

Konditionierung durch die langfristige Einnahme von Östrogenen?

■ Ch. De Geyter, A. Raggi, S. Steimann

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik Basel

Summary

De Geyter C, Raggi A, Steimann S. [Does the long-term intake of oestrogenic preparations lead to conditioning of the patient?] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2003;154:453–7.

Taken all preparations together oestrogenic substances are the most frequently used hormonal component of current medical treatment: oestrogens are used for contraception, regulation of abnormalities of the menstrual cycle and the treatment of menopausal symptoms. They are also a major component of topical preparations, both in medicine and cosmetics. However, the use of oestrogens has recently received a lot of criticism, particularly those used on women after menopause, as these preparations have been associated with a higher incidence of breast cancer and venous thromboembolism. In addition, several large scale studies have questioned several previously thought benefits of long-term oestrogen intake, such as prevention of cardiovascular disease and Alzheimer dementia. Dealing with women suffering from climacteric symptoms, these recent findings have already exerted a profound impact on the therapeutic policy concerning the use of oestrogenic preparations in postmenopausal women. These controversies have also found widespread interest in the lay press so that most patients are now well aware of the possible risks of long-term oestrogen intake. Despite this, only few women have interrupted their treatment. The excellent compliance of long-term use of oestrogenic preparations among postmenopausal women may be explained by classical conditioning: the menopausal symptoms are blocked effectively by the oestrogenic compound and through the nuclear

oestrogenic receptors present in the neuronal tissue the oestrogen itself stimulates the construction of new neuronal synapses. In this, the high compliance of postmenopausal women concerning the use of oestrogenic preparations seems to reflect long-standing experimental evidence in animals, in which exogenous oestrogen treatments affect fear-related behaviour, particularly in females, thereby supporting the process of conditioning. It is therefore unrealistic to start a substitutional oestrogenic treatment in climacteric women only for a short period of time because the symptoms will recur after having interrupted the medication and due to the rapid effect of the treatment the patient will soon become conditioned for further intake.

Keywords: menopause; oestrogen; oestradiol; classical conditioning; contraception

Einleitung

In der heutigen Zeit wird eine Frau ausser während ihrer Kindheit ständig mit der Möglichkeit einer langanhaltenden Behandlung mit Östrogenen konfrontiert. Östrogenhaltige Präparate werden für vielerlei Massnahmen eingesetzt, zum Beispiel zur Verhütung, für die Kontrolle von uterinen Blutungsstörungen und für die Beseitigung von klimakterischen Beschwerden. Östrogene sollen zudem Vorteile bei der Vorbeugung von Harninkontinenz und Osteoporose haben und vor Altersdemenz schützen. Kein anderes Hormon wurde in den letzten Jahrzehnten derartig häufig als Medikament eingesetzt. Obwohl auch die Gefahren einer langanhaltenden Behandlung mit Östrogenen zunehmend Aufmerksamkeit erlangt haben, hat die Einnahme von Östrogenpräparaten zur Verhütung kaum einen Einbruch erlitten, und es werden nach wie vor im grossen Stil Östrogene für die Behandlung des klimakterischen Syndroms verschrieben.

Die Bereitschaft klimakterischer Frauen, über einen langen Zeitraum östrogenhaltige Medikamente einzunehmen, hat trotz massiver warnender

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christian De Geyter
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik Basel
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel

Tabelle 1

Ergebnisse einer schriftlichen Befragung (anhand eines Fragebogens) postmenopausaler Frauen, die im Jahr vor dem Erscheinen der WHI-Studie im August 2002 in der Hormonsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Basel behandelt wurden. Die Befragung wurde zuvor von der Ethikkommission beider Basel legitimiert.

Fragestellung	Anzahl	%
angeschriebene Frauen	844	100
erhaltene Antwortformulare	521	61,7
Frauen mit einem positiven Wissen über die WHI-Studie	404	47,9
Frauen, deren Einnahmeverhalten von der WHI-Studie beeinflusst wurde	143	16,9
Frauen, die als Folge der WHI-Studie mit der Therapie aufgehört haben	107	12,7
Frauen, die nach Beendigung der Medikation klimakterische Beschwerden entwickelten	70	8,3
Frauen, die mit der Therapie erneut begonnen haben	40	4,7
Patientinnen, die weiterhin Östrogenpräparate einnehmen	348	41,3

Hinweise in den Medien bislang kaum gelitten. Bei einer schriftlichen Befragung von 844 postmenopausalen Frauen in der Hormonsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Basel stellte sich heraus, dass trotz der negativen Schlagzeilen als Folge der WHI-Studie 86% der Frauen die Behandlung mit einem östrogenhaltigen Präparat fortführten (Tab. 1). Im Hinblick auf diese erstaunliche Verbreitung östrogenhaltiger Medikamente war es wichtig, den Effekt auf die Hirnfunktion zu untersuchen.

Wirkungsmechanismus von Östrogenen bei der Beseitigung der klimakterischen Beschwerden

Das Klimakterium, die Übergangszeit zwischen der reproduktiven Lebensphase der Frau und dem hohen Alter, ist häufig durch das Auftreten von Symptomen gekennzeichnet, die gemeinsam als das klimakterische Syndrom bezeichnet werden. Das klimakterische Syndrom kann zum einen durch typische Merkmale, wie Hitzewallungen, unvermittelte Schweissausbrüche, Antriebslosigkeit und Depressionen, gekennzeichnet sein, zum anderen auch durch untypische Symptome, wie Kopfschmerzen, Augenflimmern, pektanginöse Schmerzen oder durch ein generalisiertes Rheuma. Es wird allgemein angenommen, dass das Auftreten dieser Symptome durch einen Mangel an Östrogenen ausgelöst wird, da das klimakterische Syndrom ebenfalls durch die operative Entfernung der Ovarien oder den medikamentösen Abbruch der Ovarialfunktion, z.B. durch langwirkende GnRH-Agonisten, verursacht werden kann. Ein weiterer Hinweis für die zentrale Rolle von Östrogenen bei der Entstehung des klimakterischen Syndroms ist die Wirkung von antiöstrogenen Substanzen wie zum Beispiel Clomiphenzitrat, Tamoxifen oder Raloxifen.

Bislang ist eine Behandlung mit einem östrogenhaltigen Präparat die wirksamste Methode, um die Symptomatik des klimakterischen Syndroms zu beseitigen oder zu hemmen [1]. Bereits nach wenigen Tagen sind die stärksten Beschwerden verschwunden, und die Lebensqualität der Patientin hat sich gebessert. Sobald die Östrogenbehandlung unterbrochen wird, treten die Beschwerden erneut auf, so dass die Therapie über einen längeren Zeitraum (einige Jahre) weitergeführt werden muss. Häufig entsteht so eine lebenslängliche Abhängigkeit von der Östrogenbehandlung, deren Beendigung trotz der Hinweise auf mögliche Komplikationen häufig nicht gewünscht wird.

Der Wirkungsmechanismus, mit dem östrogene die Symptome des klimakterischen Syndroms beseitigen, bleibt nach wie vor unklar. Mindestens drei Wirkungsweisen wurden im Laufe der Zeit beschrieben und zumindest teilweise experimentell belegt:

1. Sexualsteroiden, vor allem Östrogenen, haben einen wesentlichen Effekt auf die Bildung nahezu sämtlicher Neurotransmitter in den verschiedenen Arealen des Gehirns. Es wird der Abbau von Serotonin gehemmt, so dass mehr Serotonin im Gehirn verfügbar bleibt, was mit einer antidepressiven Wirkung einhergeht. Ein Östrogenmangel hat somit einen tiefgreifenden Einfluss auf die Hirnleistung.
2. Das Gehirn verfügt über Areale, in denen Östrogenrezeptoren in einzelnen Neuronen exprimiert sind. Diese Östrogenrezeptoren finden sich besonders im Cortex, Hypothalamus und in der Hypophyse sowie im limbischen System. Die Östrogene stimulieren zudem die Bildung von Synapsen und die Entwicklung von Dendriten. Der Mangel an Östrogenen im Klimakterium führt zum Umbau der neuronalen Synapsen im Gehirn, so dass das Gehirn der Frau nach der Menopause zunehmend

eine neuronale Organisationsstruktur im Sinne eines männlichen Gehirnes annimmt [2].

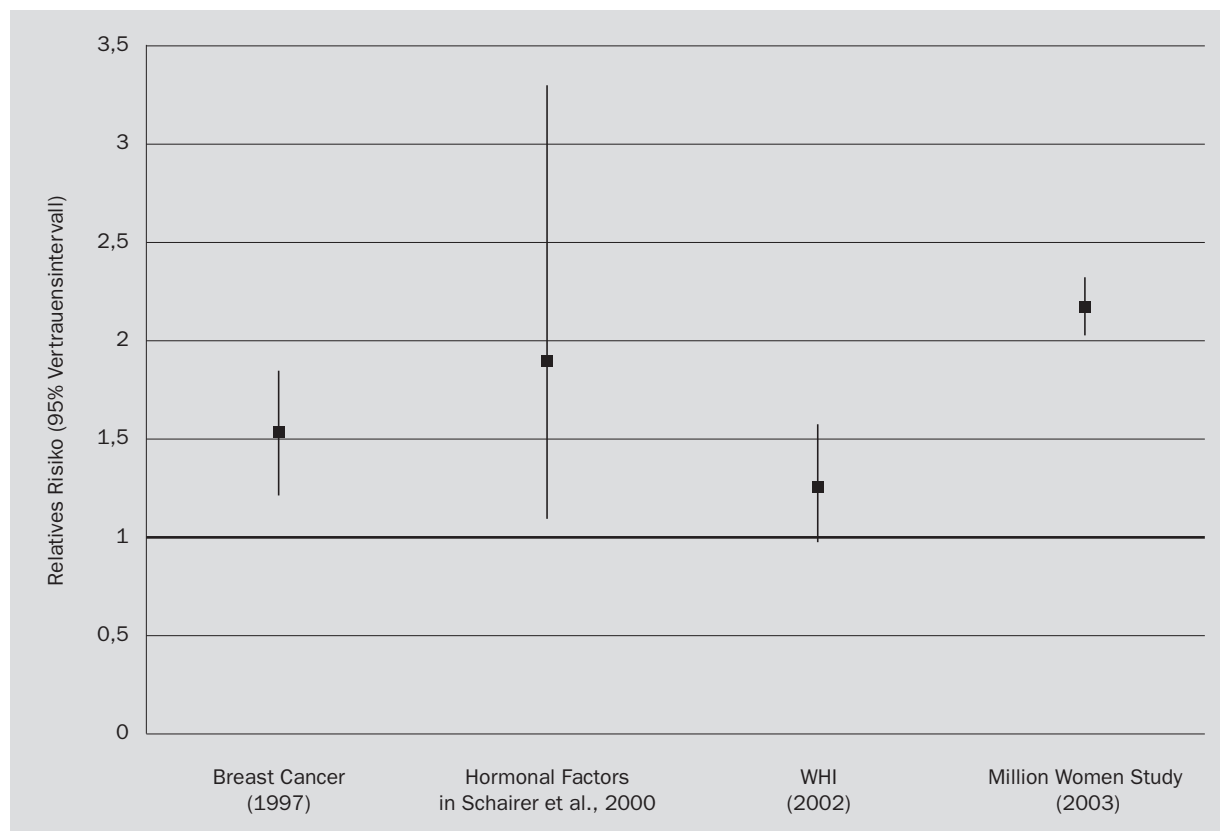
3. Östrogene erhöhen die Aktivität von endogenen opioiden Peptiden im Gehirn [3]. Das Fehlen dieser Substanzen als Folge einer Östrogenmangelsituation führt zur erhöhten Aktivität bestimmter Zentren, die dann die typischen Symptome des klimakterischen Syndroms auslösen. Die betroffenen Zentren sind: der Pulsgenerator für GnRH, der die Freisetzung von Gonadotropinen in der Adenohypophyse steuert, das Regelzentrum für die Körpertemperatur und das Stresszentrum, das die Freisetzung von Stresshormonen steuert.

Die Chronologie der Risiken einer langanhaltenden Behandlung mit Östrogenen

Obwohl noch in den achtziger Jahren über eine mögliche präventive Wirkung einer langanhaltenden Behandlung mit Östrogenen für Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen gesprochen wurde, konnte 1997 anhand einer Metaanalyse erstmalig belegt werden, dass diese Risikominderung nicht

bestätigt werden kann (Abb. 1) und dass sogar mit einer etwa 25%-Risikoerhöhung für Brustkrebs bei einer Östrogenbehandlung über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren gerechnet werden muss [4]. Später wurden besonders die Gefahren einer Behandlung mit einer kontinuierlich-kombinierten Behandlung von Östrogen und Gestagen betont [5], besonders bei einer Anwendungsdauer von mehr als fünf Jahren [6]. Seit der Veröffentlichung der berühmten WHI-Studie [7] konnte mit einer prospektiven, Placebo-kontrollierten Studie belegt werden, dass das Auftreten eines Mammakarzinoms signifikant häufiger nach einer mindestens fünfjährigen Einnahme einer Östrogen-Gestagen-haltigen Medikation ist [7]. Dieses konnte in einer kürzlich veröffentlichten Beobachtungsstudie bei einer Million postmenopausaler Frauen bestätigt werden [8]. Im Gegensatz zu früheren Vermutungen wurde bei Langzeitanwendung von Östrogenpräparaten bei Brustkrebs eine erhöhte Mortalitätsrate registriert [8]. Thromboembolien, obwohl sehr selten, gelten heute als Komplikation in den ersten Monaten nach Beginn der Anwendung eines Östrogenpräparates im Klimakterium [9].

Abbildung 1 Graphische Darstellung der Risikoraten für Brustkrebs von vier grossen epidemiologischen Studien bei postmenopausalen Frauen. Diese vier Studien belegen ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs während einer langfristigen Einnahme von konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronazetat (>5 Jahre). Während die ersten zwei Studien auf Metaanalysen beruhen, wurde die WHI-Studie als Placebo-kontrollierte Studie konzipiert. Die Million Women Study ist eine Beobachtungsstudie.



Die Anwendung von Östrogenen für die Behandlung von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen

Die Behandlung mit östrogenhaltigen Medikamenten wurde ursprünglich zur Beseitigung des klimakterischen Syndroms entwickelt, jedoch wurde bald nach einem potentiellen Nutzen einer langfristigen Gabe dieser Präparationen gesucht. Die dauerhafte Behandlung mit einem Östrogenpräparat erwies sich als vorteilhaft für die Osteoporoseprophylaxe, auch wenn für diese Indikation die notwendige Dosierung wesentlich niedriger liegt als diejenige für die Überwindung des klimakterischen Syndroms.

Da das klimakterische Syndrom häufig mit einem depressiven Gemütszustand einhergeht, wurde auch eine mögliche vorteilhafte Wirkung für die Therapie von Depressionen postuliert. Allerdings konnte diese Behauptung einer kritischen wissenschaftlichen Prüfung nicht standhalten. Lediglich in der Kombination mit ausgeprägten Hitzewallungen und Schweissausbrüchen, welche die Lebensqualität und damit auch den Gemütszustand erheblich beeinträchtigen können, sind Östrogene antidepressiv wirksam [10].

Im Rahmen von Beobachtungsstudien schien eine langfristige Behandlung mit Östrogenen auch wirksam als Prophylaxe gegen die Alzheimersche Demenz zu sein. Allerdings sind diese Studien mit einem erheblichen Bias behaftet, da Frauen mit einem klimakterischen Syndrom eher einer gebildeten Bevölkerungsgruppe angehörten und so mit einem geringeren Risiko für die Alzheimersche Demenz behaftet waren. Eine neue Placebo-kontrollierte Studie hat die vorteilhafte Wirkung einer langfristigen Behandlung mit östrogenhaltigen Präparaten widerlegt [11].

Es wurde lange vermutet, dass das Risiko eines Schlaganfalls durch eine langfristige Gabe von Östrogenen gesenkt werden kann. Diese These konnte in einer fundierten Prüfung im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie nicht bestätigt werden [12]. Im Gegenteil, durch die Gabe von Östrogenen entstehen vermehrt venöse Thromboembolien und Mikrothrombi [9].

Aufgrund der Beobachtung, dass das Klimakterium häufig mit einer akuten Verschlechterung einer vorhandenen multiplen Sklerose einhergeht, wurde postuliert, dass eine Behandlung mit Östrogenen die Weiterentwicklung dieser Erkrankung aufhalten kann. Allerdings beruht diese Vermutung lediglich auf Einzelbeobachtungen, so dass hieraus derzeit keine Folgerungen für die klinische Praxis gezogen werden können.

Wird die Compliance bei Anwendung von Östrogenpräparaten durch eine klassische Konditionierung bestimmt?

Im August 2002 wurden die ersten Ergebnisse der sogenannten Women's Health Initiative [7] veröffentlicht, die eine signifikante Erhöhung der Brustkrebsrate bei einer langfristigen Anwendung von Östrogen-Gestagen-Präparaten belegte (Abb. 1). Diese Resultate fanden sofort ein breites Echo in den Medien und verunsicherten die betroffenen Patientinnen, die bis dato mit diesen Medikamenten behandelt wurden. Dennoch haben nur wenige Frauen die Einnahme von Östrogenpräparaten abgesetzt.

Das Festhalten einer potentiell gefährlichen Therapie kann kaum durch die verbesserte Lebensqualität erklärt werden. Es scheint so, als ob die Frauen unter einer langfristig angesetzten Östrogenbehandlung für die weitere Einnahme des Präparates geprägt oder «konditioniert» sind. Eine klassische Prägung oder Konditionierung entsteht durch das zeitliche Aufeinandertreffen von zwei Ereignissen, z.B. das Auftreten von Hitzewallungen oder Schweissausbrüchen in einer Stresssituation einerseits und die Vermeidung dieser Beschwerden durch die Anwendung einer Östrogenbehandlung andererseits. Beim klassischen Beispiel einer Konditionierung wurde letztere Wirkung durch das Zusammentreffen zweier Ereignisse bewirkt, die in der Wiederholung gleichzeitig zur Stimulation von Empfindungen führt. Im Falle der Beseitigung des klimakterischen Syndroms wird die Konditionierung durch eine hemmende Wirkung erzielt [13]: Stets wenn klimakterische Beschwerden auftreten, wird die betroffene Frau daran erinnert, dass die Beschwerden durch eine konsequente Einnahme des empfohlenen Östrogenpräparats verhindert werden könnten. Durch das wiederholte Erlebnis entsteht eine Konditionierung, die langfristig die Therapietreue verstärkt und sichert.

Im Tierversuch konnte mehrfach demonstriert werden, dass exogen zugeführte Östrogene die Bildung von konditionierenden Synapsen im neuronalen Gewebe, besonders bei weiblichen Tieren, verstärken können. Es besteht hier ein erheblicher sexueller Dymorphismus, da eine ähnliche Wirkung bei männlichen Tieren nicht beobachtet werden konnte. Im Gegensatz zu männlichen Tieren wird die klassische Konditionierung weiblicher Tiere wesentlich durch das Vorhandensein von Sexualhormonen gefördert [14]. Die Entwicklung eines konditionierten Verhaltens erfolgt über die Bildung von Synapsen zwischen Neuronen [13]. Eine exogene Verabreichung von Östrogenen ver-

stärkt das Auslöschen von negativen Empfindungen, zum Beispiel das Erinnerungsvermögen einer eventuell negativen Auswirkung des eingenommenen Östrogenpräparates oder eines klimakterischen Syndroms [15]. Nukleare und membrangebundene Östrogenrezeptoren wurden in neuronalen Zellen des Gehirns, besonders in den Neuronen des Hippocampus und des Corpus amygdaloideum, gefunden und tragen zur Plastizität verschiedener Hirnleistungen (z.B. das Erinnerungsvermögen) bei [16, 17].

Die besondere Treue einer langfristigen Einnahme von Östrogenpräparaten ist angesichts der kontroversen Diskussion in den Medien, besonders bei der Anwendung einer Östrogensubstitutionsbehandlung in der Postmenopause, erstaunlich. Viele Patientinnen, die unter einem klimakterischen Syndrom leiden, erscheinen durch die wirksame Beseitigung der Beschwerden mit einer langfristigen Östrogenbehandlung derartig konditioniert, dass ein mögliches Absetzen der Behandlung zu einer unüberwindlichen Hürde wird. Der aufgrund der neuen epidemiologischen Daten dringend erforderliche Auslassversuch der häufig seit Jahren angewendeten Hormonbehandlung ist äusserst schwierig.

Literatur

- 1 MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002978.
- 2 Keefe DL. Sex hormones and neural mechanisms. *Arch Sex Behav* 2002;31:401–3.
- 3 Casper RF, Yen SSC. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:293–312.
- 4 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047–59.
- 5 Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485–91.
- 6 Chen C-L, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002;287:734–41.
- 7 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
- 8 Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
- 9 Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002;136:680–90.
- 10 Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA for the 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.
- 11 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al., WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2651–62.
- 12 Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird J, et al., WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2673–84.
- 13 Fanselow MS. Pavlovian conditioning, negative feedback, and blocking: mechanisms that regulate association formation. *Neuron* 1998;20:625–7.
- 14 Wood GE, Shors TJ. Stress facilitates classical conditioning in males, but impairs classical conditioning in females through activational effects of ovarian hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:4066–71.
- 15 Yuan DL, Chambers KC. Estradiol accelerates extinction of lithium chloride-induced conditioned taste aversions through its illness-associated properties. *Horm Behav* 1999;36:287–98.
- 16 McEwen B, Akama K, Alves S, Brake WG, Bulloch K, Lee S, et al. Tracking the estrogen receptor in neurons: synapse formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7093–100.
- 17 Hung AJ, Stanbury MG, Shanabrough M, Horvath TL, Garcia-Segura LM, Naftolin F. Estrogen, synaptic plasticity and hypothalamic reproductive aging. *Exp Gerontol* 2003;38:53–9.