

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BIRKHÄUSER M

Besteht ein Einfluss von Östrogenen auf M. Alzheimer?

Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Schweiz), 9-16

Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Deutschland)

7-14

Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Österreich), 7-16

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



BESTEHT EIN EINFLUSS VON ÖSTROGENEN AUF M. ALZHEIMER?

BESTEHT EIN
EINFLUSS VON
ÖSTROGENEN AUF
M. ALZHEIMER?

Summary

Estrogen undoubtedly affects the brain and brain function, and there are substantial reasons to consider whether postmenopausal estrogen loss may be related to dementia in later life. With regard to a woman's risk of developing Alzheimer's disease, the evidence to date is suggestive but not compelling that estrogen replacement can reduce risk. Concerning the symptomatic amelioration of the woman with Alzheimer's disease, published treatment studies are at best preliminary, although findings to date are consistent with the hypothesis that estrogen may be of some benefit. Most of the studies performed until now have been conducted in the USA. Corresponding to the pre-

scription practise of the USA the most used estrogen type has been conjugated equine estrogens. Some US authors pretend that the risk reduction in Alzheimer's disease is linked to conjugated equine estrogens, and that this preventive and therapeutic effect cannot be transferred automatically to other estrogens such as 17-beta-estradiol. However, the number of estrogen users in most clinical trial was quite small and estrogen use was usually not randomized. This lack of randomization or blinding in most estrogen trials, however, continues to suggest the need for caution in deciding whether estrogen is indeed efficacious for dementia symptoms, and in prevention able to reduce the relative risk for Alzheimer's disease.

GRUNDLAGEN

Das mittlere Menopausenalter beträgt 51 Jahre. Die meisten Frauen verbringen somit ein Drittel ihres adulten Lebens nach der Menopause, also in einem Zustand, der durch einen Östrogenmangel geprägt ist. Obschon es allgemein anerkannt ist, daß der postmenopausale Östrogenmangel die Risiken für Osteoporose und für kardiovaskuläre Erkrankungen massiv ansteigen läßt, ist doch der Einfluß von Östrogenen auf die vielleicht verheerendste Erkrankung des älteren Menschen, die Demenz, viel zu wenig bekannt. Der Begriff Demenz bezieht sich auf einen Verlust der kognitiven (mentalen) Fähigkeiten, wobei der mentale Verfall oft ein solches Ausmass erreicht, daß er die beruflichen und sozialen Aktivitäten stark beeinträchtigt oder gar unmöglich macht. Die häufigste Ursache der Demenz ist der M. Alzheimer, die zweithäufigste zerebrovaskuläre Erkrankungen (inkl. Hirnschlag). M. Alzheimer und vaskuläre Demenz sind für rund vier Fünftel aller Demenz-Fälle verantwortlich [1].

Das Leitsymptom des M. Alzheimer ist ein Defekt im episodischen Langzeitgedächtnis, also der Fähigkeit, daß frisch gelernte Informationen nach einem Zeitraum von mehreren Minuten oder länger wieder aus dem Gedächtnis abgerufen werden können. Das semantische Gedächtnis – Gedächtnis für erlernte allgemeine Informationen wie Wortbezeichnungen – ist ebenso betroffen. Der Gedächtnisverlust

ZUSAMMENFASSUNG

Östrogene haben unbestreitbar eine Wirkung auf das Gehirn und die Funktion des ZNS. Es gibt auch solide Argumente dafür, daß bei der Frau eine Demenz im höheren Alter mit dem postmenopausalen Östrogendefizit in Zusammenhang stehen könnte. Die Datenlage ist suggestiv, aber nicht zwingend dafür, daß eine Hormonersatztherapie das Risiko einer Frau senkt, an einem M. Alzheimer zu erkranken. Hinsichtlich der Besserung von Alzheimer-Symptomen bei bereits erkrankten Frauen sind die publizierten Daten noch präliminär, obschon sie mit der Hypothese vereinbar sind, daß Östrogene einen günstigen Effekt haben könnten. Die meisten bisherigen Studien sind in den USA durchgeführt worden. Dementspre-

chend wurden als Östrogene überwiegend konjugierte equine Östrogene eingesetzt. Daher postulieren auch einige amerikanische Autoren, daß die mit konjugierten Östrogenen gefundene Risikoverminderung für M. Alzheimer an die Gabe von konjugierten Östrogenen gekoppelt sei, und sich deshalb nicht auf andere Östrogene (v. a. Östradiol) übertragen ließe. Da allerdings die Anzahl der substituierten Frauen in den meisten Studien klein war und da in der Regel keine Randomisierung oder Blendung der Studien stattfand, ist zur Zeit noch Vorsicht bei der Interpretation der Daten geboten. Es kann noch nicht definitiv entschieden werden, inwieweit Östrogene zur Prävention und zur Behandlung von Symptomen des M. Alzheimers eingesetzt werden können und sollen.

ist bei M. Alzheimer an schwere pathologische Veränderungen in den Strukturen von Hippocampus und Parahippocampus im medialen Temporallappen [2] und an einen Mangel des Neurotransmitters Acetylcholin [3] gebunden. Der Verlust des semantischen Gedächtnisses spiegelt eine stärker lokalisierte Pathologie im assoziativen Cortex und in den zerebralen Hemisphären wieder. Bei zahlreichen Patienten werden klinisch depressive Verstimmungen und Verhaltensstörungen beobachtet [4].

Die Pathologie des M. Alzheimer ist durch zahlreiche, typische, sog. neuritische Plaques zwischen den Nervenzellkörpern charakterisiert, die aus einem zentralen Kern von β -Amyloid-Protein bestehen, die von überdehnten Nervenzellfortsätzen (Neuriten) umgeben sind und die eine Akkumulation von neurofibrillären Strukturen innerhalb verletzlicher Neuronen des ZNS aufweisen.

Die Ätiologie des M. Alzheimer ist heterogen. Obwohl bestimmte genetische und umweltbedingte Faktoren zum typischen klinischen und pathologischen Bild des M. Alzheimer beitragen können, kennen wir nur einige wenige gesicherte Risikofaktoren, abgesehen von Alter und weiblichem Geschlecht [5]. Kürzlich beschriebene genetische Mutationen könnten die seltenen Fälle erklären, die vor dem 60. Lebensjahr auftreten. Das Alzheimer-Risiko wird stark vom Polymorphismus von Apolipoprotein E beeinflusst, einem Transportprotein für Plasmalipide, das durch das Chromosom 19

kodiert ist [7]. Es gibt generell gesehen 3 Apolipoprotein E-Allele: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$. Die Varianten $\epsilon 2$ und $\epsilon 4$ unterscheiden sich vom $\epsilon 3$ -Typus durch eine einzige Aminosäure. Der Besitz des $\epsilon 4$ -Allels ist mit einer erhöhten Ablagerung von β -Amyloid und der Bildung von neurofibrillären Ablagerungen im Gehirn verbunden [8, 9]. Personen mit mind. einer Kopie des $\epsilon 4$ -Allels haben ein lebenslangliches Risiko von ca. 29 %, an einem M. Alzheimer zu erkranken, während das Risiko ohne $\epsilon 4$ -Allel nur ungefähr 9 % beträgt [10]. Zwillingsstudien zeigen, daß das Vorhandensein des $\epsilon 4$ -Allels für das Apolipoprotein E weder ausreichend noch notwendig ist, um an M. Alzheimer zu erkranken [1]. Daher müssen andere, nichtgenetische Faktoren mitbeteiligt sein. Es gibt zunehmend mehr Evidenz dafür, daß bei Frauen ein solcher zusätzlicher Risikofaktor der postmenopausale Östrogenmangel ist.

GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE

Zahlreiche Studien zeigen, daß die Inzidenz des M. Alzheimer bei Frauen höher ist als bei Männern [11–17]. Es ist auch bekannt, daß bei der kognitiven Funktion geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen. So tendieren Männer dazu, bei bestimmten visuo-spatialen und mathematischen Überlegungsaufgaben besser abzuschneiden, wohingegen Frauen bei bestimmten verbalen Aufgaben besser sind [18, 19]. Die männlichen zerebralen Hemisphären

sind mehr unilateral (oder asymmetrisch oder fokal) organisiert [20, 21], weibliche mehr bilateral (oder diffus). Solche geschlechtsspezifischen Verschiedenheiten können auch zu Unterschieden im Risiko führen, an einem M. Alzheimer zu erkranken [22].

Bei ovariectomierten Ratten beeinflussen Östrogene neben dem sexuellen und kognitiven Verhalten auch sensomotorische Leistungen und Lernen. Östrogene verbessern beide Funktionen [23, 24, 25]. Beobachtungen bei transsexuellen Männern unter Östrogen Therapie [26] suggerieren, daß Östrogene und Testosteron unterschiedliche, reziproke Effekte in bestimmten Hirnregionen auslösen. Die weiblichen, kognitiven Fähigkeiten verändern sich im Verlauf des weiblichen Zyklus [27–33]. Buckwalter et al. [34], Henderson und Buckwalter [22, 35, 36] und Phillips und Sherwin [37] berichten übereinstimmend, daß Frauen nach bilateraler Ovariectomie unter Östrogen Therapie gegenüber mit Placebo behandelten Frauen ein besseres Gedächtnis besitzen (sofortige Erinnerung an einen gelesenen oder gehörten Abschnitt). Andere Arbeiten bestätigen dies [38]. Es wurde auch gezeigt, daß nach der Menopause das verbale Gedächtnis durch eine Hormonersatztherapie (HRT) verbessert werden kann [39, 40]. Ebenso können Östrogene in der Peri- und Postmenopause die Stimmungslage und das allgemeine Wohlbefinden anheben. Unter Östrogenen schneiden Frauen in bestimmten Tests besser ab [40–49]. Der Wirkungsmechanismus, durch den Östrogene angreifen,

ist weitgehend unbekannt, doch scheinen Interaktionen mit Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin [50–54] und anderen Neurotransmittern vorzuliegen. Gerade bei Depressionen könnten Neurotransmitter involviert sein.

ÖSTROGENE, GEHIRNFUNKTION UND M. ALZHEIMER

Reife Nervenzellen von Säugtieren haben ihre Fähigkeit zur Zellteilung verloren. Allerdings werden die neuronalen Schaltkreise dauernd modifiziert und neu angelegt und synaptische Verbindungen dauernd gebildet, aufgegeben und wieder neu installiert. Gonadale Steroide spielen in diesen dynamischen Vorgängen eine wichtige Rolle. Östrogene können das Auswachsen von Neuronen und deren Axonen potenzieren, die Bildung von Synapsen zwischen Nervenzellen stimulieren und die Zusammensetzung der neuronalen Schaltkreise [55–59], vielleicht durch eine Interaktion zwischen Wachstum und neurotrophen Faktoren [60–62], verändern. Östrogen beeinflussen zahlreiche Neurotransmitter-Systeme. Östrogenrezeptoren finden sich in Neuronen des basalen Vorderhirns, die den Neurotransmitter Acetylcholin benutzen [53]. Sie versorgen große Regionen des Hippocampus und des Neocortex mit cholinergen Signalen. Diese basalen cholinergen Neurone des Vorderhirns werden durch pathologische Veränderungen bei M. Alzheimer stark betroffen [63].

Östrogene üben zahlreiche Wirkungen auf die Gehirnfunktion

aus. Östrogene beeinflussen cholinerge Vorderhirn-Neuronen, die auch auf den „nerve growth factor“ (NGF) antworten, und wo zugleich Östrogen- und NGF-Rezeptoren mit niedriger Affinität nebeneinander vorkommen [64]. Diese Neuronen spielen höchstwahrscheinlich für Gedächtnis und Lernprozeß eine entscheidende Rolle, wie dies Studien am Menschen und Tierexperimente zeigen [64]. M. Alzheimer ist durch einen substantiellen Verlust oder eine Atrophie von cholinergen Neuronen in umschriebenen Regionen des Vorderhirns charakterisiert [65]. Eine Östrogengabe übt eine Wirkung auf die Cholin-Acetyltransferase [66, 67] und auf die Expression von NGF-Rezeptoren aus [68]. Es wurde beschrieben, daß Östrogene dadurch im Endeffekt das NGF-induzierte Wachstum der Neuriten steigern [69]. Obschon der genaue Mechanismus dazu unbekannt ist, kann davon ausgegangen werden, daß Östrogene und NGF konvergent arbeiten. Bestimmte Östrogenwirkungen können sogar über Rezeptoren mit niedriger Affinität für NGF vermittelt werden [64].

Östrogene erhöhen die zerebrale Durchblutung [70, 71] und vermehren die Aufnahme und den Verbrauch von Glukose durch das Gehirn [72, 73]. Somit könnten Östrogene die Gehirnfunktion ganz allgemein verbessern. Östrogenmangel kann aber neurodegenerative Erkrankungen wie den M. Alzheimer via andere zusätzliche Mechanismen beeinflussen. So vermindern Östrogene die zirkulierenden Spiegel von Apolipoprotein E [74–76] und steuern den Abbau

von Amyloid-Präkursor-Proteinen zu löslichen Fragmenten, die sich weniger leicht zum schädlichen β -Amyloid aggregieren lassen [77]. Ferner könnten die antioxidativen Eigenschaften der Östrogene [78, 79] helfen, die schädigenden neurotoxischen Effekte abzuschwächen [80, 81]. Schließlich könnten Östrogene die inflammatorischen Reaktionen dämpfen, welche bei bestimmten Aspekten der Bildung der neuritischen Plaques mitbeteiligt sind [82–84].

ÖSTROGENE UND DAS RISIKO EINES M. ALZHEIMERS: EPIDEMIOLOGISCHE DATEN

Die Östrogenproduktion fällt nach der Menopause ab. Nach dem oben Gesagten muß diese Veränderung des hormonalen Milieus die Gehirnfunktion beeinflussen, so daß Östrogenmangel sich zumindest theoretisch auf die Entstehung und/oder die Manifestation neurodegenerativer Veränderungen wie z. B. M. Alzheimer auswirkt. Allerdings werden Faktoren, die das Risiko einer Erkrankung an M. Alzheimer vermindern, nicht notwendigerweise die Symptome der Demenz verbessern. Umgekehrt wird eine symptomatische Behandlung, wenn sie vor Ausbruch der Symptome verabreicht wird, nicht automatisch die Erkrankung verhüten oder hinausschieben. Trotz dieses prinzipiellen Unterschiedes zwischen einer Prävention des Ausbruchs des M. Alzheimer und einer Therapie mit dem Ziele, die Symptome der Demenz zu lindern, wenn einmal die Krank-

heit durch Gedächtnisverlust und andere Symptome manifest geworden ist, gibt es starke Hinweise dafür, daß Östrogenen sowohl für Prophylaxe als auch Therapie ein hoher Stellenwert zukommt [40]. Verglichen mit postmenopausalen Frauen ohne Demenz sind Frauen mit M. Alzheimer signifikant weniger häufig Östrogen-Anwenderinnen [85–87]. In einer Fall-Kontroll-Studie ist die Anwendung einer Östrogen-Ersatztherapie (ERT) bei Frauen mit klinisch gesichertem M. Alzheimer mit nicht-dementen älteren Kontrollpersonen verglichen worden [86]. Henderson et al. [86] fanden in dieser Freiwilligen-Kohorte, die für eine longitudinale klinische und autopsische Studie zum Altern und zur Demenz rekrutiert wurde, daß 7 % der 143 Frauen mit M. Alzheimer unter einer ERT standen, wohingegen von den 92 nicht-dementen älteren Kontrollen 18 % Anwenderinnen („current users“) einer ERT waren (relatives Risiko = 0,31, 95 % Vertrauensintervall = 0,14 bis 0,76). In der Einnahme anderer Medikamente oder operativer Eingriffe in der Anamnese, welche den ärztlichen Entscheid, Östrogene zu verschreiben, beeinflussen hätten können, bestand keinerlei Unterschied. Diese Studie stützt wie auch andere Untersuchungen [85, 87] die Ansicht, daß eine postmenopausale ERT das Risiko eines M. Alzheimers vermindert. Da allerdings die niedrigere Inzidenz der Östrogenanwendung bei dementen Patientinnen allein die Abneigung widerspiegeln könnte, dementen Frauen Östrogene zu verschreiben, ist es wichtig, den Einsatz von Östrogenen vor Beginn der Alzheimer-Symptomatik

zu untersuchen. Solche Studien, in welchen die Informationen zur Anwendung von Östrogenen prospektiv erhalten wurden, stellen eine starke Unterstützung für die Östrogen-Hypothese dar. Die „Leisure World Retirement Community Cohort“ in Südkalifornien war in den frühen Achtziger-Jahren auf dem Postwege definiert und initiiert worden. Die Kohorte der dabei frisch rekrutierten 8879 Frauen aus der oberen Mittelklasse gaben selber ihren früheren und aktuellen Gebrauch von Östrogenen an, bevor sich die Demenz entwickelte [88, 89]. Unter den Kohorten-Mitgliedern, die danach starben, wurde in 248 Fällen auf dem Totenschein eine Diagnose angegeben, die mit einem M. Alzheimer vereinbar war. Es wurden jeweils 5 Kontrollen ohne eine solche Diagnose zu jeder einzelnen der betroffenen Frauen in Hinblick auf das Geburtsdatum und das Todesdatum innerhalb eines Jahres gematcht. In dieser, in der Hauptstudie eingebauten Fall-Kontroll-Studie war das Risiko, an einem M. Alzheimer zu erkranken, bei Östrogen-Anwenderinnen um ungefähr ein Drittel weniger als bei den Frauen, die nie Östrogene eingenommen hatten (relatives Risiko = 0,65, 95 % Vertrauensintervall = 0,49 bis 0,88) [89]. Das Risiko nahm signifikant mit steigender Dosierung des am häufigsten eingesetzten oralen Östrogens (konjugierte equine Östrogene, $p < 0,01$) und mit zunehmender Dauer der ERT ab ($p < 0,01$). Das Risiko war auch bei Faktoren vermindert, die mit erhöhten endogenen Östrogenen einhergehen, insbesondere hohes Körpergewicht ($p < 0,05$) und

niedriges Menarche-Alter ($p = 0,11$), korrelierte aber nicht mit dem Alter bei der Menopause. Obschon M. Alzheimer auf den Todesbescheinigungen mit größter Wahrscheinlichkeit zu selten als Diagnose angegeben wird, hätte jedes daraus resultierende Bias die Wahrscheinlichkeit vermindert, einen Östrogen-Effekt nachzuweisen. Tang et al. [90] untersuchten die Inzidenz des M. Alzheimers in einer Kohorte von 1282 nicht-dementen älteren Frauen (mittleres Alter 74 Jahre), die in Manhattan an einer gemeinschaftsbasierten Studie zum Altern teilnahmen. 167 entwickelten während der Beobachtungszeit eine Demenz. Das Risiko eines M. Alzheimers war bei ERT-Anwenderinnen um über die Hälfte herabgesetzt (relatives Risiko $RR = 0,40$, 95 % Vertrauensintervall = 0,22 bis 0,85). Das RR, an einem M. Alzheimer zu erkranken, war nach Korrektur für die absolvierte Schulbildung immer noch 0,5 (95 % KI 0,25–0,9). Frauen, welche Östrogene für mehr als ein Jahr eingenommen hatten, zeigten eine stärkere Reduktion des Risikos für M. Alzheimer. Eine Abnahme des Risikos war bei Frauen mit und ohne Nachweis eines $\epsilon 4$ -Allels für das Apolipoprotein E zu erkennen.

Allerdings stimmen nicht alle Daten zur Frage des Einflusses exogener Östrogene auf kognitive Funktionen und M. Alzheimer-Risiko überein. Eine Untersuchung aus Seattle kam zu einem gegenteiligen Schluß. In dieser Studie wurden die mit Computern erfaßten Medikamenten-Daten bei 107 Frauen mit M. Alzheimer mit der Medikamenten-Anamnese von Kontrollper-

sonen ohne Demenz verglichen [91]. Wie in der Leisure World Study war das Risiko einer Diagnose von M. Alzheimer um 30 % vermindert, wenn die Analyse auf Frauen beschränkt war, die zuvor peroral Östrogene eingenommen hatten, aber in der Seattle-Studie war das Ausmaß der Risiko-Reduktion statistisch nicht signifikant. Keine Risiko-Reduktion fand sich, wenn andere Formen von Östrogen-Präparaten in die Analyse miteinbezogen wurden. Barrett-Corner und Kritz-Silverstein [92] fanden keine Beziehung zwischen ERT-Anwendung und den meisten neuropsychologischen Meßergebnissen, so daß diese Autoren zum Schluß kamen, daß ERT keinen direkten Effekt auf kognitive Funktionen hat. Aber diese Daten sind wiederum nicht gänzlich konsistent mit anderen Erkenntnissen. In einer früheren Fall-Kontroll-Studie fanden Graves et al. [93] keine Assoziation zwischen M. Alzheimer und dem Östrogen-Gebrauch.

ÖSTROGENE UND SYMPTOME DES M. ALZHEIMER: KLINISCHE DATEN

Verschiedene klinische Protokolle haben die Wirkung einer ERT bei Frauen untersucht, welche an einem M. Alzheimer erkrankt waren [94–99]. Es muß aber betont werden, daß all diese Studien klein waren: Keine Studie schloß mehr als 15 behandelte Frauen ein, und meist waren die eingesetzten Tests auf eine grobe Untersuchung mit allgemein zugänglichen Hilfsmitteln wie einfache kognitive

Ranking-Tests beschränkt. In der Studie von Fillit et al. [94] zeigten drei von sieben dementen Frauen, welche über 6 Wochen mit niedrigen Dosen von Östradiol behandelt worden waren, eine Verbesserung der Aufmerksamkeit, der Orientierung, der Stimmungslage und der sozialen Integration. Die Feststellung ist interessant, daß Frauen mit einer positiven Antwort auf Östradiol ein erhöhtes Osteoporose-Risiko und erniedrigte basale Serum-Östradiolwerte aufwiesen. Unter den sieben Alzheimer-Patientinnen, die von Honjo et al. [95] über 6 Wochen mit konjugierten Östrogenen behandelt worden waren, zeigten sechs Patientinnen eine signifikante Besserung in einem bestimmten Test zur Erfassung der Kognition, und fünf zeigten eine Verbesserung in einem zweiten kurzen kognitiven Test. Sechs unbehandelte Kontrollen zeigten während der 6 Wochen dauernden Beobachtung keinerlei Besserung der Beschwerden. Ohkura et al. [99] verglichen 15 unbehandelte Frauen mit M. Alzheimer mit 15 Patientinnen, welche über 6 Wochen konjugierte Östrogene erhalten hatten. Frauen unter Östrogenen schnitten bei kurzen kognitiven Tests besser ab und zeigten eine bessere Stimmungslage, eine bessere Gehirndurchblutung und eine geringere Verlangsamung des EEGs. In einer zweiten unabhängigen Studie [99] verabreichten die gleichen Autoren über 6 Wochen konjugierte Östrogene an demente ambulante Patientinnen. Sechs ambulante Frauen zeigten eine Verbesserung in drei kognitiven Tests, doch stellte sich bei 5 noch stärker betroffenen, hospitalisierten Frauen keine Besserung ein.

In einer weiteren offenen Studie verabreichten Ohkura und Mitarbeiter [98] 20 Frauen mit M. Alzheimer konjugierte Östrogene. Nach fünf Monaten fand sich bei den behandelten Frauen im Gegensatz zu den Kontrollen in einem von zwei kognitiven Tests eine bessere Leistung.

In der einzigen bisher publizierten Doppelblind-Studie verglichen Honjo et al. [96] die Gabe von konjugierten Östrogenen über drei Wochen mit Placebo. Die sieben behandelten Frauen zeigten im Gegensatz zu den sieben Kontrollen in drei kognitiven Tests eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Jede dieser Studien zur Behandlung von M. Alzheimer kommt zum Schluß, daß orale Östrogene die Alzheimer-Symptome, bei einigen Östrogen-behandelten Frauen die Symptomatik verbessern. Henderson et al. [100] leiteten von verschiedenen Scores aus einer breiten neuropsychologischen Testbatterie ab, daß Frauen mit M. Alzheimer unter einer Hormonersatztherapie bei vielen kognitiven Aufgaben besser abschnitten als eine Vergleichsgruppe von Alzheimer-Patientinnen ohne ERT. Allerdings waren die Fallzahlen klein: Neun Frauen mit Demenz erhielten Östrogene, während 27 Kontrollen keine Östrogene einnahmen, und nicht alle Vergleiche waren statistisch signifikant. Das Fehlen einer Randomisierung oder Blendung der meisten bisherigen Östrogen-Studien rät aber auch weiterhin zur Vorsicht im Entscheid darüber, ob Östrogene wirklich bei Demenzsymptomen wirksam

sind. Es ist denkbar, daß die Interaktionen von Östrogenen mit dem cholinergen System beim M. Alzheimer von besonderer Bedeutung sind [101, 102].

Literatur

- Henderson VW. Estrogens and dementia: a clinical and epidemiological update. In: Wren BG (ed.). *Progress in the management of the menopause*. Parthenon Publishing Group New York-London 1997; 40–9.
- Hyman BT, van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984; 225: 1168–70.
- Coyle JT, Price DL, De Long MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219: 1184–90.
- Rovner BW, Breadhead J, Spencer M, Carson K, Folstein ME. Depression and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 350–3.
- Graves AB, Kukull WA. The epidemiology of dementia. In: Morris JC (ed.). *Handbook of Dementing Illness*. Marcel Dekker, New York, 1994; 23–69.
- Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetic susceptibility to Alzheimer disease. *Trends Genet* 1995; 11: 504–8.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD. Apolipoprotein E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1777–81.
- Ohm TG, Kirca M, Bohl J, Scharnagl H, Gross W, März W. Apolipoprotein E polymorphism influences not only cerebral senile plaque load but also Alzheimer-type neurofibrillary tangle formation. *Neurosci* 1995; 66: 583–7.
- Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, Kainulainen K, Vuorio A, Verkkoniemi A, Niisto L, Halonen P, Kontula K. Apolipoprotein E, dementia and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N Engl J Med* 1995; 333: 1242–7.
- Seshadri S, Drachman DA, Lippa CF. Apolipoprotein E ϵ 4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 1074–9.
- Jorn AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Arch Psychiatr Scand* 1987; 76: 465–79.
- Mölsa PK, Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of dementia in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 541–52.
- Katzman R, Aronson M, Fuld R, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, Frishman W, Gidez L, Eder H, Ooi WL. Development of dementing illnesses in an 80 year old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25: 317–24.
- Payami H, Zarepari S, Montee KR, Sexton GI, Daye JA, Bird TD, Yu CE, Wijsman EM, Heston LL, Littr M, Schellenberg GD. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: A possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 803–11.
- Farrer LA, Cupples LA, van Duijn CM, Kurz A, Zimmer R, Müller U, Green RC, Clarke V, Shoffner J, Wallace DC, Chui H, Flanagan SD, Duara R, St. George-Hyslop P, Auerbach SA, Volicer I, Wells JM, van Broeckhoven C, Growdon JH, Haines JL. Apolipoprotein E genotype in patients with Alzheimer's disease: Implications for the risk of dementia among relatives. *Ann Neurol* 1995; 38: 797–808.
- Poirier I, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 697–9.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell RC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921–3.
- Halpern DF. Sex differences in cognitive abilities. Lawrence Erlbaum, Hillsdale, NJ, 2nd ed. 1992.
- Jarvik LE. Human intelligence: Sex differences. *Acta Genet Med Gemellol* 1975; 24: 189–211.
- McGlone J. Sex differences in human brain asymmetry: A critical survey. *Behav Brain Sci* 1980; 3: 215–63.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski R, Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweiler DP, Katz L, Gore JC. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature (London)* 1995; 373: 607–9.
- Henderson VW, Buckwalter JG. Cognitive deficits of men and women with Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44: 90–6.
- Becker JB, Snyder RJ, Miller MM, Westgate SA, Jenuwine MJ. The influence of estrous cycle and intrastratal estradiol on sensorimotor performance in the female rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 27: 53–9.
- Singh M, Meyer EM, Millard WJ, Simpkins JW. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 1994; 644: 305–12.
- O'Neal ME, Means LW, Poole MC, Hamm RJ. Estrogen affects performance of ovariectomized rats in a two-choice water-escape working memory task. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 51–65.
- Van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJG, Frijda NH, van de Poll NE. Gender differences in behaviour: Activating effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 343–63.
- Kimura D, Hampson E. Cognitive patterns in men and women is influenced by fluctuations in sex hormones. *Curr Dir Psychol Sci* 1994; 3: 57–61.
- Hampson E. Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cognit* 1990; 14: 26–43.
- Phillips SM, Sherwin BB. Variations in memory function and sex steroid hormones across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 497–506.
- Krug R, Stamm U, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J. Effects of menstrual cycle on creativity. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 21–31.
- Hampson E. Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15: 97–111.
- Hampson E, Kimura D. Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behav Neurosci* 1988; 102: 456–9.
- Silverman I, Phillips K. Effects of estrogen changes during the menstrual cycle on spatial performance. *Ethology Sociobiol* 1993; 14: 257–70.
- Buckwalter JG, Sobel E, Dunn ME, Diz MM, Henderson VW. Gender differences on a brief measure of cognitive functioning in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 757–60.
- Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometry Theory*. McGraw-Hill, New York, 3rd ed. 1994; 264.
- Maccoby EE, Jacklyn CN. *The psychology of sex differences*. Stanford University Press, Stanford, CA, 1974.
- Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 485–95.
- Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13: 345–57.
- Kampen DL, Sherwin BB. Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 979–83.
- Robinson D, Friedman L, Marcus R, Tinklenberg J, Yesavage J. Estrogen

- replacement therapy and memory in older women. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 919–22.
41. Schneider MA, Brotherton PL, Hailes J. The effect of exogenous estrogens on depression in menopausal women. *Med J Austr* 1977; 2: 162–3.
42. Sherwin B. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988; 14: 177–87.
43. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological function in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 991–5.
44. Best NR, Rees MR, Barlow DH, Cowen RJ. Effect of estradiol implant on noradrenergic function and mood in menopausal subjects. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 87–93.
45. Gerdes LC, Sonnendecker EWW, Polakow ES. Psychological changes effected by estrogen-progestogen and clonidine treatment in climacteric women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 98–104.
46. Kampen DL, Sherwin BB. Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 979–83.
47. Schmidt R, Fazekas F, Reinhart B et al. Estrogen replacement therapy in older women: A neuropsychological and brain MRI study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1307–13.
48. Newton C, Slota D, Yuzpe AA, Tummon IS. Memory complaints associated with the use of gonadotropin-releasing hormone agonists: A preliminary study. *Fertil Steril* 1996; 65: 1253–55.
49. Kortepeter C, MacMillan N, Ferrell R. Possible short-term memory loss associated with nefarelin acetate. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 169–71.
50. Sherwin BB, Tulandi T. Add-back estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyoma uteri. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 2545–9.
51. Greengrass PM, Tonge SR. The accumulation of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in three regions of mouse brain after tetrabenazine and iproniazid: Effects of ethinylestradiol and progesterone. *Psychopharmacologia* 1974; 39: 187–91.
52. Ball R, Knuppen R, Haupt M, Breuer H. Interactions between estrogens and catecholamines. III. Studies on the methylation of catechol estrogens, catecholamines and other catechols by the catechol-O-methyltransferases of human liver. *J Clin Endocrinol Metabol* 1972; 34: 736–46.
53. Sar M, Stumpf WE. Central noradrenergic neurones concentrate 3H-estradiol. *Nature (London)* 1981; 289: 500–2.
54. Cohen IR, Wise RM. Effects of estradiol on the diurnal rhythm of serotonin activity in microdissected brain areas of ovariectomized rats. *Endocrinology* 1988; 122: 2619–25.
55. Chung SK, Pfaff DE, Cohen RS. Estrogen-induced alterations in synaptic morphology in the midbrain central grey. *Exp Brain Res* 1988; 69: 522–30.
56. Toran-Allerand CD. Organotypic culture of the developing cerebral cortex and hypothalamus: Relevance to sexual differentiation. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16: 7–24.
57. Woolley CS, McEwen BS. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J Comp Neurol* 1993; 336: 293–306.
58. Lustig RH. Sex hormone modulation of neural development in vitro. *Horm Behav* 1994; 28: 383–95.
59. Keefe D, Garcia-Segura M, Naftolin F. New insights into estrogen action on the brain. *Neurobiol Ageing* 1994; 15: 496–7.
60. Miranda RC, Sohrabji E, Toran-Allerand CD. Presumptive estrogen target neurons express mRNAs for both the neurotrophins and neurotrophin receptors: A basis for potential developmental interactions of estrogen with neurotrophins. *Mol Cell Neurosci* 1993; 4: 510–25.
61. Sohrabji E, Miranda RC, Toran-Allerand CD. Estrogen differentially regulates estrogen and nerve growth factor receptor mRNAs in adult sensory neurons. *J Neurosci* 1994; 14: 459–71.
62. Shugrue PJ, Dorsa DM. Estrogen modulates the growth-associated protein GAP-43 (neuromodulin) mRNA in the rat preoptic area and basal hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 439–47.
63. Henderson VW, Mack W, Williams BW. Spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 391–4.
64. Toran-Allerand CB, Miranda RC, Bentham W et al. Estrogen receptors colocalize with low affinity nerve growth factor receptors in cholinergic neurons of the basal forebrain. *Proc Nat Acad Sci* 1992; 89: 4668–972.
65. Drachman DA. Memory and cognitive function in man: Does the cholinergic system have a specific role? *Neurology* 1977; 27: 783–90.
66. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237.
67. Luine VN. Estradiol increases choline acetyltransferase in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol* 1985; 89: 484–90.
68. Gibbs RB, Pfaff DW. Effects of estrogen and fimbria/fornix transection on p75N0FR and expression in the medial septum and diagonal band of Broca. *Exp Neurol* 1992; 116: 23–39.
69. Toran-Allerand CB. Mechanisms of estrogen action during neural development: Mediation by interactions with the neurotrophins and their receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 56: 169–78.
70. Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise KJ Jr, Cruz A, Young R. Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1273–8.
71. Ohkura T, Theshima Y, Isse K, Matsuda H, Inoue T, Sakai Y, Iwasaki N, Yoshimasa Y. Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flow in postmenopausal women. *Menopause* 1995; 2: 13–18.
72. Bishop J, Simpkins JW. Role of estrogens in peripheral and cerebral glucose utilization. *Rev Neurosci* 1992; 3: 121–37.
73. Namba H, Sokoloff L. Acute administration of high doses of estrogen increases glucose utilization throughout brain. *Brain Res* 1984; 291: 391–4.
74. Kushwaha RS, Foster DM, Barrett RHR, Carey KD, Bernard MG. Metabolic regulation of plasma apolipoprotein E by estrogen and progesterone in the baboon (*Papio sp.*). *Metabolism* 1991; 40: 93–100.
75. Applebaum-Bowden D, McLean R, Steinmetz A, Fontana D, Matthys C, Warnick GR, Cheung M, Albers JJ, Hazzard WR. Lipoprotein, apolipoprotein, and lipolytic enzymes changes following estrogen administration in postmenopausal women. *J Lipid Res* 1989; 30: 1895–906.
76. Muesing RA, Miller VT, LaRosa JC, Stoy DB, Phillips EA. Effects of unopposed conjugated equine estrogen on lipoprotein composition and apolipoprotein E distribution. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75: 1250–4.
77. Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid- β precursor protein. *J Biol Chem* 1994; 269: 13065–876.
78. Niki E, Nakano M. Estrogens as antioxidants. *Meth Enzymol* 1990; 186: 330–3.
79. Mooradian AD. Antioxidant properties of steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 509–11.
80. Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D. Hydrogen peroxide mediates amyloid β protein toxicity. *Cell* 1994; 77: 817–27.
81. Sagara Y, Dargusch R, Klier FG, Schubert D, Behl C. Increased antioxidant enzyme activity in amyloid β protein resistant cells. *J Neurosci* 1996; 16: 497–505.

Prof. Dr. med. Martin Hans Birkhäuser

1943 in Basel geboren, Medizinstudium von 1962 bis 1969 an den Universitäten Basel und Genf. 1970 Promotion. 1978 Erlangung des Titels „Spezialarzt FMH für Innere Medizin, speziell Endokrinologie“. 1987 Habilitation für das Gebiet „Gynäkologische Endokrinologie“ mit der Arbeit „Hyperandrogenämische anovulatorische Infertilität“. 1990 Umhabilitation von der Medizinischen Fakultät Basel an die Medizinische Fakultät Bern. Seit 1993 Professur für gynäkologische Endokrinologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Bern. Derzeit Leiter der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Bern.

1987 erhielt Prof. Dr. Birkhäuser den Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe für die Arbeit „Klinische und pathophysiologische Aspekte neuer Therapieformen bei chronischer Clomiphen-resistenter Anovulation im Rahmen des Polycystischen Ovar-Syndromes“.

Prof. Dr. Birkhäuser ist Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen medizinischen Gesellschaften.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. M. H. Birkhäuser
Universitäts-Frauenklinik und Kantonales Frauenspital Bern
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
CH-3012 Bern, Schanzenekstrasse 1



82. Bauer J, Ganter U, Strauss S, Stadtmüller G, Frommberger U, Bauer H, Volk B, Berger M. The participation of interleukin-6 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Res Immunol* 1992; 143: 650–7.

83. Ershler WB. Interleukin-6: A cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 176–81.

84. Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science* 1993; 260: 62–7.

85. Birge SJ. The role of estrogen deficiency in the aging central nervous system. In: Lobo RA (ed.) *Treatment of the postmenopausal woman: Basic and clinical aspects*. Raven Press, New York, 1994; 153–7.

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

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

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

89. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 256–61.

90. Tang M-X, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429–32.

91. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, van Belle G, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Larson EB. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: A population based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 262–7.

92. Barrett-Conner E, Kritz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive functioning in older women. *JAMA* 1993; 269: 2637–41.

93. Graves AB, White E, Koepsell TD et al. A case-control study of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 766–64.

94. Fillit H, Weinreb H, Cholest I, Luine V, McEwen B, Amador R, Zabriskie J. Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia Alzheimer's type. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11: 337–45.

95. Honjo H, Ogino Y, Naitoh K, Urabe M, Kitawaki J, Yasuda J, Yamamoto T, Ishihara S, Okada H, Yonezawa T, Hayashi K, Nambara T. In vivo effects by estrone sulfate on the central nervous system: Senile dementia (Alzheimer's type). *J Steroid Biochem* 1989; 34: 521–5.

96. Honjo H, Ogino Y, Tanaka K, Urabe M, Kashiwagi T, Ishihara S, Okada H, Araki K, Fushiki S, Nakajima K, Hayashi K, Hayashi M, Sakaki T. An effect of conjugated estrogen to cognitive impairment in women with senile dementia, Alzheimer's type: A placebo-controlled double blind study. *J Jpn Menop Soc* 1993; 1: 167–71.

97. Ohkura T, Isse K, Akazawa KL, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N. An open trial of estrogen therapy for dementia of the Alzheimer type in women. In: Berg G, Hammar M (eds.). *The modern management of the menopause: A perspective for the 21st century*. Parthenon Publishing, New York, 1994; 315–33.

98. Ohkura T, Isse K, Akazawa KL, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N. Low-dose estrogen replacement therapy for Alzheimer's disease in women. *Menopause* 1994; 1: 125–30.

99. Ohkura T, Isse K, Akazawa KL, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N. Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr J* 1994; 41: 361–71.

100. Henderson VW, Watt L, Buckwalter J. Cognitive skills associated with estrogen replacement therapy in women with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 421–30.

101. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AD. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1981; 217: 208–17.

102. Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda JM. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 1580–4.

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](#)