

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

STÄHELIN HB

Schützen Östrogene vor der Alzheimer-Krankheit?

Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Schweiz), 32-36

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



SCHÜTZEN OESTROGENE VOR DER ALZHEIMER-KRANKHEIT?

Les oestrogènes, une protection contre la maladie d'alzheimer

Résumé

Pour différentes raisons, la maladie d'Alzheimer touche plus fréquemment les femmes. Face à la longue évolution subclinique des caractéristiques histopathologiques de la maladie d'Alzheimer, il serait nécessaire d'adopter très tôt des stratégies préventives. De nombreuses études in-vivo et in-vitro attestent l'effet neuro-protecteur des oestrogènes. C'est principalement au cours des premières années après la ménopause que les femmes ont recours aux oestrogènes de substitution. Cette expérience naturelle permet ainsi de vérifier du point de vue épidémiologique l'hypothèse selon laquelle les oestrogènes protègent de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études de contrôle de cas, ainsi que quelques études de cohortes, ont généralement démontré l'effet protecteur des oestrogènes (envi-

ron 30% de diminution des risques). Des études d'intervention de courte durée sur des groupes restreints chez des patientes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont donné des résultats positifs. Cependant, on ne sait pas dans quelle mesure l'amélioration cognitive est due à l'effet connu des oestrogènes sur l'affect et l'humeur, sans influencer directement de façon fondamentale le déroulement de la maladie. Les données actuelles exigent des études plus importantes susceptibles de mieux attester la valeur du traitement hormonal substitutif en tant que prévention primaire et secondaire. A l'heure actuelle, la prise d'oestrogènes peut être recommandée aux patientes ayant des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, et en tant que traitement adjuvant dans les formes légères de la maladie d'Alzheimer à ses débuts.

der Alzheimer-Krankheit besser belegen. Gegenwärtig kann Oestrogen bei Patientinnen mit familiärem Risiko, an Alzheimer-Krankheit zu erkranken, und als adjuvante Therapie bei milden Formen der Alzheimer-Krankheit im Frühstadium empfohlen werden.

EINLEITUNG

Die für die Frauen noch ausgeprägter als für die Männer historisch einmalige Steigerung der individuellen Lebenserwartung im 20. Jahrhundert hat den Bevölkerungsaufbau nachhaltig verändert. Eine Folge ist der dramatische Anstieg von altersassoziierten Krankheiten sowie die längere Lebenserwartung der Frauen. Unter altersassoziierten chronischen Krankheiten sind die Demenzerkrankungen besonders schwerwiegend, da sie zu einem Autonomieverlust und damit zu Abhängigkeit von Betreuung und Pflege führen. Weltweit gilt die Demenz heute als die zweitwichtigste Behinderung [1]. Soziokulturelle Geschlechtsunterschiede, die beispielsweise die Partnerschaft und ökonomische Aspekte betreffen, führen dazu, dass Frauen im höheren Alter durch Krankheiten stärker benachteiligt werden als Männer [2]. Es verwundert deshalb nicht, dass vor allem Frauen mit Demenzerkrankung in Pflegeinstitutionen anzutreffen sind. Unter den Demenzerkrankungen ist die Alzheimer-Krankheit die mit Abstand häufigste. Bei seltenen, autosomal-dominanten, präsenilen Formen der Alzheimer-Krankheit ist, laut epidemiologischen Studien, die Penetranz bei betroffenen Frauen praktisch vollständig und bei Männern etwas weniger ausge-

ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Gründe bewirken, dass Frauen häufiger an Alzheimer-Krankheit leiden. Angesichts der langen subklinischen Entwicklung der histopathologischen Merkmale der Alzheimer-Krankheit sollten präventive Strategien früh eingesetzt werden. Zahlreiche *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen belegen eine neuroprotektive Wirkung für Oestrogen. Nun substituieren Frauen vor allem in den ersten Jahren nach der Menopause Oestrogene. Dieses natürliche Experiment erlaubt nun, die Hypothese, dass Oestrogene vor Alzheimer schützen, epidemiologisch zu

überprüfen. In mehreren Fallkontrollstudien und einigen Kohortenstudien wurde im allgemeinen eine protektive Wirkung von Oestrogen (ca. 30 % Risikoreduktion) festgestellt. Kurze und teilnehmermässig geringe Interventionsstudien bei Patientinnen mit Alzheimer-Krankheit ergaben positive Resultate. Indessen ist nicht klar, wie weit die kognitiven Verbesserungen durch die bekannte Wirkung von Oestrogen auf Affekt und Befindlichkeit bedingt sind, ohne direkt das Krankheitsgeschehen grundsätzlich zu beeinflussen. Die gegenwärtige Datenlage verlangt nach grösseren Untersuchungen, die den Stellenwert der Hormonsubstitutionstherapie als primäre und sekundäre Prävention

prägt [3, 4]. Die Situation bei der sporadischen Alzheimer-Krankheit ist weniger klar, doch auch hier scheinen Frauen häufiger betroffen zu sein [3]. Mittel und Wege zu finden, diese Belastung zu reduzieren, ist vordringlich.

Die Alzheimer-Krankheit, charakterisiert durch die bekannten histologischen Merkmale der senilen Plaques, Alzheimer-Fibrillen und Verlust der Synapsen und Neuronen, wird heute als Resultat verschiedener pathogener Mechanismen verstanden. Äussere Faktoren modifizieren den Krankheitsverlauf. Durch Vermeiden von Risikofaktoren oder Verstärken von Schutzfaktoren sollte es möglich sein, das Auftreten der Alzheimer-Krankheit zu verzögern oder möglicherweise gar zu verhindern.

Hier hat nun die Forschung der vergangenen Jahre gezeigt, dass Oestrogen – im Gegensatz zu Kortikosteroidhormonen – einen neurotrophen, protektiven Effekt hat [5–8]. Epidemiologische Studien ihrerseits legen die Vermutung nahe, dass Frauen, die nach der Menopause eine Oestrogensubstitution betreiben, seltener an Alzheimer erkranken als nicht substituierte postmenopausale Frauen [9]. Daraus ergibt sich die faszinierende Möglichkeit, dass Oestrogen bei Frauen vor der Alzheimer-Krankheit schützen kann.

BIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Die Oestrogenwirkung im zentralen Nervensystem ist äusserst vielfältig. So konnte in *In-vitro*- und *In-vivo*-Versuchen gezeigt werden, dass 17-Beta-Oestradiol Neuronen vor oxidativer Schädigung

durch freie Radikale, Glutamat oder Beta-Amyloid (ein wesentlicher Bestandteil seniler Plaques) schützen kann [5, 7, 10]. Die neuroprotektive Wirkung ist interessanterweise unabhängig vom nuklearen Oestrogenrezeptor [8]. Dies eröffnet geschlechtsunabhängige therapeutische Möglichkeiten, da das nicht oestrogene Stereoisomer 17-Alpha-Oestradiol ähnlich wirkt. Allerdings wird Testosteron im Gehirn zu Oestradiol umgewandelt, was möglicherweise den Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit der Alzheimer-Krankheit erklärt.

Die neurotrophe Wirkung von Oestrogen ist auch daran erkennbar, dass *in vitro* das Nervenwachstum über eine Beeinflussung des Nerve Growth Factors (NGF) und des Brain Derived Nerve Growth Factors (BDNGF) gefördert wird [11]. Schliesslich stimuliert im Tierexperiment Oestrogen auch die Acetylcholin-synthese [11]. Tabelle 1 gibt eine Uebersicht über die zellbiologische Wirkung von Oestrogen im Zentralnervensystem.

EPIDEMIOLOGISCHE BEFUNDE

Aus verschiedensten Untersuchungen ist bekannt, dass die Alzheimer-Krankheit sich über viele Jahre subklinisch entwickelt, bevor die Schädigung ein Ausmass erreicht, welches die enorme Kompensationsmöglichkeit des Gehirns übersteigt [12]. Eine präventive Strategie müsste deshalb sehr viel früher einsetzen, möglicherweise bereits in der Adoleszenz.

Da Frauen am ehesten eine Hormonsubstitutionstherapie unmit-

telbar nach der Menopause beginnen und mit unterschiedlicher Dauer weiterführen, ergibt sich hier insofern eine günstige Ausgangslage, als die Alzheimer-Krankheit klinisch nur selten vor dem 65. bis 70. Lebensjahr manifest wird. Eine konsequente postmenopausale Oestrogensubstitution sollte deshalb die Häufigkeit der Alzheimer-Krankheit bei den substituierten Frauen vermindern. Diese Hypothese wird durch eine Reihe von retrospektiven Untersuchungen unterstützt [13, 14].

Bei der Beurteilung der Resultate ist allerdings zu bedenken, dass die Diagnose „Alzheimer-Krankheit“ mit grosser Sicherheit nur aufgrund histologischer Befunde gestellt werden kann und die Abgrenzung zu depressiven Episoden in Frühstadien der Krankheit Schwierigkeiten bietet. Die Hormonsubstitution beeinflusst als wesentlicher Effekt die Stimmung und vegetativen Symptome der Menopause nachhaltig [15]. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass je nach untersuchter Population die Resultate differieren.

In den Studien der 90er Jahre wurden einige der methodischen Probleme der früheren Studien ver-

Tabelle 1: Wirkung von Oestrogen auf zelluläre Vorgänge im ZNS

- Stimuliert Nervenwachstum
- Verbessert neuronale Lebensdauer
- Fördert die Glukoseaufnahme im Gehirn
- Fördert die Acetylcholin-synthese
- Stimuliert die Synthese von NGF und BDNGF
- Schützt vor oxidativen Schädigungen
- Beeinflusst den Abbau von Amyloid-Precursor-Protein (APP)
- Vermindert die Toxizität von A-Beta-1-42
- Vermindert das kardiovaskuläre Risiko

mieden. In einer grossen Untersuchung in Rancho Bernardo, Kalifornien [16], an fast 2.000 Frauen im Alter von 65 bis 95 Jahren wurde bei mässig hoher Prävalenz von Hormonsubstitution (39 %) ein signifikant höheres Demenzrisiko beobachtet (RR = 1,9; 95 %-CI 1,10–4,39). Paganini-Hill und Henderson [17] analysierten 8.877 Frauen, an denen über die Hälfte bei Eintritt in die Studie zwischen 1981 und 1985 eine Hormonsubstitution (HRT) anwandten. 1996 waren 3.067 aus der eingangs untersuchten Gruppe verstorben, 248 mit der Diagnose einer Alzheimer-Demenz. Bei einer sorgfältigen Fallkontrollanalyse ergab sich eine Risikoreduktion für die HRT-Gruppe um 35 % (RR = 0,65; 95 %-CI 0,75–0,9). Ähnlich beobachteten Brenner et al. [18] in ihrer Fallkontrollstudie in Seattle bei den 107 Alzheimer-Fällen, dass das Risiko bei den Frauen am geringsten war, die HRT am

häufigsten benutzten. Die stärkste Reduktion der Alzheimer-Krankheit beobachteten Kawas et al. [20] mit 54 % in der Baltimore Longitudinal Study (RR = 0,46; 95 %-CI 0,21–0,99).

Eine Reihe weiterer Studien (Tabelle 2) belegt im wesentlichen die etwas detaillierter dargestellten Befunde. Die relativ kleinen Zahlen sowie die verbleibende Unsicherheit der Diagnose relativieren allerdings die beobachtete eindruckliche Risikoreduktion.

OESTROGENSUBSTITUTION = OESTROGENSUBSTITUTION?

Zur Beurteilung der präventiven Wirkung ist es wesentlich zu wissen, wie sich unterschiedliche Dosierungen, Dauer, Applikationsarten und Oestrogenmodifikationen auswirken. Die Studie

von Paganini-Hill et al. [17] und Tang [24] deuten darauf hin, dass mit längerer Substitutionsdauer auch eine grössere Risikoreduktion verbunden ist. Ebenfalls konnte mehrheitlich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden. Asthana et al. [26] fanden bei einer allerdings kleinen Gruppe von Frauen mit Alzheimer-Krankheit eine signifikante Wirkung von transdermal appliziertem 17-Beta-Oestradiol.

Grössere Studien über die Oestrogenwirkung bei gleichzeitiger Gestagengabe liegen nicht vor.

SEKUNDÄRPRÄVENTION BEI ETABLIERTER ALZHEIMER-KRANKHEIT

Da die Hirnleistung sehr stark von Aufmerksamkeit und emotionalen Faktoren mitgeprägt wird und Oestrogene eine gut belegte Wirkung auf Stimmung und Affekt ausüben [15], lag es nahe, die Oestrogenwirkung auch bei Patientinnen mit Alzheimer-Krankheit direkt zu testen. In der Tat hat eine Analyse der ersten grossen Studie mit Tacrine ergeben, dass besonders Frauen, die zusätzlich eine Hormonsubstitution erhielten, am stärksten profitierten [25]. Allerdings war die Zahl der Teilnehmerinnen mit HRT äusserst klein.

Eine Reihe klinischer Untersuchungen (Review: siehe [26]) zeigte – bei allerdings durchwegs kleinen Patientinnenzahlen und kurzen Behandlungsdauern – einen mehrheitlich positiven Effekt. Wie weit die beobachteten Resultate allerdings auf eine nachhaltige Beeinflussung des Krankheits-

Tabelle 2: Fallkontrollstudien und Kohortenstudien zur Assoziation Oestrogen-substitution und Demenz seit 1990

Autor, Jahr [Referenz]	Patientinnen	Kontrollen	Ergebnis RR	95 %-CI
<i>Fallkontrollstudien</i>				
Broe et al., 1990 [20]	170 (8 %)	170 (11 %)	0,7	0,4–1,6
Graves et al., 1990 [21]	130 (18 %)	130 (16 %)	1,2	0,5–2,6
Brenner et al., 1994 [18]	107 (49 %)	120 (48 %)	1,1	(0,6–1,8)
Henderson et al., 1994 [22]	143 (7 %)	92 (18 %)	0,3	(0,1–0,8)
Paganini-Hill, 1994 [17]	136 (38 %)	4 Kontrollen pro Fall (46 %)	0,7	(0,4–1,2)
Mortel et Meyer, 1995 [23]	158 (11 %)	148 (20 %)	0,6	(0,3–1,2)
Autor, Jahr [Referenz]	Patientinnen	Kohorte	Ergebnis RR	95 %-CI
<i>Prospektive Kohortenstudien</i>				
Tang et al., 1996 [24]	167	1.124	0,5	(0,3–0,9)
Kawas et al., 1997 [19]	34	472	0,5	(0,2–1,0)
<i>Metaanalyse aller Studien</i>				
Yaffe et al., 1998 [13]		3.977 Frauen	0,71	(0,53–0,96)
<i>Nur prospektive Studien mit hoher diagnostischer Wahrscheinlichkeit</i>				
Yaffe et al., 1998 [13]		1,596 Frauen	0,48	(0,29–0,81)

prozesses zurückzuführen sind, oder eher die begleitenden dysphorisch-depressiven Symptome verbesserten, ist unklar. Die Schlussfolgerung von Yaffe et al. [13], dass zur Zeit die Datenlage angesichts der Risiken der Oestrogentherapie es nicht erlaubt, generell bei postmenopausalen Frauen eine Hormonsubstitutionstherapie als Prävention vor Demenzerkrankung zu empfehlen, bleibt bis auf weiteres bestehen.

SUBSTANZEN MIT ÖSTROGENWIRKUNG IN DER ERNÄHRUNG, ANTIKONZEPTION UND ANTI-ÖSTROGENE

In der Ernährung finden sich zahlreiche sekundär bioaktive Substanzen, die möglicherweise von pathogenetischer Bedeutung sind. Insbesondere wurden Brustkrebs und Infertilität beim Mann auf chemische Verunreinigungen wie Pestizide oder andere chemische Substanzen zurückgeführt, die in geringen Mengen bereits östrogene oder antiöstrogene Wirkungen entfalten (polychlorierte Biphenyle, Dioxine u. a. m.). Von viel grösserer Bedeutung sind aber vermutlich Bioflavonoide pflanzlicher Herkunft, die mit der Nahrung in grosser Menge aufgenommen werden. Dabei gilt es aber zu beachten, dass die biologische Wirksamkeit der Xenoöstrogene nicht nur hochvariabel, sondern auch gegenüber dem natürlichen Oestrogen sehr viel geringer ist (Faktor 1.000–10.000). Eine nachhaltige Wirkung auf die Entwicklung neurodegenerativer Krankheiten dürfte über diesen Weg zur Zeit nicht vorliegen [27]. Trotzdem konnte *in vitro* eine neuroprotek-

tive Wirkung von Kaempferol (einem Phytoöstrogen) nachgewiesen werden [28].

Schwieriger zu beurteilen ist die Auswirkung der hormonellen Antikonzepktion auf neurodegenerative Prozesse, die, wie im Fall der Alzheimer-Krankheit, schon im mittleren Erwachsenenalter einsetzen. Ebenso ist nichts bekannt über die Auswirkung von Antiöstrogenen (z. B. Tamoxifen). Angesichts der Tatsache, dass die neuroprotektive Wirkung mindestens teilweise unabhängig vom nukleären Oestrogenrezeptor vermittelt wird, ist ein protektiver Effekt durchaus denkbar.

WO STEHEN WIR HEUTE?

Verschiedene Fragen sind noch offen. Nicht nur eine mögliche Prävention der Alzheimer-Krankheit, auch der kardioprotektive Effekt der postmenopausalen Oestrogentherapie und die Wirkung auf den Knochenstoffwechsel sprechen für eine liberale Praxis in der Hormonsubstitutionstherapie. Insgesamt ist die Lebenserwartung von Frauen bei Hormonsubstitution länger [30]. Die protektive Wirkung nimmt aber mit der Substitutionsdauer ab. Interessant ist, dass die protektive Wirkung bei Frauen mit geringem kardiovaskulärem Risiko nicht sehr eindrücklich ist. Dem gegenüber stehen die Befunde von der Barrett-Connor-Gruppe, die unter HRT weder einen Schutz vor Hirnschlag [30] noch in der einzigen prospektiven Therapiestudie mit Oestrogen (HERS) [31] vor koronarer Herzkrankheit beobachteten.

Systematische Untersuchungen über Akzeptanz, Dosis und Therapiedauer bei Patientinnen mit frühen Formen der Alzheimer-Krankheit werden dringend benötigt. Bevor eine generelle Empfehlung abgegeben werden kann, müssen folgende offene Fragen beantwortet werden:

- Primäre Prävention bei allen oder nur bei Risikopatientinnen?
- Dauer der Hormonsubstitution?
- Wirksamkeit bei spätem postmenopausalem Beginn der Substitutionstherapie?
- Optimale Darreichungsform?
- Stellenwert als sekundäre Prophylaxe?

Gezielte Forschung muss aufzeigen, ob durch eine selektive Oestrogenrezeptormodulation (SERM) die erwünschten neuroprotektiven Effekte unabhängig von den weniger erwünschten Wirkungen auf das Reproduktionssystem der Frau erreicht werden können, und ob damit eventuell eine Erweiterung der Indikation auf Männer möglich ist.

Gegenwärtig kann die Oestrogen-substitution bei folgenden Situationen, unter Beachtung der gegebenen Kontraindikationen, empfohlen werden:

- Bei Frauen mit familiärer Belastung durch Alzheimer-Krankheit nach der Menopause
- Als adjuvante Therapie bei Frühformen

Literatur:

1. Üstün TB, Rehm J, Chatterji S, Saxena S, Trotter R, Room R, Bickenbach J. Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. WHO/NIH Joint Project CAR Study Group. *Lancet* 1999; 354: 111–5.
2. Stahelin HB, Bloch F, Jeker C, Bruppacher R. Die Pflege betagter Langzeitkranker zu Hause. *Soz Präventivmed* 1982; 27: 326–7.
3. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, Chui H, Duara R, Foley EJ, Glatt SL, Green RC, Jones

Prof. Dr. med. Hannes B. Stähelin

Geboren 1937 in Basel. Nach dem Medizinstudium in Zürich, Hamburg und Basel Weiterbildung in Basel zum Facharzt für Innere Medizin FMH. Forschungsaufenthalte in der Industrie, an der Loma Linda-Universität in Kalifornien und am Departement of Medical Physics der Universität Kalifornien in Berkeley. Seit 1977 Chefarzt der Geriatrischen Universitätsklinik des Kantonsspitals Basel. 1986 Gründung der ersten Memory Clinic Europas zur Abklärung von Altershirnleistungsstörungen in der Schweiz. 1993 Gründung der European Academy for Medicine of Ageing mit einer Gruppe von europäischen Professoren für medizinische Gerontologie. Professor für Geriatrie an der Medizinischen Fakultät und Dekan der Medizinischen Fakultät, Basel 1998–2000.

Forschungsschwerpunkte: Prospektive Basler Studie zu Herz- und Kreislauferkrankungen, Krebs und Altershirnkrankheiten; Mangelernährung beim geriatrischen Patienten; epidemiologische, klinische und neuropathologische Aspekte von Altershirnkrankheiten.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hannes B. Stähelin
Geriatrische Universitätsklinik, Kantonsspital
4031 Basel, Petersgraben 4
E-mail: staehelin1@ubaclu.unibas.ch



R, Karlinsky H, Kukull WA, Kurz A, Larson EB, Martelli K, Sadovnick AD, Volicer L, Waring SC, Growdon JH, Farrer LA. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology* 1996; 46: 641–50.

4. Ott A, Breteler MM, van HF, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 574–80.

5. Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, Post A, Widmann, Newton CJ, Holsboer F. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 535–41.

6. Brinton RD, Tran J, Proffitt P, Montoya M. 17 beta-Estradiol enhances the outgrowth and survival of neocortical neurons in culture. *Neurochem Res* 1997; 22: 1339–51.

7. Green PS, Gridley KE, Simpkins JW. Estradiol protects against beta-amyloid (25–35)-induced toxicity in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Neurosci Lett* 1996; 218: 165–8.

8. Green PS, Bishop J, Simpkins JW. 17 alpha-estradiol exerts neuroprotective effects on SK-N-SH cells. *J Neurosci* 1997; 17: 511–5.

9. van Duijn CM. Hormone replacement therapy and Alzheimer's disease. *Maturitas* 1999; 31: 201–5.

10. Gridley KE, Green PS, Simpkins JW. Low concentrations of estradiol reduce beta-amyloid (25–35)-induced toxicity, lipid peroxid-

ation and glucose utilization in human SK-N-SH neuroblastoma cells. *Brain Res* 1997; 778: 158–65.

11. Birge SJ. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 103: 15–25.

12. Rumble B, Retallack R, Hilbich C, Simms G, Multhaup G, Martins R, Hockey A, Montgomery P, Beyreuther K, Masters CL. Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease [see comments]. *N Engl J Med* 1989; 320: 1446–52.

13. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688–95.

14. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 7): S21–S26.

15. Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 7): S16–S19.

16. Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 1993; 269: 2637–41.

17. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2213–7.

18. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, van Belle G, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Larson EB. Postmenopausal estrogen replace-

ment therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 262–7.

19. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517–21.

20. Broe GA, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, Longley W, Anthony JC. A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990; 40: 1698–707.

21. Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler BV, van Belle G, Larson EB, Raskind M. A case-control study of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 766–74.

22. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG. Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51: 896–900.

23. Mortel KF, Meyer JS. Lack of postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 334–7.

24. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease [see comments]. *Lancet* 1996; 348: 429–32.

25. Asthana S, Craft S, Baker LD, Raskind MA, Birnbaum RS, Lofgreen CP, Veith RC, Plymate SR. Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study [In Process Citation]. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 657–77.

26. Schneider LS, Finch CE. Can estrogens prevent neurodegeneration? *Drugs Aging* 1997; 11: 87–95.

27. Safe SH. Environmental and dietary estrogens and human health: is there a problem? [see comments]. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 346–51.

28. Roth A, Schaffner W, Hertel C. Phytoestrogen kaempferol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone) protects PC12 and T47D cells from beta-amyloid-induced toxicity. *J Neurosci Res* 1999; 57: 399–404.

29. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.

30. Fung MM, Barrett-Connor E, Bettencourt RR. Hormone replacement therapy and stroke risk in older women. *J Womens Health* 1999; 8: 359–64.

31. Barrett-Connor E, Stuenkel C. Hormones and heart disease in women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1848–53.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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