

Gynäkologische Endokrinologie 2022 · 20:149–153  
<https://doi.org/10.1007/s10304-022-00445-7>  
 Angenommen: 21. Februar 2022  
 Online publiziert: 23. März 2022  
 © Der/die Autor(en) 2022

**Redaktion**

Annette Bachmann, Frankfurt  
 Ludwig Kiesel, Münster  
 Petra Stute, Bern



# Menopausale Hormontherapie und Demenz

Sabrina Baumgartner<sup>1</sup> · Petra Stute<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Frauenklinik, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

<sup>2</sup> Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

**Demenz ist eine pandemische, chronische, nicht übertragbare Krankheit. Bei 10 von 100 Frauen über 65 Jahre wird im Verlauf des weiteren Lebens eine Demenz diagnostiziert, überwiegend in Form einer Alzheimer-Demenz. Neben dem Alter und konstitutionellen Risikofaktoren existieren zahlreiche erworbene Risiko- und Schutzfaktoren. Die aktuelle Literatur basiert hauptsächlich auf epidemiologischen Kohortenstudien und zeigt, dass eine Hormontherapie in den Wechseljahren (menopausale Hormontherapie [MHT]) das Risiko einer Demenz bzw. Alzheimer-Erkrankung um etwa 11–33 % zu reduzieren vermag. Hingegen führt eine MHT bei bereits diagnostizierter Demenz nicht zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit.**

## Epidemiologie der Demenz

Die Demenz ist gekennzeichnet durch eine chronische Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit über eine Zeitdauer von mindestens 6 Monaten. Sie verläuft in der Regel progressiv irreversibel (neurodegenerative Demenz) und ist nur selten potenziell reversibel (non-neurodegenerative Demenz). Global beträgt die Demenzprävalenz bei den über 65-Jährigen schätzungsweise 7%, in den Industrieländern sogar etwas mehr (8–10%), dies aufgrund der höheren Lebenserwartung [1]. Die Begrifflichkeit Demenz umfasst eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Zustände, die allesamt

- das Gedächtnis,
- die Kommunikation,

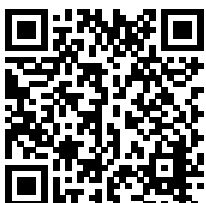
- die Sprache,
- die Aufmerksamkeit,
- die Orientierung,
- das Problemlösen sowie
- die Fähigkeit zum Fokussieren und Argumentieren

beeinträchtigen können. Gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) wird die Demenz ätiologisch in drei Hauptklassen unterteilt:

- Demenz bei Alzheimer-Krankheit
- Vaskuläre Demenz (beispielsweise akute vaskuläre Demenz im Rahmen einer intrazerebralen Blutung, Multiinfarktdemenz, subkortikale vaskuläre Demenz bei arterieller Hypertonie)
- Demenz bei andernorts klassifizierten Erkrankungen (beispielsweise frontotemporale Demenz, Huntington-Krankheit, primäres Parkinson-Syndrom) und Krankheitsbildern (unter anderem Morbus Wilson, multiple Sklerose, systemischer Lupus erythematodes, Urämie, Vitamin-B12-Mangel, chronischer Alkoholabusus, Normaldruckhydrozephalus, Humanimmunodeficiency-virus-Infektion).

## Pathophysiologie der Demenz

Die verschiedenen Demenzformen unterscheiden sich in ihrem Pathomechanismus. Bei der häufigsten Demenzform, der Alzheimer-Demenz, induzieren intrazelluläre (hyperphosphoryliertes Phospho-Tau-Protein [p-Tau]) und extrazelluläre Plaqueformationen (β-Amyloid) über neuroinflammatorische Prozesse den Untergang



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

**F**  
**A**  
**K**  
**T**  
**E**  
**N**  
**B**  
**O**  
**X**

Demenz ist eine pandemische nicht-übertragbare chronische Krankheit (NCD).  
Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Demenzform. Lebenszeitrisko für AD: **10 von 100 Frauen +65 Jahre**.  
Risikofaktoren: Alter, Veranlagung (familiär, Mutationen, APOE-Polymorphismus), Umweltfaktoren.

<p><i>Menopausale Hormontherapie</i> reduziert das Risiko einer Demenz / AD um 11%<sup>a</sup> - 33%<sup>b</sup>.</p>	<b>Erworbene Risikofaktoren</b>	<b>Erworbene protektive Faktoren</b>
	Diabetes mellitus Typ 2**	mediterrane Diät**
<p><i>Menopausale Hormontherapie</i> hat einen günstigen / unterstützenden Effekt auf gewisse Risiko-/protektive Faktoren (markiert mit **).</p>	Hypertonie**	Kaffeekonsum**
	Rauchen	leichter/moderater Alkoholkonsum
	tieffrequente Elektromagnetfelder	körperliche Aktivität (hohe Intensität)**
	Übergewicht im mittleren Lebensalter**	Vitamin-E-Supplementation**
	leichtes Schädel-Hirn-Trauma**	Vitamin-C-Supplementation**
	Depression**	Medikamente: Statine, Antihypertensiva, ASS, NSAR**, <b>menopausale Hormontherapie</b>
	niedriges Ausbildungsniveau	Fischkonsum**
	wenig soziale Kontakte, Einsamkeit**	Offenheit**

**Abb. 1 ▲** Faktenbox zur Demenz. Die Box kann in der täglichen Praxis als Beratungsinstrument dienen. <sup>a</sup>[32]. <sup>b</sup>[32]. APOE Apolipoprotein E, ASS Acetylsalicylsäure, NCD „non-communicable diseases“ (nicht übertragbare Krankheiten), NSAR nichtsteroidale Antirheumatika. (Modifiziert nach [7])

von cholinergen Neuronen und deren Projektionssystemen im basalen Vorderhirn, im entorhinalen Kortex und im Hippocampus [2, 3]. Die frontotemporale Demenz ist als dritthäufigste Demenzform gekennzeichnet durch eine Neurodegeneration des Frontal- und Temporallappens, bedingt durch die Ablagerung von Tau- und TDP-43-Proteinen [4]. Final wird auch bei der vaskulären Demenz eine gesteigerte Amyloidablagerung beobachtet als Folge der endothelialen Dysfunktion und der vermehrten Extravasation von Proteinen bei erhöhtem intravasalem Druck [5, 6].

In den folgenden Abschnitten dieses Beitrags beleuchten wir ätiologische Aspekte der Demenz und den Zusammenhang zwischen MHT und Demenz. Dabei fassen wir die Ergebnisse unseres kürzlich publizierten systematischen Reviews zusammen [7].

**Demenzprävention beginnt in der Lebensmitte**

Die Demenz gehört in die Gruppe der nicht übertragbaren Krankheiten („non-communicable diseases“ [NCD]). NCD sind gemäß World Health Organization (WHO) für 86% aller Todesfälle und 77% der

Krankheitslast im europäischen Raum verantwortlich. Zu den Hauptvertretern der NCD gehören

- Krebs,
- kardiovaskuläre Erkrankungen,
- Diabetes mellitus,
- chronische Nieren- und Atemwegserkrankungen,
- Erkrankungen des Bewegungsapparats:
  - Osteoarthritis und
  - Osteoporose, sowie
- neurodegenerative Erkrankungen:
  - Parkinson-Krankheit und
  - Demenz, insbesondere die Alzheimer-Demenz.

NCD sind charakterisiert durch gemeinsame Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten. Gemäß dem „aktualisierten hypothetischen Modell der Demenzerkrankungen“ erstreckt sich der Krankheitsverlauf über ein Kontinuum von durchschnittlich 35 Jahren. Damit setzt die Demenzprävention weit vor der Diagnose in der Lebensmitte an und beinhaltet einfach gesagt ein gesundes Altern.

**Assoziierte Risiko- und protektive Faktoren der Demenz**

Die Liste potenzieller Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz ist lang und beinhaltet bislang über 50 assoziierte Aspekte. Dazielgerichtete Behandlungsoptionen für die Demenz fehlen, liegt der wissenschaftliche Fokus unter anderem auf der multimodalen Modifikation von Risikofaktoren (Abb. 1), um den Krankheitsbeginn zu verzögern [8]. Die Risikofaktoren werden untergliedert in konstitutionelle und erworbene Risikofaktoren. Konstitutionelle Risikofaktoren umfassen

- das Alter,
- die genetische Disposition, beispielsweise
  - Apolipoprotein-E-ε4(APOEε4)-Polymorphismus,
  - Mutationen der Präsenilingene PSEN1 und PSEN2 und
  - Mutationen des Amyloid-Precursor-Proteins (APP), sowie
- Umgebungsfaktoren (unter anderem Luftverschmutzung [9]).

Auch wenn das Alter den größten Risikofaktor darstellt, führt das Altern per se nicht zwangsläufig zu einer Demenz. Bei

einmaligem Vorliegen eines *APOE*ε4-Allels ist das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, 2- bis 3fach erhöht, bei Vorhandensein von 2 Kopien bis zu 10fach [10].

### » Das Altern per se führt nicht zwangsläufig zu einer Demenz

Zu den erworbenen Risikofaktoren zählen sämtliche kardiovaskulären Risikofaktoren:

- Diabetes mellitus Typ 2
- Arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Rauchen
- Adipositas

Dass der kognitive Zerfall und die Neuroinflammation bei postmenopausalen Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen rascher voranschreiten, ist eine Folge der gestörten Blut-Hirn-Schranke, der höheren Zytokin- und Adipokin-konzentrationen sowie der vermehrten Oxidation, die allesamt die Plaquebildung fördern [3]. Dies spiegeln auch die Resultate der Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) wider (Hazard Ratio für Kognitionsverlust bei Vorliegen kardiovaskulärer Vorerkrankungen 1,29; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,00–1,67; [11]). Zu den weiteren evidenzbasierten Risikofaktoren gehören

- ein vergangenes leichtes Schädel-Hirn-Trauma,
- eine Depression,
- ein niedriger Ausbildungsgrad,
- Aluminiumexposition,
- das Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus und
- zuletzt mit überzeugender Evidenz auch eine niedrige Anzahl sozialer Kontakte [12].

Demgegenüber besitzen diverse Lifestyle-Attribute protektiven Charakter, etwa

- eine mediterrane Diät,
- Kaffeekonsum,
- leichter bis moderater Alkoholkonsum,
- die Supplementation von Vitamin C und Vitamin E,
- Fischkonsum,
- das Persönlichkeitsmerkmal Offenheit sowie
- diverse Medikationen, beispielsweise
  - Antihypertensiva,

- nichtsteroidale Antirheumatika,
- Acetylsalicylsäure und
- MHT.

Und wer im Alter in Bewegung bleibt, tut auch der Kognition Gutes. Gemäß der English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) lässt sich mit körperlicher Aktivität das Demenzrisiko reduzieren [13]. Ein Anteil von 35% der Demenzfälle ist mit Risikofaktoren assoziiert [9]; mit Blick auf die demografische Entwicklung einer alternden Bevölkerung zeigt dies, dass die Risikomodifikation ein zentraler Bestandteil der Demenzprävention ist.

### Rolle der weiblichen Hormone in der Kognition

Die Diskussion stützt sich auf vielversprechende Ergebnisse aus Labor- und Tierstudien, in denen im Gegensatz zum menschlichen Modell eindeutig der neuroprotektive Effekt von Östrogenen auf das alternde Hirn nachgewiesen werden konnte. Klinische Studien konnten die vielfältigen günstigen Östrogenwirkungen sodann auch im Humanmodell bestätigen. Die zerebralen Östrogeneffekte entfalten sich sowohl über die Regulation der Genexpression als auch über Membraneffekte. Die erhöhte Dichte exprimierter Östrogenrezeptor-α-mRNA in den für Kognition, Emotion und Gedächtnis zuständigen Hirnarealen (Amygdala, Hippocampus und zerebraler Kortex) lässt vermuten, dass Östrogene in der Funktionalität dieser Areale eine Rolle spielen [14].

Zu den nachgewiesenen neuroprotektiven Mechanismen der Östrogene zählen die Verbesserung des zerebralen Blutflusses, die Verbesserung des Glukosemetabolismus durch verbesserte mitochondriale Funktion via mitochondriale Östrogenrezeptoren [15], die Aufrechterhaltung des neuronalen Wachstums (Spinogenese und Synaptogenese) und der Myelinisierung, die Reduktion neuroinflammatorischer Prozesse durch antioxidative Wirkungen (verminderte Plaquebildung und β-Amyloid-Akkumulation; [16]) sowie die Fähigkeit zur Verstärkung der Neurotransmitterfreisetzung und -wirkung (Verbesserung der cholinergen Funktion; [17–19]). Das cholinerge System wiederum ist an der Regulation des Ge-

dächnisses und des Lernens wesentlich beteiligt.

### Aktuelle Empfehlungen gemäß Menopausenrichtlinien

Die Empfehlungen der aktuellen Menopausenrichtlinien stützen sich mehrheitlich auf die Ergebnisse der WHIMS, die der kombinierten MHT mit konjugierten equinen Östrogenen [CEE] + Medroxyprogesteronacetat eine Verdopplung der Demenzinzidenz bei über 65-jährigen postmenopausalen Frauen attestiert (zusätzliche Demenzfälle: 23/10.000; [20]). Diese Risikozunahme konnte bei der alleinigen Gabe von CEE nicht bestätigt werden [21]. Die North American Menopause Society (NAMS 2017 [22]) erwähnt einleitend, dass der Zeitpunkt des MHT-Beginns eine entscheidende Determinante für das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung darstellt, mit niedrigerem Risiko bei frühem Therapiebeginn [23, 24] entsprechend der Window-of-opportunity-Hypothese. Diese Aussage findet sich auch in den Leitlinien der International Menopause Society (IMS [25]), in denen es heißt, dass der früh initiierten MHT gemäß aktuelleren Daten aus randomisierten, placebokontrollierten Studien kein negativer Effekt mehr zugeschrieben werden konnte [26–28]. Trotz der günstigen Effekte in den Observationsstudien und trotz der neutralen Ergebnisse in den randomisierten, kontrollierten Studien kommen die aktuellen Richtlinien der IMS (2016), der NAMS (2017) und der European Menopause and Andropause Society (EMAS 2016 [29]) zu dem Schluss, dass die MHT nicht zur primären oder sekundären Prävention oder Behandlung kognitiver Veränderungen, insbesondere der Demenz oder des Kognitionsverlusts, eingesetzt werden soll. Die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019; [30]) konstatieren einzig, dass postmenopausale Frauen darüber aufgeklärt werden sollen, dass die Wahrscheinlichkeit, aufgrund einer MHT eine Demenz zu entwickeln, unbekannt ist. Dieselbe Kernaussage findet sich auch in der aktuellen S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ wieder [31].

Tab. 1 Resultate zweier kürzlicher Metaanalysen. (Nach [7])			
Autor, Jahr	Studienanzahl	Intervention	Resultate
Metaanalyse von Wu et al., 2020 [32]	n = 18 (n <sub>AD</sub> = 13)	MHT	Alle Studien AD: OR 1,08, 95 %-KI 1,03–1,14, I <sup>2</sup> = 69 % Alle Studien Demenz: OR 1,16, 95 %-KI 1,02–1,31, I <sup>2</sup> = 19 % Kohortenstudien AD: OR 0,89, 95 %-KI 0,76–1,04 Kohortenstudien Demenz: OR 1,13, 95 %-KI 0,97–1,33
Metaanalyse von Song et al., 2020 [33]	n = 21 (n <sub>AD</sub> = 16)	ET + EPT	Alle Studien AD: OR 0,67, 95 %-KI 0,58–0,77, p < 0,001, I <sup>2</sup> = 23,1 Kohortenstudien AD: OR 0,51, 95 %-KI 0,413–0,653 Keine Differenzierung zwischen ET + EPT

95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall, AD Alzheimer-Demenz, CEE konjugierte equine Östrogene, MHT menopausale Hormontherapie, EPT kombinierte Östrogen-Progesteron-Therapie, ET systemische Östrogenmonotherapie

## Wissenschaftliche Evidenz zu menopausaler Hormontherapie und Demenz

Ob und inwieweit der alters- und menopausebedingte Abfall der körpereigenen Geschlechtshormone Einfluss auf Entstehung und Verlauf der Alzheimer-Krankheit hat, ist nach wie vor umstritten. Ziel unseres kürzlich publizierten systematischen Reviews [7] war, eine Übersicht und ein Update zur wissenschaftlichen Evidenz in Bezug auf MHT und Demenzrisiko zu geben und damit auch ein Beratungsinstrument im Sinne der personalisierten Medizin zur Verfügung zu stellen. Nach dem Screenen von 18.235 mittels komplexer Literatursuche identifizierten Abstracts qualifizierten sich final 54 Arbeiten für die obige Fragestellung. Von den insgesamt vier identifizierten systematischen Reviews mit Metaanalysen wurden zwei im Jahr 2020 publiziert [32–35]. Unsere Literaturrecherche identifizierte drei weitere seit 2020 publizierte Originalarbeiten [36–38]. Die zwei kürzlichen Metaanalysen ([32, 33]; **Tab. 1**) schreiben der MHT unabhängig vom Alter einen signifikant protektiven Effekt zu mit einer Risikoreduktion von 11 % [32] bzw. 33 % [33] hinsichtlich einer Demenzentwicklung. Eine Analyse der verschiedenen Hormonzusammensetzungen wurde allein in der Metaanalyse von Wu et al. durchgeführt und ergab keine konklusiven Resultate.

## Window-of-opportunity-Hypothese

Die Hypothese des „window of opportunity“ besagt, dass die günstige Wirkung der MHT von einem „kritischen Therapiefenster“ abhängt. Die Hypothese basiert auf der Annahme, dass ein längerfristiger Hormontentzug die zellulären Östrogenre-

zeptoren herunterreguliert und die Zellen gegenüber exogen verabreichten Östrogenen unempfindlich macht [39]. Einige Observationsstudien haben das niedrigere Demenzrisiko bei Therapiebeginn in der Perimenopause oder frühen Postmenopause im Sinne der Window-of-opportunity-Hypothese bestätigt. So berichtet beispielsweise die Fall-Kontroll-Studie der Multi-Institutional-Research-on-Alzheimer-Genetic-Epidemiology(MIRAGE)-Gruppe von einem reduzierten Risiko für das Auftreten einer Alzheimer-Demenz unter Anwendung einer östrogenhaltigen Hormontherapie bei der jüngeren Altersgruppe (50–63 Jahre, OR 0,35, 95 %-KI 0,19–0,66; [23]). In der Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) konnte bei früh postmenopausalen Frauen nach einer 4-jährigen transdermalen Östrogensubstitution (0,45 mg CEE oder 50 µg 17β-Östradiol täglich) mittels Positronenemissionstomographie eine geringere β-Amyloid-Ablagerung nachgewiesen werden, insbesondere bei den APOEε4-Trägerinnen [40].

## » Ob es ein günstiges Zeitfenster für die MHT gibt, müssen zukünftige wissenschaftliche Arbeiten klären

Interessanterweise konnten kürzliche Arbeiten die Theorie des günstigen Zeitfensters nicht bestätigen. So konnten weder die zwei kürzlichen Metaanalysen von Wu et al. [32] und Song et al. [33] noch die drei neu identifizierten Originalarbeiten von 2020 [37, 38, 41] einen zeitlichen Effekt ausfindig machen. Ob es ein günstiges Zeitfenster für die MHT gibt, müssen zukünftige wissenschaftliche Arbeiten klären.

## Wirkung einer MHT auf die Kognition bei bereits diagnostizierter Demenz

Verbessert eine MHT die Kognition bei bereits diagnostizierter Demenz? Die Antwort auf diese Frage ist wahrscheinlich nein. Fall-Kontroll-, Querschnitts- und Kohortenstudien schreiben der MHT zwar mehrheitlich einen günstigen Effekt auf die Kognition bei bereits diagnostizierter Alzheimer-Demenz zu, doch die Metaanalyse von Hogervorst [17] konnte bei alleiniger Betrachtung von randomisierten, kontrollierten Studien (n = 7) keinen vorteilhaften Effekt der MHT auf die Kognition bei an Demenz Erkrankten nachweisen.

## Ausblick

Der beobachtete günstige Effekt der MHT auf das Demenzrisiko sollte mittels hochqualitativer Observationsstudien, die mögliche Confounder kontrollieren, weiter untermauert werden. Des Weiteren sollten künftige wissenschaftliche Arbeiten Klarheit bezüglich der vagen Hypothese des „window of opportunity“ bringen und den Einfluss der unterschiedlichen Hormonzusammensetzungen und -darreichungsformen auf das Demenzrisiko weiter untersuchen.

### Fazit für die Praxis

Folgende Aussagen fassen den aktuellen Wissensstand zum Zusammenhang der menopausalen Hormontherapie (MHT) und Demenzentwicklung zusammen und können zusammen mit der Faktenbox (**Tab. 1**) in der individuellen Beratung von Patientinnen herangezogen werden:

- Gemäß den aktuellen internationalen Richtlinien zur Menopause von International Menopause Society (IMS), North American Menopause Society (NAMS), European Menopause and Andropause

**Society (EMAS) und National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ist die Evidenz für die Anwendung einer menopausalen Hormontherapie zur Risikoreduktion der Demenzentwicklung nicht gegeben.**

- Die aktuelle Literaturanalyse zu MHT und Demenzrisiko weist darauf hin, dass die MHT eine Risikoreduktion von 11 bis 33 % beizusteuern vermag.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Petra Stute**

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Inselspital Bern  
Bern, Schweiz  
petra.stute@insel.ch

**Funding.** Open access funding provided by University of Bern

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Baumgartner und P. Stute geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autorinnen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

#### Literatur

1. Prince M et al (2013) The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9(1):63–75.e2
2. Bartus RT et al (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217(4558):408–414

3. Reitz C, Brayne C, Mayeux R (2011) Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 7(3):137–152
4. Bang J, Spina S, Miller BL (2015) Frontotemporal dementia. *Lancet* 386(10004):1672–1682
5. Kalaria RN (2010) Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev* 68(2):574–578
6. Sierra C (2020) Hypertension and the risk of dementia. *Front Cardiovasc Med* 7:5
7. Stute P et al (2021) Cognitive health after menopause: does menopausal hormone therapy affect it? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 35(6):101565
8. Bienko N, Burhanullah MH, Munro CA (2019) Dementia. In: Gu D, Dupre ME (Hrsg) *Encyclopedia of gerontology and population aging*. Springer, Cham, S 1–9
9. Fu P, Yung KKL (2020) Air pollution and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 77(2):701–714
10. Carter DB (2005) The interaction of amyloid-beta with ApoE. *Subcell Biochem* 38:255–272
11. Haring B et al (2013) Cardiovascular disease and cognitive decline in postmenopausal women: results from the Women's health initiative memory study. *J Am Heart Assoc* 2(6):e369
12. Livingston G et al (2017) Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 390(10113):2673–2734
13. Hamer M, Muniz Terrera G, Demakakos P (2018) Physical activity and trajectories in cognitive function: English longitudinal study of ageing. *J Epidemiol Community Health* 72(6):477–483
14. Osterlund MK, Keller E, Hurd YL (2000) The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience* 95(2):333–342
15. Zárate S, Stevnsner T, Gredilla R (2017) Role of estrogen and other sex hormones in brain aging. *Neuroprotection and DNA repair. Front Aging Neurosci* 9:430
16. Jaffe AB et al (1994) Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *J Biol Chem* 269(18):13065–13068
17. Hogervorst E, Henderson V, Gibbs R, Diaz Brinton R (2009) Hormones, cognition and dementia: state of the art and emergent therapeutic strategies. Cambridge University Press, S 1–10
18. Moses EL et al (2000) Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: a PET study. *Biol Psychiatry* 48(8):854–860
19. Wong M, Moss RL (1992) Long-term and short-term electrophysiological effects of estrogen on the synaptic properties of hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 12(8):3217–3225
20. Shumaker SA et al (2003) Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289(20):2651–2662
21. Shumaker SA et al (2004) Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: women's health initiative memory study. *JAMA* 291(24):2947–2958
22. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel (2017) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 24(7):728–753
23. Henderson VW et al (2005) Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(1):103–105
24. Intiaz B et al (2017) Risk of Alzheimer's disease among users of postmenopausal hormone therapy: a nationwide case-control study. *Maturitas* 98:7–13
25. de Villiers TJ et al (2016) Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 91:153–155
26. Henderson VW et al (2016) Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology* 87(7):699–708
27. Espeland MA et al (2013) Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 173(15):1429–1436
28. Gleason CE et al (2015) Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLoS Med* 12(6):e1001833 (discussion e1001833)
29. Armeni E et al (2016) Maintaining postreproductive health: a care pathway from the European menopause and andropause society (EMAS). *Maturitas* 89:63–72
30. NICE (2019) Surveillance of menopause: diagnosis and management (NICE guideline). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/2019-surveillance-of-menopause-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng23-pdf-9092485277125>
31. DGGG, SGGG, OEGGG (2020) Peri- and postmenopause—diagnosis and interventions (AW MF Registry No. 015-062)
32. Wu M et al (2020) Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease, dementia, and Parkinson's disease: a systematic review and time-response meta-analysis. *Pharmacol Res* 155:104693
33. Song YJ et al (2020) The effect of estrogen replacement therapy on Alzheimer's disease and parkinson's disease in postmenopausal women: a meta-analysis. *Front Neurosci* 14:157
34. Hogervorst E et al (2000) The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 101(3):485–512
35. LeBlanc ES et al (2001) Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 285(11):1489–1499
36. Han M et al (2021) Association of tibolone and dementia risk: a cohort study using Korean claims data. *Gynecol Endocrinol* 37(6):567–571
37. Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH (2020) Prior endogenous and exogenous estrogen and incident dementia in the 10th decade of life: the 90+ study. *Climacteric* 23(3):311–315
38. Yoo JE et al (2020) Female reproductive factors and the risk of dementia: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol* 27(8):1448–1458
39. Daniel JM (2013) Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: the impact of timing. *Horm Behav* 63(2):231–237
40. Kantarci K et al (2016) Early postmenopausal transdermal 17 $\beta$ -estradiol therapy and amyloid- $\beta$  deposition. *J Alzheimers Dis* 53(2):547–556
41. Han M et al (2021) Association of tibolone and dementia risk: a cohort study using Korean claims data. *Gynecol Endocrinol* 37(6):567–571. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1843624>