

Leitthema

Gynäkologische Endokrinologie 2011 · 9:14–18
 DOI 10.1007/s10304-010-0386-6
 Online publiziert: 12. Dezember 2010
 © Springer-Verlag 2010

Redaktion

T. Strowitzki, Heidelberg
 W. Küpker, Baden-Baden

P. Stute

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern

Hormone und Gehirnfunktion im Alter

Jede fünfte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einer Demenz [37]. Damit sind Frauen im Vergleich zu Männern doppelt so häufig betroffen. Ein Erklärungsansatz versucht, die geschlechtsbezogenen Unterschiede auf die höhere Lebenserwartung der Frau zurückzuführen. Andererseits wird ein Zusammenhang mit hormonellen Unterschieden diskutiert. Trotz einer gestiegenen Lebenserwartung für Frauen liegt das mittlere Menopausenalter unverändert bei 51 Jahren. Somit verbringt eine Frau heutzutage etwa ein Drittel ihres Lebens nach der Menopause und in einer Östrogenmangelsituation, falls keine Substitution erfolgt. Unter der Voraussetzung, dass der Geschlechtsunterschied im ovariellen Hormondefizit der Frau begründet liegt, stellt sich die Frage nach der Indikation einer peri- und postmenopausalen Hormontherapie (HT) für den Erhalt der Kognition.

Altersabhängige Kognition

Unter Kognition versteht man mentale Fähigkeiten wie Konzentration, Lernen, Gedächtnis, Sprache, Orientierung, Kreativität, Imagination, Introspektion und Urteilsvermögen. Im Alter kommt es zu einer generellen Verlangsamung fast aller kognitiven Funktionen. Die Ursache hierfür ist nicht ein generelles Absterben von Nervenzellen, sondern vielmehr eine (zufällige) Atrophierung synaptischer Verbindungen. Die verschiedenen Gedächtnisbereiche und -funktionen verändern sich im Alter unterschiedlich.

Eine Beeinträchtigung des sensorischen Gedächtnisses (Ultrakurzzeitge-

dächtnis) führt zum Beispiel zu einer verlängerten Latenzzeit bis zur Aufnahme neuer Informationen und somit zur Verlangsamung des Arbeitstakts bei gleichzeitig beschleunigter Zerfallsgeschwindigkeit, d. h. einer geringeren Zeitspanne für die Übernahme ins Arbeitsgedächtnis.

Im Alter kommt es zu einer generellen Verlangsamung fast aller kognitiven Funktionen

Das Arbeitsgedächtnis (Kurzzeitgedächtnis) wird in ein räumlich-visuelles und verbales System unterteilt und bleibt im Alter relativ konstant. Allerdings kann vor allem unter Zeitdruck ein Leistungsabfall auftreten; die Zugriffsgeschwindigkeit auf Informationen im Arbeitsgedächtnis (Durchmusterung/Scannen) nimmt stark ab.

Das Langzeitgedächtnis ist das dauerhafte Speichersystem des Gehirns. Es wird in das deklarative Gedächtnis (Neokortex) und das prozedurale Gedächtnis (Kleinhirn und Basalganglien) für das Erinnern von Fertigkeiten und Verhaltensweisen unterteilt. Das deklarative Gedächtnis ist wiederum in zwei Bereiche gegliedert: das semantische (Temporallappen) sowie das episodische Gedächtnis (rechter Frontal- und Temporalkortex). Für die Überführung neuer Informationen in das deklarative Gedächtnis ist das mediale Temporallappensystem – der Hippocampus und angrenzende Gebiete – verantwortlich. Hier werden zeitliche und örtliche Verbindungen der gesamten präsenten Informationen gebildet, um sie so zu einem Kontext, d. h. einer assoziativen Verketzung, zu verbinden. Einer der wichtigsten Neurotransmitter für kognitive Prozesse ist Acetylcholin. Das Langzeitgedächtnis

wird durch den Alterungsprozess im Allgemeinen nur geringgradig beeinträchtigt [19, 28].

Demenz

Demenz bezeichnet einen krankheitsbedingten progressiven Verlust der kognitiven Funktion, der über das normale Maß des Alterungsprozesses hinausgeht. Die diagnostischen Kriterien für eine Demenz beinhalten Kombinationen von Defiziten in kognitiven, emotionalen und sozialen Fähigkeiten, die zu einer Beeinträchtigung von sozialen und beruflichen Funktionen führen.

Die häufigste Ursache der Demenz ist die Alzheimer-Demenz (AD). Diese neurodegenerative Erkrankung beginnt meist ab dem 65. Lebensjahr und ist für etwa 60% der 24 Millionen Demenzerkrankungen weltweit verantwortlich.

Die Ursache der Alzheimer-Demenz ist nicht abschließend geklärt.

Etwa 5–10% der Betroffenen zeigen eine familiäre Häufung. Hier wurden verschiedene genetische Veränderungen beschrieben. Histomorphologisch ist das Gehirn von Alzheimer-Patienten durch die Bildung von senilen Plaques und fibrillären Ablagerungen charakterisiert. Die Proteinablagerungen der Plaques bestehen im Wesentlichen aus dem Amyloid- β (A β)-Peptid. Das A β -Peptid entsteht aus einem Vorläuferprotein, dem „amyloid precursor protein“ (APP), welches auf verschiedenen Wegen enzymatisch gespalten wird. Je nach Länge des resultierenden A β -Peptids besteht eine höhere oder geringere Tendenz zur Aggregation. Es ist noch unklar, ob die über-

mäßige Produktion von A β -Peptiden, die für die AD charakteristisch ist, eine mitochondriale Funktionsstörung auslöst oder ob der oxidative Stress durch eine mitochondriale Funktionsstörung die Bildung von A β -Peptiden als Antioxidanzien fördert. Die intrazellulär gelegenen Neurofibrillenbündel bestehen aus dem Tau-Protein. Dieses aggregiert zu Fibrillen. Sind die Tau-Proteine stärker als normal phosphoryliert, spricht man von *Hyperphosphorylierung*. Ob diese Tau-Phosphorylierung sekundärer Natur oder krankheitsauslösend ist, konnte noch nicht ermittelt werden.

Die AD verläuft progressiv. Eine kausale Therapie ist bisher nicht möglich. Die gegenwärtig verfügbaren antidementiven Strategien wirken symptomatisch und sind nur mäßig effektiv [26].

Mit bildgebenden Verfahren, beispielsweise der MRT, ist es möglich, quantitative Veränderungen des Gehalts an grauer und weißer Substanz zu detektieren. Es wird angenommen, dass die Hirnalterung mit einer substanzialen Atrophie kortikaler grauer Substanz einhergeht. In einer aktuellen Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass bei 52- bis 82-Jährigen ohne klinische Demenz der Anteil an grauer Substanz in 7 Referenzbereichen über 3 Jahre stabil blieb. Alle untersuchten Hirnareale von Teilnehmern mit einer signifikanten kognitiven Einbuße wiesen dagegen einen Alterseffekt auf [4].

Hormonabhängige Kognition bei Frauen

In zahlreichen Studien an Mensch und Tier wurde belegt, dass das Gehirn sensitiv für Hormone ist. Untersuchungen an zyklisch menstruierenden Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) weisen auf eine hormonelle Abhängigkeit verschiedener kognitiver Funktionen hin [24, 25]. Die Gedächtnisleistung von natürlich postmenopausalen Affen ist im Vergleich zu prämenopausalen Affen reduziert [34].

Auf der molekularen Ebene spiegelt sich dies u. a. in der Expression von Östrogenrezeptoren (ER) im Neokortex und Hippocampus wider. So sind in der CA1-Region des Hippocampus sowohl ER- α als auch ER- β vorhanden. Werden diese Rezeptoren entfernt oder blockiert, kommt es zu Funktionsstörungen des Hippocam-

Gynäkologische Endokrinologie 2011 · 9:14–18 DOI 10.1007/s10304-010-0386-6
© Springer-Verlag 2010

P. Stute

Hormone und Gehirnfunktion im Alter

Zusammenfassung

Frauen erkranken im Vergleich zu Männern doppelt so häufig an einer Demenz. Hormonelle Unterschiede könnten hierbei eine Rolle spielen. Es gibt zahlreiche Hinweise auf einen neurotrophen sowie neuro- und psychoprotektiven Effekt der Östrogene. Klinische Studien zum Einfluss von Östrogenen auf die Kognition sind jedoch umstritten. Einen Grund hierfür könnte der Zeitpunkt der Östrogeninitiation („window of opportunity“) darstellen, einen anderen der Zustand des Expositionsstrahls, die Neuronengesundheit („healthy cell bias“). Demnach ist möglicherwei-

se eine hormonelle Primärprävention des Kognitionsverlusts bei Frauen möglich, eine Sekundär- oder Tertiärprävention der Demenz jedoch nicht. Bis zur abschließenden Klärung der Frage, ob eine hormonelle Primärprävention der Demenz sinnvoll ist, gelten die Empfehlungen der Neurologie, welche auf den Ausschluss von inneren und äußeren Risikofaktoren abzielen.

Schlüsselwörter

Kognition · Demenz · Östrogene · Hormontherapie · Window of opportunity

Hormones and brain function in the elderly

Abstract

In comparison to men, women are twice as frequently affected by dementia. Hormonal sex differences might be one reason. There is a tremendous body of scientific evidence that estrogens are neurotrophic, neuroprotective, and psychoprotective. However, clinical trials investigating the effect of estrogens on cognition are controversial. This might be due to the time point (“window of opportunity“) and the neuronal health status (“healthy cell bias“), respectively, when estrogens are initiated. Therefore, primary hormonal pre-

vention of cognitive decline might be possible, but secondary and tertiary prevention of dementia is not. However, until further research has revealed clear evidence that estrogens are effective in primary prevention the recommendations of the neurological society should be followed aiming to avoid intrinsic and extrinsic risk factors of dementia.

Keywords

Cognition · Dementia · Estrogens · Hormone therapy · Window of opportunity

pus und somit zu einer Beeinträchtigung des Lernens, der räumlichen Orientierung und der synaptischen Plastizität [6].

Östrogene beeinflussen außerdem die Signaltransduktion im Bereich des Hippocampus, so z.B. über γ -Aminobuttersäure (GABA)-, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- oder cholinerge Signalwege [43], und scheinen protektiv gegen hypoxische Zellschädigungen im Gehirn zu wirken [7]. Neben ihren neurotrophen Einflüssen modulieren Östrogene indirekt die Hirnfunktion durch ihren Einfluss auf Vaskularisation und Blutfluss, Koagulation, Glukosetransport und Immunsystem [15]. In Bezug auf die AD hemmen Östrogene die Bildung von zerebralem A β -Peptid [30, 45] und reduzieren die Tau-Phosphorylierung [1]. Daneben ist das Gehirn mithilfe lokal vorhandener Enzyme in der Lage, aus inaktiven Vorläufern aktive Hormone zu synthetisieren. Die im Serum gemessenen Hormonspiegel entsprechen somit nicht zwangsläufig dem zerebralen hormonellen Milieu, das wahrscheinlich durch eine exogene Hormonzufuhr moduliert werden kann.

— Es gibt zahlreiche Hinweise auf einen sexuellen Dimorphismus des Gehirns.

Daher ist die Übertragung von Ergebnissen aus Studien am männlichen Gehirn auf das weibliche nicht generell erlaubt [13]. Lange glaubte man, dass der sexuelle Dimorphismus des Gehirns auf den Hypothalamus und seine Regulation der reproduktiven Hormone und Funktionen beschränkt sei. Geschlechtsunterschiede in den verschiedenen Domänen der Kognition wurden auf Unterschiede in der Sozialisierung von Frau und Mann zurückgeführt. Inzwischen weiß man, dass weite Teile des Gehirns einem sexuellen Dimorphismus unterworfen sind. Hier werden frühe irreversible Imprintingeffekte („organizational effects“) in der intrauterinen und perinatalen Phase von späteren, modulierenden hormonellen Einflüssen („activational effects“) in Pubertät und Menstruationszyklus unterschieden.

Die peri- und postmenopausale Östrogen- und Gestagenterapie

Der Einfluss von Östrogenen auf die Kognition der Frau wurde in zahlreichen randomisiert kontrollierten Studien (RCT),

Observations- und Longitudinalstudien sowohl für die alleinige Gabe von Östrogenen als auch für die Kombination mit Gestagenen untersucht [39, 40]. Die Mehrzahl der Observations- und Longitudinalstudien zeigt einen positiven Effekt der HT auf das verbale und räumliche Gedächtnis bei älteren postmenopausalen Frauen. Eine aktuelle Untersuchung an Frauen, deren Eierstöcke noch im reproduktionsfähigen Alter aufgrund einer nichtmalignen Erkrankung operativ entfernt wurden und die somit frühzeitig in die Wechseljahre kamen, kommt zu einem ähnlichen Ergebnis [36]. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen nach ein- oder beidseitiger Ovariectomie und einer medianen Beobachtungszeit von etwa 27 Jahren im Vergleich zu einem altersgleichen Kontrollkollektiv ein erhöhtes Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung oder Demenz tragen (adjustierte „hazard ratio“ (HR): 1,46; 95%-KI: 1,13–1,90). Das Risiko steigt altersabhängig und ist für operierte Frauen vor dem 38. Lebensjahr am höchsten (adjustierte HR für ein- oder beidseitige Ovariectomie: 2,89; 95%-KI: 1,86–4,48). In einer Crossover-RCT an prämenopausalen Frauen vor und nach Ovariectomie konnte gezeigt werden, dass die postoperative Gabe von Östrogenen und/oder Androgenen die verbale Gedächtnisleistung im Vergleich zu Frauen, die mit Placebo behandelt wurden, signifikant verbessert. Das räumlich-visuelle Gedächtnis wurde durch die Gabe von Hormonen jedoch nicht beeinflusst [31, 38]. Nicht bestätigen konnten den positiven Einfluss von Hormonen hingegen 4 weitere RCT [3, 8, 22, 41, 42]. Die Diskrepanz der Studienergebnisse kann teilweise erklärt werden mit:

- dem Einsatz verschiedener Östrogentypen (Estradiol, konjugierte equine Östrogene),
- unterschiedlichen Applikationsmodi (oral, transdermal, intramuskulär),
- unterschiedlichen psychometrischen Tests zur Erfassung der Kognition (bzw. verschiedener Domänen der Kognition) und
- Abweichungen im Menopausenalter.

Eine weitere Erklärung könnte sein, dass zum Zeitpunkt der physiologischen Menopause bereits zu viele hormonell be-

dingte pathomorphologische Veränderungen im Gehirn aufgetreten sind und eine echte (hormonelle) Primärprävention nicht mehr möglich ist. Die Menopause selbst stellt im Grunde *nur* ein klinisches Merkmal da, das am Ende eines jahrelangen Prozesses der Kommunikationsänderung und -entkopplung zwischen Gehirn und Ovar steht. Eine echte Primärprävention muss also theoretisch viel früher einsetzen. Sie muss begonnen werden, wenn erste hormonelle Schwankungen auftreten, ohne dass sich diese klinisch, etwa in Form von Blutungsstörungen, äußern müssen. Es stellt sich somit die Frage, in welchem Zeitrahmen das sogenannte therapeutische „window of opportunity“ liegt [39].

► Eine echte Primärprävention müsste einsetzen, wenn erste hormonelle Schwankungen auftreten

Anders verhält es sich, wenn der Östrogenmangel über die Zäsur der Menopause hinweg anhält. Dann kann eine verspätete Östrogengabe sogar von Nachteil sein, wie die Hypothese von der „healthy cell bias of gonadal hormone action“ besagt. Gemäß dieser Hypothese wirken sich Östrogene vorteilhaft auf die neurologische Funktion bei Frauen aus, wenn die Neurone zum Zeitpunkt der Östrogengabe gesund sind und keine signifikante Östrogenmangelsituation vorausgegangen ist. Werden jedoch veränderte bzw. *nicht gesunde* Neurone mit Östrogenen konfrontiert, kann dies zur Exazerbation eines bereits ablaufenden pathologisch-neurologischen Prozesses führen.

Das „window of opportunity“ der Kognition

Die Hypothese des „window of opportunity“ der Kognition ist 10 Jahre alt. In einer Studie an Ratten, die nach Ovariectomie und unterschiedlich langen postoperativen Latenzphasen eine HT erhielten, wurde 1 Jahr nach der Operation die (räumliche) Gedächtnisleistung bestimmt. Ratten, die sofort bzw. 3 Monate postoperativ eine HT erhielten, schnitten besser ab als Ratten, die erst nach 10 Monaten therapiert wurden oder unbehandelt blieben. Das Intervall zwischen 3 und 10 Monaten nach Ovariectomie wurde als

„window of opportunity“ für die Prävention alters- und hormonmangelassoziierter Kognitionsdefizite bezeichnet [12]. Diese Hypothese wurde u. a. durch die Cache County Study unterstützt, die v. a. für frühere HT-Patientinnen, d. h. mindestens 10 Jahre vor Demenzbeginn, eine Reduktion des AD-Risikos zeigte [44]. Ein protektiver, zerebraler Östrogeneffekt scheint demnach offensichtlich. Wesentliche Fragen sind jedoch ungeklärt.

In Bezug auf das Herz-Gefäß-System ist das „window of opportunity“ für Östrogene bereits besser untersucht. Vom protektiven Effekt von Östrogenen hinsichtlich der Entwicklung einer Atherosklerose profitieren vorwiegend junge postmenopausale Frauen [20, 21]. Dies konnte im Affenmodell für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bestätigt werden [5].

➤ **Der Beginn einer Hormontherapie nach dem 60. Lebensjahr bringt keinen kognitiven Nutzen**

Neben zahlreichen vorteilhaften Gefäßeffekten stimulieren Östrogene auch die Bildung bestimmter Matrixmetalloproteinasen, die atheromatöse Plaques destabilisieren und somit die Thrombenbildung fördern können. Bei bereits bestehender Atherosklerose steigt in Abhängigkeit von der Östrogendosis das Risiko für Thromboembolien. Treten diese zerebral auf, können sie zu einer Hirnschädigung mit konsekutiven Kognitionsverringereungen führen. Das könnte erklären, warum ein negativer Einfluss der HT, v. a. einer Östrogen-Gestagen-Therapie, auf die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit von Frauen aus der Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) beobachtet wurde. Das Alter der Teilnehmerinnen lag bei Studienstart mit 65–79 Jahren in einem Bereich, in dem altersbedingte Gefäßveränderungen zu erwarten sind [41, 42]. Eine Untergruppe der WHIMS wurde darüberhinaus in der WHI Study of Cognitive Aging (WHISCA) verschiedenen Tests zu Kognition und Affekt unterzogen. Nach knapp 1,5-jähriger Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) bzw. 3-jähriger Östrogenmonotherapie (ET) konnten bis auf geringe Einbußen im verbalen (EPT) und räumlich-visuellen (ET) Gedächtnis

keine Unterschiede zu Nichtanwenderinnen gezeigt werden [32, 33]. Der Beginn einer HT nach dem 60. Lebensjahr bringt somit keinen kognitiven Nutzen und hat im Gegenteil möglicherweise einen nachteiligen Effekt.

Die Menopause selbst sowie eine perimenopausale HT haben keinen nennenswerten Einfluss auf die Kognition in der Peri- und frühen Postmenopause [11, 16, 17, 18, 23, 27]. Durch Bildgebung konnte kein Unterschied im Hirnvolumen von ET-Anwenderinnen im Vergleich zu Nichtanwenderinnen nachgewiesen werden. Das Hirnvolumen behandelter und nichtbehandelter postmenopausaler Frauen war jedoch signifikant kleiner als bei jungen Frauen [35]. Es bleibt die Frage, ob eine prä-, peri- oder frühe postmenopausale HT, d. h. die Nutzung eines „window of opportunity“, die Kognition im späteren Leben positiv beeinflusst. Hier konnte eine dänische Studie zeigen, dass Frauen mit einer 2- bis 3-jährigen perimenopausalen HT zur Osteoporoseprävention bis zu 15 Jahre später eine bessere kognitive Leistung erbrachten als Frauen im Kontrollarm [2]. Weitere Erkenntnisse zum Einfluss einer HT werden die Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) und der Early versus Late Intervention Trial with Estrogen (ELITE) liefern.

Der Einfluss weiterer Hormone auf die Kognition

Während des Alterungsprozesses treten neben dem Abfall der ovariellen Östrogenbildung auch andere endokrine Veränderungen auf. So sinkt auch die Sekretion von Androgenen, Wachstumshormon (GH) und Melatonin. Neben der Reduktion der absoluten Hormonserumkonzentration verändert sich auch die zirkadiane Sekretionsrhythmik, was u. a. auf eine Schrumpfung des Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus zurückzuführen ist. Es ist jedoch nicht klar, ob die Veränderung der endokrinen Rhythmik Ursache oder Folge des Alterns ist.

Bei gesunden Menschen ab 60 Jahren wurde eine Abnahme der nächtlichen Melatoninsekretion unter Aufrechterhaltung der zirkadianen Rhythmik beobachtet. Vor allem im Fall der vaskulären Demenz wurde jedoch eine über die

altersabhängige Reduktion hinausgehende Sekretionsminderung gemessen [10]. Liquoruntersuchungen bei AD ergaben eine geringere Melatoninkonzentration für den APO-ε4/ε4-Genotyp [29].

➤ **Hohe zirkadiane Kortisolspiegel sind mit einer schlechteren Kognition assoziiert**

Die Kortisolserumkonzentration dagegen ist bei Demenz höher als bei jungen oder gesunden älteren Menschen. Darüber hinaus flacht die zirkadiane Rhythmik bei älteren und v. a. bei dementen Menschen ab. Hohe zirkadiane Kortisolspiegel sind mit einer schlechteren Kognition assoziiert. Der parallele Abfall von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) führt zu einer Verschiebung des Kortisol-DHEAS-Verhältnisses, das besonders bei älteren dementen Menschen nachts höher als bei älteren Gesunden liegt und mit einer Zunahme der neurotoxischen Exposition verbunden ist [10].

Somit stellt sich die Frage, ob die Hormonsubstitution, z.B. von Melatonin oder Androgenen, einen positiven Effekt auf die Kognition hat. Für Melatonin konnte im transgenen Mausmodell eine Hemmung der Aβ-Aggregation und dadurch ein Schutz verschiedener kognitiver Funktionen gezeigt werden [29]. Aussagekräftige Daten zum Menschen liegen nicht vor. Die Datenlage für die Dehydroepiandrosteron(DHEA)-Substitution ist aufgrund ihrer Heterogenität nicht eindeutig. Aktuell kann eine DHEA-Substitution zum Kognitionserhalt nicht empfohlen werden [14]. Eine Testosteronsubstitution konnte bei gesunden und dementen Männern zum Teil die Kognition verbessern; auch bei Frauen mit einem Turner-Syndrom konnte ein positiver Effekt der Androgene auf die kognitive Funktion gezeigt werden. Eine Testosteronsubstitution zu Verbesserung oder Erhalt der Kognition gesunder Frauen kann momentan nicht empfohlen werden [9].

Resümee

Ein Zusammenhang zwischen den altersassoziierten funktionellen Leistungseinbußen des Gehirns und den hormonellen Veränderungen im Alter ist wahrscheinlich. Hierfür spricht, dass die altersbe-

dingten Veränderungen der zirkadianen Rhythmik verschiedener Hormone (Melatonin, Kortisol, DHEAS) mit strukturellen und funktionellen zerebralen Defiziten verbunden sind. Zellkultur- und Tierstudien zeigen einen neuroprotektiven Effekt von Östrogenen. Zahlreiche Observationsstudien zeigen einen positiven HT-Effekt auf die Kognition in der Postmenopause. Eine frühe iatrogene Menopause ist unbehandelt mit einem erhöhten Demenzrisiko verbunden.

► Die sekundäre Prävention durch eine Hormontherapie ist nicht sinnvoll

Die Frage, ob eine HT für die Primärprävention eines Kognitionsverlusts geeignet ist, kann derzeit mangels Daten nicht beantwortet werden. Es gibt Hinweise darauf, dass Frauen, die vor dem 56. Lebensjahr mit einer HT begonnen haben, bessere Leistungen in kognitiven Tests erbringen als Nichtanwenderinnen oder Patientinnen, die später in die Therapie eingestiegen sind. Bei Frauen, die nach dem 60. Lebensjahr eine HT initiieren, zeigt sich jedoch ein negativer Einfluss auf die Kognition. Es gilt die Empfehlung der S3-Leitlinien für die Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause, die besagt, dass eine HT nicht zur Verringerung kognitiver Beeinträchtigungen bei postmenopausalen Frauen eingesetzt werden sollte (www.dggg.de). Die Frage nach einer sekundären Prävention mittels HT lässt sich dagegen mit einem *klaren Nein* beantworten. Aussagen zum Einsatz von Melatonin und Androgenen zum Kognitionserhalt sind noch nicht möglich.

Das Altern ist ein leiser Prozess. Symptome treten erst auf, wenn ein bestimmter Grenzwert, etwa des Neuronen- oder Hirnmasseverlusts, überschritten wird. Selbst wenn durch Hormone eine primäre Prävention des Kognitionsverlusts möglich wäre, so könnten sie mit Sicherheit nicht den negativen Einfluss präexistenter Risikofaktoren wie Hypertonie, Nikotinabusus, Depression und Übergewicht nivellieren. Im schlimmsten Fall steigern Östrogene indirekt das Demenzrisiko, indem sie bei präexistenten Risikofaktoren das Risiko für einen Apoplex erhöhen. Zum erfolgreichen Altern gehört eine ge-

sunde Lebensweise. Erst dann wird die Frage relevant, welche Minimaldosis an Östrogenen oder anderen Hormonen für die Neuroprotektion notwendig ist und ob diese für alle Hirnregionen und die assoziierten kognitiven Funktionen gleich ist.

Fazit für die Praxis

Welche Möglichkeiten bleiben uns heute, um einem Kognitionsverlust oder einer Demenz vorzubeugen, bis sich eventuell aufgrund weiterer Studienergebnisse die Indikation für Hormone ändert? In der S3-Leitlinie „Demenzen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (www.leitlinien.net) werden empfohlen:

- hohe Schulbildung,
- körperliche Aktivität,
- Vermeidung einer Depression,
- vitaminreiche und ausgewogene Ernährung,
- kein übermäßiger Alkoholkonsum und Nikotinverzicht,
- konsequente Behandlung von Begleiterkrankungen wie Hypertonus, Dyslipidämie, Übergewicht und Diabetes,
- Vermeidung von Schädel-Hirn-Traumata (Sicherheitsgurte, Fahrradhelme) und
- eventuell die Behandlung einer Hyperhomocysteinämie.

Korrespondenzadresse

PD Dr. P. Stute

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern
Effingerstr. 102, 3010 Bern
Schweiz
petra.stute@insel.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

2. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P et al (2005) Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 12:12–17
3. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ et al (2001) Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 38:137–146

9. Drummond ES, Harvey AR, Martins RN (2009) Androgens and Alzheimer's disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16:254–259
10. Ferrari E, Magri F (2008) Role of neuroendocrine pathways in cognitive decline during aging. *Ageing Res Rev* 7:225–233
11. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ et al (2006) A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 53:447–453
14. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK (2006) Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006221
16. Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC et al (2003) Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 60:1369–1371
17. Herlitz A, Thilers P, Habib R (2007) Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause* 14:425–431
18. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M et al (2008) Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003122
23. Kok HS, Kuh D, Cooper R et al (2006) Cognitive function across the life course and the menopausal transition in a British birth cohort. *Menopause* 13:19–27
26. Diener HC, Putzki N (Hrsg) (2008) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart S 654 ff
27. Luetters C, Huang MH, Seeman T et al (2007) Menopause transition stage and endogenous estradiol and follicle-stimulating hormone levels are not related to cognitive performance: cross-sectional results from the study of women's health across the nation (SWAN). *J Womens Health (Larchmt)* 16:331–344
32. Resnick SM, Espeland MA, An Y et al (2009) Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4152–61
33. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR et al (2006) Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1802–1810
36. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al (2007) Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 69:1074–1083
39. Sherwin BB (2006) The critical period hypothesis: Can it explain discrepancies in the Oestrogen-Cognition literature? *J Neuroendocrinol* 19:77–81
41. Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al (2004) Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 291:2947–2958
42. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al (2003) Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 289:2651–2662
44. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL et al (2002) Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 288:2123–2129

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv der Zeitschriftenhomepage www.GynaekologischeEndokrinologie.de