

Gynäkologische Endokrinologie 2015 ·
13:64–68
DOI 10.1007/s10304-014-0660-0
Online publiziert: 16. November 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Redaktion

L. Kiesel, Münster
A.O. Mueck, Tübingen
P. Stute, Bern

V. Widmer · P. Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik Inselspital, Bern

Postmenopausale Hormontherapie und Kognition

Der postmenopausale Östrogenmangel ist mit verschiedenen typischen Symptomen assoziiert. Unter anderem klagen über 60% der Frauen in den Wechseljahren über Gedächtniseinbußen [7]. Damit scheinen auch nicht sexualspezifische Wirkungen der Östrogene betroffen zu sein, z. B. die Einwirkung auf bestimmte Hirnregionen. Entsprechend liegt die Annahme nahe, dass kognitive Beschwerden ebenso wie vasomotorische Störungen durch exogene Östrogene reduziert werden können. Laborexperimente zeigen, dass Östrogene die Funktionen des Gehirns beeinflussen und eine neuroprotektive Wirkung haben [9].

» In Laborexperimenten zeigen Östrogene eine neuroprotektive Wirkung

In verschiedenen Beobachtungsstudien konnte ein positiver Effekt der postmenopausalen Hormontherapie (HT) auf die Kognition nachgewiesen werden [2]. Jedoch gibt es verschiedene klinische Studien, die diese Hypothese nicht unterstützen oder sogar widerlegen [6]. Die methodologischen Bedingungen der Beobachtungsstudien sind teils sehr unterschiedlich und fragwürdig. Deshalb ist es wichtig, die erzielten Resultate in randomisierten, placebokontrollierten Studien (RCT) unter Einschluss einer angemessenen Probandenzahl zu überprüfen. Nachfolgend werden 7 RCT zum Einsatz einer HT bei postmenopausalen Frauen näher betrachtet. Der Fokus ist auf die am häufigsten angewendeten HT-Präparate und deren Einfluss auf die Kognition gerichtet.

Methoden

In der medizinischen Online-Datenbank PubMed wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, wobei zwischen RCT zur Östrogenmonotherapie [“estrogen therapy” (ET)] und Östrogen-Gestagen-Therapie [“estrogen-progestogen therapy” (EPT)] sowie zwischen Studien mit Probandinnen über bzw. unter 65 Jahren bei Studienstart unterschieden wurde. In den detektierten RCT wurde mit neuropsychologischen Tests der Einfluss einer HT auf die globale Kognition oder auf kognitive Teilgebiete untersucht.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 7 RCT die Kriterien. Diese werden im Folgenden dargestellt. Die erste und größte RCT war die Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), eine Substudie der Women's Health Initiative (WHI), die als primären Endpunkt alle Arten der Demenz und als sekundäre Endpunkte leichte kognitive Beeinträchtigungen und die globalen kognitiven Funktionen bei gesunden postmenopausalen Frauen untersuchte [1]. Die Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA) war ebenfalls eine Substudie der WHI, die verschiedene kognitive Domänen beleuchtete [8].

Östrogentherapie bei über 65-Jährigen

In Tab. 1 sind 3 RCT zum Einfluss einer ET auf die globalen kognitiven Funktionen oder auf deren Teilgebiete bei Frauen in einem Alter über 65 Jahre bei Studienstart gezeigt. In der WHIMS [1] und

WHISCA [8] erfolgte die ET-Applikation mit konjugierten equinen Östrogenen (CEE) oral, in der Studie von Yaffe et al. [11] wurde dagegen Östradiol (E₂) transdermal appliziert. In der WHIMS war ein minimaler negativer Effekt der ET auf die globale Kognition zu beobachten. Dabei ist zu beachten, dass die globalen kognitiven Funktionen nur als sekundäre Endpunkte gemessen wurden. Als primärer Endpunkt wurden alle Arten der Demenz definiert. In den beiden anderen Studien konnte kein signifikanter negativer Effekt der ET ermittelt werden, aber auch kein positiver. Zusammenfassend legen die 3 Studien die Annahme nahe, dass Östrogene allein bei postmenopausalen Frauen über 65 Jahre keinen positiven Effekt auf die Kognition ausüben.

Östrogen-Gestagen-Therapie bei über 65-Jährigen

In Tab. 2 sind 3 RCT zum Einfluss einer EPT auf die globalen kognitiven Funktionen oder auf deren Teilgebiete bei Frauen in einem Alter über 65 Jahre bei Studienstart aufgeführt. Alle Studien setzten CEE als Östrogenkomponente und Medroxyprogesteronacetat (MPA) als Gestagenkomponente ein. Unisono zeigen die 3 Studien einen negativen Effekt der EPT auf kognitive Fähigkeiten, wobei der negative Effekt in der WHISCA auf das verbale Gedächtnis beschränkt blieb und nur nach einer EPT-Langzeittherapie nachweisbar war – die EPT dauerte zwischen 1,1 und 5,6 Jahren, der Mittelwert lag bei 3,0 Jahren. In der Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) wurde primär die präventive Wirkung einer HT auf Komplikationen

Tab. 1 Randomisierte, placebokontrollierte Studien mit Östrogenen (keine Gestagene) bei postmenopausalen Frauen über 65 Jahre

Autor/ Studie	Teilneh- mer (n)	Kohorten- charakteristika	Hormonthe- rapie/Dosis	Dauer	Outcome	Tests	Resultate
Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS; [1])	2947 1464 1483	Gesunde postmenopausale Frauen zwischen 65 und 79 Jahren (mittleres Alter: 69 Jahre)	CEE: 0,625 mg/Tag oral	Durchschnitt: 5,21 Jahre	Primärer Endpunkt: alle Arten der Demenz Sekundärer Endpunkt: leichte kognitive Beeinträchtigung und globale kognitive Funktionen	3MS, ausschließlich, um die globalen kognitiven Funktionen zu testen	Minimal HT < Placebo Mittelwert des 3MS war in der HT-Gruppe um 0,26 Einheiten niedriger als in der Placebo-gruppe ($p=0,04$)
Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA; [8])	886 434 452 (Placebo)	Gesunde, hysterektomierte, postmenopausale Frauen zwischen 66 und 84 Jahren (mittleres Alter: 73,9 Jahre), ohne Anzeichen einer Demenz	CEE: 0,625 mg/Tag oral	1,1–5,6 Jahre (Mittelwert: 3,0 Jahre)	Altersassoziierte Veränderungen in den kognitiven Funktionen über die Zeit, anhand von verbalem und figuralem Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, räumlichem Denken, Geschwindigkeit der mentalen Leistungen, exekutiven Funktionen und motorischer Leistung	PMA Vocabulary, Letter Fluency, Semantic Fluency, Benton Visual Retention Test, California Verbal Learning Test, Digits Forward, Digits Backward, Card Rotations, Finger Tapping (dominante und nichtdominante Hand)	HT = Placebo Keine signifikanten Gruppendifferenzen
Yaffe et al. (2006; [11])	417 208 (HT) 209 (Placebo)	Frauen zwischen 60 und 80 Jahren, postmenopausal (mindestens 5 Jahre nach Menopause), mit intaktem Uterus	Östradiol: 0,014 mg/Tag (1 transdermales Pflaster/Woche)	2 Jahre	Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten über die Zeit	3MS, Logical Memory („immediate and delayed“), Brief Visuospatial Memory Test, Word List Memory, Trail Making Test (Form B), Modified Boston Naming Test, Verbal Fluency	HT = Placebo Keine signifikanten Gruppendifferenzen

3MS Modifizierter Mini-Mental-Status-Test; CEE konjugierte equine Östrogene; HT Hormontherapie.

der koronaren Herzkrankheit (Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod) eruiert; eingeschlossen waren postmenopausale Frauen mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit [3]. In einer Nebenstudie wurde die Wirkung der HT auf die globalen kognitiven Funktionen untersucht. Dabei beschränkte sich der negative Effekt auf den verbalen Fluss und das Wörterlistengedächtnis. Wie weit die klinisch relevante koronare Herzkrankheit der Probandinnen in der HERS die kognitiven Fähigkeiten beeinflusste, ist unklar. Aus den Ergebnissen der 3 Studien lässt sich die Hypothese ableiten, dass CEE in Kombination mit MPA einen negativen Effekt auf die Kognition von postmenopausalen Frauen über 65 Jahre haben.

Östrogen-Gestagen-Therapie bei unter 65-Jährigen

In **Tab. 3** sind 2 RCT mit EPT bei postmenopausalen Frauen unter 65 Jahren bei Studienstart gezeigt. Die Hormonexposi-

tion erfolgte also mit einer kleineren zeitlichen Distanz zur natürlichen Menopause als in den Studien aus **Tab. 1 und 2**. Auch die Dauer der Exposition ist kürzer als in den o. g. Studien. In der Studie von Maki et al. [5] litten die Probandinnen an mindestens einer subjektiven kognitiven Beschwerde. Neben Abweichungen der Gedächtnisleistung und der Aufmerksamkeit von den Basiswerten wurde auch die Symptomverbesserung der subjektiven kognitiven Beschwerden erfasst. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ließ sich nicht ermitteln. Allerdings zeigte sich in der HT-Gruppe (CEE plus MPA) ein geringer negativer Effekt auf das verbale Gedächtnis: In den California-Verbal-Learning-Untertests „Short-delay“ und „Long-delay Free Recall“ kam es in der HT-Gruppe zu Leistungseinbußen [5]. Weil aber die notwendige Probandenzahl nicht erreicht wurde, hat die Studie nicht genügend Aussagekraft, um etwaige Gruppenunterschiede eindeutig zu detektieren.

In der Studie von Sherwin et al. [10] gab es neben der Placebogruppe und der Hormongruppe mit CEE und MPA noch eine weitere Hormongruppe mit CEE und mikronisiertem Progesteron. In der CEE+MPA-Gruppe konnte kein Unterschied zur Placebogruppe detektiert werden. In der Gruppe mit CEE und Progesteron ließen sich dagegen interessanterweise ein positiver und ein negativer Effekt auf 2 verschiedene Teilgebiete der Kognition nachweisen: ein negativer Effekt auf das verzögerte verbale Gedächtnis mit Sitz im Hippocampus und ein positiver Effekt auf das Arbeitsgedächtnis mit Sitz im präfrontalen Kortex [10]. Der negative Effekt zeigte sich in einer signifikanten Punktedifferenz zwischen dem Test vor der Hormonexposition und dem Test nach Behandlung. Da diese beiden kognitiven Funktionen mit unterschiedlichen Hirnstrukturen assoziiert sind, ist davon auszugehen, dass Progesteron in den verschiedenen Hirnstrukturen unterschiedliche Wirkungen vermittelt.

	Zusammenfassung · Abstract
<p>Auch in diesen beiden Studien konnte kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen der Placebo- und der EPT-Gruppe detektiert werden. Dies steht im Gegensatz zum detektierbaren negativen Effekt von CEE und MPA auf die Kognition bei Probandinnen über 65 Jahre (► Tab. 2). Zu einem ähnlichen Fazit kommt die Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), deren Ergebnisse zur Kognition 2013 auf der Jahrestagung der North American Menopause Society präsentiert wurden.</p> <p>Östrogentherapie bei unter 65-Jährigen</p> <p>In ► Tab. 4 ist eine RCT mit ET bei Frauen unter 65 Jahren bei Studienstart aufgeführt. Die Studie beinhaltet 3 Studienarme mit E₂, Testosteron oder Placebo [4]. Untersucht wurde der Einfluss der exogenen Hormonexposition auf spezifische kognitive Fähigkeiten, wie das verbale Gedächtnis, den verbalen Fluss und das räumliche Denkvermögen. Die neuropsychologischen Tests erfolgten nach 4-wöchiger Hormonsubstitution. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede in den kognitiven Leistungen zwischen den Hormongruppen und der Placebogruppe nachgewiesen werden. Die Studie widerlegt damit den positiven Effekt einer HT auf die Kognition auch bei jüngeren postmenopausalen Frauen.</p> <p>Diskussion</p> <p>Wie aus ► Tab. 1, 2, 3 und 4 ersichtlich ist, konnte nur eine der 7 näher betrachteten RCT einen signifikanten positiven Effekt der postmenopausalen HT auf die Kognition nachweisen – und das nur in einer Untergruppe des HT-Studienarms. Dies ist ein überraschendes Ergebnis, da in verschiedenen Beobachtungsstudien ein positiver Effekt ermittelt werden konnte. Für das Fehlen eines positiven Effekts der HT in RCT werden folgende Erklärungsansätze diskutiert: Die HT wird hauptsächlich zur Behandlung von vasomotorischen Störungen eingesetzt. Sie sind typisch für die Peri- und Postmenopause. Ein Großteil der in die Beobachtungsstudien eingeschlossenen Frauen litt also an vasomotorischen Störungen, die u. a. auch für die weitverbreiteten Schlafstörungen in der Postme-</p>	<p>Gynäkologische Endokrinologie 2015 · 13:64–68 DOI 10.1007/s10304-014-0660-0 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014</p> <p>V. Widmer · P. Stute Postmenopausale Hormontherapie und Kognition</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Hintergrund. Etwa 60% der Frauen in den Wechseljahren klagen über Gedächtniseinbußen. In Beobachtungsstudien konnte ein positiver Effekt der postmenopausalen Hormontherapie (HT) auf die Kognition nachgewiesen werden.</p> <p>Fragestellung. Kann der positive Effekt der HT auf die Kognition in randomisierten, placebokontrollierten Studien (RCT) reproduziert werden?</p> <p>Material und Methode. Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Unterschieden wurde zwischen RCT zur Östrogenmonotherapie und Östrogen-Gestagen-Therapie sowie zwischen Probandinnen über und unter 65 Jahren bei Studienstart.</p> <p>Ergebnisse. Die detektierten RCT zeigen mehrheitlich keinen positiven oder negati-</p> <p>ven Einfluss einer HT auf die Kognition. Bei Frauen über 65 Jahre hat die kombinierte HT mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat einen negativen Einfluss auf die Kognition, bei Frauen unter 65 Jahren jedoch nicht.</p> <p>Schlussfolgerung. Der in Beobachtungsstudien gezeigte positive Effekt einer HT auf die Kognition lässt sich nicht ohne weiteres in RCT reproduzieren. Es stellt sich weiterhin die Frage nach einem kognitiven „window of opportunity“.</p> <p>Schlüsselwörter Gedächtnisstörungen · Randomisierte, kontrollierte Studien · Östrogene · Gestagene · Einflussfaktor Alter</p>
	<p>Postmenopausal hormone therapy and cognition</p> <p>Abstract</p> <p>Background. Approximately 60% of women undergoing menopause complain about loss of memory. A positive effect of postmenopausal hormone therapy (HT) on cognition was found in observational studies.</p> <p>Question. Can the positive effect of postmenopausal HT on cognition be reproduced in randomized, placebo-controlled trials (RCT)?</p> <p>Material and methods. A systematic literature search was carried out. A distinction was made between RCTs for estrogen monotherapy (ET) and estrogen-progestogen therapy (EPT) as well as between subjects above and below 65 years of age at study entry.</p> <p>Results. The majority of the RCTs demonstrated neither a positive nor a negative ef-</p> <p>fect of postmenopausal HT on cognition. In women above the age of 65 years treated with conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate, a negative impact of HT on cognition was shown but not in women below 65 years old.</p> <p>Conclusion. The positive effect of postmenopausal HT on cognition found in observational studies was not easily reproducible in RCTs. Furthermore, it remains to be proven if there is a cognitive window of opportunity.</p> <p>Keywords Memory disorders · Randomized controlled trials · Estrogens · Progestogens · Age factors</p>

nopause verantwortlich sind. Auch die mit der Menopause auftretenden subjektiven kognitiven Beschwerden können durch die Schlafstörungen und vasomotorischen Störungen erklärt werden. Dieser Sachverhalt führt zur Hypothese, dass eine Linderung der vasomotorischen Beschwerden der direkte positive Effekt auf die Kognition sein könnte, welchen man der HT zugeschrieben hatte. Aus den 7 hier diskutierten Studien ist nicht ersichtlich, ob die Probandinnen an starken vasomotorischen Störungen litten.

» Die Ergebnisse sind möglicherweise durch einen gesünderen Lebensstil in der HT-Gruppe verzerrt

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Verzerrung der Studienergebnisse durch gesunde Therapieanwender („healthy user bias“), die eventuell mit den Beobachtungsstudien assoziiert ist. Die Analyse der Fall-Kontroll-Studien ergab, dass die Frauen mit HT im Durchschnitt einen höheren Bildungsgrad und oft einen gesünderen

Tab. 2 Randomisierte, placebokontrollierte Studien mit konjugierten equinen Östrogenen plus Medroxyprogesteronacetat bei postmenopausalen Frauen über 65 Jahre

Autor/ Studie	Teilnehmer (n)	Kohorten- charakteristika	Dosis	Dauer	Outcome	Tests	Resultate
Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS; [1])	4532	Gesunde postmenopausale Frauen zwischen 65 und 79 Jahren (mittleres Alter: 69 Jahre)	CEE: 0,625 mg/Tag MPA: 2,5 mg/Tag	Durchschnitt: 4,05 Jahre	Primärer Endpunkt: alle Arten der Demenz Sekundärer Endpunkt: leichte kognitive Beeinträchtigung und globale kognitive Funktionen	3MS, ausschließlich, um die globalen kognitiven Funktionen zu testen	HT < Placebo Klinisch relevanter Rückgang in den 3MS-Leistungen: 6,7% in der HT-Gruppe, 4,8% in der Placebogruppe ($p=0,008$)
Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA; [7])	1416	Gesunde postmenopausale Frauen zwischen 66 und 84 Jahren (mittleres Alter: 73,9 Jahre), ohne Anzeichen einer Demenz	CEE: 0,625 mg/Tag MPA: 2,5 mg/Tag	1,1–5,6 Jahre (Mittelwert: 3,0 Jahre)	Altersassoziierte Veränderungen in den kognitiven Funktionen über die Zeit, anhand von verbalem und figuralem Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, räumlichem Denken, Geschwindigkeit der mentalen Leistungen, exekutiven Funktionen und motorischer Leistung	PMA Vocabulary, Letter Fluency, Semantic Fluency, Benton Visual Retention Test, CVLT, Digits Forward, Digits Backward, Card Rotations, Finger Tapping (dominante und nicht-dominante Hand)	HT < Placebo Nur negativer Effekt auf verbales Gedächtnis ($p=0,01$) und nur ersichtlich nach Langzeitbehandlung
Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), Grady et al. (2002; [3])	1063 517 (HT-Gruppe) 546 (Placebogruppe)	Postmenopausale Frauen unter 80 Jahren (Mittelwert: 71 ± 6 Jahre), mit intaktem Uterus und nachgewiesener koronarer Herzkrankheit	CEE: 0,625 mg/Tag MPA: 2,5 mg/Tag	Mittelwert: $4,2 \pm 0,4$ Jahre	Globale kognitive Fähigkeiten	3MS, Verbal Fluency, Boston Naming, Word List Memory, Word List Recall, Trail Making Test (Form B)	HT < Placebo In Verbal Fluency ($p=0,02$) und Word List Memory ($p=0,06$)

3MS Modifizierter Mini-Mental-Status-Test; CEE konjugierte equine Östrogene; HT Hormontherapie; MPA Medroxyprogesteronacetat.

Lebensstil aufwiesen. Die Möglichkeit der Verzerrung durch einen gesünderen Lebensstil in der HT-Gruppe darf daher nicht außer Acht gelassen werden.

Trotz einschneidender Ergebnisse der WHI besteht immer noch ein beachtlicher HT-Bedarf in der Peri- und Postmenopause. In diesen Phasen wird sie hauptsächlich zur Linderung vasomotorischer Beschwerden eingesetzt. Deshalb stellt sich nicht nur die Frage, ob eine HT einen positiven Effekt auf die Kognition hat, sondern vielmehr auch, wie man die in RCT nachgewiesenen negativen Wirkungen auf die Kognition verhindern oder minimieren kann.

In der Studie von Sherwin et al. [10] konnte kein negativer Effekt der Einnahme von CEE und MPA auf die Kognition nachgewiesen werden. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der WHIMS und HERS [1, 3]. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien war das Alter der Probandinnen. In der WHIMS und HERS waren die Probandinnen wesentlich

älter, damit lag zwischen Menopause und HT-Beginn auch eine längere Zeitspanne. Eventuell könnte ein rascher Beginn der HT nach der Menopause den negativen Effekt der HT auf die Kognition verhindern oder minimieren. Dies gilt es in weiteren klinischen Studien zu überprüfen.

Fazit für die Praxis

- Subjektive Gedächtnissstörungen in der Postmenopause sind häufig.
- Der positive Effekt der HT auf die Kognition, wie er aus Beobachtungsstudien bekannt ist, ist in RCT mit Östrogenen und Gestagenen nicht reproduzierbar.
- Die postmenopausale HT mit Östrogenen in Kombination mit Gestagenen hat bei postmenopausalen Frauen über 65 Jahre einen negativen Effekt auf die Kognition.
- Die HT mit weiblichen Sexualhormonen ist die wirksamste Therapie zur

Linderung der vasomotorischen Störungen in den Wechseljahren. Sehr wahrscheinlich hat sie auch einen positiven Effekt auf die subjektiven kognitiven Störungen der Postmenopause.

■ Aktuell gelten kognitive Beschwerden in der Postmenopause nicht als Indikation für eine HT. Es bleibt abzuwarten, ob die Hypothese des kognitiven „window of opportunity“ bestätigt werden kann.

Korrespondenzadresse



V. Widmer
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Frauenklinik Inselspital
Effingerstr. 102, 3010 Bern
Schweiz
viviane.widmer@students.unibe.ch

Menopause und Frauengesundheit

Tab. 3 Randomisierte, placebokontrollierte Studien mit konjugierten equinen Östrogenen plus Gestagene bei postmenopausalen Frauen unter 65 Jahren

Autor/ Studie	Teilnehmer (n)	Kohorten- charakteristika	Hormonthe- rapie/Dosis	Dauer	Outcome	Tests	Resultate
Maki et al. (2007; [5])	180	Postmenopausale Frauen zwischen 45 und 55 Jahren, deren Menopause nicht länger als 3 Jahre zurücklag, mit mindestens einer subjektiven kognitiven Be- schwerde	CEE: 0,625 mg/Tag MPA: 2,5 mg/Tag	4 Monate	Abweichungen der Gedächtnisleistung, der Aufmerksamkeit und der subjektiven kognitiven Leistung von den gemessenen Grundwerten	California Verbal Learning Test (CVLT), Memory Function Questionnaire (MFQ), Brief Test of Attention (BTA)	HT= Placebo + geringer negativer Effekt der Hormontherapie auf das verbale Gedächtnis ($p<0,10$)
Sherwin et al. (2011; [10])	24 7 (CEE+Placebo) 8 (CEE+MP) 9 (CEE+MPA)	Frauen mit natürlicher Menopause und intaktem Uterus, zwischen 50 und 55 Jahren, ohne vorangegangene Hormontherapie	CEE: 0,625 mg/Tag für 28 Tage (=Therapiezyklus) MP: 200 mg/Tag, Tag 1–14/ Therapiezyklus MPA: 10 mg/Tag, Tag 1–14/ Therapiezyklus Placebo: Tag 1–14/ Therapiezyklus	3 Monate	Veränderungen verschiedener kognitiver Funktionen über die Zeit (verbales Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, räumliches Vorstellungsvormögen, „visual-spacial sequencing“)	Logical Memory Test („immediate and delayed“), Paired Associates Test („immediate and delayed“), Digit Span Forward, Digit Span Backward, Mental Rotations Test, Trail Making Test (Form B)	CEE+MPA= Placebo CEE+MP< Placebo (im verzögerten verbalen Gedächtnis, $p=0,022$) CEE+MP> Placebo (im Arbeitsgedächtnis, $p=0,008$)

CEE Konjugierte equine Östrogene; MP mikronisiertes Progesteron; MPA Medroxyprogesteronacetat.

Tab. 4 Randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Östradiol (keine Gestagene) bei postmenopausalen Frauen unter 65 Jahren

Autor	Teilnehmer (n)	Kohortencharakteristika	Dosis	Dauer	Outcome	Tests	Resultate
Kocoska-Maras et al. (2011; [4])	203 66 (E ₂) 67 (T) 67 (Placebo)	Frauen mit natürlicher Menopause zwischen 50 und 65 Jahren, ohne Hormontherapie in den vorangegangenen 3 Monaten	E ₂ : 2 mg/Tag T: 40 mg/Tag	4 Wochen	Verbal Fluency, Verbal Memory, Spatial Ability	Letter Fluency Test, Word List Memory, Mental Rotation	HT= Placebo

E₂ Östradiol; HT Hormontherapie; T Testosteron.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Widmer und P. Stute geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Coker LH, Espeland MA, Rapp SR et al (2010) Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 118(4–5):304–310
- Fischer B, Gleason C, Asthana S (2014) Effects of hormone therapy on cognition and mood. *Fertil Steril* 101(4):898–904
- Grady D, Yaffe K, Kristof M et al (2002) Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med* 113(7):543–548
- Kocoska-Maras L, Zethraeus N, Rådestad AF et al (2011) A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 95(1):152–157
- Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ et al (2007) Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 69(13):1322–1330
- Maki PM, Sundermann E (2009) Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update* 15(6):667–681
- Bergen M von (2013) Das Gedächtnis in der Perimenopause – Die kognitiven Veränderungen während der Wechseljahre. Universität Bern, Bern
- 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(11):4152–4161
- Ryan J, Stanczyk FZ, Dennerstein L et al (2012) Hormone levels and cognitive function in postmenopausal midlife women. *Neurobiol Aging* 33(7):1138–1147
- Sherwin BB, Grigorova M (2011) Differential effects of estrogen and micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on cognition in postmenopausal women. *Fertil Steril* 96(2):399–403
- Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE et al (2006) Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 63(7):945–950