

Aapo Kaipainen

Mielialaoireet menopaussissa: esiintyvyys ja hormonikorvaushoidon vaikutukset

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Aapo Kaipainen

Mielialaoireet menopaussissa: esiintyvyys ja hormonikorvaushoidon vaikutukset

Naistentaudit

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: Päivi Polo

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin

OriginalityCheck -järjestelmällä.

KAUPIAINEN, AAPO: Mielialaoireet menopaussissa: Esiintyvyys ja
hormonikorvaushoidon vaikutukset

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 14s., 6 liites.
Naistentaudit
Huhtikuu 2021

Mielialaoireet ovat yleinen ongelma väestössä. Naisilla mielialaoireita esiintyy selvästi miehiä enemmän. Naisten mielialaoireilulle on tyypillistä ajallinen yhteys voimakkaisiin hormonitoiminnan muutoksiin hedelmällisen iän käännekohtissa. Vaihdevuodet ovat osuva esimerkki tällaisesta tilanteesta. Hormonitoiminnan voimakkaiden muutosten yhteyttä vaihdevuosien aikana esiintyvään mielialaoireiluun on tutkittu ahkerasti viime vuosikymmenten aikana. Myös vaihdevuosien hormonikorvaushoidon mahdollista mielialaoireilua helpottavaa vaikutusta on tutkittu runsaasti. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää, millaista tutkimusnäyttöä on menopausaalisen mielialaoireilun esiintyvyydestä, ja hormonikorvaushoidon tehokkuudesta sen hoidossa. Lisäksi esitellään kokonaisvaltaisemmin menopausaalisten mielialaoireiden hoitoa, ja estrogeenin mahdollista roolia ja vaikutusmekanismeja mielialaoireiden taustalla.

Tutkimusaineistona käytetään PubMed-tietokannasta haettuja menopausaalista mielialaoireilua ja hormonikorvaushoitoa käsitteleviä tutkimusartikkeleita ja meta-analyyseja. Yksittäisten tutkimusten ja meta-analyyseiden tutkimustulokset esitellään relevanteilta osin, ja lopuksi pohditaan menopausaalisen masennuksen hoitoa kokonaisuutena, sekä hormonikorvaushoidon roolia sen hoidossa, kirjallisuuskatsauksessa esiteltyjen tutkimustulosten valossa.

Naisen riski mielialaoireilulle on koholla menopausaalisen transition aikana, ja hormonikorvaushoidolla on suotuisa vaikutus mielialaan, etenkin varhaisessa menopaussissa. Estrogeenin vaikutukset monoaminergiseen aktivaatioon saattavat selittää osan suotuisista vaikutuksista, mutta osaltaan mielialaoireiden lievittyminen selittyy muiden vaihdevuosioireiden helpottumisella. Vahvimmat ennakoivat tekijät menopausaalille mielialaoireilulle ovat aikaisemmat itsenäiset mielialaoireet, mielialaoireet osana premenstruaalioireyhtymää tai synnytyksen jälkeen. Tutkimustieto aiheesta on toistaiseksi ristiriitaista ja laadukkaiden tutkimusten määrä vähäinen, joten suositusta hormonikorvauksen käytöstä menopausaalisen masennuksen itsenäisenä hoitona ei voida antaa. Hormonikorvaushoito on kuitenkin tärkeä osa vaihdevuosioireiden hoidon kokonaisuutta, joten sen mielialaan liittyvät hyödyt saavuttavat ainakin osan potilaista.

Asiasanat: menopausi, mieliala, hormonikorvaushoito, estrogeeni

SISÄLLYS

1. Johdanto.....	1
2. Vaihdevuodet	2
2.1. Määritelmä.....	2
2.2. Hormonaaliset muutokset	3
2.3. Vaihdevuosisoireet	4
3. Mielialaoireet	5
3.1. Mielialaoireiden määritelmä	5
3.2. Mielialaoireiden etiologia ja altistavat tekijät	6
3.3. Mielialaoireiden esiintyvyys yleisesti.....	8
4. Mielialaoireiden esiintyvyys menopausissa	8
5. Perimenopausin aikaisten mielialaoireiden hoito	10
5.1. Masennuksen hoidossa käytettävät lääkkeet	10
5.1.1. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät	10
5.1.2. Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät.....	11
5.2. Hormonikorvaushoidon vaikuttavuus mielialaoireiden hallinnassa	11
5.3. Psykososiaaliset hoidot.....	13
6. Lopuksi.....	13
Lähteet.....	15

1. JOHDANTO

Epidemiologinen ja kliininen tutkimus on osoittanut yksiselitteisesti, että naisilla esiintyy mielialaoireita eri elinkaaren jaksoihin liittyen enemmän kuin miehillä. Näihin oireisiin lukeutuu erityisesti masennusoireet ja uniongelmat. On myös todettu, että joillakin naisilla kohonnut mielialaoireiden riski ajoittuu elämänvaiheisiin, jolloin sukupuolihormonien toiminnassa tapahtuu muutoksia. Tällaisia jaksoja naisen elinkaareissa ovat esimerkiksi puberteetti, synnytyksen jälkeinen aika ja menopausaalinen transitio. Toisaalta hormonitoiminnan rajujen muutosten lisäksi kyseisiin elämänjaksoihin voi liittyä myös yksilöllisiä psyykkisesti kuormittavia elämäntapahtumia, tai elämäntilanteen mullistavia muutoksia. Erityisenä kiinnostuksen kohteena onkin lähiaikoina ollut juuri menopausaalinen transitio, jolloin sukupuolihormonien toiminnan muutoksesta johtuvien perinteisten vaihdevuosisoireiden lisäksi esiintyy samanaikaisesti runsaasti muita, esimerkiksi metaboliaan, seksuaalisuuteen, sosioekonomiseen tilanteeseen ja yleiseen terveyteen liittyviä muutoksia, jotka kaikki yhdessä tai erikseen voivat vaikuttaa naisen elämänlaatuun ja toimintakykyyn.

Masennus on Suomessa kansanterveydellisesti merkittävä sairaus, jonka vaikutukset yksilötasolla ovat henkilökohtaisia, sosiaalisia ja taloudellisia. Kaikkiaan suomalaisista aikuisista kärsii vuoden aikana masennuksesta ainakin 5%. ¹ THL:n teettämän Terveys 2011 tutkimuksen mukaan kaikista naisista viimeisen vuoden aikana masennushäiriöjakson oli sairastanut 7% ja miehistä 4%. Jos kuitenkin tarkastellaan masennushäiriöjaksojen esiintyvyyttä ikäluokassa 45-54 vuotta, jolloin suurin osa naisista elää perimenopausaalista elämänvaihetta, on naisten sairastavuus vielä selvästi korkeampi, 10,2%, verrattuna miesten lukuun, 3,9 %:n. ²

Mielialaoireiden hoito koostuu nykyään sosiaalisen, psykologisen ja biologisen lähestymistavan kombinaatioista. Pääasiassa psykologista hoitoa edustaa erilaiset psykoterapian muodot, ja biologista hoitoa serotonergiset ja noradrenergiset masennuslääkkeet. Perimenopausiin liittyvällä estrogeenitasojen laskulla on kuitenkin osoitettu olevan yhteys mielialaan, ja tutkijat ovatkin olleet kiinnostuneita estrogeeni korvaushoidon hyödyllisyydestä perimenopausaalisen masennuksen hoidossa. Toistaiseksi estrogeeni korvaushoito on osoittanut jonkin verran potentiaalia itsenäisenä, ja varsinkin muuhun masennuslääkitykseen liitettynä hoitomuotona perimenopausaalisilla naisilla ³.

2. VAIHDEVUODET

Vaihdevuodet ovat osa naisen normaalia fysiologista ja lisääntymiskykyyn liittyvää ikääntymisprosessia, jota varjostaa joskus myös elämän muiden osa-alueiden muutokset ja käännekohtat. Ajallisesti vaihdevuosien läheisyydessä naisen elämässä voi tapahtua muutoksia esimerkiksi sosiaalisessa ja taloudellisessa tilanteessa, työelämässä, identiteettiin liittyvissä asioissa, tai yleisessä fyysisessä ja terveydellisessä kunnossa. Yleisesti vaihdevuodet voivat siis olla naiselle suurten muutosten aikaa, ja täten aiheuttaa monimuotoisia ongelmia ja elämänlaadun vaihtelua.

2.1.Määritelmä

Varsinaiseksi menopaussiksi kutsutaan ovarioiden follikkelien ehtymistä, eli viimeistä menstruaatiota. Perimenopaussilla tai menopausaalilla transitiolla taas tarkoitetaan menopaussia ympäröivää ajanjaksoa, joka voidaan katsoa alkaneeksi silloin, kun ovarioiden toiminnan heikkenemisestä johtuvia oireita alkaa esiintyä. Kun edellisestä menstruaatiosta on kulunut 12 kuukautta, voidaan olettaa niiden olleen viimeiset kuukautiset eli menopaussi todetaan retrospektiivisesti. Tällöin siis perimenopaussi päättyy ja postmenopaussi alkaa. Vaihdevuosiksi kutsutaan koko sitä peri-, ja postmenopausaalista ajanjaksoa, jolloin ovarioiden toiminnan heikentymisestä johtuvia vaihdevuosioireita esiintyy. Menopaussin esiintymisen luonnollinen ikä vaihtelee 42 – 58 vuoden välillä ⁴, ja suomalaisessa väestössä mediaani-ikä luonnolliselle menopaussille on 51 vuotta. ⁵

	Menarche				FMP (0)						
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2	
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE				
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late	
					Perimenopause						
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan		
PRINCIPAL CRITERIA											
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days					
SUPPORTIVE CRITERIA											
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low			
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low			
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS											
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely			Increasing symptoms of urogenital atrophy	

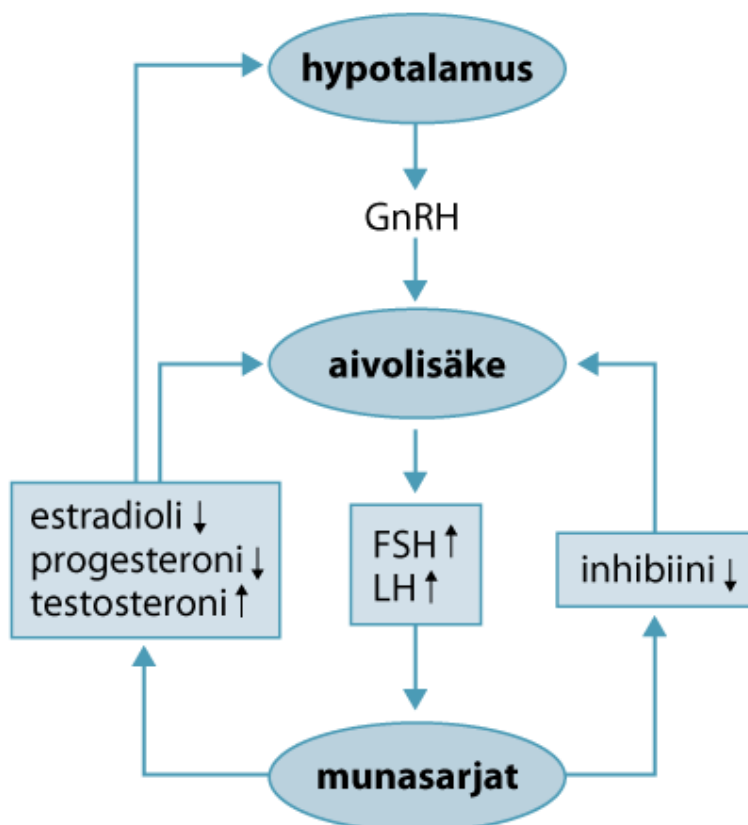
* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

TAULUKKO 1. STRAW+10, NAISEN HEDELMÄLLISEN IÄN LUOKITTELUJÄRJESTELMÄ

2.2. Hormonaaliset muutokset

Munasarjojen toiminnan heikkeneminen ja munarakkuloiden kiihtyvä ehtyminen 35-40 vuoden iässä aloittaa perimenopaussin. Munarakkulaa ympäröivät granuloosasolut ovat sekä tärkeimmän luonnollisen estrogeenin eli estradiolin, että inhibiinin pääasiallisia tuottajia. Granuloosasolujen vähenemisen myötä estradiolin ja inhibiinin negatiivinen palautevaikutus hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen heikkenee, jolloin gonadotropiinien erityös aivolisäkkeestä lisääntyy. Gonadotropiineista seerumin follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuus kasvaa luteinisoivan hormonin (LH) pitoisuutta korkeammiksi, koska LH poistuu verestä nopeammin.⁶ FSH:n pitoisuuden nousu varhaisessa perimenopaussissa lisää munasarjojen stimulaatiota, joten estradiolipitoisuuskin säilyy vielä normaalilla tasolla.⁷ Perimenopaussin aikana tapahtuu merkittäviä vaihteluita estradiolin sekä gonadotropiinien pitoisuuksissa, mutta lisäksi muiden munasarjoista erittyvien hormonien pitoisuudet ja vaikutukset muuttuvat (Kuva 1). Testosteronin tuotanto säilyy normaalina, joskin sen kokonaispitoisuus veressä laskee sen esiasteiden tuotannon vähentyessä lisämunuaisissa.⁷



Kuva 1. MENOPAUSSISSA TAPAHTUVAT HYPOTALAMUS-AIVOLISÄKE-MUNASARJIA-AKSELIN MUUTOKSET. (MIKKOLA, VAHDEJUODET, KIRJASTA NAISTENTAUDIT JA SYNNYTYKSET.)

2.3.Vaihdevuosisoireet

Vaihdevuosisoireet ovat menopaussiin liittyviä tyypillisiä oireita, kuten kuumat aallot, yöhikoilu, mielialaoireet ja uniongelmat. Menopausaalisen transition hormonaalisen miljöön muutokset manifestoituvat yleensä menstruaalisyklin pituuden vaihteluna, mutta hormonaalista vaihtelua voi tapahtua myös ilman havaittavia muutoksia kuukautiskierron kestossa.⁸ Tällöin siis muut vaihdevuosisoireet edeltävät kuukautiskierron keston havaittavaa vaihtelua. Suurin osa naisista kokee jossain vaiheessa menopaussia jonkinlaisia vaihdevuosisoireita (Taulukko 1), ja niiden esiintyvyys kasvaa mitä pidemmälle perimenopaussi etenee.⁹ Eri oireiden esiintymisfrekvenssi kuitenkin vaihtelee suuresti tutkimusten välillä. Toisaalta oireisto usein kumuloituu samalle naiselle. Jos siis kärsii yhdestä oireesta, kärsii todennäköisesti myös useammasta muusta vaihdevuosisoireesta.

Oire	Esiintyvyys (%)
Kuumat aallot ja/tai yöhikoilu	36-87
Uniongelmat	40-60
Mielialaoireet	15-78
Painonnousu	60-70
Lihäs- ja/tai nivelkivut	48-72
Sydämentykytykset	44-50
Päänsärky	32-71
Muistihäiriöt	41-44
Suku- ja virtsaelinoireet	25-30
Sukupuoliset ongelmat	20-30

TAULUKKO 1. TYYPILLISIÄ VAIHDEVUOSIOIREITA JA NIIDEN ESIINTYVYYS. BRINCAT ET AL. 1988, KRONENBERG ET AL. 1990, ERKKOLA ET AL. 1991, GOLD ET AL. 2000, NELSON 2008, JOFFE ET AL. 2010, ARCHER ET AL. 2011, SANTORO

3. MIELIALAOIREET

Mielialaoireilu on yleistä, ja väestötasolla mielialaoireista kärsii jopa joka viides suomalainen. Vaikutukset voivat yksilötasolla johtaa merkittäviin henkilökohtaisiin, sosiaalisiin ja taloudellisiin vaikeuksiin. Lisäksi masennus on kansanterveydellisesti ja taloudellisesti merkittävä sairaus, jota tulisi pyrkiä ennaltaehkäisemään ja hoitamaan aktiivisesti.

3.1. Mielialaoireiden määritelmä

Mielialaoireet ovat käsitteenä laaja ja monipuolinen joukko subjektiivisia sekä objektiivisia oireita (Kuva 2). Usein esimerkiksi käytetään termejä masennusoire tai mielialaoire, kun viitataan mielialan laskuun tai muihin negatiivisiin mielialan tiloihin. Tällöin ei välttämättä oteta sen tarkempaa kantaa tilan vaikeusasteeseen, tai minkään spesifin mielialahäiriön diagnostisten kriteereiden täyttymiseen. Määritelmällisesti kuitenkin varsinaista ICD-10 tai DSM-5 tautiluokituksen mukaista masennustilan diagnoosia voidaan käyttää vain spesifisten diagnostisten kriteerien täytyessä.

Tutkimuksessa ja diagnostiikan tukena voidaan käyttää useita erilaisia standardoituja haastattelumenetelmiä tai kyselykaavakkeita kuvaamaan ja tarkentamaan tutkittavan mielialaa. Toisaalta objektiivisen näkemyksen saaminen tutkittavasta riippuu paljolti myös tutkijasta, ja käytetyn tutkimusmenetelmän tulkinnasta. Suomessa ei mikään kyselykaavake ole kuitenkaan varsinaisesti diagnostiikan kriteerinä, vaan nimenomaan toimii tutkijan apuvälineenä ja työkaluna, diagnostiikan tukena.

Varsinaisten masennusoireiden pintapuoliseen kartoittamiseen käytetään Suomessa yleisimmin Beck Depression Inventory (BDI) -kyselyä, sekä perusterveydenhuollossa, että erikoissairaanhoidossa. Kyselykaavakkeet antavat karkean kuvan tutkittavan mielialasta, ja kyselytutkimusten tulosjakaumaa voidaankin edelleen hyödyntää haastattelussa. Näin saadaan tarkempi kuva tutkittavan subjektiivisesti kokemista psyykkisistä haasteista. Erilaisia kyselykaavakkeita mielialaoireiden kartoittamiseen on siis useita, eivätkä ne ole varsinaisesti keskenään vertailukelpoisia, vaikkakin samat perinteiset mielialaoireet toistuvat useimmissa.



Kuva 2. YLEISIMPIÄ MIELIALAOIREITA.

3.2. Mielialaoireiden etiologia ja altistavat tekijät

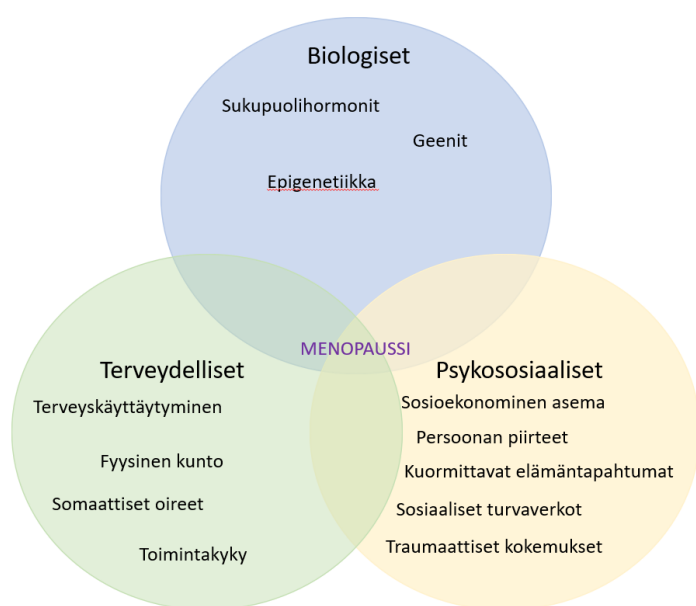
Mielialaoireiden etiologiaa ja patogeneesiä on tutkittu laajalti. Etiologia on äärimmäisen monitekijäinen, eikä mikään yksittäinen tekijä ole osoittautunut itsenäiseksi, masennusta ja mielialaoireilua aiheuttavaksi tekijäksi, vaan mekanismien tausta on psyko-fyysis-sosiaalinen kokonaisuus.

Mielialaoireilulle altistavia tekijöitä tunnetaan runsaasti (Kuva 3). Esimerkiksi mielialaoireilulle altistavien geenien alleeleja on tunnistettu useita, mutta oireilu ei selity yksinään geneettisin tekijöin.¹⁰ Toisaalta välittäjäainetason neurobiologiset häiriötilat ovat osoittautuneet osatekijäksi mielialaoireilun syntyyn. Ensimmäisiä teorioita välittäjäainetason mekanismeista oli monoamiinihypoteesi, jonka mukaan mielialaoireilu liittyy erityisesti serotonergisen ja noradrenergisen monoamiinisingnaloinnin vajaatoimintaan. Tämä hypoteesi on kuitenkin myöhemmin osoittautunut vajaavaiseksi. Serotoniin ja noradrenaliinin, rooli mielialaoireilussa on kyllä merkittävä, mutta se lienee sekundaarinen.¹¹ Myös muiden perinteisten neurotransmitterien, kuten dopamiinin, gamma-aminovoihapon (GABA) ja glutamaatin kautta välittyvän signaloinnin toimintahäiriöitä on kuvattu, mutta niidenkin osalta näyttö on ristiriitaista, ja vajaavaista.

Yhtenä mielialaoireilun osatekijänä voidaan pitää myös stressireaktioita säätelevän hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA) liiallista aktiivisuutta. Liiallinen aktiivisuus vaikuttaa negatiivisesti unirytmiiin, ja jopa yli puolella vaikeasta masennuksesta kärsivillä voidaan todeta kortisolin liikaeritystä.¹² Vuorokausirytmien hankinnaisten häiriöiden ja univajeen tiedetään vaikuttavan mielialaan, mutta mielialan ja unirytmien säätelyn yhteiset tekijät tunnetaan huonosti. Toisaalta uniongelmien ovat myös itsessään yksi yleisimpiä masennusoireita.

Laajempaan kokonaisuuteen mielialaoireiluun vaikuttavista mekanismeista on tutkittu aivojen rakenteellista ja toiminnallista poikkeavuutta. Kuvantamistutkimuksilla voidaan todeta poikkeavaa suhteellista aktiivisuutta aivojen eri alueiden välillä, mutta yksilöllinen vaihtelu kuvantamistuloksissa on suurta. Viime vuosina on kertynyt myös melko vakuuttavaa näyttöä siitä, että osalla mielialaoireista kärsivillä potilailla oireilun yhtenä osatekijänä toimisi krooninen inflammatorinen prosessi.¹³

Biologisten altistavien mekanismien ohella mielialaoireilun kehittymiseen ja esiintymiseen vaikuttavat myös yksilön psyyken ja persoonan mielialaoireilulle altistavat ominaisuudet, varhaiseen yksilönkehitykseen liittyvät kasvu ympäristön häiriötekijät, sekä ulkoiset laukaisevat tekijät. Tällaisina laukaisevina tekijöinä voivat toimia esimerkiksi kielteiset elämäntapahtumat, kuten lähimmäisen menettäminen, avioero, äkillinen vakava sairastuminen, tai taloudellinen ahdinko. Alhainen sosioekonominen asema, tai sosiaalisen ja emotionaalisen tuen puute altistavat myös mielialaoireilulle.^{14 15}



KUVA 3. MIELIALAOIREIDEN RISKITEKIJÖITÄ PERIMENOPAUSISSA. (MUKAILTU: JOYCE T. BROMBERGER, CYNTHIA NEILL EPPERSON, DEPRESSION DURING AND AFTER THE PERIMENOPAUSE: IMPACT OF HORMONES, GENETICS, AND ENVIRONMENTAL DETERMINANTS OF DISEASE, OBSTET.GYNECOL.CLIN.NORTH AM.)

3.3. Mielialaoireiden esiintyvyys yleisesti

Terveys 2011 tutkimuksen mukaan 17,2% kaikista yli 30-vuotiaista suomalaisista naisista kärsii vuosittain merkittävästä psyykkisestä kuormittuneisuudesta ja vastaavasti saman ikäluokan miehistä kaikkiaan 13,7%. Perimenopausin ja menopausin ikäluokissa esiintyvyyksien ero on kuitenkin selkeimmin nähtävissä (Taulukko 2).

TAULUKKO 2. TERVEYS 2011, THL.

	30–44	45–54	55–64	65–74	75 +	30 + ¹
Psyykinen kuormittuneisuus (GHQ-12 yli 3 pistettä)						
Miehet	14,6	12,1	11,4	11,9	23,0	13,7
Naiset	17,3	17,8	15,1	15,7	22,8	17,2
p ²						0,001
Vakavat masennus- ja ahdistusoireet (HSCL-25 oirekyselyssä vastausten keskiarvo yli 1,75)						
Miehet	6,3	4,9	6,1	3,6	7,3	5,6
Naiset	7,4	8,9	5,8	6,2	9,1	7,3
p ²						0,029

¹ ikävakioitu

² sukupuolten välinen tasoero

4. MIELIALAOIREIDEN ESIINTYVYYS MENOPAUSISSA

Naisten suurempi riski kärsiä mielialaoireista on kiinnostanut tutkijoita jo pidemmän aikaa. Suurentuneen riskin syytä, tai ylipäänsä olemassaoloa on yritetty selvittää. Yhtenä näkökulmana on pohdittu, miksi osa naisista on suuremmassa riskissä juuri tietyissä elämänkaaren vaiheissa. Tämän ajatusmallin mukaan kohonnut riski liittyy naisten herkentyneeseen reagointiin hormonaalisille muutoksille hedelmällisen iän eri vaiheissa. Tällaisia hormonaalisen miljööseen muutoksia ovat esimerkiksi menstruaalisyklin luteaalivaihe, synnytyksen jälkeinen aika ja menopausi.¹⁶ Tutkimustieto suorasta syy-seuraussuhteesta menopausaalisen transition ja lisääntyneiden mielialaoireiden välillä on alkujaan ollut ristiriitaista. Yksi syy hankaluudelle menopausaalisen masennuksen tunnistamisessa on itse diagnostiikassa, sillä menopausin diagnoosi tehdään pääosin retrospektiivisesti. Toisaalta fysiologiset oireet saattavat ilmaantua jopa viisi vuotta myöhemmin kuin psyykkiset oireet, joka sekin itsessään aiheuttaa viivettä mielialaoireiden yhdistämisessä juuri menopausiin. Lisäksi menopausaalisen mielialaoireilun tutkimusmenetelmät ovat vaihtelevia, eivätkä nämä näennäisesti saman aihepiirin tutkimukset täten välttämättä tuota keskenään

vertailukelpoisia tuloksia. Tätä tutkimustiedon vertailukelpoisuutta on pyrkinyt parantamaan STRAW- ja myöhemmin STRAW+10-työryhmät (Stages of Reproductive Aging Workshop), standardoimalla menopaussin ja perimenopaussin käsitettä ja vaiheita fysiologisesta näkökulmasta.¹⁷

Tutkimusmetodien vaihtelevuudesta huolimatta on selvää, että vaihdevuosisoireet kaikessa monimuotoisuudessaan vaikuttavat kokonaisuudessaan menopausaalisen naisen elämänlaatuun. Onkin siis vaikeaa erotella, mitkä oireet ovat syitä, ja mitkä seurauksia. Fyysisistä vaihdevuosisoireista johtuvat elämänlaatuun negatiivisesti vaikuttavat seikat, kuten kuumat aallot tai yöhikoilu laskevat itsessään mielialaa, ja myös uniongelmiin tiedetään altistavan mielialaoireilulle. Toisaalta uniongelmat voivat olla itsenäisen masennuksen sekundaarioire. Lisäksi vaihdevuosiin liittymätön morbiditeetti ja täten esimerkiksi yleinen huoli omasta terveydestä lisääntyy iän myötä. Vaihdevuosi-ikään liittyy joskus myös sosiaalisten suhteiden muutoksia tai identiteetin uudelleentarkastelua, jotka puolestaan voivat aiheuttaa psyykkistä stressiä, ja siten altistaa mielialaoireilulle.

Osassa tutkimuksista tai systemaattisista katsauksista ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan yhteyttä kohonneen mielialaoireilun riskin ja menopausaalisen transition välillä^{18 19}. Syynä tähän voi olla juurikin tutkimusasetelmien ja metodien heterogeisuus. Osassa tutkimuksista ei lähtökohtaisesti ole pyritty vastaamaan tähän nimenomaiseen kysymykseen, toisissa taas metodit ovat olleet epäedullisia tunnistamaan jatkuvan spektrin oireita dikotomisella kysymyksenasettelulla, tai ylipäänsä erottelemaan masennusoireita varsinaisesta diagnostisista kriteerit täyttävästä masennustilasta.

Kirjallisuudessa on kuitenkin vallalla näkemys estrogeenin ja mielialan yhteydestä.

Muutamassa hyvin suunnitellussa pitkittäistutkimuksessa^{20,21} on kuitenkin osoitettu 2-5-kertainen riski diagnostiselle masennukselle perimenopausissa, verrattuna myöhäiseen premenopausiin. Samanlaisia tuloksia kohonneesta mielialaoireilun riskistä on saatu myös toisissa pitkittäistutkimuksissa²²⁻²⁴. Näiden tutkimusten etuna on ollut muun muassa tarkka mielialaoireiden vaikeusasteen kuvaus, ja hormonimääritysten avulla tai menstuaatiopäiväkirjalla varmennettu perimenopaussin tila, jolloin oireita koettiin. Toistaiseksi eniten tutkimusnäyttöä on siitä, että aiemmat mielialanvaihtelut osana premenstruaalioireyhtymää (PMS) ja synnytyksen jälkeinen masennus ovat tärkeimpiä riskitekijöitä menopausaalille masennusoireilulle.²⁵ Myös aiempi itsenäinen masennustila ennustaa moninkertaisesti kohonneutta riskiä masennusoireilulle menopaussin aikana.²⁵

Tutkimuksissa on myös käynyt ilmi, että mielialaoireilun riski pienenee suhteellisen nopeasti, muutamien vuosien kuluttua menopausista, pätiä eritoten naisiin, joilla ainoa mielialaoireiden jakso esiintyi juuri perimenopausin aikana^{21,26}. Lisäksi ahdistuneisuuden on todettu usein edeltävän vakavaa masennusjaksoa, ja lisäävän perimenopausaalisen naisen riskiä masennusoireille.²⁷ Nämä edellä mainitut tutkimustulokset tukevat hypoteesia korkeamman riskin aikaikkunoista, jolloin osa naisista on herkempiä reagoimaan hormonaalisen miljöön muutoksiin.

5. PERIMENOPAUSIN AIKAISTEN MIELIALAOIREIDEN HOITO

Masennustilojen hoito on yhdistelmä psykologisia ja sosiaalisia menetelmiä, ja lisäksi keskivaikeissa ja sitä vaikeammassa tautimuodoissa hoitoon tulisi aina pyrkiä liittämään jokin biologinen hoito. Lähtökohtaisesti käypähoitoa on tavallinen masennuksen hoito yhdistettynä hyvään vasomotoristen oireiden (VMS) hoitoon.

5.1. Masennuksen hoidossa käytettävät lääkkeet

Koska masennustilojen etiologia on monitekijäinen, on hoidossa käytettävien lääkkeiden valikoima nykyään laaja, ja vaikutusmekanismeja sekä niiden yhdistelmiä on useita. Tavallisesti masennuksen hoidossa käytettävät lääkkeet jaotellaan trisyklisiin masennuslääkkeisiin, selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors) ja muihin masennuslääkkeisiin, joihin lukeutuu toinen nykyään suosiossa oleva lääkeryhmä, eli serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors), sekä joukko muita, vaikutusmekanismeiltaan monimuotoisia lääkeaineita. Yleisimmin siis nykyään käytetään SSRI- ja SNRI-lääkkeitä masennuksen hoidossa. Nämä kaksi lääkeryhmää ovat erityisen kiinnostuksen kohteena tarkasteltaessa menopausaalista masennusta, niiden serotonergisen ja noradrenergisen vaikutusmekanismin vuoksi.

5.1.1. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät

SSRI-lääkkeet ovat Suomessa yleisin masennuksen hoidossa käytettävä lääkeryhmä niiden helpon annostelun ja vähäisten ja lievien haittavaikutusten vuoksi. Ne ovat olleet kliinisessä käytössä 90-luvun lopulta asti, ja tutkimusnäyttöä niiden tehosta on runsaasti. Lisäksi niillä on suotuisa vaikutus myös masennuksen yleisimmän liitännäistaudin, ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. SSRI-lääkkeiden vaikutusmekanismi perustuu

serotonergisten hermosolujen aktivaation lisäämiseen serotoniinin presynaptisen takaisinoton eston kautta. SSRI-lääkeryhmän yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, suolisto-oireet, ja seksuaaliset toimintahäiriöt. Lisäksi ohimenevinä aloitusoireina tavataan päänsärkyä, unettomuutta sekä hetkellistä ahdistuneisuuden lisääntymistä. Aloitusoireet kuitenkin ohittuvat yleisimmin muutamassa päivässä tai viikossa. Lääkeryhmän sisällä ei tehokkuudessa ole juurikaan eroa eri valmisteiden välillä. Ainakin essitalopraamin ja sitalopraamin on todettu olevan tehokkaita nimenomaan menopausaalisen masennuksen hoidossa estrogeenikorvaushoitoon yhdistettynä, ja osassa tutkimuksista ne ovat osoittautuneet tehokkaammaksi masennusoireiden hoidoksi kuin estrogeenikorvaushoito yksinään.^{28,29} Lisäksi SSRI-lääkkeiden on osoitettu vaikuttavan positiivisesti myös muihin vaihdevuosisoireisiin.²⁸

5.1.2. Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät

SNRI-lääkkeiden käyttö masennuksen hoidossa on lisääntynyt Suomessa viime vuosina. Niiden vaikutukset ovat pitkälti samankaltaisia kuin SSRI-lääkkeiden, mutta noradrenaliinin takaisinoton estolla pyritään tehostamaan vaikutusta SSRI-lääkkeisiin verrattuna. SNRI-lääkkeitä käytetään nykyään jonkin verran myös kroonisen kivun hoidossa. Tutkimuksien mukaan duloksetiinilla, venlafaksiinilla sekä desvenlafaksiinilla on suotuisa vaikutus mielialaoireiden lisäksi myös muihin vaihdevuosisoireisiin, kuten ahdistuneisuuteen, vasomotorisiin oireisiin, uniongelmiin, sekä kipuun.³⁰⁻³² Ottaen huomioon edellä mainittujen oireiden kumuloitumisen mahdollisuuden menopausaalisilla naisilla, voivat SNRI-lääkkeet osoittautua hyvinkin varteenotettavaksi hoitomuodoksi tällaiselle spesifille potilasryhmälle.

5.2. Hormonikorvaushoidon vaikuttavuus mielialaoireiden hallinnassa

Estrogeenin sentraalisia vaikutuksia on tutkittu laajalti. Sen tiedetään estävän kaikkien kolmen monoamiinin, serotoniinin, noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun^{33,34}. Lisäksi estrogeenin tiedetään vähentävän monoamiineja hajottavien monoamiinioksidaasien aktiivisuutta sellaisten aivorungon tumakkeiden alueilla, jotka vaikuttavat tunteiden, kognition ja vireystilan säätelyyn³⁵. Estrogeenit siis säätelevät monin eri tavoin serotonergistä, sekä noradrenergistä aktiivisuutta aivorungosta otsalohkoon ja hypotalamukseen projisoituissa, tunnetilojen kannalta merkityksellisissä hermoradoissa (Taulukko 3), joten estrogeenin, tai sen vajeen osallisuus mielialaoireiden esiintymisessä on hyvinkin mahdollista.

Vaikutukset serotonergiseen järjestelmään	Vaikutukset noradrenergiseen järjestelmään
Lisää serotoniinin synteesiä	Lisää käytettävissä olevan noradrenaliinin määrää
Vähentää serotoniinin hajottamista	Lisää noradrenaliinin synteesiä
Vaikuttaa serotoniinireseptorien alatyyppeihin	Muokkaa noradrenergisten reseptorigeenien ekspressiota
Alentaa serotoniinautoreseptorien herkkyyttä	Tehostaa tyrosiinihydroksylaasin aktiivisuutta

TAULUKKO 3. ESTROGEENIN VAIKUTUKSIA SEROTONERGISIIN JA NORADRENERGISIIN HERMOSOLUIHIN.

Kahdeksan vertailukelpoista kaksoissokkoutettua, kontrolloitua ja satunnaistettua tutkimusta kattaneessa meta-analyysissä todettiin venlafaksiinilla (48%) saavutettavan paremmat remissiotulokset hormonikorvaushoitoa saamattomilla masentuneilla naisilla, verrattuna SSRI-lääkkeisiin (28%)³⁶. Näiden kahden hoitoryhmän välinen ero oli kuitenkin huomattavasti kapeampi, kun tarkasteltiin vain sitä osaa naisista, jotka käyttivät samanaikaisesti estrogeeni korvaushoitoa. Tutkimuksen jälkeen onkin esitetty spekulatioita, että mielialaoireista kärsivät menopausaaliset naiset saattaisivat hyötyä nimenomaan estrogeenin ja SSRI-lääkkeen yhteisvaikutuksesta. Toisaalta jos menopausin aikaisen vaihtelun vuoksi estrogeenitasot ovatkin matalia, niin SSRI-lääkkeistä ei ilman estrogeeni korvaushoitoa olisikaan niin suurta hyötyä, vaan paremman hoitotuloksen saisikin SNRI-lääkkeellä.

Pelkän estrogeenivajeen korjaamisen on osoitettu vaikuttavan positiivisesti menopausaalisten naisten mielialaoireisiin, kuten surullisuuteen, itkuisuuteen ja sosiaaliseen eristäytyneisyyteen, kaksoissokkoutetussa ja plasebokontrolloidussa tutkimuksessa³⁷. Mielialaa parantavaa vaikutusta ei kuitenkaan ole pystytty merkittävästi osoittamaan oireettomilla potilailla, eikä etenään sellaisilla naisilla, jotka eivät kärsi muista vaihdevuosisoireista³. Toistaiseksi siis vahvin näyttö koskee vain sellaista menopausaalista potilasryhmää, jotka kärsivät mielialaoireiden lisäksi muista vaihdevuosisoireista. Mitä pidemmälle postmenopausissa mennään, sitä huonommin myös estrogeenikorvaushoito lievittää mielialaoireita. Esimerkiksi transdermaalinen estradiolikorvaus on vaikuttava hoito nimenomaan varhaisessa menopausaalisessa masennuksessa.³⁸ Yleisesti ottaen laastarimuotoiset ja muut transdermaaliset estrogeenivalmisteet ovat osoittautuneet suun kautta otettavia estrogeenivalmisteita tehokkaammiksi, mahdollisesti ensikierron metabolian ohittamisen vuoksi³⁹. Tiboloni on myös osoittanut suotuisaa vaikutusta menopausaalisen masennuksen hoidossa.⁴⁰

Kroonista inflammaatiota on epäilty myös yhdeksi mielialaoireiden kehittymisen osatekijäksi, ja viimeaikaisissa tutkimuksissa tälle hypoteesille on saatu myös näyttöä^{41,42}. Estrogeenilla tiedetään olevan sekä anti-inflammatorisia, että pro-inflammatorisia vaikutuksia, joten estrogeenin mielialaoireita lievittävä vaikutus voisi mahdollisesti välittyä osaltaan myös sen anti-inflammatoristen vaikutusten kautta. Tästä näkökulmasta ei asiaa ole vielä tutkittu, mutta se voisikin olla tulevaisuudessa kiinnostava tutkimusaihe.

5.3. Psykososiaaliset hoidot

Mielialaoireiden hoidossa biologisten hoitomuotojen ohella toisena tärkeänä osana toimintakyvyn parantamisessa ja psyykkisen taakan keventämisessä ovat psykologiset, eli ei-lääkkeelliset hoitomuodot, joiden tulisi aina olla osa kokonaisvaltaista hoitoa. Yleiseen hyvinvointiin liittyvien perusasioiden, kuten unirytmien, säännöllisen liikunnan sekä terveellisen ja tasapainoisen ruokavalion merkitystä jokaisen mielialaoireista kärsivän potilaan kohdalla ei myöskään tulisi unohtaa. Tehokkaana mielialaoireiden hoitomuotona myös menopausaalisilla naisilla voidaan pitää eri psykoterapian muotoja, kuten kognitiivis-behavioraalista, psykodynaamista tai interpersoonallista psykoterapiaa. Psykoterapioiden osalta ongelmaksi voi kuitenkin muodostua hoidon saatavuus tai hinta. Lisäksi potilaan on omalla motivaatiolla ja sitoutumisella on merkittävä vaikutus, eikä psykoterapiaa voidakaan tarjota tai toteuttaa potilaalle, joka ei pysty esimerkiksi sitoutumaan viikoittaiseen ja säännölliseen hoitoon.

6. LOPUKSI

Tutkimukset osoittavat selvästi moninkertaisen riskin mielialaoireilulle peri- ja postmenopausissa, joten mielialaoireilua voisikin olla hyödyllistä seuloa naisilta perusterveydenhuollossa perinteisillä oirekyselykaavakkeilla. Menopausaalisen naisen uusi mielialaoireilu voi siis liittyä menopausin hormonaalisiin muutoksiin, ja toisaalta aiemmin hyvässä hoitotasapainossa olleen masennuksen uusiutuminen voi olla menopausiin liittyvä relapsi. Menopausaalisten naisten mielialaoireita ja niiden ongelmallisuutta ei tulisi sivuttaa, eikä jäädä odottamaan mielialaoireiden helpottumista itsestään hormonaalisten muutosten tasoittuessa.

Oirekokonaisuus on psykofyysissosiaalinen, joten hoidonkin tulisi käsittää kaikki edellä mainitut osa-alueet. Mielialaoireiden hoidon peruspilareina toimivat edelleen sosiaalinen tuki, sekä psykologinen, että biologinen hoito. Biologisen hoidon saralla tehdään kuitenkin

jatkuvaa tutkimusta, jonka erityisenä kiinnostuksen kohteena on hormonikorvaushoidon käyttö menopausaalisen mielialaoireilun hoidossa. Toistaiseksi tutkimusnäyttö hormonikorvaushoidon tehosta itsenäisenä hoitomuotona ei riitä vakiinnuttamaan sen paikkaa jokapäiväiseen kliiniseen repertuaariin, mutta yhdistettynä tavallisimmin käytettyihin masennuslääkkeisiin, kuten SSRI- ja SNRI-lääkkeisiin, voi hormonikorvaushoidosta olla hyötyä. Kliinikon päätöksentekoa kuitenkin helpottaa se, että usein menopausaalisilla masennuspotilailla hormonikorvaushoidon tarve on muiden vaihdevuosisoireiden vuoksi muutenkin olemassa.

LÄHTEET

1. Isometsä Erkki. *Depressiiviset häiriöt*. Duodecim; 2019.
2. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. 2012(2012_068).
3. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. EFFICACY OF ESTRADIOL IN PERIMENOPAUSAL DEPRESSION: SO MUCH PROMISE AND SO FEW ANSWERS. *Depression and anxiety*. 2015;32(8):539. doi:10.1002/da.22391.
4. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertility and Sterility*. 2001;76(5):874-878. doi:10.1016/S0015-0282(01)02909-0.
5. R L, J K, A U. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *American journal of epidemiology*. 1994;139(1).
6. Peacock K, Ketvertis KM. *Menopause*. StatPearls Publishing; 2021.
7. Mikkola Tomi. *Naistentaudit ja synnytykset*. Duodecim; 2019.
8. Je H. Neuroendocrine changes with reproductive aging in women. *Seminars in reproductive medicine*. 2007;25(5). doi:10.1055/s-2007-984740.
9. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal Analysis of the Association Between Vasomotor Symptoms and Race/Ethnicity Across the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Public Health*. 2006;96(7):1226. doi:10.2105/AJPH.2005.066936.
10. N M, Cm L. Genetics of Depression: Progress at Last. *Current psychiatry reports*. 2017;19(8). doi:10.1007/s11920-017-0803-9.

11. Sr J, Fa M, G W. Atypical Neurotransmitters and the Neurobiology of Depression. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2015;14(8). doi:10.2174/1871527314666150909114804.
12. Rh B, G A. Major depressive disorder. *The New England journal of medicine*. 2008;358(1). doi:10.1056/NEJMra073096.
13. Köhler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Current Neuropharmacology*. 2016;14(7):732. doi:10.2174/1570159X14666151208113700.
14. L C, P B. The role of financial hardship, mastery and social support in the association between employment status and depression: results from an Australian longitudinal cohort study. *BMJ open*. 2016;6(5). doi:10.1136/bmjopen-2015-009834.
15. The association between social relationships and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2015;175:53-65. doi:10.1016/j.jad.2014.12.049.
16. Soares CN. Depression and Menopause: Current Knowledge and Clinical Recommendations for a Critical Window. *Psychiatr Clin North Am*. 2017;40(2):239-254. doi:10.1016/j.psc.2017.01.007.
17. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. EXECUTIVE SUMMARY of STRAW+10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105-114. doi:10.3109/13697137.2011.650656.
18. W R, V A, A R, J A, Mp H. Does menopausal transition really influence mental health? Findings from the prospective long-term Zurich study. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2016;15(2). doi:10.1002/wps.20319.

19. Kk V, Em H, L H, R F, Hd N. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2007;10(6). doi:10.1080/13697130701611267.
20. Ew F, Md S, L L, Cr G, Db N, L H. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(1). doi:10.1001/archpsyc.61.1.62.
21. Jt B, Hm K, Yf C, Jm C, C B, Ka M. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychological medicine*. 2011;41(9). doi:10.1017/S003329171100016X.
22. Ls C, Cn S, Af V, Mw O, Bl H. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(4). doi:10.1001/archpsyc.63.4.385.
23. M H, Da S, H J, Gd M. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2016;23(12). doi:10.1097/GME.0000000000000712.
24. Nf W, K S, Db P, Ey T, A M, S M. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2008;15(2). doi:10.1097/gme.0b013e3181450fc2.
25. Ew F, Md S, L L, Cr G, Db N, L H. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(1). doi:10.1001/archpsyc.61.1.62.

26. Ew F, Md S, Dw B, R Z. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA psychiatry*. 2014;71(1). doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2819.
27. Hm K, Ll S, H J, Jm C, Jt B. Do anxiety symptoms predict major depressive disorder in midlife women? The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Mental Health Study (MHS). *Psychological medicine*. 2014;44(12). doi:10.1017/S0033291714000075.
28. Cn S, H A, H J, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2006;13(5). doi:10.1097/01.gme.0000240633.46300.fa.
29. Cn S, Jr P, J P, Ab A, Jl S, Ls C. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(4). doi:10.4088/jcp.v64n0419.
30. Sg K, Q J, S R, Jj M, Cj G. Short-term efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(8). doi:10.4088/JCP.10m06018blu.
31. Mp F, Am H, B W, et al. Duloxetine for major depressive disorder and daytime and nighttime hot flashes associated with the menopausal transition. *Maturitas*. 2013;75(2). doi:10.1016/j.maturitas.2013.03.007.

32. H J, Cn S, Lf P, et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(6). doi:10.4088/jcp.v68n0619.
33. Inhibition of synaptosomal high-affinity uptake of dopamine and serotonin by estrogen agonists and antagonists. *Biochemical Pharmacology*. 1987;36(19):3175-3180. doi:10.1016/0006-2952(87)90629-0.
34. Competition by monophenolic estrogens and catecholestrogens for high-affinity uptake of [3H](–)-norepinephrine into synaptosomes from rat cerebral cortex and hypothalamus. *Brain Research*. 1983;277(1):163-168. doi:10.1016/0006-8993(83)90920-4.
35. C G, Nz L, Cl B. Ovarian steroid regulation of monoamine oxidase-A and -B mRNAs in the macaque dorsal raphe and hypothalamic nuclei. *Psychopharmacology*. 2002;160(3). doi:10.1007/s00213-001-0959-0.
36. Ar E, H H, Me T. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62(11). doi:10.4088/jcp.v62n1106.
37. Estrogen–serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biological Psychiatry*. 1998;44(9):839-850. doi:10.1016/S0006-3223(98)00162-0.
38. de Novaes Soares C, 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(6):529-534. doi:10.1001/archpsyc.58.6.529.

39. Gordon J, Girdler S. Hormone Replacement Therapy in the Treatment of Perimenopausal Depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(12):1-7. doi:10.1007/s11920-014-0517-1.
40. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: A double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone. *Journal of Affective Disorders.* 2018;236:88-92. doi:10.1016/j.jad.2018.04.103.
41. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(1):22-34. doi:10.1038/nri.2015.5.
42. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732-741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029.