

# Kognitive Leistungsminderung in der Perimenopause

Östrogen beeinflusst neurophysiologische Prozesse

Häufig berichten Frauen in der Perimenopause von kognitiven Veränderungen, die ihre tägliche Funktionsfähigkeit einschränken. Es ist wichtig, die Patientinnen aufzuklären und sie im Umgang mit den Beschwerden im täglichen Leben zu unterstützen. Im Artikel werden zugrundeliegende Veränderungen, Symptomatik, Risikofaktoren sowie Massnahmen zur Prävention und Behandlungsansätze erläutert.

BETTINA KELLER DÜHSLER



Bettina Keller Dühslér

## Einführung

40 bis 60% der Frauen haben kognitive Veränderungen, die beängstigend sein können und häufig beunruhigend sind, da sie Vorboten einer dementiellen Entwicklung sein könnten (4). Kognitive Veränderungen in der Perimenopause stehen im Zusammenhang mit der abnehmenden Östrogenkonzentration und der physiologischen Alterung des Gehirns am Ende der reproduktiven Lebensphase (1).

Die abnehmende kognitive Leistungsfähigkeit kann über die Perimenopause hinaus persistieren. Später im Leben kann sich eine Demenz entwickeln. Gemäss dem Bundesamt für Gesundheit sind in der Schweiz von allen unter 70-jährigen Menschen weniger als 1% von einer Demenzerkrankung betroffen, und von allen Personen, die 70 Jahre oder älter sind, schätzungsweise 11%. Für die Altersgruppe der unter 59-Jährigen, zu welcher die perimenopausalen Frauen gehören, beträgt die Prävalenz 0,1%. Dem gegenüber steht, dass alle Frauen den Übergang in die Menopause durchleben.

Für die Gesundheit der Frauen ist es relevant zu eruieren, wie die Veränderung des Östrogenserumgehalts die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst. Dies ist vor allem deswegen essenziell, da Frauen heute erwartungsgemäss ein Drittel Ihres Lebens nach der Perimenopause verbringen (2).

## Pathophysiologische Grundlagen

Östrogen beeinflusst die kognitive Leistungsfähigkeit durch seine Wirkung am präfrontalen Kortex im Frontallappen und am Hippocampus im Temporalappen.

Der präfrontale Kortex (PFC) ist entscheidend am Arbeitsgedächtnis beteiligt, indem er exekutive Aufgaben ausführt. Dazu gehören: Antizipation von Handlungskonsequenzen, Handlungssteuerung, Planung von künftigen Handlungen, Lösung neuer Probleme anhand gemachter Erfahrungen und das Arbeitsgedächtnis. Läsionen im PFC führen zu Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis und zu Problemen mit der Planung und Organisation des alltäglichen Lebens.

Der Hippocampus gehört zum limbischen System und ist vor allem an der Gedächtnisbildung beteiligt. Hier werden Informationen vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis übertragen. (Abbildung).

## Merkmale

- **Eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit** (verbales Gedächtnis, Unterbrechungen im Handlungsfluss, Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit) tritt in der Perimenopause häufig auf.
- **Ursache ist der perimenopausale Abfall** der Östrogenserumkonzentration.
- **Die kognitiven Beschwerden sind keine Vorboten** einer dementiellen Entwicklung und häufig bis zur Postmenopause reversibel.
- **Klimakterische Beschwerden** haben einen indirekten negativen Effekt auf die Kognition in der Perimenopause.
- **Eine Hormonersatztherapie** zur Behandlung isolierter kognitiver Leistungsminderung ist nicht indiziert. Eine HRT bei anderer Indikation kann den Erhalt der kognitiven Funktion unterstützen.
- **Aufklärung und positives Beeinflussen** von modifizierbaren Risikofaktoren oder von protektiven Faktoren wirken unterstützend und beeinflussen das Risiko für kognitive Leistungseinbussen später.

## Östrogen beeinflusst neurophysiologische Prozesse

Der präfrontale Kortex und der Hippocampus sind reich an Östrogenrezeptoren, über die das Östrogen die neurophysiologischen Prozesse begünstigt. Östrogen unterstützt die dendritische Vernetzung, erhöht die Konzentration der Neurotransmitter Serotonin und Acetylcholin, begünstigt die neuronale Aktivität, wirkt antioxidativ, hat einen regulatorischen Effekt auf die  $Ca^{2+}$  Homöostase und das Second-Messenger-System (3).

Der Östrogenabfall in der Perimenopause hat direkte und indirekte Effekte auf die kognitive Funktion. Die

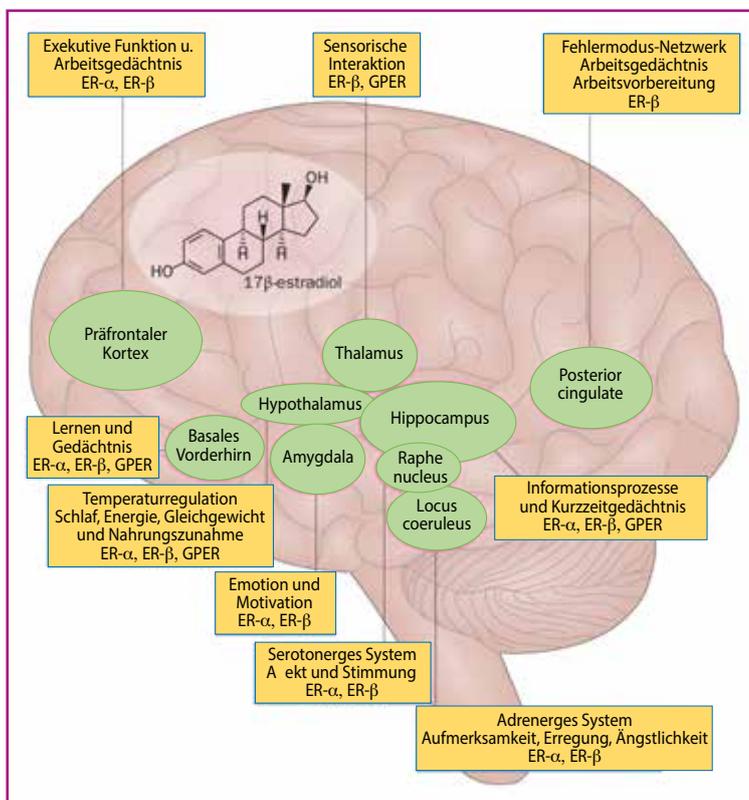


Abbildung: Interaktionen verschiedener Funktionszentren mit Östrogenen (ER(adaptiert nach [9]). (GPER= G-Protein-coupled Ö(E)strogenrezeptor)

durch Östrogenmangel bedingten menopausalen Beschwerden wie Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Hitzewallungen, das erhöhte Risiko für einen zerebrovaskulären Insult (CVI) und Myokardinfarkt haben indirekt einen negativen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit.

Die abnehmende neuroprotektive Wirkung durch die abnehmende Östrogenserkonzentration hat einen direkt negativen Effekt im Zentralnervensystem und auf andere Körpersysteme. Der PFC und der Hippocampus haben eine besonders hohe Vulnerabilität für den Östrogenabfall, was zur verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit führt (2). Die Gründe für die erhöhte Vulnerabilität in diesen spezifischen Gehirnregionen sind noch nicht verstanden.

In anderen Hirnarealen beeinflusst die sinkende Östrogenkonzentration Stimmung (via Serotonin), Schlaf, Temperaturempfinden, Koordination, Schmerzempfinden, Gedächtnis. Durch den sinkenden Östrogenspiegel nimmt dessen neuroprotektive Wirkung für Parkinson und Alzheimer auch ab.

In anderen Körpersystemen, zum Beispiel im kardiovaskulären System, wirkt Östrogen protektiv. Die Entstehung der Arteriosklerose wird gehemmt und die Vulnerabilität für Myokardinfarkt und CVI ist geringer. Somit steigt das Risiko für Myokardinfarkt und CVI mit abnehmender Östrogenserkonzentration wodurch wiederum die kognitive Leistungsfähigkeit negativ beeinflussen (3).

### Klinische Studienresultate

Die *Seattle Midlife Women's Health Study* befragte Frauen zwischen 33 und 59 Jahren bezüglich ihrer ko-

gnitiven Funktion: 60% der Frauen beschrieben Probleme mit dem verbalen Gedächtnis (Wörter und Zahlen erinnern), Unterbrechungen im Fluss von alltäglichen Tätigkeiten (Verlegen von Gegenständen im Haushalt), Konzentrationsstörungen, Bedarf an Erinnerungshilfen und Vergessen von Terminen. Als assoziierte Faktoren nannten sie Berufstätigkeit, Stress bei der Arbeit und mehrere Lebensrollen inne zu haben. Die Perimenopause wurde von den befragten Frauen nicht als assoziierter Faktor genannt. Zusammenfassend verbinden die Frauen die kognitiven Symptome mit Stress und alltäglicher Belastungssituation, die zu verminderter Aufmerksamkeit und Konzentration führen (5).

Die Ergebnisse der *Women's Health Across The Nation (SWAN)-Studie* zeigten, dass die kognitive Leistungsminderung mit der Perimenopause und dem konsekutiven Östrogenmangel zusammenhängt. In der Studie wurde die Assoziation von subjektiver Vergesslichkeit und Perimenopause erfragt. 31% der prämenopausalen Patientinnen, 44% der perimenopausalen Patientinnen und 42% der Frauen in der natürlichen Menopause bestätigten eine Vergesslichkeit. Nach Bereinigung der Daten bezüglich soziodemografischer Faktoren, Ängstlichkeit, Depression und Schlafstörungen zeigte sich, dass perimenopausale Frauen 1,4 mal häufiger Vergesslichkeit als Symptom angeben als prämenopausale Frauen. Dies zeigt, dass subjektiv wahrgenommene Vergesslichkeit mit der Perimenopause und nicht mit anderen Charakteristiken wie Stresssymptomen korreliert (6).

### Kognitive Symptomatik

Eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit beschreiben die Patientinnen auch als «Brain Fog». Unter diesem Begriff im Zusammenhang mit den Wechseljahren versteht man kognitive Beeinträchtigungen, Symptome wie Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisprobleme beim Abrufen von Wörtern, Zahlen, Namen oder Geschichten, Schwierigkeiten beim Beenden von Gedankengängen, Ablenkbarkeit, Vergessen der Intention einer Handlung (in einem Raum stehen und nicht mehr wissen, was man wollte) und Schwierigkeiten zwischen verschiedenen Aufgaben hin und her zu wechseln (4, 8).

Die am häufigsten in neuropsychologischen Tests nachgewiesenen kognitiven Einschränkungen in der Perimenopause betreffen das verbale Gedächtnis, etwas seltener die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und das Arbeitsgedächtnis (Lern- und Merkfähigkeit). Das Ausmass der perimenopausalen kognitiven Einschränkung bleibt innerhalb der normalen Variabilität, der altersentsprechenden kognitiven Leistungsfähigkeit. Durch Wiederholung der Tests können prämenopausale Frauen lernen und die Testergebnisse verbessern sich. Übereinstimmend mit der subjektiv kognitiven Leistungsminderung haben

die perimenopausalen Probandinnen keine Verbesserung der Testergebnisse durch das Lernen gezeigt. Die kognitiven Einschränkungen in der Perimenopause waren meistens reversibel und persistieren nur bei 11 bis 13% der postmenopausalen Frauen (9).

### Diagnostik

Es gibt keine standardisierten Fragebögen oder Assessments für die Diagnostik kognitiver Leistungsminderung in der Perimenopause. Neuropsychologische Tests zur Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die Kollegen der Fachdisziplin Neurologie und ausserhalb von Studien sind bei starken Einschränkungen im Alltag zu überlegen. Radiologische Messungen der Gehirnaktivität bzw. kognitiver Leistung wird im Rahmen von Studien durchgeführt (11).

### Risiko- und Schutzfaktoren

Die Intensität und Wahrscheinlichkeit von menopausalen Beschwerden wird von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst:

- Sozioökonomische Faktoren: Bildung, Einkommen, Arbeit, Lebensumstände, Zivilstand
- Lebensstil: Ernährung, Sport, Alkohol, Nikotin, BMI
- Gesundheit
- Reproduktive Faktoren: Parität, Alter bei Menarche, Alter bei Menopause.
- Demografische Faktoren: Alter, Ethnizität

Risikofaktoren und protektive Faktoren können einen direkten oder indirekten Effekt auf die Kognition in der Perimenopause haben. In Studien zeigten sich *direkte Risikofaktoren*, darunter Stress und Eintritt der Menopause in jungem Alter, und *protektive Faktoren*, darunter Bildung, Ethnizität, sportliche Betätigung, Gebrauch von Erinnerungshilfen, Einnahme pflanzlicher Arzneimittel (z. B. Flavone) und fortgeschrittenes Alter bei Eintritt der Menopause.

*Indirekt* beeinflussen schwierige Lebensereignisse, Koffein und Rauchen die kognitive Leistungsfähigkeit negativ und folgende Faktoren haben einen *indirekten protektiven Effekt* auf die Kognition in der Perimenopause: Konsum von Soja- und anderer pflanzlicher Produkte, höheres Einkommen, Verheiratetsein, Achtsamkeit, Spiritualität, Psychoedukation, Yoga, sportliche Betätigung.

### Therapie

#### Aufklärung

Die kognitiven Leistungseinbussen können die Arbeitsleistungsfähigkeit und die persönlichen Beziehungen der Patientinnen beeinflussen, weshalb sie ernst zu nehmen sind. In der Perimenopause kann es ausreichen, die Patientinnen aufzuklären und Anpassungen von assoziierten Faktoren können bereits eine befriedigende Linderung der Beschwerden bringen. Die Aufklärung der Patientin über die zu-

grundlegenden Mechanismen und die hohe Prävalenz (bei >50% der Frauen in der Perimenopause) der eingeschränkten Gedächtnisleistung sowie über das sehr seltene Auftreten von Demenz in diesem Lebensabschnitt, kann vermitteln, dass die Symptome nicht ungewöhnlich und meistens vorübergehend sind. Das Verstehen und Erkennen von Risiko- und protektiven Faktoren kann den Frauen helfen, mit den kognitiven Symptomen im Alltag umzugehen.

### Hormonersatztherapie

Die Behandlung von vasomotorischen Beschwerden, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen in der Perimenopause mit einer Hormonersatztherapie (HRT), kann die kognitive Leistungsfähigkeit positiv beeinflussen. Gemäss der aktuellen Datenlage ist unabhängig vom Alter der Frau eine HRT allein zur Vorbeugung oder Therapie der abnehmenden kognitiven Leistungsfähigkeit oder Entwicklung einer Demenz im späteren Leben aber nicht empfohlen. Der Beginn einer HRT im Alter über 65 Jahren erhöht das Risiko für eine Demenz (9). In der späten Postmenopause bestehen bereits neurodegenerativen Prozesse, die durch erneute Östrogenwirkung exazerbieren (9).

Der Effekt einer HRT auf die Kognition ist besser bei Frauen, die vor der Behandlung eine normale kognitive Leistungsfähigkeit haben, da noch keine neurodegenerativen Prozesse entstanden sind. Eine Östrogentherapie direkt nach einer Hysterektomie mit Oophorektomie hat einen positiven Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Bei Frauen mit einer frühen natürlichen Menopause (< 45 Jahren) kann die HRT die kognitive Leistungsfähigkeit erhalten und vermindert das Risiko für Demenz bei einer Anwendungsdauer von zehn und mehr Jahren (8).

### Prävention

Der Ansatz, die modifizierbaren Risikofaktoren (z.B. Übergewicht, Hypertonie, Diabetes, Nikotinabusus, etc.) therapeutisch positiv zu beeinflussen, zum Beispiel durch körperliche Aktivität, Psychoedukation, Verhaltenstherapie und Behandlung psychiatrischer Erkrankungen, kann direkt oder indirekt die kognitive Leistungsfähigkeit verbessern (10). In der Umsetzung dieses Therapieansatzes sollten alle symptomatischen perimenopausalen Patientinnen und insbesondere auch die, die keine Indikation für eine HRT haben, unterstützt werden (4, 8). ■

#### Dr. med. Bettina Keller Dühlsler

Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie  
Frauenklinik  
Universitätsspital Basel  
4031 Basel  
E-Mail: [bettina.keller@usb.ch](mailto:bettina.keller@usb.ch)

Interessenkonflikte: keine.

### Quellen:

1. Hao J, Rapp PR, Janssen WG, Lou W, Lasley BL, Hof PR, Morrison JH.: *Interactive effects of age and estrogen on cognition and pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; Jul 3,104(27):11465-11470.  
Doi: 10.1073/pnas.0704757104.  
(Epub 2007 Jun 25. PMID: 17592140; PMCID: PMC2040921).
2. Hara Y, Waters EM, McEwen BS, Morrison JH.: *Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse.* *Physiol Rev.* 2015 Jul;95(3):785-807.  
Doi: 10.1152/physrev.00036.2014.  
(PMID: 26109339; PMCID: PMC4491541).
3. Greendale GA, Derby CA, Maki PM.: *Perimenopause and cognition.* *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011; 38(3):519-535.  
Doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.007.  
(PMID: 21961718; PMCID: PMC3185244).
4. Morrison JH, Baxter MG.: *The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline.* *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(4):240-250.  
Doi: 10.1038/nrn3200.  
(PMID: 22395804; PMCID: PMC3592200).
5. Nathan L, Chaudhuri G.: *Estrogens and atherosclerosis.* *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:477-515.  
Doi: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.477.  
(PMID: 9131262).
6. Woods N et al.: *Memory functioning among midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study.* *Menopause* 7(4): 257-265.
7. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, Salamone L, Stellato R.: *Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age.* *Am J Epidemiol.* 2000;152(5):463-473.  
Doi: 10.1093/aje/152.5.463.  
(PMID: 10981461).
8. Maki PM, Jaff NG.: *Brain fog in menopause: a health-care professionals guide for decision-making and counseling on cognition.* *Climacteric.* 2022;25(6):570-578.  
Doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.  
(Epub 2022 Sep 30. PMID: 36178170).
9. Brinton RD et al.: *Perimenopause as a neurological transition state.* *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;11(7):393-405.  
Doi:10.1038/nrendo.2015.82
10. Zhu Ch et al.: *Systematic review and narrative synthesis of cognition in perimenopause: The role of risk factors and menopausal symptoms.* *Maturitas* 2022; 164:76-86.
11. Greendale GA, Karlamangla AS, Maki PM. *The Menopause Transition and Cognition.* *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1495-1496.  
Doi: 10.1001/jama.2020.1757. PMID: 32163094.