidepressiva das Mittel der ersten Wahl. Jede pharmakologische Behandlung muss immer in ein globales therapeutisches Konzept eingebettet werden. Oft gehören dazu neben anderen Maßnahmen eine Psychotherapie und soziale Korrekturen.

**Climacteric depression and anxiety.** Women of all ages have a higher incidence of depression than men. The lifetime prevalence of depressive disorders in women is twice the prevalence in males and amounts to 18–21%. The menopausal transition is a “window of increased vulnerability” and might trigger a depressive disorder. In this period, the risk to get depressive is 1.5–4 times higher than in the premenopause, particularly in women suffering from vasomotor symptoms and presenting additional risk factors for mood disorders and depression. Depression in climacteric women is still underestimated and has to be actively looked for by family doctors and gynaecologists. Oestrogens modulate the metabolism of serotonin and noradrenalin, as do SSRI/SNRI and anti-depressants, and influence therefore mood, mental function and cognition. In the menopausal transition, there is suggestive evidence that Oestrogen therapy can improve mood, anxiety and depression. In peri- and early postmenopausal women with climacteric vasomotor symptoms, Oestrogens might be considered as a first-line treatment for depressive symptoms. However, Oestrogens do not improve depression in the late postmenopause. In depressed elderly postmenopausal women without hot flushes, SSRI/SNRI and antidepressants remain the first-line treatment. Each pharmacological treatment should always be embedded in a global therapeutic concept including among others frequently psychotherapy and social measures. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2021; 18 (6): 304–9.**

## ■ Einführung

Depressive Störungen sind der zweithäufigste Grund, einen Arzt/eine Ärztin aufzusuchen. Die lebenslängliche Prävalenz von Depressionen beträgt bei Frauen 18–21 %. Ihre Inzidenz ist in allen Altersstufen um 1,5–4-mal höher als bei Männern (Tab. 1) [1–5]. In der Peri- und frühen Postmenopause besitzen Frauen ein erhöhtes Risiko für depressive Erkrankungen [6–8]. Ein Drittel erlebt ihre erste depressive Episode in der menopausalen Übergangszeit [9–11]. Trotzdem wird die Häufigkeit einer Depression bei klimakterischen Frauen immer noch unterschätzt. Ein Routine-Screening für depressive Störungen und unbegründete Angstzustände ist in dieser Risikogruppe daher bei hausärztlichen Kontrollen und bei der gynäkologischen Jahreskontrolle angezeigt und für eine rechtzeitige und effektive Behandlung entscheidend.

Emil Kraepelin [12], Paul Julius Möbius und Eugen Bleuler hatten seit dem Ende des 19. Jahrhunderts einen Zusammenhang zwischen Endokrini-um und Psyche

postuliert. Mitte des 20. Jahrhunderts ging Manfred Bleuler von einer kausalen Beziehung zwischen dem Endokrini-um und bestimmten psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Depressionen aus [13, 14]. Die Begriffe „Involutionen-Melancholie“ und „endokrine Depression“ wurden geprägt. Dennoch kam es zum Thema „Psychiatrie

und Endokrinologie“ lange zu keinem Konsens.

Klimakterische Frauen mit depressiven Symptomen geben in ihrer Anamnese häufig frühere depressive Episoden, ein prämenstruelles Syndrom oder eine Wochenbettdepression an [6, 15–17]. Außer im Klimakterium treten Depressionen

**Tabelle 1:** Unterschiedliche Häufigkeit und Manifestation von Depression bei Männern und Frauen (n = 557 unipolare und bipolare II Depressionen [1]).

	f : m
Verhältnis Frauen zu Männern global = Life-time Inzidenz endogener Depressionen bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern (n = 557 unipolare und bipolare II Depressionen [1])	2 : 1
<b>Vorkommen der verschiedenen klinischen Formen der Depression bei Frauen</b>	
– Nach der Korrektur für Partnerschaft und für den Beschäftigungsgrad ergeben sich für die verschiedenen Typen der Depression folgende Unterschiede (n = 557 Personen [2])	
○ Unipolare Depressionen	4 : 1
○ 1. depress. Episode bipolar I	2 : 1
○ 1. depress. Episode bipolar II	1 : 1
○ Kein Unterschied bei: Alter bei Beginn, psychotische Symptome, Suizidversuche, Chronizität	1 : 1
– Mehr Frauen als Männer leiden dabei unter Ängstlichkeit und Somatisierungen.	
– Hospitalisierungen sind bei Frauen häufiger als bei Männern	

\*Zweitabdruck aus Therapeutische Umschau 2021; 78(8): 427–34. © 2021. Mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe Verlags, Bern.

Aus der Universität Bern

**Korrespondenzadresse:** Prof. em. Martin Birkhäuser, CH 4052 Basel, Gartenstrasse 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@bluewin.ch

bei Frauen gehäuft auch in anderen endokrin instabilen Lebensphasen auf, wozu vor allem Pubertät, Schwangerschaft und Postpartum gehören. Bei Frauen spielen bestimmte psycho-soziale Risikofaktoren (Tab. 2) und körperliche Gesundheitsprobleme eine größere Rolle als bei Männern. Depressive Frauen leiden mehr an Angstzuständen und Somatisierungserscheinungen und sind häufiger hospitalisiert als depressive Männer.

Im Folgenden werden schwere depressive Störungen („major depressive disorder“ = MDD) und andere depressive Verstimmungen nicht getrennt behandelt, da diese Definitionen auch in der diesem Übersichtsartikel zugrunde liegenden Literatur zur Rolle der Östrogene bei depressiven Störungen nicht konsequent berücksichtigt werden.

### ■ Wirkung der Östrogene auf die Stimmungslage

Östrogenen kommt eine wichtige Rolle in der zentralnervösen Regulation zu [23–26]. Sie besitzen eine neuroprotektive Wirkung, fördern Synapsenbildung und Vernetzung und modulieren die Expression und Sekretion von Neurotransmittern. Ihre Wirkung erfolgt genomisch und nicht-genomisch [23]. Östrogene sind über Neurotransmitter nicht nur bei der Thermoregulation und an vasomotorischen Symptomen beteiligt, sondern beeinflussen auch maßgeblich Gedächtnis, Kognition und Stimmungslage. In den Gehirnregionen, die dafür entscheidend sind, vermehren Östrogene die Dichte der Serotonin-Rezeptoren und modulieren die dopaminergen, serotonergen, cholinergen und glutaminergen Systeme.

Beobachtungen bei der Ratte und beim Primaten [27–32] sprechen für die Annahme, dass ein Mangel von Sexualsteroiden an der Entstehung von psychischen Erkrankungen beteiligt sein könnte. Bei Ratten löst eine Kastration depressions- und angstähnliche Symptome aus, umgekehrt hat eine Östrogengabe eine kognitiv günstige Wirkung [27–29]. Mit Östrogenen substituierte Primaten, deren Alter demjenigen von Frauen in der Peri- und der frühen Postmenopause entsprach, zeigten ein besseres neuropsychologisches Verhalten als Kontrolltiere unter Placebo. Sie wiesen weniger depressionsähnliche Symptome auf und hatten eine bessere Gedächtnisfunktion [31, 32].

**Tabelle 2:** Risikofaktoren für depressive Störungen in der menopausalen Übergangszeit. Nach [1, 5, 18–22].

**Persönliche Risikofaktoren:**

- Alter
- Depressionen oder prämenstruelles Syndrom in der Anamnese
- Geringes Selbstwertgefühl
- Schwierigkeiten in der eigenen Ehe/Partnerschaft
- Schlechte sozio-ökonomische Situation
- Beruf
- Beschäftigungsgrad
- Kürzliche Stressperioden
- Sexueller Missbrauch während Kindheit
- Nicht-Akzeptieren des eigenen Alterwerdens

**Äußere nicht-hormonelle Risikofaktoren für eine depressive Störung in der menopausalen Übergangszeit:**

- Älterwerden der Eltern mit zunehmender Abhängigkeit
- Tod eines Elternteiles, einer anderen nahe stehenden Person
- Verlust des Partners durch Tod, Trennung oder Scheidung
- Fehlen eines sozialen Netzes und des sozialen Getragen-Seins
- Schwierigkeiten erwachsener Kinder mit ihrer Ausbildung oder in ihrer Partnerschaft/Ehe
- Krankheit
- Hohe Arbeitslast, Bedrohung oder Verlust des Arbeitsplatzes
- Leistungsabfall bei Übermüdung als Folge vasomotorischer Instabilität und von Schlafproblemen
- Ökonomische Schwierigkeiten

**Partnerschafts-spezifische Faktoren**

Unter Einbezug der Partnerschaft und des Beschäftigungsgrades ergibt sich folgende unterschiedliche Inzidenz (n = 2599) [16]:

– Unverheiratet : verheiratet	2 : 1
– Weiblich : männlich (w : m)	1,7 : 1
– Arbeitslos mit geregelter Arbeit	1,7 : 1
– Verwitwet mit geregelter Arbeit:	1 : 1,2

### ■ Das klimakterische Fenster der erhöhten emotionalen Verletzlichkeit („window of increased vulnerability“)

Aus den obigen experimentellen Beobachtungen und soliden neueren Longitudinalstudien bei Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause [20, 33–48] kann geschlossen werden, dass die endokrin instabile Lebensphase der menopausalen Übergangszeit zu psychischen Veränderungen bis hin zu depressiven Störungen und Angstzuständen führen kann. Vor allem fünf neuere prospektive longitudinale Studien aus den USA [36, 41, 43–45] und Australien [20, 47, 48] bestätigen den Zusammenhang zwischen depressiven Störungen, Angstzuständen und Menopause. Diese Studien wurden mit standardisierter interviewbasierter Beurteilung der Depressivität durchgeführt. Durch regelmäßige Hormonbestimmungen konnten die verschiedenen Phasen der menopausalen Übergangszeit endo-

krin klar definiert werden. Die Studienergebnisse belegen übereinstimmend, dass depressive Störungen in der menopausalen Übergangszeit gehäuft auftreten. Ihre Wahrscheinlichkeit ist in dieser Lebensphase 1,5–4-mal (im Mittel um circa 30 %; Tab. 3) höher als in der Prämenopause. Im „Melbourne Women’s Mid-Life Health Project“ [48] ist eine Abnahme der Östradiol-Spiegel über zwei Jahre der stärkste Risiko-Faktor für depressive Symptome (Odds Ratio [OR]: 3,41; 95%-CI: 1,24–9,36; p = 0,02; korrigiert für Depression bei Studieneinschluss, Alter und BMI). Das im Klimakterium erhöhte Risiko für depressive Verstimmungen korreliert mit den Östradiol-Spiegeln.

Peri- und frühe Postmenopause sind somit ein „Fenster der erhöhten (emotionalen) Verletzlichkeit“ („window of increased vulnerability“) für depressive Störungen, grundlose Angstzustände und Stimmungsveränderungen. Solche „Fenster erhöhter Verletzlichkeit“ bilden auch andere endokrin instabile Pha-

**Tabelle 3:** „Fenster der erhöhten Verletzlichkeit“: Erhöhtes Risiko für depressive Störungen in der menopausalen Übergangszeit (prospektive endokrin kontrollierte Longitudinalstudien).

	Odds Ratio (95% Vertrauensintervall)
<b>Penn Ovarian Aging Study (2004)</b> [45] (alle Probanden)	2,89 (1,29–0,45)
<b>Penn Ovarian Aging Study (2006)</b> [33] (keine Anamnese für Depression bei Studieneinschluss)	
– <b>hohe CES-D* Scores (&gt; 16)</b>	4,29 (2,39–7,72)
– <b>Diagnose von depress. Störung</b>	2,50 (1,25–5,02)
<b>Harvard Study of Moods and Cycles (2002)</b> [34–36] (alle Probanden)	1,77 (1,22–2,57)
<b>Harvard Study of Moods and Cycles (2006)</b> [36] (keine Anamnese für Depression bei Studieneinschluss)	1,8 (1,03–3,20)
<b>Study of Women Across the Nation (2007)</b> [37–40] (späte Perimenopause)	1,71 (1,27–2,30)

\*Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)

sen wie Pubertät, Schwangerschaft und Postpartum. In der menopausalen Übergangszeit treten depressive Symptome und Angstzustände gehäuft bei Frauen auf, die an vasomotorischen Symptomen und Schlafstörungen leiden [49–54]. Von depressiven Stimmungsveränderungen sind vermehrt Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren betroffen. Wallungen fördern zusammen mit depressiven Symptomen wiederum das Auftreten von Schlafstörungen [55, 56]. Das „Melbourne Women’s Mid-Life Health Project“ [21, 48] und andere Studien zeigen, dass die negativen Folgen äußerer Ereignisse wie Krankheit oder Todesfall in der nahen Familie oder psychosoziale Stressoren (insbesondere Partner- oder Familienprobleme) den ungünstigen Einfluss der menopausalen Übergangszeit auf die Stimmungslage potenzieren (Tab. 2).

Eine depressive Erkrankung wird im Klimakterium vermehrt bei Frauen ausgelöst, bei denen anamnestisch ein prämenstruelles Syndrom, eine Wochenbettdepression, eine Depression nicht-endokriner Ursache, eine vorbestehende Dysphorie oder affektive Störungen vorliegen. Zu den Risikofaktoren gehören zudem ein geringes Selbstwertgefühl, eine negative Einstellung zur Menopause, Verlust einer nahestehenden Person außerhalb der Familie, Schwierigkeiten am Arbeitsplatz, ökonomische Engpässe oder Stellenlosigkeit (Tab. 2). Eine anhaltende Depressivität steigert die allgemeine Morbidität und die kardiovaskuläre und totale Mortalität. Vor allem dank dieser Studien wurde die menopausale Übergangszeit mit ihrem fluktuierenden progressiven Abfall von Östradiol als unabhängiger Risikofaktor für depressive Störungen

bei Frauen im mittleren Lebensalter anerkannt [24, 57–60]. Untersuchungen bei Frauen nach bilateraler Oophorektomie bestätigen die im Klimakterium erhobenen Beobachtungen, indem beidseits ovariectomierte Frauen signifikant häufiger unter Depressionen und Angstzuständen leiden als gleichaltrige nicht operierte Frauen [61].

### ■ Behandlung klimakterischer depressiver Störungen und Angstzustände

Die Hauptsäulen der medikamentösen antidepressiven Therapie sind bei der peri- und postmenopausalen Frau die Gabe von Östrogenen und die Behandlung mit Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRIs), selektivem Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SNRIs) und Antidepressiva. Die Korrelation zwischen Peri- und früher Postmenopause einerseits und Depressionen andererseits hat praktische Konsequenzen für das therapeutische Vorgehen: Fenster mit erhöhter Verletzlichkeit sind beim Auftreten von Verstimmungszuständen, Angststörungen und Depressionen gleichzeitig auch günstige Fenster für eine Östrogengabe. In der Regel sollte in der Peri- und der frühen Postmenopause bei Frauen mit depressiver Verstimmung und gleichzeitigen vasomotorischen Symptomen zunächst mit der Gabe von Östradiol begonnen werden. In die Erwägungen zum Behandlungsplan sind immer auch psychotherapeutische und soziale Maßnahmen mit einzubeziehen. Dazu gehören Einzel- und Paartherapie, Berücksichtigung von sozialem Umfeld und Arbeitsplatz, Sexualtherapie etc.

### ■ Gabe von Östradiol in der Peri- und der frühen Postmenopause

#### Behandlung von Depressionen

Experimentelle, epidemiologische und klinische Daten weisen auf die therapeutische Möglichkeit hin, mit Östradiol das endokrine Milieu zu stabilisieren und damit depressive Symptome zu behandeln oder zu verhindern. Vor 25 Jahren bestätigte eine erste Meta-Analyse [62], dass eine Östrogengabe eine depressive Verstimmung signifikant verbessert (Mittelwert  $d = 0,69$ ;  $p = 0,0001$ ) und dass eine Östrogen-Androgen-Kombination eine stärkere Wirkung auf Depressionen besitzt als Östrogene allein (Mittelwert  $d = 1,37$ ;  $p = 0,003$ ) ( $d$ -Wert = 0,00: keine Wirkung; je höher der  $d$ -Wert, desto besser die Wirkung). Im gleichen Jahr zeigte John Studd, dass eine Östrogenbehandlung depressive Symptome bei klimakterischen Frauen erfolgreich behandelt [63]. Ein RCT [64] und mehrere andere Studien [64–70] bestätigten diese Beobachtungen. Sie stimmten darin überein, dass eine Östrogentherapie vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden im „Fenster der erhöhten Vulnerabilität“ der Peri- und frühen Postmenopause aggressives Verhalten senkt und affektive Störungen, Verstimmungszustände, depressive Symptome und Angstzustände verbessert.

Die vom National Institute for Aging (NIA) 2010 organisierte „Conference on Depressive Symptoms and Cognitive Complaints in the Menopausal Transition“ [68] kommt zum Schluss, dass eine Östradiol-Gabe in der Peri- und der frühen Postmenopause eine antidepressive Wirkung besitzen kann, vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden. Es setzte sich die Meinung durch, dass im Klimakterium bei depressiven Symptomen auf Grund der pathophysiologischen Mechanismen vor der Gabe von Psychopharmaka eine gezielte Behandlung mit Östrogenen einzuleiten ist. Östrogene senken wiederum gleichzeitig mit den depressiven Symptomen typische klimakterische Beschwerden, insbesondere Wallungen und Schlafprobleme. Die Östradiol-Dosierung entspricht zur Behandlung von depressiver Verstimmung derjenigen bei vasomotorischen Beschwerden.

Eine Östrogengabe muss bei depressiven Symptomen und Angststörungen wegen

deren meist multifaktoriellen Ursachen immer in ein ganzheitliches Behandlungskonzept integriert sein [71], zu dem auch die Psychotherapie gehört. Ein brücker Abbruch der Östrogengabe kann bei zuvor depressiven Frauen zu einem Rückfall führen, deren Wiederaufnahme zu einer erneuten Besserung.

Fälle mit Suizidalität sind immer sofort einem Psychiater zu überweisen.

### Prävention von Depressionen

Umgekehrt wurde gezeigt, dass Frauen unter regelmäßiger Östrogeneinnahme ein signifikant niedrigeres Risiko besitzen, an depressiven Symptomen zu erkranken als gleichaltrige Frauen ohne Östrogenbehandlung (OR: 0,7; CI 0,5–0,9;  $p = 0,01$ ) [72].

### Peroral oder transdermal?

Die ersten Arbeiten waren mit peroralem Östrogen durchgeführt worden, aber schon früh erwiesen sich auch transdermale Östrogen-Präparate als wirksam [73, 74]. Eine Ausnahme bildet der KEEPS-Trial, ein neuerer RCT über 4 Jahre, wo nur der perorale Arm signifikant wirksamer als Placebo war, nicht aber der transdermale [75]. Alle anderen Beobachtungen [64, 66, 70, 73, 74, 76, 77] stimmen darin überein, dass transdermales Östradiol der peroralen Gabe überlegen oder zumindest gleich wirksam ist wie diese.

### Die Bedeutung der Gestagenkomponente

Im Gegensatz zur Gabe von konjugierten equinen Östrogenen (CEE) allein zeigte eine Pilotstudie (ein RCT über vier Monate) unter der kombinierten Verabreichung von CEE (0,6 mg/Tag) und MPA bei Frauen zwischen 45–55 Jahren keine Wirkung auf die Stimmungslage [78]. Diese Daten stimmen mit anderen Beobachtungen [78–80] und einer prospektiven placebokontrollierten Studie [81] überein, die gezeigt hatten, dass MPA und zum Teil auch perorales Norethisteronazetat (NETA) bei postmenopausalen Frauen den mental-tonisch günstigen Effekt einer alleinigen Östrogen-Gabe auf die Stimmungslage neutralisieren kann. Für mikronisiertes Progesteron, Dydrogesteron oder transdermales NETA sind keine negativen Auswirkungen auf den günstigen Östrogeneffekt bei depressiven Symptomen bekannt.

### Potenzierender Effekt von Östrogenen auf Antidepressiva

Östrogene können die Wirkung von Antidepressiva potenzieren [82–84]. Sie modulieren den Stoffwechsel von Noradrenalin und Serotonin ähnlich wie manche Antidepressiva und führen zu einer Zunahme der adrenergen und serotonergen Aktivität. In einem doppelblinden RCT bei 358 depressiven postmenopausalen Frauen [83] resultierte die Kombination von Östrogen und Fluoxetin in einer signifikant stärkeren Besserung des eingesetzten Depressions-Scores (HAM-D) als die Kombination von Östrogen und Placebo ( $p = 0,015$ ) oder von Fluoxetin allein. Je höher die Serum-Östradiolwerte, desto besser ist die klinische Antwort auf SSRIs und SNRIs. SSRI/ SNRI reduzieren gleichzeitig vasomotorische Symptome.

### Kombination von Östrogenen mit einem Androgen

Wie bereits oben erwähnt, besitzt eine Östrogen-Androgen-Kombination eine signifikant stärkere Wirkung auf depressive Symptome als eine alleinige Östrogengabe [62, 85, 86]. Eine Östrogen-Androgen-Kombination mag bei depressiven Frauen mit hormonell bedingtem Libido-Verlust eine günstige Wirkung besitzen, doch muss mit einer unerwünschten Androgenisierung gerechnet werden.

### Gabe von DHEA

DHEA ist eine Vorstufe von Östradiol und Testosteron. DHEA sinkt mit zunehmendem Alter langsam-progressiv ab. Es besitzt eine neuroendokrine Aktivität auf die Stimmungslage und die Kognition [25]. DHEA könnte daher bei der Behandlung depressiver Symptome im Klimakterium eine Rolle spielen. Leider liegen dazu erst wenige Daten vor. In einer placebokontrollierten Studie [87] wurde 22 Personen (davon zehn Frauen) über sechs Wochen DHEA (30–90 mg/Tag) oder Placebo verabreicht. Im Gegensatz zur Placebo-Gruppe zeigte die DHEA-Gruppe unabhängig vom Geschlecht eine signifikante Verbesserung der Stimmungslage. Zurzeit ist noch keine Behandlungsempfehlung möglich.

### Gabe von Östradiol in der späteren Postmenopause

Studien mit Östrogenen bei depressiven Frauen ohne Wallungen in der späteren

Postmenopause zeigen keine Wirkung auf die depressive Symptomatik [88–90]. Somit sind Östrogene bei Frauen ohne vasomotorische Symptome jenseits des „Fensters der erhöhten Vulnerabilität“ nicht mehr auf depressive Symptome wirksam. Diese Patientinnen müssen mit Psychopharmaka behandelt werden.

### Schlussfolgerungen

Frauen haben über das ganze Leben gesehen ein rund doppelt so hohes Risiko für Depressionen als Männer (Tab. 1). Das Klimakterium ist heute als unabhängiger Risikofaktor für depressive Störungen bei Frauen im mittleren Lebensalter anerkannt. Die Peri- und die frühe Postmenopause stellt durch ihre endokrine Instabilität wie Pubertät, Schwangerschaft und Postpartum ein „Fenster der erhöhten Verletzlichkeit“ („window of vulnerability“) für depressive Störungen dar. In diesem Fenster kann der Östrogenabfall vor allem bei klimakterischen Frauen mit entsprechender familiärer Veranlagung oder mit Risikofaktoren (Tab. 2), wozu auch Wochenbettdepressionen oder ein prämenstruelles Syndrom gehören, depressive Störungen und Angstsymptome auslösen. Betroffen sind vor allem Frauen mit vasomotorischen Symptomen und Schlafstörungen. In der menopausalen Übergangszeit ist das Risiko für depressive Störungen im Mittel rund 30 % höher als in der Prämenopause (Tab. 3).

Dieses „Fenster der erhöhten Vulnerabilität“ ist im Klimakterium gleichzeitig ein „window of opportunity“ für den Einsatz von Östradiol. Östrogene modulieren wie SSRIs und SNRIs über ihre Rezeptoren im Zentralnervensystem den Stoffwechsel von Serotonin und Noradrenalin und können somit Stimmungslage, Kognition und mentale Funktionen beeinflussen. Die vorhandene Evidenz zeigt, dass eine Östrogengabe Stimmungslage, Angstzustände und Depressionen vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen signifikant bessern kann. Deshalb kann bei klimakterischen Frauen mit depressiven Symptomen und Wallungen gleich wie bei jüngeren Frauen nach bilateraler Oophorektomie eine Östrogenbehandlung als Therapie der ersten Wahl angesehen werden. Umgekehrt leiden klimakterische Frauen unter kontinuierlicher Östradioleinnahme (ERT) signifikant weniger unter depressiven Symptomen als Frauen ohne ERT.

Die antidepressive Wirkung von Östradiol scheint transdermal größer zu sein als peroral. Gestagene wie MPA können die erwünschte antidepressive Wirkung von Östrogenen hemmen oder blockieren. Für mikronisiertes Progesteron, Dydrogesteron und transdermales NETA ist dies nicht bekannt. Bei Frauen mit Wallungen potenzieren Östrogene durch eine Steigerung der Serotonin-Aktivität synergistisch die Wirkung von SSRI/SNRI.

Wird von Frauen mit Wallungen eine Hormonbehandlung abgelehnt oder bestehen Kontraindikationen für eine Östrogengabe, so empfiehlt sich bei depressiven Störungen als Alternative der Einsatz von SSRIs/SNRIs, da diese zugleich die vasomotorischen Symptome reduzieren. Eine Therapie von Schlafstörungen führt unabhängig vom Menopausenstatus auch zu einer Besserung der depressiven Symptomatik.

Bei postmenopausalen Frauen ohne Wallungen jenseits des „Fensters der erhöhten Vulnerabilität“ besitzen Östrogene auf depressive Symptome keine präventive oder therapeutische Wirkung mehr. Als Faustregel sollten deshalb depressive Störungen bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen in der Peri- und frühen Postmenopause primär mit Östrogenen, bei Frauen ohne Wallungen in der späteren Postmenopause mit SSRIs, SNRIs oder Antidepressiva behandelt werden.

Bei klimakterischen Frauen ist ein aktives Screening für depressive Störungen und unbegründete Angstzustände bei hausärztlichen und gynäkologischen Kontrollen schon deshalb indiziert, weil psychische Erkrankungen und damit depressive Symptome auch heute noch bei vielen Menschen „tabu“ sind und von ihnen oft nicht spontan angesprochen werden. Eine frühe Diagnosestellung ist für eine rechtzeitige und effektive Behandlung entscheidend. Schwere Depressionen und depressive Störungen, die auf Östrogene nicht oder nicht ausreichend ansprechen, sollten außer bei entsprechender Zusatzausbildung einem Psychiater überwiesen werden. Depressive Störungen mit Suizidalität gehören immer in die Hände eines Psychiaters.

### ■ Interessenkonflikt

Keiner.

### Literatur

- Benazzi F. Female depression before and after menopause. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 280–3.
- Benazzi F. Gender differences in bipolar II and unipolar depressed outpatients: a 557-case study. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 55–9.
- García-Alvarez R. Epidemiology of depression in Latin America. *Psychopathology* 1986; 19 (Suppl 2): 22–5.
- Weissman MM, Bland R, Joyce RP et al. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord* 1993; 29: 77–84.
- Desai HD, Jann MW. Major Depression in women: a review of the literature. *J Arm Pharm Assoc* 2000; 40: 525–37.
- Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001; 3: 243–9.
- Clayton AH, Ninan PT. Depression or Menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2010; 12: PCC.08r00747.
- Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* 2007; 10: 448–65.
- Ayubi-Moak I, Parry BL. Psychiatric aspects of menopause. In: Kornstein SG, Clayton AH (eds). *Women's mental health: a comprehensive textbook*. Guilford, New York, 2002; 132–43.
- Tam LW, Stucky V, Hanson RE, Parry BL. Prevalence of depression in menopause: a pilot study. *Arch Women's Ment Health* 1999; 2: 175–81.
- Parry BL. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 23–7.
- Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6. Auflage. Barth, Leipzig, 1899.
- Bleuler M. *Psychiatrie und Endokrinologie. Geschichte ihrer Beziehung in den letzten 30 Jahren*. *Acta Psychiatr Scand* 1965; 41: 411–8.
- Bleuler M. *Endokrinologie und Psychiatrie*. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1953; 71: 360–71.
- Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 960–6.
- Studd J. Severe premenstrual syndrome and bipolar disorder: a tragic confusion. *Menopause Int* 2012; 18: 82–6.
- Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008; 15: 223–32.
- Gutiérrez-Lobos K, Wöfl G, Scherer M, Anderer P, Schmid-Mohl B. The gender gap in depression reconsidered: the influence of marital and employment status on the female / male ratio of treated incidence rates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35: 202–10.
- Sarrel PM. Psychosexual effects of menopause: role of androgens. *Am J Obstet Gynaecol* 1999; 180: 319–24.
- Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Lehert P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004; 11: 563–8.
- Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Dudley E. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 685–91.
- Orth U, Robins RW, Trzesniewski KH, Maes J, Schmitt M. Low self-esteem is a risk factor for depressive symptoms from young adulthood to old age. *J Abnorm Psychol* 2009; 118: 472–8.
- McEwen BS. Invited review: Estrogen effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2785–801.
- Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *J Womens Health (Larchmt)* 2019; 28: 117–34.
- Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 199–215.
- Craig MC, Murphy DG. Estrogen: effects on normal brain function and neuropsychiatric disorders. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 97–104.
- Walf AA, Paris JJ, Frye CA. Chronic estradiol replacement to aged female rats reduces anxiety-like and depression-like behavior and enhances cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 909–16.
- Walf AA, Frye CA. Effects of two estradiol regimens on anxiety and depressive behaviors and trophic effects in peripheral tissues in a rodent model. *Gen Med* 2009; 6: 300–11.
- Romano-Torres M, Fernandez-Guasti A. Estradiol valerate elicits antidepressant-like effects in middle-aged female rats under chronic mild stress. *Behav Pharmacol* 2010; 21: 104–11.
- Récamié-Carballo S, Estrada-Camarena E, Reyes R, Fernandez-Guasti A. Synergistic effect of estradiol and fluoxetine in young adult and middle-aged female rats in two models of experimental depression. *Behav Brain Res* 2012; 233: 351–8.
- Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Symposium: estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci* 2006; 26: 10332–48.
- Sanchez RL, Reddy AP, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of the midbrain CRF and UCN systems in Macaques. *Neuroscience* 2010; 171: 893–909.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375–82.
- Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 29–36.
- Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, Spiegelman D, Cramer DW. Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 418–24.
- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–90.
- Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007; 103: 267–72.
- Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over ten years. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38: 609–25.
- Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 598–607.
- Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2011; 41: 1879–88.
- Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008; 15: 223–32.
- Ryan J, Burger H, Szoek C. A prospective study of the association between endogenous hormones, and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 509–17.
- Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA Psychiatr* 2014; 71: 36–43.
- Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2238–44.
- Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62–70.

46. Maartens LW, Knottnerus JA, Pop VJ. Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. *Maturitas* 2002; 42: 195–200.
47. Dennerstein L, Leher P, Koochaki PE, Graziottin A, Leiblum S, Alexander JL. A symptomatic approach to understanding women's health experiences: a cross-cultural comparison of women aged 20–70 years. *Menopause* 2007; 14: 688–96.
48. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351–8.
49. Zeleke B, Bell RJ, Billah B, Davis S. Vasomotor symptoms are associated with depressive symptoms in community-dwelling older women. *Menopause* 2017; 24: 1365–71.
50. Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014; 77: 111–7.
51. Birkhaeuser M. Depression, anxiety and somatic symptoms in peri- and postmenopausal women. *Menopause Live* (22 April, 2013), verfügbar unter: <https://www.imsociety.org/2013/04/22/depression-anxiety-and-somatic-symptoms-in-peri-and-postmenopausal-women/>.
52. Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Obayashi S, et al. Associations among depression, anxiety and somatic symptoms in peri- and postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 1007–13.
53. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, Lee SJ, Fuh JL. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 119–26.
54. Freeman EW, Sammel MD, Hui Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause* 2009; 16: 728–34.
55. Zervas IM, Lambrinouaki I, Spyropoulou AC, Koundi KL, Voussoura E, Tzavara C, et al. Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia. *Menopause* 2009; 16: 837–42.
56. Brown JP, Gallicchio L, Flaws JA, Tracy JC. Relations among menopausal symptoms, sleep disturbance and depressive symptoms in midlife. *Maturitas* 2009; 62: 184–9.
57. Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA Psychiat* 2014; 71: 36–43.
58. Daly RC, Danaceau MA, Rubinow DR, Schmidt PJ. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1842–6.
59. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 90–8.
60. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 3–17.
61. Rocca WR, Grossardt BR, Geda YE. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008; 15: 1050–9.
62. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood (published erratum appears in *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 655). *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 189–212.
63. Studd J. Depression and the menopause. Oestrogens improve symptoms in some middle aged women. *BMJ* 1997; 314: 977–8.
64. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414–20.
65. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 529–34.
66. Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1519–22.
67. Dennerstein L, Soares CN. The unique challenges of managing depression in mid-life women. *World Psychiatry* 2008; 7: 137–42.
68. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, Henderson VW, Newhouse PA, et al. Summary of the NIA-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010; 17: 815–22.
69. Soares CN, Prouty J, Born L, Steiner M. Treatment of menopause-related mood disturbances. *CNS Spectr* 2005; 10: 489–97.
70. Schmidt PJ, Rubinow DR. Sex hormones and mood in the perimenopause. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179: 70–85.
71. Dennerstein L, Leher P, Guthrie JR, Burger HG. Modeling women's health during the menopausal transition: a longitudinal analysis. *Menopause* 2007; 14: 53–62.
72. Whooley MA, Deborah Grady D, Caule JA. Postmenopausal estrogen therapy and depressive symptoms in older women. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 535–41.
73. de Lignières B, Vincens M. Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in postmenopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas* 1982; 4: 67–72.
74. Birkhaeuser M. Long-term substitution with combined transdermal hormone therapy: efficacy in the control of postmenopausal somatic and psychological symptoms. In: *Abstract Volume 6th International Congress on the Menopause*, Bangkok, 1990; 29: 10–2.
75. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015; 12: e1001833206.
76. Soares CN, Poitras JR, Prouty J. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging* 2003; 20: 85–100.
77. Birkhäuser M. Depression und Östrogene. Besteht eine kausale Beziehung? *Gynäkologische. Endokrinologie* 2010; 8: 82–8.
78. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69: 1322–30.
79. Hunter MS. Emotional well-being, sexual behaviour and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1990; 12: 299–314.
80. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause* 2008; 15: 848–56.
81. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 336–43.
82. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 774–80.
83. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Fluoxetine Collaborative Study Group. Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 97–106.
84. Morgan ML, Rapkin AJ, Biggio G, Serra M, Pisu MG, Rasgon N. Neuroactive steroids after estrogen exposure in depressed postmenopausal women treated with sertraline and asymptomatic postmenopausal women. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13: 91–8.
85. Amsterdam J, Garcia-España F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999; 55: 11–7.
86. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988; 14: 177–87.
87. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 311–8.
88. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591–7.
89. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.
90. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406–12.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)