

ضباب الدماغ في سن اليأس: دليل أخصائي الرعاية الصحية لصنع القرار والمشورة بشأن الإدراك

بي إم ماكي "و إن جي جاف"

"قسم الطب النفسي وعلم النفس وأمراض النساء والتوليد ، كلية جامعة إلينوي
الطب ، شيكاغو ، إلينوي ، الولايات المتحدة الأمريكية ؛ " قسم علم الأمراض الكيميائية ، الصحة الوطنية
خدمة المختبرات وجامعة ويتواترسراند ، جوهانسبرغ ، جنوب أفريقيا
الاتصال

بولين م. ماكي ، قسم الطب النفسي وعلم النفس وأمراض النساء والتوليد ، جامعة إلينوي
كلية الطب ، 912 شارع س. وود ، شيكاغو ، إيل 60612 ، الولايات المتحدة الأمريكية ؛
pmaki1@uic.edu

الكلمات المفتاحية:

انقطاع الطمث ؛ ما قبل انقطاع الطمث ؛ الإدراك ؛ الذاكرة ؛ هرمون انقطاع الطمث
علاج ؛ الخرف.

قامت بالترجمة الي اللغة العربية : استاذ دكتور راندا مصطفى استاذ فسيولوجيا الهرمونات كليه طب
جامعه بنها جامعه بنها

عادة ما تعاني النساء في منتصف العمر من تغيرات في وظائفهن المعرفية أثناء انتقالهن الي مرحله انقطاع الطمث والتعبير عن القلق حول ما إذا كانت هذه التغييرات تمثل بدايات مراحل اضطراب إدراكي أكثر خطورة.

يؤدي ممارسو الرعاية الصحية دورا هاما في تقديم المشورة للمرأة بشأن التغيرات المعرفية في منتصف العمر وتطبيع تجربة المرأة.

الهدف من هذه الورقة البيضاء للجمعية الدولية لانقطاع الطمث حول الإدراك هو تزويد الممارسين بنظرة عامة على بيانات الرعاية السريرية لانقطاع الطمث وإطار لتقديم المشورة السريرية واتخاذ القرارات.

من بين الموضوعات المقدمه هي التغيرات المعرفية المحددة التي تحدث في سن اليأس ، ومدة هذه التغييرات وشدها. تتم مراجعة دور هرمون الاستروجين وانقطاع الطمث.

نحن نقدم نقاط للحديث للاستشارة السريرية حول آثار العلاج الهرموني على الإدراك وخطر الخرف لدى النساء ، بما في ذلك مناقشة المخاطر المطلقة.

وأخيرا ، استعراض موجز لعوامل الخطر القابلة للتعديل للتدهور المعرفي المرتبط بالعمر والخرف، مع إرشادات لتقديم المشورة للمرضى حول تحسين صحة دماغهم في منتصف العمر وما بعده.

مقدمة

الشكاوى المعرفية متكررة في النساء في منتصف العمر وترتبط بانخفاض نوعية الحياة (1) . يتم التحقق من صحة هذه الشكاوى المعرفية وتوثيقها اثناء المرحله الانتقاليه لانقطاع الطمث. تظهر الدراسات الأساسية والسريرية دورا للاسترايول في التغيرات المرتبطة بانقطاع الطمث في الإدراك (2) . بالإضافة إلى ذلك ، أعراض انقطاع الطمث ، بما في ذلك الأعراض الحركية الوعائية واضطرابات النوم وتغيرات المزاج في الإدراك ، صعوبات في منتصف العمر (3) ، ولكن هناك فجوات حرجة في البيانات حول ما إذا كانت هذه الفترة من الخلل المعرفي تتنا بخطر الخرف ، واما إذا كان العلاج الهرموني بعد انقطاع الطمث واقيا ضد الخرف في المستقبل أو يزيد من الخطر.

موضوع اليوم العالمي لانقطاع الطمث 2022 هو الإدراك والحاله النفسيه وهدف هذه الورقه هو تزويد الممارسين بنظرة عامة على بيانات الرعاية السريرية لانقطاع الطمث وإطار لتقديم المشورة السريرية واتخاذ القرارات.

الأجزاء الأساسية ستركز علي الاسئلة الشائعه في الرعاية الاكلينيكيه :

- ماذا نعني بضعابيه الدماغ والوظائف الادراكيه ؟
- كيف تتغير الوظائف الادراكيه في فتره انقطاع الطمث؟
- ما هي العوامل المتصله بانقطاع الطمث وتأثيرها علي الإدراك في منتصف العمر؟
- ماهو الدور الذي ممكن ان تلعبه الهرمونات التعويضية ؟
- ما هي التوصيات المتفق عليها عموما لتحسين صحة الدماغ التي يمكن للأطباء مشاركتها مع مرضاهم؟

تعريف الإدراك وضباب الدماغ عند انقطاع الطمث

يعرف الإدراك بأنه ' جميع أشكال المعرفة والوعي ، مثل إدراك ، تصور ، التذكر والتفكير والحكم والتخيل وحل المشكلات " (4). الشكاوى المعرفية عند انقطاع الطمث تشمل صعوبة تذكر الكلمات والأرقام والاضطرابات في الحياة اليومية مثل (وضع العناصر في غير موضعها مثل المفاتيح) ، صعوبة في التركيز (غياب الذهن ، فقدان قطار الفكر ، سهوله في التشتت) ، ونسيان المواعيد والأحداث(5).

مظاهر الخري للضعوبات المعرفية تنطوي على أعراض نقص الانتباه / اضطرابات فرط النشاط(6).

غالبا ما يشار إلى كوكبة التغيرات المعرفية عند انقطاع الطمث باسم ' ضبابيه الدماغ) (انظر الشكل 1 للتعريف). تختلف شدة هذه الأعراض اختلافا كبيرا عبر النساء وغالبا ما يكون في نطاق معتد(1).

تشير بعض الأبحاث ، التي تستند إلى حد كبير إلى دراسات العلوم الأساسية ، إلى أن المشكلات المعرفية

التي تستمر في أواخر الحياة وقد تؤدي في النهاية إلى الخرف(7-9) ولكن هل هذا يعني أن انقطاع الطمث 'يسبب' الخرف ، وأن النساء على الطريق نحو الخرف بمجرد انتقالهم خلال انقطاع الطمث؟

جميع النساء ينتقلن من خلال سن اليأس ، ولكن معظم النساء لن يصابن بالخرف. في الولايات المتحدة على سبيل المثال ، مدى الحياة خطر الإصابة بمرض الزهايمر ، الخرف هو 19.5 ٪ في سن 45 و 21.1 ٪ في سن65.(10).

يعتمد انتشار مرض الزهايمر على الجنس البيولوجي والموقع الجغرافي, بمعدلات أعلى بين النساء أكثر من الرجال ومعدلات أعلى في أوروبا وأمريكا الشمالية عن آسيا وأفريقيا ، و أمريكا الجنوبية". ومع ذلك, يجب طمأنة النساء, ما لم يكن لديهم تاريخ عائلي للإصابة بمرض الزهايمر المبكر ، فان الخرف في منتصف العمر نادر جدا ، حيث يؤثر على 293.1 سيده لكل 100000 عالميا.(11-12).

رساله منزليه للممارسين الاكلينيكيين وصانعي القرار :

- الدماغ الضبابيه اثناء انقطاع الطمث تحدث للسيدات وعاده تكون في صوره صعوبه في الذاكره والانتباه .

- التغيرات المعرفية لا يجب ان تختلط مع الخرف.
- على الرغم من أن جميع النساء ينتقلن من خلال انقطاع الطمث الي بعض اعراض صعوبه الادراك , الا ان الغالبية العظمى من النساء لن تتطور الي الخرف

المجالات المعرفية المتأثرة بانقطاع الطمث

لفهم ما تتأثر به المجالات المعرفية في الانتقال لانقطاع الطمث ، فمن الضروري اداء التقييمات العصبية النفسية في مجموعة كبيرة من النساء طويلا من خط الأساس قبل انقطاع الطمث إلى ما بعد انقطاع الطمث. المجالات المعرفية التي تتغير أكثر في فترة التغير لانقطاع الطمث هي التعلم اللفظي والذاكرة، مع آثار أكثر تواضعا أو أقل موثوقية على السرعة الحركية والذاكرة العاملة / الاهتمام (13-18) .

تشير الذاكرة العاملة إلى القدرة على الاحتفاظ بالعناصر ومعالجتها في الذاكرة قصيرة المدى مثل الاحتفاظ بعنوان بريد إلكتروني جديد أثناء كتابة موضوع البريد الإلكتروني.

لتعلم اللفظي والذاكرة ترجع على التوالي ، لترميز واستدعاء الكلمات ، أزواج الكلمات ، القصص القصيرة أو غيرها من الكلمات اللفظية.

هناك اختلافات جنسية موثقة في التعلم اللفظي والذاكرة لصالح النساء عبر العمر (19-20) . يتم التحقق من صحة شكاوى النساء في منتصف العمر من النسيان من خلال الدراسات التي تبين أن شدة الشكوى يرتبط مع الأداء على الاختبارات اللفظية للذاكرة (21-22)

في الدراسات الطولية ، الوظائف المعرفية العليا مثل الوظائف التنفيذية (مثل التفكير الاستراتيجي والتخطيط) لا تتغير عبر الفتره الانتقاليه لانقطاع الطمث (18).

على الرغم من الأدلة الموثقة على الانخفاضات المعرفية المرتبطة بانقطاع الطمث في هذه الدراسات الطولية ، ظل متوسط مستوى الأداء المعرفي ضمن الحدود الطبيعية 13-17,23.

الدراسة الطولية الوحيدة فقط لمعرفة معدل تواتر الضعف الإدراكي الجديد خلالالانتقال لانقطاع الطمث شملت ذوات الدخل المنخفض من اللون, نصفهم يعانون من فيروس نقص المناعة 16

هناك ، أظهرت 11-13 ٪ من النساء بداية جديدة للضعف الإدراكي ، وهو معدل لم يختلف حسب الحالة المصلية لفيروس نقص المناعة . العوامل التي تميز النساء المعرضات لبداية جديدة من ضعف الادراك في في الانتقال لانقطاع الطمث غير معروفة.

بعض الأفراد هم أكثر عرضه للضعف الادراكي والخرف لبعض العوامل الحياتيه مثل ذوات الدخل المنخفض وقليلات التعليم والنشاط الحركي 24. ويطلق عليهن قليلا المخزون الادراكي.من الممكن ايضا ان استمرار اعراض انقطاع الطمث مثل صعوبات النوم ان تساهم في هذه القابليه مع عوامل اخري مثل الجينات والصحة البدنيه والصحة العقلية وضغوطات الحياه .

نتائج الدراسة علي السيدات في الامه اقترحت ان اي تغيرات في الادراك يقتصر فقط علي الفتره التي تسبق انقطاع الطمث. نتائج دراسه بنسلفانيا عن كهوله المبيض اثبتت ان صعوبات التعلم اللفظي تبقي الي مرحله مابعد انقطاع الطمث ولكن صعوبات الذاكره اللفظيه تتحسن في تلك المرحلة 14. حريا بالذكر ان كل هؤلاء المشتركات لم يتابعن عن كثب في فتره مابعد انقطاع الطمث.

السيدات الملونات ذوات الدخل المنخفض تعرضت لصعوبات في التعلم والتذكر اللفظي وايضا بعض التغيرات في الانتباه والذكرة العامله والتي استمرت الي فتره مابعد انقطاع الطمث16.

تشير هذه النتائج معا إلى أن صعوبات الذاكرة تحل للكثيرين من النساء ولكن تستمر للبعض منهم في مرحلة ما بعد سن اليأس. صعوبات في التعلم اللفظي بشكل عام قد تستمر في فترة ما بعد انقطاع الطمث.

على نطاق أوسع ، تساعد هذه النتائج على التخفيف من مخاوف النساء من إدراكهن ان تلك الصعوبات هي علامة على اضطراب إدراكي وشيك مثل الالزهايمر . تبدأ هذه التغييرات في فترة ما حول انقطاع الطمث وعادة تتحسن بعد انقطاع الطمث. وعموما ، فإن التاريخ الطبيعي للتغيرات المعرفية في سن اليأس تشير إلى ان المسببات المتعلقة بالتغيرات في هرمونات الستيرويد الجنسي وبدايه ظهور أعراض انقطاع الطمث ، ليست مرحلة مبكرة من اضطراب الخرف.

رسائل منزلية لتوجيه الاستشارة السريرية وصناعه القرار

- الدراسات البحثية تحققت من صحة الشكاوى المعرفية ل في سن اليأس.
- الصعوبات في التعلم والذاكرة اللفظية شائعة بشكل خاص.
- تظهر هذه الصعوبات في فترة ما قبل انقطاع الطمث عندما تصبح دورات الحيض غير منتظمه
- في حين أن هذه الشكاوى مزعجة للنساء, فان المعدل الطبيعي للوظيفة محفوظ : حوالي 11-13 % من النساء تظهر ضعفا سريريا كبيرا .
- يشير توقيت هذه التغييرات إلى وجود مسببات مرتبطة بالهرمونات وانقطاع الطمث الأعراض بدلا عن مرض الالزهايمر وهو أمر نادر الحدوث في هذا الوقت.

ما هي العوامل المرتبطة بانقطاع الطمث التي تؤثر على الإدراك?

مستقبلات هرمون الاستروجين تزخر في مناطق الدماغ التي تخزن الذاكرة والوظائف المعرفية الأخرى ، بما في ذلك الحصين وقشرة الفص الجبهي25.

دور سببي من استراديول E2 في التغيرات المرتبطة انقطاع الطمث بالنسبه للذاكره هو مبين في الدراسات حيث إزالة المبايض أوقع E2 مع هرمون الغده التناظرية يؤدي إلى انخفاض في التعلم اللفظي

والذاكرة والتي تتحسن مع هرمون الاستروجين 26-28. لذلك انخفاض E2 له دخل في التغيرات للذاكرة اللفظية والذاكرة العاملة والتي تم تأكيدها بالدراسات الطولية .

اعراض انقطاع الطمث ايضا لها علاقة بصعوبات الذاكرة في فترة منتصف العمر. في هذه الدراسات ووجد ان الاعراض الناتجة من الهبات لها علاقة قويه بصعوبات الذاكرة والتي تستمر مع صعوبات النوم 29-30.

دراسات تصوير المخ اثبتت علاقه الهبات بالتغيرات في تركيب المخ ووظائفه (31-33). تشير الأدلة الأولية إلى أنه قد يتم عكس هذه التغييرات حتى لو كان التدخل ليس على أساس هرمون الاستروجين 34. ترتبط صعوبات النوم والمزاج المنخفض أيضا بالصعوبات المعرفية عند انقطاع الطمث 21 - 35. على الرغم من أن الدور السببي لاضطراب النوم والصعوبات المعرفية في سن اليأس لم تنشأ بعد ، وهناك أدلة قوية من دراسات الحرمان من النوم للدور السببي لاضطراب النوم في التعلم اللفظي وصعوبات الذاكرة 36

ترتبط أعراض الاكتئاب والقلق أيضا بالأعراض المعرفية في انقطاع الطمث ، على الرغم من أنه لم يعرف بعد ما إذا كان علاج هذه الأعراض يسبب انتعاشا في الذاكرة 21. يوضح الشكل 2 مخططا عاما لفهم دور E2 واعراض انقطاع الطمث علي صعوبات الذاكرة في منتصف العمر.

رسائل منزلية لتوجيه الاستشارة السريرية وصنع القرار

- ترتبط الصعوبات المعرفية في منتصف العمر بالتغيرات في استراديول ، الهبات ، والنوم والمزاج.
- علاج هذه الأعراض قد يفيد الإدراك.

ما هو الدور الذي يلعبه العلاج الهرموني ؟

العلاج الهرموني والإدراك

قد يكون واضحا من الأدلة أعلاه أن العلاج الهرموني قد يكون ذا فائدة في انقطاع الطمث عندما تظهر الصعوبات المعرفية ، وفي النساء مع الهبات الساخنة المزعجة.

لسوء الحظ ، فإن تأثير العلاج الهرموني في هذين الإعدادين غير معروف ، حيث لا توجد تأثير التجارب السريرية العشوائية علي العلاج الهرموني أو وسائل منع الحمل عن طريق الفم على الإدراك في فترة ما قبل انقطاع الطمث عند النساء ، وايضا التجارب السريرية علي تأثير العلاج الهرموني على الإدراك في النساء مع في الحالات المتوسطة والشديده من الهبات 3.

ما تمت دراسته هو تأثير العلاج الهرموني على الإدراك في وقت مبكر وأواخر سن اليأس في النساء. في أربع تجارب سريرية كبيرة ، العلاج الهرموني كان له تأثير محايد على الإدراك في النساء في وقت مبكر بعد سن اليأس 37-40.

أسفرت الدراسات عن نتائج مماثلة عبر مجموعة متنوعة من

نظم العلاج الهرموني عن طريق الفم E2 ، عبر الجلد E2 ، مترافق هرمون الاستروجين الخيول بالإضافة إلى خلات ميدروكسي بروجستيرون

تأثير العلاج المترافق على الإدراك في وقت متأخر من انقطاع الطمث كان يعتمد علي نوعيه العلاج مترافق هرمون الاستروجين الخيول بالإضافة إلى خلات ميدروكسي بروجستيرون

كان له نتائج سلبية علي السيدات من سن 65 او اكثر 41. بينما E2 عن طريق الفم ، مع البروجيستيرون المهبلي كانت لهما نتائج متعادله علي السيدات اكثر من 10 سنوات لانقطاع الطمث سواء طبيعي او جراحي 39. تجارب بسيطه علي انقطاع الطمث الجراحي اقترحت ان العلاج بالاستروجين يفيد الذاكره 43-47.

العلاج الهرموني والخرف

العديد من النساء يخشون أنها، إذا كانت تأخذ العلاج الهرموني ، فإنها سوف تزيد من المخاطر الشخصية للخرف. أنشأت البيانات لمدة 5 سنوات من مبادرة صحة المرأة (منظمة الصحة العالمية) تتضاعف

زيادة خطر الإصابة بالخرف ، مع مترافق هرمون الاستروجين الخيول بالإضافة إلى خلات ميدروكسي بروجستيرون 48.

مترافق هرمون الاستروجين الخيول وحدها لم يكن لها أي تأثير على جميع مخاطر مسببات الخرف 49. تم الإبلاغ عن النتائج المتناقضة في بيانات المتابعة لمدة 18 عاما من منظمة الصحة العالمية

حيث أدى مترافق هرمون الاستروجين الخيول إلى 26 ٪ انخفاض خطر الوفاة من الالزهايمر و لم يكن مترافق هرمون الاستروجين الخيول بالإضافة إلى خلات ميدروكسي بروجستيرون تأثير على

الموت بسبب الالزهايمر 50.

أسباب التناقض في النتائج من 5 - و 18 سنوات متابعة- للبيانات من منظمة الصحة العالمية ليست مفهومة تماما. إذا كانت كلتا النتائج تمثل الحقيقة، قد يقترح خطوره العلاج الهرموني على الخرف للنساء المستضعفات (ربما أولئك الذين يعانون من انخفاض الأداء المعرفي الأساسي 51 أو أولئك الذين يعانون من مرض السكري 52 و53) تليها فائدة طويلة الأجل.

لا توجد دراسة واسعة النطاق لإبلاغ اختيار صيغته العلاج الهرموني للمعرفة. لذلك يجب أن نعتمد على دراسات كبيرة قائمة على السكان ، وتلك الدراسات، مثل منظمة الصحة العالمية، تقديم نتائج متضاربة. اثنين من هذه الدراسات تسلط الضوء على الصراع. الأول ، أوجدت دراسة فنلندية كبيرة عن الحالات الضابطة (< 84000 امرأة) أن الاستخدام المنهجي للعلاج الهرموني كان مرتبطا بمخاطر أكبر من الالزهايمر بغض النظر عن صياغة معينة؛ حتي مترافق هرمون الاستروجين الخيول كان مرتبطا بزيادة خطر الالزهايمر 54.

في المقابل ، فإن الدراسة الثانية دراسة حالة متداخلة من الممارسات السريرية في جميع أنحاء المملكة المتحدة (118 ، 501 امرأة تتراوح أعمارهن بين 55 واكبر) وجدت أن ، عموما ان العلاج الهرموني لم يكن مرتبطا مع أي زيادة أو انخفاض في خطر الاصابه بالخرف 55.

ارتبط الاستخدام طويل المدى للاستروجين لمدة 10 سنوات أو أكثر بانخفاض احتمالات تطور الخرف ، في حين أن استخدام العلاج الهرموني لمدة 5-9 سنوات ارتبط مع 10% زيادة خطر الإصابة بالخرف والاستخدام لأكثر من 10 سنوات بـ 20% زيادة 55.

وفيما يتعلق بالصياغة ، فان استراديول لمدة 1-5 سنوات و ليس لفترة أطول كان مرتبطا مع انخفاض مخاطر الالزهايمر 55. بشكل عام ، لم تؤثر تركيبة البروجسترون على النتائج ، مع ان مخاطر الاصابه بالخرف كانت اقل الي حد ما مع ديهايديروجيسترون مقارنة مع البروجيستيرونات الاخرى . ولذلك لا يوجد نتائج محددة في المراجع علي تركيبه الاستروجين وعلاقتها بالخرف .

للنساء اللواتي استاصلن المبايض قد يكون من المفيد التعويض بهرمون الاستروجين الي بلوغ السن الفسيولوجي لانقطاع الطمث. حيث ان عدم التعويض في هؤلاء النساء قد يؤدي الي خطوره عامه في في الادراك او الخرف بعد 30 سنة بالمقارنه بمن تناولن الهرمون التعويضي مباشره بعد الجراحه واللواتي استمررن علي العلاج لحين سن انقطاع الطمث 56.

اثبتت هذه الدراسه واخرى ان استئصال المبيضين يجب ان يؤخذ بعين الحذر وفوائد العلاج الهرموني علي المدى البعيد لابد وان تؤخذ في عين الاعتبار ويجب وضع استراتيجيه للمتابعه علي المدى البعيد 57-58.

تقديم المشوره بالنسبه للعلاج الهرموني والخرف مخاطر وفوائد

في تقديم المشورة للمرضى حول العلاج الهرموني والخرف ، يمكن أن يكون من المفيد ذكر كل المخاطر التي تيبب الخرف والتي لوحظت في مبادرة صحة المرأة لدراسة الذاكرة من حيث المخاطر المطلقة والعدد اللازم للضرر. يوضح الجدول 1 خطر الإصابة بالخرف لجميع الأسباب

استنادا إلى النتائج من جزء الدراسة علي مترافق هرمون الاستروجين الخيول بالإضافة إلى خلات ميدروكسي بروجستيرون 59 . في هذا السيناريو ، عدد النساء اللازم للعلاج بمترافق هرمون الاستروجين الخيول بالإضافة إلى خلات ميدروكسي بروجستيرون لتسبب حالة واحدة من جميع الأسباب للخرف هو 436 سيده

هذه البيانات قد طمأنت النساء اللواتي يرغبن في العلاج الهرموني للهبات الساخنه . النساء قد

يكون على بينة من البيانات المتضاربة على خطر الخرف و العلاج الهرموني واهميتها في اتخاذ القرار بالعلاج الهرموني للوقايه من الخرف.

يلعب الأطباء دورا مهما في وضع أي سياق الاستفادة المتصورة من استخدام العلاج الهرموني للوقاية من الخرف. استخدام المتابعة لمدة 18 عاما للبيانات من منظمة الصحة العالمية ، التي وجدت 26 % انخفاض خطر الوفاة من الخرف مع العلاج الهرموني كان من أفضل السيناريوهات 60, عدد النساء اللازمات للعلاج لمنع وفاة واحدة من مرض الزهايمر هو 2004 .وبعبارة أخرى ، في هذا السيناريو ، فقط سيده من كل 2004 عولجت بالعلاج الهرموني من شأنه أن يقلل من خطر وفاتها بالالزهايمر . يمكن أن تكون هذه الإحصائيات مفيدة في نقل أن من غير المحتمل أن تقلل المرأة بمفردها من خطر وفاتها الشخصية من مرض الزهايمر باستخدام العلاج الهرموني بدلا من ذلك ، يوصى بالتدخلات الأخرى الموضحة أدناه لتقليل مخاطر الإصابة بمرض الزهايمر.

رسائل منزلية لتوجيه الاستشارة السريرية وصنع القرار

- استنادا إلى المبادئ التوجيهية الحالية، لا ينصح بالعلاج الهرموني في أي سن مخاوف من الوظائف المعرفيه أو منع التدهور المعرفي أو الخرف.
- هناك نوعان من الثغرات الكبيرة ذات الصلة سريريا في المراجع العلمية-ما إذا كان العلاج الهرموني يحسن الإدراك في النساء مع الهبات الوعائيه وسواء العلاج الهرموني أو وسائل منع الحمل عن طريق الفم تؤدي الي تحسين الإدراك في فترة ما قبل انقطاع الطمث
- استخدام العلاج الهرموني في وقت مبكر من بعد سن اليأس يبدو آمنا للوظيفة المعرفية.
- استخدام الاستروجين مع انقطاع الطمث المبكر قد تكون مفيدة في المحافظه علي الوظائف المعرفيه وتقليل مخاطر الاصابه بالخرف .
- استخدام الاستروجين حتي في الاوقات المتأخره من انقطاع الطمث امنا علي الوظائف المعرفيه.
- استخدام العلاج الهرموني في مرحله متأخره من انقطاع الطمث قد يشكل خطوره اذا استخدم مترافق هرمون الاستروجين الخيول بالإضافة إلى خلات ميدروكسي بروجستيرون ولكن تقلل الخطوره او تتعادل باستخدام الاستروجين الفمي مع البروجيستيرون المهبلي .

- حجم المعلومات في المراجع العلميہ بخصوص تأثير العلاج الهرموني علي الخرف مازال محدودا.
- لا يوجد نتائج مؤكده تدعم او تخبر عن العلاج الهرموني وتركيباته للوقايه من الخرف.

عوامل الخطوره الممكن تفاديها بالنسبه لخطر الخرف

المرضى الذين يعانون من الشكاوى المعرفية في سن اليأس غالبا ما تشعر بالقلق إزاء خطر الخرف في وقت لاحق من الحياة. رسالة مهمة يجب نقلها إلى هؤلاء المرضى هي أن الخرف يمكن يتم تأجيلها أو منعها من خلال معالجة بعض القضايا الصحية. بعض عوامل الخطر للخرف مثل العمر والجنس غير قابل للتعديل ، ولكن يقدر أن حوالي 40 ٪ من عوامل الخطر للخرف عالميا قابله للتعديل 61.

تتفق المنظمة (منظمة الصحة العالمية) ولجنة لانسييت لعام 2020 على مخاطر محددة قابلة للتعديل 61--62، بما في ذلك النشاط البدني ، والتدخين ، والنشاط المعرفي ، والتفاعل الاجتماعي ، والسمنة، ارتفاع ضغط الدم والسكري وضعف السمع والاكتئاب. لجنة لانسييت أيضا اضافت إصابات الدماغ الرضحية وتلوث الهواء كعوامل خطر قابلة للتعديل 61.

منتصف العمر هو الوقت المثالي للتدخل في عوامل الخطر القابلة للتعديل للخرف ، في دراسه تحليليه

كشفت التحليل عن خمسة عوامل في منتصف العمر زادت من خطر الإصابة بالخرف بنسبة 41٪ إلى 78٪، بما في ذلك السمنة ، داء السكري ، التدخين الحالي ، فرط كوليسترول الدم ، وارتفاع ضغط الدم (ضغط الدم الحدودي) 63. وجدت مراجعة منهجية مصاحبة ثلاثة عوامل أخرى-فرط الهوموستاتين في الدم ، والإجهاد النفسي ، والإفراط في شرب الخمر- ارتبطت مع ارتفاع خطر الخرف 63.

الشكل 3 يوفر نصائح للأطباء لتقديمها للمرضي للاستراتيجيات لتحسين الصحة المعرفية على أساس عوامل الخطر القابلة للتعديل للإصابة بالخرف.

يوصى باتباع نهج متعدد الجوانب لخفض خطر الإصابة بالخرف ،حيث يزداد خطر الاصابه بالخرف

بنسبة 20 ٪ مع عامل خطر واحد ، 65 ٪ مع اثنين ، و 200 ٪ مع ثلاثة 64 .

وجدت التجارب السريرية العشوائية في الأفراد المعرضين لخطر الخرف تحسن الإدراك مع

تدخل في تحسين نمط الحياة متعدد المجالات ، بما في ذلك النظام الغذائي والتمارين الرياضية والتدريب المعرفي ومراقبه الأوعية الدموية 65. من المهم بشكل خاص التدخل في ارتفاع ضغط الدم في منتصف العمر كعامل خطر للخرف 66.

نتائج من دراسته علي البالغين من سن 50 وأكثر اثبتت ان المحافظه علي ضغط الدم لمستوي 120 قلل خطر الاصابه بالخرف البسيط وبدايات الخرف 67 . يرتبط ارتفاع ضغط الدم الانتقاضي الي 130 في منتصف العمر الي 34% زياده في خطر الادراك المعرفي والخرف . بينماالعلاقه مع الضغط الانبساطي 90-100 يرتبط بتقليل خطر الاصابه 66.

يوصي بالاتخراط في الانشطه الرياضيه وتقليل الوزن للصحه العقليه . السيدات تتشجع لتقليل خطر الخرف من خلال ممارسه الرياضه 68.

في دراسته سكانيه طويله للسيدات بمنتصف العمر وجد ان كلما ازداد معدل اللياقه القلبيه كلما انخفضت احتمالات الاصابه بالخرف 69. اوصت منظمه الصحه العالميه بأن ينخرط كبار السن في ما لا يقل عن 150 دقيقه من النشاط البدني الهوائي من الشده المعتدله في الأسبوع، أو 75 دقيقه من التمارين الهوائية ذات الكثافه القويه للنشاط البدني على مدار الأسبوع ، أو مزيج مكافئ من الاثنين معا 62.

العلاقات الاجتماعيه والارتباطات هي محددات أساسيه لرفاهيه الحياه ، في حين أن العزلة الاجتماعيه ، والشعور بالوحده ، وانخفاض النشاط الاجتماعي ، وضعف الدعم الاجتماعي يؤدي الي زياده خطر التدهور المعرفي والخرف لدى كبار السن70.

المشاركة الاجتماعيه والترابط له الكثير من الاثر الايجابي في منع الخرف الانتكاسي ، خاصة وأن هناك خطرا إضافيا للإصابة بالخرف إذا تم الجمع بين الاكتئاب والعزله الاجتماعيه 61، 62 ، 70.

رسائل منزليه لتوجيه الاستشارة السريره وصنع القرار

*ترتبط بعض عوامل الخطر القابله للتعديل بتحسين الصحه المعرفيه ، بما في ذلك السمنه, ارتفاع ضغط الدم والسكري والنشاط البدني والتدخين والنشاط المعرفي والتفاعل الاجتماعي, ضعف السمع والاكتئاب.

*يوصى باتباع نهج متعدد الجوانب للوقايه من الخرف ، كخطر قابل للتعديل.

*صحه القلب هي صحه الدماغ. تقييم وعلاج ارتفاع ضغط الدم ، ارتفاع دهون الدم ، ومرض السكري,

تهدف لمستوى ضغط الدم $\leq 80/120$ مم زئبق لتحسين صحه الدماغ.

* انصح المريض على أهميه إدارة الوزن وممارسه الرياضة البدنيه لخفض خطر الخرف. يجب على النساء الحفاظ على نظام تمرين لا يقل عن 150 دقيقه معتدله الكثافه من النشاط البدني الهوائي أسبوعيا.

*تقديم المشورة للمرضى للحفاظ على المشاركة الاجتماعية ، وخاصة إذا كان لديهم تاريخ من الاكتئاب.

*تقديم المشورة للمرضى لتجنب الإفراط في تناول الكحول والإقلاع عن التدخين لتحسين صحة الدماغ

الاختلافات الثقافية والعرقية

من بين ستة ملايين امرأة في جميع أنحاء العالم يصبن بانقطاع الطمث سنويا ، 76٪ منهن من البلاد النامية 71. الدراسات علي انقطاع الطمث في البلاد ذات الدخل العالي لا يمكن ان تنطبق علي السيدات في فتره انقطاع الطمث في البلاد ذات الدخل المتوسط والمنخفض 61,64. السيدات السود الامريكانيات ذات الدخل المنخفض والذين يتشاركون مع السيدات في البلاد ذات الدخل المتوسط والمنخفض لديهم قابليه اكثر للاصابه بالتغيرات المعرفيه المصاحبه لانقطاع الطمث اكثر من السيدات الامريكانيات ذات الدخل العالي والتي تشتمل علي التدهور في الذاكره العامله الانتباه وتذكر الكلمات 72.

في ندره من المعلومات علي تأثير انقطاع الطمث أو عوامل الخطر القابلة للتعديل على أداء الاختبار المعرفي في النساء من البلاد ذات الدخل المتوسط والمنخفض 61 ، 64. قد يختلف أدائهم المعرفي عن أداء النساء في البلدان ذات الدخل المرتفع بسبب الضعف المعرفي المرتبط بانخفاض مستوى التعليم، صدمة الطفولة المبكرة ، سوء التغذية ، تحديات الصحة العقلية ، واضطرابات الصحة البدنية وأحداث الحياة المجهدة والعوامل الأخرى التي تختلف اختلافا كبيرا عبر البلدان.

الأمراض المعدية مثل فيروس نقص المناعة البشرية هي أيضا أكثر شيوعا في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل والنتائج من دراسات فيروس نقص المناعة البشرية في الولايات المتحدة لا يمكن تعميمها على تلك الموجودة في البلدان منخفضة الدخل حيث استخدام مضادات الفيروسات ليس واسع الانتشار. الأداء المعرفي في سن اليأس يعتمد على عوامل تشمل الجهاز الدوري ، واضطراب النوم ، والأعراض النفسية ، والعمر عند انقطاع الطمث وانقطاع الطمث الجراحي ، والذي يمكن أن يختلف عبر الثقافات. وأخيرا ، فإن عدم وجود خيارات العلاج الدوائي لأعراض انقطاع الطمث في العديد من البلدان تتطلب نمط حياة-مركز للحفاظ على صحة الدماغ ، مع الاعتراف بأن الخيارات لتحسين نمط الحياة يمكن أن تكون محدودة 73.74.

رسائل منزلية لتوجيه الاستشارة السريرية وصنع القرار

- بشكل عام ، تستند الأدلة على الإدراك وانقطاع الطمث إلى النتائج التي توصلت إليها المجتمعات الغربية وقد لا يتم تعميمها على النساء في المجتمعات الأخرى.
- يعتمد الأداء المعرفي على العديد من العوامل التي تختلف عبر الثقافات مثل مستوى التعليم ، التغذية ، صدمة الطفولة المبكرة ، الصحة العقلية ، الصحة البدنية ، أحداث الحياة المجهدة ، وشدة أعراض انقطاع الطمث ، والعمر عند انقطاع الطمث ، وانقطاع الطمث الجراحي.

- في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل ، يمكن توجيه النساء اللواتي يعانين من تغيرات معرفية عند انقطاع الطمث للتركيز علي نمط الحياه وعلى صحة القلب والأوعية الدموية ، والنظام الغذائي ، والعلاقات الاجتماعية و النشاط البدني.

كوفيد, ضباب الدماغ, مشاكل الذاكرة وضعف التركيز

صعوبات الإدراك المستمرالناجمة عن انقطاع الطمث قد شوهدت بعد عدوى السارس-كوفيد-2 والتي بدت غير متناسبه في الكثير من السيدات 75. حيث صعوبات الادراك والتركيز قد وجدت بعد الاصابه عدوى السارس-كوفيد-2. 76.77

ربما كان اقوي ارتباط هو الخلل التنفيذي كما اثبتت بالدراسات بالمملكة المتحده قبل وبعد الاصابه بعدوى السارس-كوفيد-2 . علي الرغم من ان الخلل التنفيذي قد يكون من عرض من الاعراض الانتقاليه لانقطاع الطمث لكن لم تثبت الدراسات الطويله وجود هذا الخلل المعرفي في الفتره الانتقاليه . لسوء الحظ الاخذ في الاعتبار الاعراض الاخري او حتي اضطرابات دوره الشهريه لم تساعد في التفريقه بين الخلل المعرفي نتيجة لانقطاع الطمث او نتيجة الاصابه بعدوى السارس-كوفيد-2.

تشمل أعراض كوفيد ضيق التنفس, التعب أو الإرهاق, اضطراباتالنوم أو الأرق " 79. كما تم الإبلاغ عن التعرق الليلي وعدم انتظام درجة الحرارة.

ترتبط عدم انتظام الدورة الشهرية بعدوى سارس-كوفيد-2 الحادة ومع التطعيم 90 ، والذي يمكن تفسيره باعاقه قصيره المدى لوظيفة هرمون الستيرويد الجنسي، والتي بدورها قد تفاقم بشكل حاد أعراض ما قبل وبعد انقطاع الطمث 81. لاتوجد بيانات كافيه لتحديد ماكانت الاضطرابات المعرفيه نتيجة انقطاع الطمث-مقابل عدوي سارس-كوف-2.

رسائل منزلية لتوجيه الاستشارة السريرية وصنع القرار

- أعراض انقطاع الطمث والكوفيد متشابهة جدا وقد تؤدي إلى التشخيص الخاطئ.
- لا توجد بيانات كافية للتمييز بين القضايا المعرفية بسبب انقطاع الطمث من القضايا المعرفية الناجمة عن سارس-كوفيد-2 ، على الرغم من أن الخلل التنفيذي يبدو بارزا كسمة من سمات السارس-كوفيد - 2 وليس انقطاع الطمث.

خاتمة

الشكاوى المعرفية شائعة في سن اليأس وترتبط بالقلق عند الكثير من النساء ، الذين يخشون هذه التغييرات قد يصبون بالخرف في وقت لاحق من الحياة . الاطباء المعالجين يلعبون دورا كبيرا في التخفيف من هذه الشكاوى ويقدمون التوجيه القائم على الأدلة من أجل تحسين الصحة المعرفية لمرضاهم.

القدرات المعرفية الأكثر تضررا من انقطاع الطمث تشمل التعلم تعلم واستدعاء المواد اللفظية, و إلى حد ما الذاكرة العاملة والانتباه. يبقى الأداء المعرفي ضمن الحدود الطبيعية خلال في فترة الانتقال لانقطاع الطمث بالنسبة للغالبية العظمى من النساء. صعوبات الذاكرة تتحسن بعد انقطاع الطمث ولكن قد تستمر في بعض النساء من ذوي نقاط الضعف المعرفية بسبب انخفاض التعليم والتفاوتات الاجتماعية وعوامل أخرى. انخفاض في الاستروجين واعراض انقطاع الطمث مثل اعراض الجهاز الدوري , اضطرابات النوم ومشاكل الحالة النفسية تؤثر علي الادراك المعرفي في منتصف العمر ومعالجه هذه العوامل تؤدي الي تحسن الادراك المعرفي مع ان الدراسات الاكينيكية لم تؤكد ذلك .

مشاكل الذاكرة لا يجب ان تختلط مع الاصابه بالخرف وخاصة انه لا يحدث قبل سن 64 في العاده . بعض الدراسات اقترحت ان مشاكلالذاكرة قبل انقطاع الطمث قد تؤثر علي خطر الاصابه بالخرف لاحقا , ولكن هذه الدراسات لازالت لم تكتمل .

العلاج الهرموني التعويضي لا يجب ان يؤخذ في اي سن لعلاج مشاكل الذاكرة في مرحله انقطاع الطمث او لمنع التدهور المعرفي او الخرف في الحياة المتأخره .

في مبادره صحه المراه لدراسه الذاكرة وجد ان العلاج الهرموني 436 امراه فقط لامراه واحده لعلاج الخرف وبالمتابعه الطويله لمبادره صحه المراه والتي تداخلت مع مبادره صحه المراه لدراسه الذاكرة ورجحت تراجعه خطوره الاصابه بمرض الألزهايمر مع انه في افضل الحالات احتاجت عدد 2004 من السيدات للعلاج بهرمون الاستروجين لاثبات تراجع خطر الاصابه بالالزهايمر بمعدل يتداخل مع استعمال السيدات للعلاج الهرموني لعلاج الخرف .

لا توجد نتائج موثوقة في المراجع العلميه لتوجيه قرارات العلاج فيما يتعلق بصياغة أو مدة العلاج.

يجب أن تركز الاستشارة السريرية على نهج متعدد الجوانب للحد من الخرف من خلال عوامل الخطر القابلة للتعديل مثل السمنة وارتفاع ضغط الدم والسكري والنشاط البدني والتدخين, النشاط المعرفي والتفاعل الاجتماعي وضعف السمع والاكنتاب.

تضارب محتمل في المصالح:

تألفت بولين ماكي أتعابا استشارية من شركة آبي,

أستيلاس ، باير ، جونسون أند جونسون ، فايزر ، وميثرا ولديها خيارات الأسهم في الوي.

المؤلفون وحدهم هم مسؤول عن محتوى الورقة وكتابتها.

مصدر تمويل:

لا شيء.

1. Greendale G, Karlamangla AS, Maki PM. De overgang en cognitie van de menopauze. *JAMA Inzichten*. 2020;323(15).
2. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Oestrogeen: Een hoofdregulator van bio-energetische systemen in de hersenen en het lichaam. *Front Neuro-endocrinol*. 2014;35(1):8–30.
3. Maki P, Thurston R. Menopauze en gezondheid van de hersenen: hormonale veranderingen zijn slechts een deel van het verhaal. *Voorste Neurol*. 2020;11(562275).
4. EenPA Woordenboek van de Psychologie. In *APA Dictionary of Psychology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychological Association; 2022.
5. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife vrouwen attributies over waargenomen geheugenveranderingen: observaties van de Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Gezondheid Gend Gebaseerde Med*. 2001;10(4):351–362.
6. Epperson C, Shanmugan S, Kim D, et al. Nieuwe beginnende uitvoerende functieproblemen tijdens de menopauze: een mogelijke rol voor lisdexamfetamine. *Psychofarmacologie (Berl)*. 2015;232(16):3091–3100.
7. Rettberg J, Yao J, Brinton R. Oestrogeen: een meesterregulator van bio-energetische systemen in de hersenen en het lichaam. *Front Neuro-endocrinol*. 2014;35(1):8–30.
8. Jett S, Malviya N, Schelbaum E, et al. Endogene en exogene oestrogeenblootstelling: hoe de reproductieve gezondheid van vrouwen hersenveroudering kan stimuleren en de preventie van Alzheimer kan informeren. *Front Veroudering Neurosci*. 2022;16(83):1807.
9. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Vrouwelijk geslacht en Alzheimer-risico: de menopauzeverbinding. *J Vorige Alzheimer Dis*. 2018;5(4):225–230.
10. Chêne G, Beiser A, Au R, et al. Geslacht en incidentie van dementie in de Framingham Heart Study vanaf het midden van het volwassen leven. *Alzheimer Dement*. 2013;11(3):310–320.
11. Cao Q, Tan C, Xu W, et al. De prevalentie van dementie: een systematische review en meta-analyse. *J Alzheimer Dis*. 2020;73(3):1157–1166.

12. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Wereldwijde prevalentie van jongontvangende dementie: een systematische review en meta-analyse. *JAMA Neurol.* 2021;78(9):1080–1090.
13. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effecten van de overgang naar de menopauze en het gebruik van hormonen op de cognitieve prestaties bij midlife-vrouwen. *Neurologie.* 2009;72(21):1850–1857.
14. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopauze-effecten op verbaal geheugen: bevindingen van een longitudinale gemeenschapscohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3829–3838.
15. Kilpi F, Soares ALG, Fraser A, et al. Veranderingen in zes domeinen van cognitieve functie met reproductieve en chronologische veroudering en geslachtshormonen: een longitudinale studie bij 2411 Britse mid-life vrouwen. *BMC Dames Health.* 2020;20(1):177.
16. Maki PM, Springer G, Anastos K, et al. Cognitieve veranderingen tijdens de overgang naar de menopauze: een longitudinaal onderzoek bij vrouwen met en zonder hiv. *Menopauze.* 2021;28(4):360–368.
17. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitieve profielen in de perimenopauze: Hormonale en menopauzale symptomen correleren. *Climacterisch.* 2021;24(4):401–407.
18. Maki P, Weber M. Een onderzoeksprimer voor studies van cognitieve veranderingen tijdens de overgang naar de menopauze. *Climacterisch.* 2021;24(4):382–388.
19. Kramer J, Yaffe K, Lengenfelder J, Delis D. Leeftijds- en geslachtsinteracties op verbale geheugenprestaties. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9(1):97–102.
20. Kramer J, Delis D, Daniel M. Sekseverschillen in verbaal leren. *J Clin Psychol.* 1988; 44:907–915.
21. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objectieve cognitieve prestaties zijn gerelateerd aan subjectieve geheugenklachten bij midlife vrouwen met matige tot ernstige vasomotorische symptomen. *Menopauze.* 2013;20(12):1236–1242.

22. Weber M, Mapstone M. Geheugenklachten en geheugenprestaties in de overgang naar de menopauze. *Menopauze*. 2009;16(4):694–700.
23. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. Een longitudinale studie van cognitieverandering tijdens de vroege overgang van de menopauze in een landelijke gemeenschap. *Maturitas*. 2006;53(4):447–453.
24. Stern Y. Cognitieve reserve. *Neuropsychologie*. 2009;47(10):2015–2028.
25. Osterlund M, Keller E, Horde Y. De menselijke voorhersenen hebben discrete oestrogeenreceptor alfa-boodschapper RNA-expressie: hoge niveaus in het amygdaloïde complex. *Neurowetenschap*. 2000;95(2):333–342.
26. Sherwin B. Oestrogeen- en/of androgeenvervangings therapie en cognitief functioneren bij chirurgisch menopauzale vrouwen. *Psychoneuro-endocrinologie*. 1988;13(4):345–357.
27. Georgakis M, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou E. Chirurgische menopauze in verband met cognitieve functie en risico op dementie: een systematische review en meta-analyse. *Psychoneuro-endocrinologie*. 2019;106:9–19.
28. Grigorova M, Sherwin B. Geen verschillen in prestaties op test van werkgeheugen en uitvoerend functioneren tussen gezonde oudere postmenopauzale vrouwen die al dan niet hormoontherapie gebruiken. *Climacterisch*. 2006;9(3):181–194.
29. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objectieve opvliegers zijn negatief gerelateerd aan verbale geheugenprestaties bij midlife vrouwen. *Menopauze*. 2008;15(5):848–856.
30. Fogel J, Rubin LH, Kilic E, Walega DR, Maki PM. Fysiologische vasomotorische symptomen worden geassocieerd met verbale geheugendisfunctie bij overlevenden van borstkanker. *Menopauze*. 2020;27(11):1209–1219.
31. Maki PM, Wu M, Rubin LH, et al. Opvliegers worden geassocieerd met een veranderde hersenfunctie tijdens een geheugentaak. *Menopauze*. 2020;27(3):269–277.
32. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, Sejdic E, Maki PM. Menopauzale opvliegers en witte stof hyperintensiteiten. *Menopauze*. 2016;23(1):27–32.

33. Thurston RC, Maki PM, Derby CA, Sejdic E, Aizenstein HJ. Menopauzale opvliegers en het standaardmodusnetwerk. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1572–1578 e1571.
34. Maki PM, Rubin LH, Savarese A, et al. Stellate ganglionblokkade en verbaal geheugen bij midlife vrouwen: bewijs van een gerandomiseerde studie. *Maturitas*. 2016; 92:123–129.
35. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitieve profielen in de perimenopauze: hormonale en menopauzale symptomen correleren. *Climacterisch*. 2021;24(4):401–407.
36. Newbury CR, Crowley R, Rastle K, Tamminen J. Slaapgebrek en geheugen: Meta-analytische beoordelingen van studies over slaapgebrek voor en na het leren. *Psychol Bull*. 2021;147(11):1215–1240.
37. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormoontherapie bij menopauzale vrouwen met cognitieve klachten: een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. *Neurologie*. 2007;69(13):1322–1330.
38. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effecten van hormoontherapie op cognitie en stemming bij recent postmenopauzale vrouwen: bevindingen van de gerandomiseerde, gecontroleerde KEEPS-cognitieve en affectieve studie. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833.
39. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitieve effecten van oestradiol na de menopauze: Een gerandomiseerde studie van de timinghypothese. *Neurologie*. 2016;87(7):699–708.
40. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Langetermijneffecten op de cognitieve functie van postmenopauzale hormoontherapie voorgeschreven aan vrouwen van 50 tot 55 jaar. *JAMA Stagiair Med*. 2013;173(15):1429–1436.
41. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effecten van combinatie oestrogeen plus progestageen hormoonbehandeling op cognitie en affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1802–1810.
42. Sherwin Bb. Oestrogeen en / of androgeen vervangende therapie en cognitief functioneren bij chirurgisch menopauzale vrouwen. *Psychoneuro-endocrinologie*. 1988;13(4):345–357.

43. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Oestrogeentherapie bij postmenopauzale vrouwen: effecten op cognitieve functie en dementie. *JAMA*. 1998;279(9):688–695.
44. Viscoli CM, Messing LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Oestrogeentherapie en risico op cognitieve achteruitgang: resultaten van de Women's Oestrogeen for Stroke Trial (WEST). *Ben J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):387–393.
45. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, L. Een 20 weken durende gerandomiseerde gecontroleerde studie van estradiolvervangings therapie voor vrouwen van 70 jaar en ouder: effect op stemming, cognitie en kwaliteit van leven. *Neurobiol Veroudering*. 2006;27(1):141–149.
46. Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, et al. Het effect van 3-jarige behandeling met 0,25 mg/dag gemicroniseerd 17beta-oestradiol op de cognitieve functie bij oudere postmenopauzale vrouwen. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):426–431.
47. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effecten van geconjugeerde paarden-oestrogenen op cognitie en affect bij postmenopauzale vrouwen met voorafgaande hysterectomie. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4152–4161.
48. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Oestrogeen plus progestageen en de incidentie van dementie en milde cognitieve stoornissen bij postmenopauzale vrouwen: The Women's Health Initiative Memory Study: een gerandomiseerde gecontroleerde studie. *JAMA*. 2003; 289:2651–2662.
49. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Geconjugeerde paarden-oestrogenen en incidentie van waarschijnlijke dementie en milde cognitieve stoornissen bij postmenopauzale vrouwen: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291:2947–2958.
50. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopauzale hormoontherapie en langdurige all-cause en oorzaak-specifieke mortaliteit: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–938.
51. Espeland M, Rapp S, Shumaker S, et al. Geconjugeerde paarden oestrogenen en wereldwijde cognitieve functie bij postmenopauzale vrouwen: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959–2968.

52. Resnick S, Espeland M, Jaramillo S, et al. Postmenopauzale hormoontherapie en regionale hersenvolumes: de WHIMS-MRI-studie. *Neurologie*. 2009;72(2):135–142.
53. Espeland M, Brinton R, Hugenschmidt C, et al. Impact van diabetes type 2 en postmenopauzale hormoontherapie op de incidentie van cognitieve stoornissen bij oudere vrouwen. *Diabetes zorg*. 2015;38(12):2316–2324.
54. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Gebruik van postmenopauzale hormoontherapie en risico op de ziekte van Alzheimer in Finland: landelijke case-control studie. *Bmj*. 2019;364(1665).
55. Vinogradova Y, Dening T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, Coupland C. Gebruik van menopauzale hormoontherapie en risico op dementie: geneste case-control studies met behulp van QResearch en CPRD databases. *Bmj*. 2021;374(n2182).
56. Rocca W, Bower J, Maraganore D, et al. Verhoogd risico op cognitieve stoornissen of dementie bij vrouwen die oöforectomie ondergingen vóór de menopauze. *Neurologie*. 2007;69(11):1074–1083.
57. Georgakis M, Petridou E. Langetermijnrisico op cognitieve stoornissen en dementie na bilaterale oöforectomie bij premenopauzale vrouwen - tijd om het beleid te heroverwegen? . *JAMA Netw Open*. 2021;4(11).
58. Rocca W, Mielke M, Gazzuola RL, Stewart E. Voortijdige of vroege bilaterale oöforectomie: een update van 2021. *Climacterisch*. 2021;24(5):466–473.
59. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Oestrogeen plus progestageen en de incidentie van dementie en milde cognitieve stoornissen bij postmenopauzale vrouwen: de Women's Health Initiative Memory Study: een gerandomiseerde gecontroleerde studie. *J Am Med Assoc*. 2003;289(20):2651–2662.
60. Manson J, Aragaki A, Rossouw J, et al. Menopauzale hormoontherapie en langdurige all-cause en oorzaak-specifieke mortaliteit: het Women's Health Initiative gerandomiseerde studies. *JAMA*. 2017;18(10):927–938.
61. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Preventie, interventie en zorg voor dementie: rapport 2020 van de Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446.

62. Risicoreductie van cognitieve achteruitgang en dementie: who-richtlijnen. Genève: Wereldgezondheidsorganisatie. 2019.
63. Li X, Zhang M, Xu W, et al. Midlife aanpasbare risicofactoren voor dementie: een systematische review en meta-analyse van 34 prospectieve cohortstudies. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(14):1254–1268.
64. Peters R, Stand A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey K. Het combineren van aanpasbare risicofactoren en risico op dementie: een systematische review en meta-analyse. *BMJ Open.* 2019;9(1).
65. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. Een 2-jarige multidomeininterventie van dieet, lichaamsbeweging, cognitieve training en vasculaire risicomonitoring versus controle om cognitieve achteruitgang bij risicovolle ouderen (FINGER) te voorkomen: een gerandomiseerde gecontroleerde studie. *Lancet.* 2015;385(9984):2255–2263.
66. Ou Y, Tan C, Shen X, et al. Bloeddruk en risico's op cognitieve stoornissen en dementie: een systematische review en meta-analyse van 209 prospectieve studies. *Hypertensie.* 2020;76(1):217–225.
67. SPRINT MIND Onderzoekers voor de SPRINT Research Group, Williamson J, Pajewski N, et al. Effect van intensieve versus standaard bloeddrukcontrole op waarschijnlijke dementie: een gerandomiseerde klinische studie. *JAMA.* 2018;321(6):553–561.
68. Oliveira D, Knight H, Jones K, Ogollah R, Orrell M. Motivatie en bereidheid om fysieke activiteit te verhogen voor vermindering van het risico op dementie: Cross-sectional UK-enquête onder mensen van 50 jaar en ouder. *Aging Ment Gezondheid.* 2022;26(9):1899–1908.
69. Hörder H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovasculaire fitness en dementie: een 44-jarige longitudinale bevolkingsstudie bij vrouwen. *Neurologie.* 2018;90(15):e1298–e1305.
70. Penninkilampi R, Casey A, Singh M, Brodaty H. De associatie tussen sociale betrokkenheid, eenzaamheid en risico op dementie: een systematische review en meta-analyse. *J Alzheimer Dis.* 2018;66(4):1619–1633.
71. OlaOlorun F, Shen W. *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health.* 2020.

72. Maki P, Springer G, Anastos K, et al. Cognitieve veranderingen tijdens de overgang naar de menopauze: een longitudinaal onderzoek bij vrouwen met en zonder hiv. *Menopauze*. 2021;28(4):360–368.
73. Drew S, Khutsoane K, Buwu N, et al. Het verbeteren van ervaringen van de menopauze voor vrouwen in Zimbabwe en Zuid-Afrika: co-productie van een informatiebron. *Soc Sci*. 2022;11(143).
74. Jaff N, Crowther N. De associatie van reproductieve veroudering met cognitieve functie bij sub-Saharaanse Afrikaanse vrouwen. *Methoden Mol Biol*. 2022;2343:71–91.
75. Thompson E, Williams D, Walker A, et al. Lange COVID-last en risicofactoren in 10 Britse longitudinale studies en elektronische medische dossiers. *Nat Gemeenschap*. 2022;13(1):3528.
76. Vanderlind W, Rabinovitz B, Miao I, et al. Een systematische review van neuropsychologische en psychiatrische sequela's van COVID-19: implicaties voor de behandeling. *Curr Opin Psychiatrie*. 2021;34(4):420–433.
77. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara M, et al. Kenmerken en impact van lange Covid: bevindingen uit een online enquête. *PLoS Een*. 2022;17(3).
78. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is geassocieerd met veranderingen in de hersenstructuur in uk biobank. *Natuur*. 2022;604(7907):697–707.
79. Nasserie T, Hittle M, Goodman S. Beoordeling van de frequentie en verscheidenheid van aanhoudende symptomen bij patiënten met COVID-19: een systematische review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5).
80. Muhaidat N, Alshrouf M, Azzam M, Karam A, Al-Nazer M, Al-Ani A. Menstruatieklachten na COVID-19 vaccine: een cross-sectioneel onderzoek in de MENA-regio. *Int J Womens Gezondheid*. 2022;14:395–404.
81. Stewart S, Newson L, Briggs T, Grammatopoulos D, Young L, Gill P. Lang COVID-risico - een signaal om geslachtshormonen en de gezondheid van vrouwen aan te pakken. *Lancet Reg Gezondheid Eur*. 2021;11(100242).

الجدول 1.

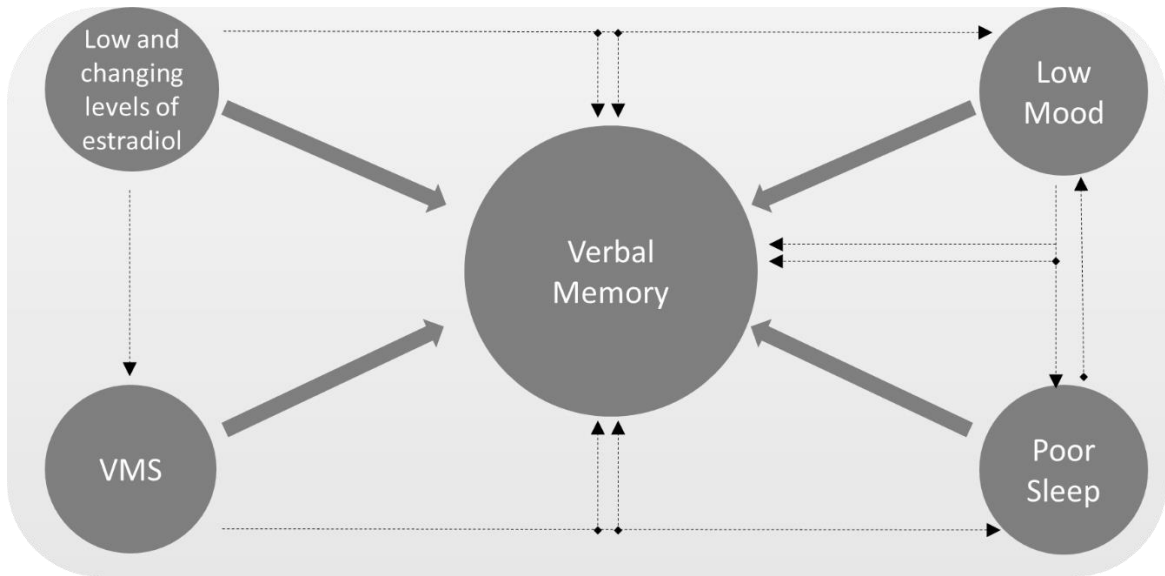
الخطر المطلق للخرف الحاد والموت من مرض الزهايمر مع العلاج الهرموني بعد انقطاع الطمث بناء على نتائج مبادرة صحة المرأة.

مخرجات	معدل مترافق هرمون الاستروجين الخيول\خلات ميدروكسي بروجيسترون	معدل الذراع الوهمي الاحداث\10000 سيده-السنوات	معدل الفرق الاحداث\10000- سنوات	العدد اللازم للضرر	نسبه المخاطره (%95) فاصل الثقه)
كل الحالات- تسبب الخرف	45 حاله	22 حاله	23 حاله	436	-1.21(2.05) (3.48)
الوفاه من مرض الالزهايمر	15 حاله	20 حاله	5 حالات اقل	2004	0,74 (0.59) (0.94)

الشكل 1 . تعريف ضبابية المخ في انقطاع الطمث.

Definition of menopause brain fog: the constellation of cognitive symptoms experienced by women around the menopause, which most frequently manifest in memory and attention difficulties and involve such symptoms as difficulty encoding and recalling words, names, stories or numbers, difficulty maintaining a train of thought, distractibility, forgetting intentions (reason for coming into a specific room), and difficulty switching between tasks.

الشكل 2 . نموذج يربط الاستروجين مع عوامل انقطاع الطمث مع تعريف ذاكره الاسماء . الجهاز الدوري واعراض الدورة الدمويه.



الشكل 3 . نصائح للمرضي لتحسين صحة المخ اعتمادا علي العوامل القابله للاصلاح والتي تؤدي الي الخرف مأخوذه من منظمه الصحة العالميه 2019 ولجنه اللانسييت 2020.

