

REVIEW

Ködös agy ('Brain fog') menopauzában: kognitív funkciókat érintő döntéshozási és tanácsadási útmutató az egészségügyi ellátók számára

P. M. Maki^a and N. G. Jaff^b

^aDepartment of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, USA; ^bDepartment of Chemical Pathology, National Health Laboratory Service and University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

CONTACT

Pauline M. Maki, Department of Psychiatry, Psychology and OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, 912 S. Wood St., Chicago, IL 60612, USA; pmaki1@uic.edu

KEYWORDS: Menopause; perimenopause; cognition; memory; menopausal hormone therapy; dementia

KULCSSZAVAK: menopauza, perimenopauza, kognitív funkciók, menopauzális hormonterápia, demencia

Fordította: Jakab Attila dr., Ph.D., a Magyar Menopausa Társaság elnöke

Összefoglaló

A középkorú nők gyakran tapasztalnak a kognitív funkciókat érintő változásokat a menopauzába való átmenet során, és ez aggodalmat kelt bennük, hogy vajon mindez a komolyabb kognitív betegség kezdetét jelenti-e. Az egészségügyi alapellátás orvosai szerepe fontos a kognitív funkciókat érintő konzultációs teendőket és nők megnyugtatótását illetően. A Nemzetközi Menopauza Társaság (International Menopause Society, IMS) jelen útmutató összefoglalójának (ún. 'White Paper') a kognitív funkciókat illetően az a célja, hogy a egészségügyi ellátók számára összefoglalót adjon a menopauzális nők ellátásában fontos ismeretekről, segítve ezzel a döntéshozatalt. Az érintett témák között a menopauzában jelentkező kognitív változások szerepelnek, valamint azok időtartama és súlyossága. Áttekintjük az ösztrogén szerepét és a menopauzális tüneteket. Bemutatjuk a hormonterápiának a kognitív funkciókra és a demenciára kifejtett hatásaira vonatkozó klinikai konzultáció fontos pontjait, az abszolút kockázatokat érintően is. Végül, az életkor függő kognitív hanyatlás és demencia is áttekintésre kerül, a középkorú és azon túli betegek agyi egészségének optimalizációjára vonatkozó vonatkozó útmutatással.

Bevezetés

A kognitív panaszok gyakoriak középkorú nőknél és gyakran társulnak csökkent életminőséggel¹. Ezek a kognitív panaszok meggyőzően dokumentáltak a menopauzális átmenet ('menopausal transition', MT) során. Alap- és klinikai kutatások támasztják alá az ösztrogén mediáló hatását a kognitív funkciókra². Ráadásul a menopauzális tünetek, ideértve a vazomotoros tüneteket (VMS), alvászavarokat, hangulati változásokat, hozzájárulnak a középkorú nők hangulati változásaihoz³. Nem egyértelmű azonban, hogy ez a kognitív nehézségekkel jellemezhető periódus jelez-e demencia kockázatot, illetve hogy a menopauzális hormonterápia (MHT) védő hatású-e a késői demenciával szemben vagy éppen emeli annak kockázatát. A 2022. évi Menopauza Világnap (World Menopause Day) témája a 'Kogníció és Hangulat'. A Nemzetközi Menopauza Társaság (International Menopause Society, IMS) megbízásából készült jelen összefoglaló közlemény (White Paper on Cognition) célja, hogy a egészségügyi ellátók számára összefoglalót adjon a menopauzális nők ellátásában fontos ismeretekről, segítve ezzel a döntéshozatalt.

A fő fejezetek a klinikai ellátásban gyakran felmerülő kérdésekre fókuszálnak:

- Mit értünk kognitív funkciókon és mit jelent a ködös agy?
- Hogyan változnak a kognitív funkciók menopauzában?
- Milyen, a menopauzával kapcsolatos faktorok befolyásolják a kognitív funkciókat?
- Milyen szerepe van az MHT-nak?
- Milyen egyéb változtatható kockázati elemek befolyásolják a kognitív funkciókat középkorú nőknél?

- Melyek az általánosan elfogadott ajánlások az agyi egészség optimalizálására, amit a klinikusok megoszthatnak a betegekkel?

A kogníció és a menopauzális ködös agy definiálása

A kogníció úgy definiálható, mint a ‘megértés és tudatosság minden formája, mint az észlelés, vélekedés, emlékezés, érvelés, ítélkezés, képzeletalkotás és probléma megoldás’. (Cognition is defined as ‘all forms of knowing and awareness, such as perceiving, conceiving, remembering, reasoning, judging, imagining, and problem solving’.)⁴. A menopauzában jelentkező gyakori panaszok a szavak és számok nehezített felidézése, mindennapi zavarok (pl. kulcsok rossz helyen hagyása), koncentráció képesség csökkenése (tudatosság hiánya, gondoltsorok elvesztése, könnyű gondolati terelődés), megbeszélte időpontok és találkozók elfeledése⁵. A kognitív nehézségek másik manifesztációja a figyelem deficit/hiperaktív zavar⁶. A kognitív változások együttes megjelenése gyakran mint ‘ködös agy’ (‘brain fog’) kerül megnevezésre (l. 1. ábra, definíció). A tünetek súlyossága jelentős mértékben változó a nők között és leggyakrabban közepes erősségűek¹.

Egyes tanulmányok, többnyire alap kutatások alapján azt sugallják, hogy a menopauzális átmenet kognitív zavarai olyan agyi változásokkal hozhatók összefüggésbe, melyek tartósan megmaradnak és később szükségszerűen demenciához vezetnek⁷⁻⁹. De jelentheti-e ez azt, hogy a menopauza demenciát ‘okoz’, a nők a menopauzális átmenet idején tulajdonképpen úton vannak a demencia felé? A menopauzális átmenet mindenkinél jelentkezik, de a demencia a legtöbb nőnél nem alakul ki. Az USA-ban pl. 45 éves korban az Alzheimer betegség (AD) életre szóló kockázata 19,5%, 65 éves korban pedig 21,1%¹⁰. Az AD prevalenciája azonban függ a biológiai nemtől és a geográfiai helyezettől, nőkben magasabb, valamint Európában és Észak-amerikában gyakoribb mint Ázsiában, Afrikában és Dél-amerikában¹¹. Akárhogy is, a nők számára megnyugtató, hogy hacsak nincs a családban korai megjelenésű AD, a középkorú demencia előfordulása nagyon ritka, világszerte mintegy 293,1 eset 100,000 nőre nézve^{11,12}.

Útmutató üzenet a klinikai tanácsadáshoz és a döntéshozatalhoz

- A menopauzális ködös agy a menopauza körüli időszakban tapasztalt kognitív tünetek konstellációja mely a memória és figyelem zavaraiiban nyivánul meg.
- A menopauzális kognitív változások nem tévesztendőek össze a demenciával; a demencia 64 éves kor alatt ritka.
- Bár egyes kutatások az sugallják, hogy a menopauzával összefüggő kognitív problémák később demenciához vezetnek, fontos leszögezni, hogy gyakori tünetekről van szó és bár a menopauzális átmeneten minden nőt érint, a túlnyomó többségüknel demencia nem fog kialakulni.

A menopauza által érintett kognitív területek

Annak megértéséhez, hogy mely kognitív területek érintettek a menopauzális átmenet során, nagyszámú résztvevőn kell longitudinális neuropszichológiai értékelést végezni a premenopauzától a posztmenopauzáig. A menopauzálisan átmenet során leginkább változó kognitív területek a verbális tanulás és a memória, míg mérsékeltebben vagy enyhén érintett a pszichomotoros sebesség és a munkamemória/figyelem¹³⁻¹⁸. A munkamemória az adatok rövid-távú memóriában való megtartására és használatára vonatkozik, mint pl. egy email cím megjegyzése a levél tartalmának gépelése közben. A verbális tanulás és memória a szavak, szópárok, rövid történetek, egyéb verbális anyagok bekódolására és visszaidézésére vonatkozik. A nők egész életen át előnyt élveznek a férfiakkal szemben a verbális tanulás és memória területén^{19,20}. A középkorú nők feledékenységre vonatkozó panaszait elemző tanulmányok azt mutatták, hogy a panasz a verbális memóriával korrelál^{21,22}. Longitudinális tanulmányok szerint a magasabb rendű kognitív funkciók, mint a vezetői funkciók (pl. stratégiai gondolkodás, tervezés) nem változnak a menopauzális átmenet során¹⁸. Bár ezekben a vizsgálatokban igazolódott a menopauzával összefüggő kognitív hanyatlás, a kognitív teljesítőképesség átlagos mutatói normál tartományon belül maradtak^{13-17,23}. Az egyetlen longitudinális tanulmány mely az újonnan fellépő kognitív hanyatlás gyakoriságát vizsgálta a menopauzális átmenetben, alacsony jövedelmű színes nőket vizsgált akik fele HIV virusfertőzött volt¹⁶. 11-13%-ban épett fel kognitív hanyatlás, függetlenül a HIV szerostátustól. A menopauzális kognitív hanyatlásra hajlamosító tényezők pontosan nem ismertek. Egyeseknél kognitív hanyatlásra hajlamosító tényezőként azonosítható az alacsony iskolázottság, foglalkoztatottság és szabadidős aktivitás, melyek összességében alacsony szintű kognitív aktivitást feltételeznek²⁴. Ezek az egyének ún. alacsony kognitív tartalékkal bírnak²⁴. Elképzelhető, hogy a tartós menopauzális tünetek, kiváltképp az alvászavarok, más faktorokkal együtt (mint pl. genetikai tényezők, fizikai egészség, mentális egészség, mindennapi stresszorok) hozzájárulhatnak a kognitív sérülékenységhez

További klinikai kulcskérdés, hogy a kognitív változások spontán oldódnak-e. A Study of Women Across the Nation (SWAN) adatai arra utalnak, hogy a kognitív változások a perimenopauzára szorítkoznak¹³. A Penn Ovarian Aging Study-ban azt találták, hogy a verbális tanulási nehézségek perzisztálnak a posztmenopauzában, de a verbális memória rendeződik¹⁴. Kritikusan értékelve azonban, ezen betegek követése nem volt kielégítő posztmenopauzában. Alacsony jövedelmű színesbőrű nőknél a verbális és tanulási hanyatlás mellett kifejezettebb volt a figyelem / munkamemória csökkenés, mely perzisztált posztmenopauzában¹⁶. Mindez arra utal, hogy legtöbb nő esetében a memória problémák megoldódnak, de néha perzisztálnak a posztmenopauzában. Ugyanakkor a verbális tanulási nehézségek jellemzőbben perzisztálhatnak posztmenopauzában.

Tágabb értelemben, ezek az adatok mérsékelhetik a nők aziránti aggodalmait, miszerint a menopauzális kognitív nehézségeik valódi kognitív betegség, mint pl. az Alzheimer betegség bevezető tünetei lennének. Ezek a változások a perimenopauzában kezdődnek és általában rendeződnek posztmenopauzában. Összességében, a menopauzális kognitív változások feltételezett etiológiája a szexhormonok korai menopauzára jellemző változásaival függ össze, és nem a demencia egy korai fázisa.

Útmutató üzenet a klinikai tanácsadáshoz és a döntéshozatalhoz

- A kutatások alátámasztják a betegek kognitív panaszait menopauzában
- A tanulási és verbális memória veszteség különösen gyakori
- Ezek a nehézségek a perimenopauzában jelentkeznek, amikor a menstruációs ciklusok rendszertelenebbé válnak és a vérzések kimaradoznak.
- Míg ezek a panaszok aggasztóak a nők számára, a kognitív funkciók típusosan normális tartományban maradnak és csak a nők mintegy 11-13%-a mutat klinikailag jelentős hanyatlást.
- A kognitív változások időzítése arra utal, hogy az etiológiájuk a hormonokhoz és más menopauzális tünetekhez köthető, mintsem az Alzheimer betegség kezdetéhez, ami ritka ebben az életkorban.

Milyen menopauzával összefüggő tényezők befolyásolhatják a kogníciót?

A memóriát és más kognitív funkciókat elősegítő agyi területek, mint pl. a hippocampus és a prefrontális cortex, bővelkednek ösztrogén receptorokban²⁵. A menopauzával összefüggő memória változásokban az ösztradiol (E2) oki szerepe bizonyítást nyert olyan vizsgálatokban, ahol a petefészkek eltávolítása vagy az E2 GnRH analógokkal történő gátlása után a verbális tanulás és a memória hanyatlott, majd ösztrogén kezelésre ismét visszatért²⁶⁻²⁸. Longitudinális megfigyeléses tanulmányok szerint az E2 szint csökkenése minden bizonnyal hozzájárul a verbális és a munkamemóriával kapcsolatos változásokhoz. Hordozható készülékekkel történő objektív mérések során a menopauza tünetei szintén hozzájárulást mutattak a középkorú nők memória problémáihoz. Ezekben a vizsgálatokban a gyakori vasomotor tünetek (VMS) szoros összefüggést mutattak a memória problémákkal, melyek perzisztálását az alvászavarok önértékelő vagy objektív módon való mérésével is alátámasztották^{29,30}. Agyi képalkotó vizsgálatok kapcsolatot mutatnak a VMS és az agy kedvezőtlen strukturális és funkcionális változásai között³¹⁻³³. Vannak már bizonyítékok arra is, hogy ezek a változások még nem ösztrogén alapú kezelésekre is jól reagálnak³⁴. Az alvászavarok és a hangulat csökkenése szintén összefüggést mutatnak a kognitív nehézségekkel menopauzában^{21,35}. Bár az alvászavar oki szerepe a menopauzális kognitív hanyatlásban még megerősítést igényel, alvásmegvonást alkalmazó tanulmányok alátámasztják az alvászavar oki szerepét a verbális tanulás és memória veszteségét illetően³⁶. Depressziós és szorongásos tünetek szintén kapcsolatba hozhatók a

menopauzális kognitív tünetekkel, bár még nem tisztázott, hogy ezek kezelése együttjár-e a memória visszatéréssel²¹. A 2. ábra sematikusan mutatja az E2 és a menopauzális tünetek szerepét a középkorú nők memória problémáiban.

Útmutató üzenet a klinikai tanácsadáshoz és a döntéshozatalhoz

- A középkorú nők kognitív tünetei összefüggenek az E2 szint változásaival, VMS-el, az alvás és a hangulat zavaraiival.
- Ezen menopauzális tünetek kezelése előnyös lehet a kognitív funkciókra

Milyen szerepet játszik az MHT?

Az MHT és a kogníció

A fenti bizonyítékok alapján nyilvánvalónak tűnhet, hogy az MHT előnyökkel járhat a kognitív nehézségek jelentkezésekor perimenopauzában és a kellemetlen VMS tüneteket mutató nők számára egyaránt. Sajnálatos módon az MHT szerepe e vonatkozásban nem elég jól ismert, hiszen nincsenek randomizált klinikai tanulmányok, melyek az MHT vagy orális kontraceptívumok hatását vizsgálnák a kognitív funkciókra nézve. Nem készült klinikai vizsgálat, mely az MHT kognícióra kifejtett hatását vizsgálná közepsúlyos vagy súlyos VMS-el élő nők körében³.

Vizsgálat tárgya volt azonban az MHT kognícióra kifejtett hatása korai posztmenopauzában. Négy nagy klinikai tanulmány az találta, hogy MHT-nak a kognícióra kifejtett hatása semleges³⁷⁻⁴⁰. A vizsgálatok hasonló eredményeket hoztak különböző MHT alkalmazások esetén: per os E2, transzdermális E2, konjugált equine ösztrogén (CEE). Késői menopauzában a kognícióra kifejtett MHT hatás függhet az alkalmazott regimmentől; 65 évesnél idősebbeknél a CEE/MPA negatív hatású lehet⁴¹, míg a per os E2 vaginális progeszteronnal kombinálva neutrálisnak mutatkozott 10 évvel a természetes vagy sebészi menopauza után³⁹. Sebészi menopauzát vizsgáló kisebb tanulmányok az ösztrogén terápia (ET) memóriára kifejtett előnyös hatásait mutatták⁴². Idősebb nőkben, az ET-t neutrális hatásúnak találták a kognitív funkciókra⁴³⁻⁴⁷.

Az MHT és a demencia

Sok nő tart attól, hogy MHT esetén a demenciára vonatkozó egyéni kockázatuk meg fog emelkedni.

A Women's Health Initiative (WHI) 5 éves adatai a bármely okból kialakuló demencia (*all-cause dementia*) kétszeres kockázatát mutatták CEE/MPA szedése esetén⁴⁸, de CEE önmagában való alkalmazásakor a hatás neutrális volt⁴⁹. Ezzel ellentmondó eredményeket közöltek a WHI 18 éves követéses adatainak elemzése után, ahol a CEE kapcsán az AD-ból eredő halálozás 26%-os csökkenését találták, CEE/MPA esetén pedig neutrális hatást ebben a vonatkozásban⁵⁰. Az 5 és 18

éves követés ellentmondó adataira a magyarázat mindeddig nem teljes. Ha mindkét eredmény a valóságot tükrözi, akkor az MHT demenciára kifejtett korai kockázata az arra hajlamosakban érvényesülhet (az alacsony kiinduló kognitív funkciókkal⁵¹ és a diabattessel élőknel^{52,53}), melyet egy hosszabb távú előnyös hatás követ.

Ezidáig nem készült megfelelő méretű tanulmány arról, hogy a különböző MHT formulák milyen hatással vannak a kognitív végpontokra. Ezért a nagyobb populációs tanulmányokra hagyatkozhatunk, valamint olyanokra mint a randomizált WHI, melyek ellentmondásos eredményekre jutottak. Két ilyen vizsgálat helyezi megvilágításba az ellentmondást. Az első, egy nagy finn eset-kontrol tanulmány (> 84,000 nő) azt találta, hogy az MHT szisztémás használata (ET önmagában vagy EPT) az AD emelkedett kockázatával jár, függetlenül az alkalmazási formulától; még a CEE esetében is az AD emelkedett kockázatát mutatták ki⁵⁴. Ezzel szemben a második tanulmány, egy illesztett eset-kontrol vizsgálat az Egyesült Királyságban (118,5001 nő, 55 évesnél idősebbek) az találta, hogy az MHT összességében nem jár a demencia és az AD emelkedett vagy csökkent kockázatával⁵⁵. A hosszútávú ET alkalmazás (10 évnél hosszabban) pedig a demencia kialakulásának csökkent valószínűségével társul, azonban az 5-9 éves MHT 10%-os, a 10 évnél hosszabb MHT pedig 20%-os kockázat emelkedéssel jár⁵⁵. Az ösztradiol (E2) 1-5 évnél nem hosszabban tartó adása szintén az AD kockázat csökkenésével járt. Általánosságban, a progeszteront tartalmazó kezelések nem befolyásolták az eredményeket, bár a demencia kockázata dydrogesterone alkalmazásával kissé alacsonyabb volt mint más progesztogének esetén. Tehát nincs konzisztens irodalmi állásfoglalás az ösztrogén formulációt és a demencia kockázatot illetően.

Oophorectomizált nők esetén az ET legalább a menopauza típusos életkoráig javasolt. 30 évvel az oophorectomia után az ET-ben nem részesülők kockázata a kognitív hanyatlást vagy demenciát illetően magasabb mint azoké, akiknél a műtét után közvetlenül elkezdődött az ET és legalább 50 éves korig tartott (amikor a természetes menopauza bekövetkezett volna)⁵⁶. Ez és más vizsgálatok meggyőző bizonyítékkal szolgálnak arra, hogy a bilaterális oophorectomiát az előnyöket és a hosszútávú kockázatokat egyaránt figyelembe véve óvatosan kell mérlegelni, valamint műtét után az adekvát kezelésre és követésre is hangsúlyt kell helyezni^{57,58}.

Tanácsadás az MHT és demencia vonatkozásában: kockázatok és potenciális előnyök

Az MHT és a demencia megbeszélése során hasznos segítség lehet a bármilyen okból kialakuló demencia kockázatának felmérése a Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) alapján. Az 1. táblázat mutatja a bármilyen okból bekövetkező demencia kockázatát a WHIMS vizsgálatban a CEE/MPA karon⁵⁹. Ebben az anyagban egy plusz eset demencia mögött 436 CEE/MPA kezelés állt. Ez az adat elég megnyugtató lehet azok számára, akik a VMS enyhítése céljából MHT-t

szeretnének. A nők tudatában lehetnek a demencia kockázat és MHT elentmondásos kapcsolatának, és akár a demencia megelőzésére is használnának MHT-t. Ebben a helyzetben a klinikus szerepe jelentős a MHT és demencia ismert összefüggéseinek felvázolásában. A WHI 18 éves követéses adatait felhasználva, melyek CEE esetén a demenciával összefüggő halálozás 26%-os csökkenését mutatták⁶⁰, legjobb esetben is egy AD halálozás megelőzéséhez 2004 kezelés szükséges. Más szavakkal, ebben a legkedvezőbb forgatókönyvben, 2004 MHT-val kezelt nő közül csak egynél előzhető meg az AD-val összefüggő korai halálozás. Ez a statisztikai megközelítés hasznos lehet annak megértéséhez, hogy az MHT használata valószínűleg nem csökkenti az AD-val összefüggő halálozás egyéni kockázatát. Helyette más, alább részletezett eljárások ajánlhatók az AD kockázatának csökkentésére.

Útmutató üzenet a klinikai tanácsadáshoz és a döntéshozatalhoz

- A jelenlegi útmutók alapján, az MHT semmilyen életkorban nem javasolt a kognitív funkciókkal kapcsolatos aggodalmakra menopauzában, a kognitív hanyatlás vagy demencia megelőzésére.
- A tudományos irodalomnak két nagy, klinikailag jelentős hiányossága van e téren – vajon az MHT javítja-e a kogníciót kifejezett VMS esetén és vajon az MHT vagy az orális fogmazáságtlók javítják-e a kogníciót a perimenopauzában.
- Az MHT használata a menopauzában korai szakaszában biztonságos a kognitív funkciókat illetően.
- Az ET használata korai menopauzában hasznos lehet a kognitív funkciók megtartásában és a demencia kockázatának csökkentésében.
- Az ET használata még késői posztmenopauzában is biztonságos a kognitív funkciókat illetően.
- Az MHT használata késői posztmenopauzában CEE/MPA esetén kockázatos, de a hatás neutrális ha a kezelés orális E2 vaginális progeszteronnak kombinálva.
- Az MHT hatása a demenciára az irodalmi adatok alapján csekély (akár előnyös, akár hátrányos irányba).
- Nincs használható irodalmi útmutatás az MHT kombinációkra és a kezelési időtartamokra vonatkozóan a demencia kockázattal összefüggésben.

Módosítható demencia kockázati faktorok

Kognitív panaszok esetén a menopauzális nőket gyakran aggasztja a későbbi demencia.

Fontos üzenet számukra, hogy a demencia késleltethető vagy megelőzhető bizonyos egészségügyi megfontolásokkal. A demencia egyes kockázati faktorai, mint az életkor nem befolyásolhatók, de a becslések szerint világszerte a demenciáért 40%-ban módosítható kockázati tényezők felelősek⁶¹. A

World Health Organization (WHO) és a 2020 Lancet Commission^{61,62} egybehangzóan megnevezi a fizikai aktivitást, dohányzást, kognitív aktivitást, szociális kapcsolatokat, elhízást, hipertóniát, diabetest, halláscsökkenést és depressziót. A Lancet Commission megemlíti még az agyat ért traumás sérülést és a légszennyeződést, mint módosítható faktorokat⁶¹.

A élet középideje ideális a módosítható tényezőkkel kapcsolatos változtatásokra, ahogy a közelmúltbeli meta-analízis is megjelöl 5 rizikó faktort, melyek 41%-ról 78%-ra emelik a demencia kockázatát: elhízás, diabetes mellitus, dohányzás, hypercholesterinaemia és magas vérnyomás (borderline blood pressure)⁶³. Egy másik szisztematikus áttekintés még három kockázati tényezőt talált – hyperhomocysteinaemia, pszichológiai stress, túlzott alkoholfogyasztás –, melyek a demencia fokozott kockázatát jelentik. A 3. ábra betegeknek adható tanácsokkal (demenciával összefüggő kockázatok mérséklése) szolgál a kognitív egészség megőrzését célzó stratégiához.

A demencia kockázat csökkentésére többirányú megközelítés javasolt, mivel egy kockázati elem 20%-al, kettő 65%-al, három 200%-al emeli a demencia kockázatát⁶⁴. Egy, demenciára kockázati csoportot vizsgáló nagy randomizált klinikai tanulmány a kogníció javulását találta többpontos életmód változtatás esetén, mint pl. diéta, mozgás, kognitív tréning, érrendszeri kockázat követés⁶⁵.

Mint a demencia rizikó faktora, középkorú nőknél, különös figyelmet érdemel a vérnyomás beállítása⁶⁶. 50 év felettiekben végzett klinikai vizsgálatok szerint a vérnyomás 120 Hgmm célértéken tartása megelőzi az enyhe kognitív hanyatlást, a demencia preklinikai állapotát⁶⁷. Középkorúaknál a 130 Hgmm-nál magasabb systolés vérnyomás esetén a kognitív diszfunkció és a demencia kialakulásának kockázata 34%-al nő, míg a diastolés vérnyomás esetén a kapcsolat U alakot mutat, 90-100 Hgmm közötti diasztolés vérnyomás esetén az AD kockázata csökken⁶⁶.

A kognitív egészség szempontjából fontos a középkorú betegek fizikai aktivitására és a testsúly tartására törekedő stratégia. A nők különösen motiváltak tudnak lenni a fizikai aktivitásra a demencia kockázat csökkentése érdekében⁶⁸. Egy hosszanti populációs tanulmány szerint középkorú nőknél a kiemelkedő kardiovaszkuláris fitness csökken demencia kockázattal járt⁶⁹. A WHO ajánlása szerint idősebb felnőtteknek hetente minimum 150 perc közepes-intenzív aerob fizikai aktivitás javasolt, vagy 75 perc kifejezetten erőteljes aerob mozgás, illetve akár a kettő ekvivalens kombinációja⁶².

A szociális kapcsolatok és kötelezettségek az életminőség esszenciális meghatározói végig az élet során, míg a szociális izoláció, magány, csökkent szociális aktivitás és a társasági támogatás hiánya emeli a kognitív hanyatlás és a demencia kockázatát időskorban. A társadalmi kötelezettségek és kapcsolatrendszerek hasznos segítséget jelentenek a kognitív leépülés megelőzésében, különös

tekintettel arra, hogy a demenciának fokozott a kockázata, ha a depresszió elégtelen szociális szerepvállalással társul^{61,62,70}.

Útmutató üzenet a klinikai tanácsadáshoz és a döntéshozatalhoz

- Több módosítható rizikó faktor köthető a jobb kognitív egészséghez, mint az elhízás, magas vérnyomás, diabetes, fizikai aktivitás, dohányzás, kognitív aktivitás, szociális kapcsolatok, halláskárosodás és a depresszió.
- A demencia megelőzésének többirányú megközelítése javasolt, mivel a módosítható kockázati tényezők hatása additív.
- A szív egészsége az agyi egészség alapja. A hypertonia, dyslipidaemia és a diabetes felismerése és kezelése, a vérnyomás 120/80 Hgmm körül tartása optimális az agyi egészséghez.
- Beszéljük meg a betegekkel a testúlyra való odafigyelés és a fizikai aktivitás fontosságát a demencia kockázatának csökkentésében. Középkorú és idősebb nőknek hetente minimum 150 perc közepes-intenzív aerob fizikai aktivitás javasolt.
- Beszéljük meg a betegekkel a szociális aktivitás fontosságát, különösen ha az előzményükben depresszió szerepel.
- Beszéljük meg a betegekkel a túlzott alkoholfogyasztás és a dohányzás elhagyásának fontosságát az agyi egészség megtartásának érdekében.

Kulturális és etnikai különbségek

Az évente menopauzában kerülő 6 millió nő 76%-a fejlődő országokban él⁷¹. A gazdaságilag fejlett országokban készült menopauza tanulmányok eredményei nem alkalmazhatók kritikátlanul az alacsonyan és közepesen fejlett országokra^{61,64}. Az alacsony bevétellel bíró amerikai színes nők, hasonlóan az alacsony fejlettségű országokban élőkhez, sérülékenyebbek a menopauzális kognitív változásokra mint jól kereső amerikai társaik, ideértve a munkamemória/figyelem és a verbális felidézés tartós csökkenését⁷². Kevés adatunk van arra, hogy milyen hatással bírnak a menopauza és a módosítható kockázati elemek a kognitív tesztek eredményeire az alacsony fejlettségű országokban élő nőknél. Az ő kognitív teljesítményük különbözhet a fejlett országokban élő társaiktól, mely a kognitív sérülékenységre vezethető vissza, aminek oka az alacsony iskolázottság, korai gyerekkori traumák, alultápláltság, agyi egészséggel kapcsolatos kérdések, fizikai állapottal kapcsolatos betegségek, fokozott mindennapi stressz és sok más körülmény, mely különbözik a lényegesen kedvezőbb helyzetű országoktól. A fertőző betegségek, mint a HIV jóval gyakoribbak és az amerikai tanulmányok eredményei sem extrapolálhatók az alacsony fejlettségű országokra, ahol az antivirális terápia alig elérhető. A menopauzális kognitív teljesítmény olyan faktoroktól is függ, melyek különböző kultúrákban eltérőek lehetnek, mint pl. a VMS, az alvászavarok, a pszichológiai tünetek,

a menopauza életkora és a sebészi menopauza. Végül, a a menopauzális tünetekre hatékony farmakológiai kezelés hiánya sok országban az agyi egészség megőrzésének életmód fókuszú megközelítésére helyezi a hangsúlyt, bár az életmód javításra hatékony megoldásokhoz való hozzáférés közismerten korlátozott.

Útmutató üzenet a klinikai tanácsadáshoz és a döntéshozatalhoz

- Általánosságban, a kogníció és a menopauza kapcsolatára vonatkozó ismereteink a nyugati országokból származnak és nem általánosíthatók más társadalmakra
- A kognitív teljesítmény sok tényező függvénye melyek változóak a különböző kultúrákban, mint pl. az iskolázottság, tápláltság, korai gyermekkori traumák, mentális egészség, fizikai egészség, mindennapi stressz, menopauzális tünetek erőssége, a menopauza életkora, sebészi menopauza.
- Az alacsony és közepes fejlettségű országokban a kognitív változásokat megelőző menopauzális nők életmódbeli módosításokra vonatkozó útmutatást igényelnek, melyek a kardiometabolikus egészséget, a diétát, a szociális kapcsolatokat és a fizikai aktivitást helyezik előtérbe.

Long COVID, agyi köd ('brain fog'), memória zavarok és csökkent koncentráció

A SARS-CoV-2 fertőzést követően jelentkező elhúzódó kognitív nehézségek aránytalanul érintik a nőket⁷⁵. Míg memória deficit és figyelemzavarok egyaránt leírásra kerültek SARS-CoV-2 fertőzés után^{76,77}, a legerősebb a kapcsolat talán a végrehajtó diszfunkcióval, ahogy azt a pre/post SARS-CoV-2 tanulmányban találták, ahol az UK biobank adatait vizsgálták⁷⁸. Bár a végrehajtó diszfunkció lehet a menopauzális átmenet részjelensége, longitudinális vizsgálatok nem mutatnak értékelhető változást a kognitív területen a menopauzális átmenet során. Sajnos egyéb tünetek figyelembe vétele, mint akár a menstruációs ciklus rendellenességei is, nem segíti a SARS-CoV-2 fertőzés rovására írható tünetek elkülönítését a menopauza által kiváltottaktól. A long-COVID leggyakoribb tünetei közé a légzési nehézség, a fáradtság és kimerültség, az alvászavarok és az álmatlanság tartoznak⁷⁹. Az éjszakai izzadás és a testhőmérséklet ingadozása szintén jelen lehetnek. A menstruációs ciklus szabálytalansága egyaránt velejárvója az akut SARS-CoV-2 fertőzésnek és a vakcinációnak⁸⁰, ami a szexuális szteroid hormonok funkcióinak rövid távú felborulásával magyarázható, mely egyúttal akutan kedvezőtlenül befolyásolhatja a peri- és posztmenopauzális tüneteket⁸¹. Egyelőre nincs kellő adatunk ahhoz, hogy útmutatást adjunk a menopauza és a SARS-CoV-2 függő kognitív tünetek elkülönítésére és az ennek megfelelő kezelésre.

Útmutató üzenet a klinikai tanácsadáshoz és a döntéshozatalhoz

- A menopauza és a long COVID tünetei nagyon hasonlóak, ami diagnosztikus tévedéshez vezethet.
- Nincs elég adatunk ahhoz, hogy a menopauza kognitív hatásait elkülönítsük a SARS-CoV-2 által okozott kognitív tünetektől, bár a végrehajtó diszfunkció elsősorban a SARS-CoV-2 infekcióra jellemző, mintsem a menopauzára.

Összefoglalás

A kognitív panaszok gyakoriak menopauzában és azt az aggodalmat keltik sok nőben, hogy a változások a kezdődő demencia első jelei. A menopauzával foglalkozó orvosok fontos szerepet játszanak ezeknek a panaszoknak a helyes megítélésében és abban, hogy bizonyítékokon alapuló útmutatást adjanak betegeknek a kognitív egészség optimális megőrzéséhez. A menopauza által leggyakrabban érintett kognitív képességek a verbális szövegek megértése és felidézése, valamint kisebb mértékben a munkamemória és figyelem. A nők túlnyomó többségénél a kognitív teljesítmény normális keretek között marad a menopauzális átmenet során. A memória problémák sokszor megoldódnak posztmenopauzában, de kognitív funkciókban sérülékeny nők esetében tartósan megmaradhatnak (pl. alacsony iskolázottság, szociális egytlenség, stb.). Az E2 szint csökkenése és a menopauzális tünetek - VMS, alvászavarok, hangulati eltérések – egyránt befolyásolják a középkorú nők kognitív funkcióit. Ezen panaszok kezelése segíthet a kogníció javításában is, bár az eddigi klinikai vizsgálatok nem támasztják alá egyértelműen ezt a megközelítést. A menopauzával kapcsolatos memória zavarok nem tévesztendőek össze a demenciával, mely 64 éves kor alatt ritka. Egyes vizsgálatok utalnak arra, hogy a perimenopauzális kognitív problémák befolyással lehetnek a későbbi demencia kockázatára, de ez a kutatás még a kezdeteknél tart. A MHT egyelőre semmilyen életkorban nem javasolt kizárólag a későbbi kognitív hanyatlás vagy a demencia megelőzésére. A MHT alkalmazási előiratai felhívják a figyelmet arra, hogy a demencia emelkedett kockázata kerül leírásra a WHIMS-ban; melynek mértéke csekély: 436 kezelt nő esetén fordul elő egy új eset demencia. A WHI hosszú távú követéses adatai ellentétesek a WHIMS-ével: az AD-el összefüggő halálozás csökkenését igazolják MHT-t követően. Ugyanakkor még a legjobb forgatókönyv esetén is 2004 nő MHT kezelése szükséges egy AD-vel összefüggő halál megelőzéséhez, mely az MHT-nek a demencia megelőzésben való alkalmazása ellen szól. Nincs meggyőző irodalmi adat, melyek kezelési útmutatást adnának az MHT kombinációkat és a kezelési időtartamot illetően demencia vonatkozásában. A klinikai tanácsadásnak a többoldalú megközelítést, a módosítható kockázati tényezőket kell előtérbe helyezni a demencia kockázatának csökkentésére, mint az elhízás, magas vérnyomás, diabetes, fizikai aktivitás, dohányzás, kognitív aktivitás, társadalmi kapcsolatok, halláskárosodás és a depresszió.

Lehetséges érdekütközés: Pauline Maki tiszteledíjat kapott az AbbVie, Astellas, Bayer, Johnson & Johnson, Pfizer, and Mithra cégektől, valamint érdekeltséggel rendelkezik az Alloy, MidiHealth, and Estrigenix vállalatoknál. Nicole Jaff-nek nincsenek ütköző érdekeltségei. A szerzők önmagukban felelnek a közlemény tartalmáért és az abban írottakért.

Anyagi támogatás: nem volt

Referenciák

1. Greendale G, Karlamangla AS, Maki PM. The menopause transition and cognition. *JAMA Insights*. 2020;323(15).
2. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
3. Maki P, Thurston R. Menopause and brain health: hormonal changes are only part of the story. *Front Neurol*. 2020;11(562275).
4. APA Dictionary of Psychology. In *APA Dictionary of Psychology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychological Association; 2022.
5. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(4):351–362.
6. Epperson C, Shanmugan S, Kim D, et al. New onset executive function difficulties at menopause: a possible role for lisdexamfetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(16):3091–3100.
7. Rettberg J, Yao J, Brinton R. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
8. Jett S, Malviya N, Schelbaum E, et al. Endogenous and exogenous estrogen exposures: how women's reproductive health can drive brain aging and inform Alzheimer's prevention. *Front Aging Neurosci*. 2022;16(83):1807.
9. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):225–230.
10. Chêne G, Beiser A, Au R, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*. 2013;11(3):310–320.
11. Cao Q, Tan C, Xu W, et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–1166.
12. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Global prevalence of young-onset dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1080–1090.

13. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009;72(21):1850–1857.
14. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3829–3838.
15. Kilpi F, Soares ALG, Fraser A, et al. Changes in six domains of cognitive function with reproductive and chronological ageing and sex hormones: a longitudinal study in 2411 UK mid-life women. *BMC Women's Health*. 2020;20(1):177.
16. Maki PM, Springer G, Anastos K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause*. 2021;28(4):360–368.
17. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitive profiles in perimenopause: Hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–407.
18. Maki P, Weber M. A research primer for studies of cognitive changes across the menopause transition. *Climacteric*. 2021;24(4):382–388.
19. Kramer J, Yaffe K, Lengsfelder J, Delis D. Age and gender interactions on verbal memory performance. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(1):97–102.
20. Kramer J, Delis D, Daniel M. Sex differences in verbal learning. *J Clin Psychol*. 1988;44:907–915.
21. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2013;20(12):1236–1242.
22. Weber M, Mapstone M. Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(4):694–700.
23. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*. 2006;53(4):447–453.
24. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015–2028.
25. Osterlund M, Keller E, Hurd Y. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience*. 2000;95(2):333–342.
26. Sherwin B. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–357.
27. Georgakis M, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou E. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:9–19.

28. Grigorova M, Sherwin B. No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric*. 2006;9(3):181–194.
29. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008;15(5):848–856.
30. Fogel J, Rubin LH, Kilic E, Walega DR, Maki PM. Physiologic vasomotor symptoms are associated with verbal memory dysfunction in breast cancer survivors. *Menopause*. 2020;27(11):1209–1219.
31. Maki PM, Wu M, Rubin LH, et al. Hot flashes are associated with altered brain function during a memory task. *Menopause*. 2020;27(3):269–277.
32. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, Sejdic E, Maki PM. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause*. 2016;23(1):27–32.
33. Thurston RC, Maki PM, Derby CA, Sejdic E, Aizenstein HJ. Menopausal hot flashes and the default mode network. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1572–1578 e1571.
34. Maki PM, Rubin LH, Savarese A, et al. Stellate ganglion blockade and verbal memory in midlife women: Evidence from a randomized trial. *Maturitas*. 2016;92:123–129.
35. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitive profiles in perimenopause: hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–407.
36. Newbury CR, Crowley R, Rastle K, Tamminen J. Sleep deprivation and memory: Meta-analytic reviews of studies on sleep deprivation before and after learning. *Psychol Bull*. 2021;147(11):1215–1240.
37. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*. 2007;69(13):1322–1330.
38. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: Findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833.
39. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016;87(7):699–708.
40. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 Years. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1429–1436.
41. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1802–1810.

42. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–357.
43. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279(9):688–695.
44. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):387–393.
45. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging*. 2006;27(1):141–149.
46. Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, et al. The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):426–431.
47. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4152–4161.
48. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. 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*. 2003;289:2651–2662.
49. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947–2958.
50. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–938.
51. Espeland M, Rapp S, Shumaker S, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959–2968.
52. Resnick S, Espeland M, Jaramillo S, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology*. 2009;72(2):135–142.
53. Espeland M, Brinton R, Hugenschmidt C, et al. Impact of type 2 diabetes and postmenopausal hormone therapy on incidence of cognitive impairment in older women. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2316–2324.
54. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;364(1665).

55. Vinogradova Y, Denning T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, Coupland C. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021;374(n2182).
56. Rocca W, Bower J, Maraganore D, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074–1083.
57. Georgakis M, Petridou E. Long-term risk of cognitive impairment and dementia following bilateral oophorectomy in premenopausal women-time to rethink policies? . *JAMA Netw Open*. 2021;4(11).
58. Rocca W, Mielke M, Gazzuola RL, Stewart E. Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update. *Climacteric*. 2021;24(5):466–473.
59. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. 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. *J Am Med Assoc*. 2003;289(20):2651–2662.
60. Manson J, Aragaki A, Rossouw J, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;18(10):927–938.
61. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446.
62. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization. 2019.
63. Li X, Zhang M, Xu W, et al. Midlife modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis of 34 prospective cohort studies. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(14):1254–1268.
64. Peters R, Booth A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey K. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1).
65. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263.
66. Ou Y, Tan C, Shen X, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–225.
67. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson J, Pajewski N, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;321(6):553–561.

68. Oliveira D, Knight H, Jones K, Ogollah R, Orrell M. Motivation and willingness to increase physical activity for dementia risk reduction: Cross-sectional UK survey with people aged 50 and over. *Aging Ment Health*. 2022;26(9):1899–1908.
69. Hörder H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018;90(15):e1298–e1305.
70. Penninkilampi R, Casey A, Singh M, Brodaty H. The association between social engagement, loneliness, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers 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. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause*. 2021;28(4):360–368.
73. Drew S, Khutsoane K, Buwu N, et al. Improving experiences of the menopause for women in Zimbabwe and South Africa: co-producing an Information resource. *Soc Sci*. 2022;11(143).
74. Jaff N, Crowther N. The association of reproductive aging with cognitive function in sub-Saharan African women. *Methods Mol Biol*. 2022;2343:71–91.
75. Thompson E, Williams D, Walker A, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun*. 2022;13(1):3528.
76. Vanderlind W, Rabinovitz B, Miao I, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(4):420–433.
77. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara M, et al. Characteristics and impact of long Covid: findings from an online survey. *PLoS One*. 2022;17(3).
78. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697–707.
79. Nasserie T, Hittle M, Goodman S. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5).
80. Muhaidat N, Alshrouf M, Azzam M, Karam A, Al-Nazer M, Al-Ani A. Menstrual symptoms after COVID-19 vaccine: a cross-sectional investigation in the MENA region. *Int J Womens Health*. 2022;14:395–404.
81. Stewart S, Newson L, Briggs T, Grammatopoulos D, Young L, Gill P. Long COVID risk - a signal to address sex hormones and women's health. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11(100242).

Table 1. A demencia és az Alzheimer betegségből származó halálozás abszolút kockázatának a menopauzális hormon terápiával való összefüggése, a Women's Health Initiative adatai alapján

kimenetel	Előfordulás	Előfordulás placebo kar, esemény per 10,000 nő-év	Előfordulás különbség, esemény per 10,000 nő-év	Negatív eseményhez szükséges kezelési szám (Number needed to harm)	Hazard ratio (95% confidence interval)
	CEE/MPA kar, esemény per 10,000 nő-év				
all-cause dementia esemény ^a	45 eset	22 eset	23-al több eset	436	2.05 (1.21–3.48)
Alzheimer betegségből származó halálozás ^b	Előfordulás CEE kar, esemény per 10,000 nő-év	Előfordulás placebo kar, esemény per 10,000 nő-év	Előfordulás különbség, esemény per 10,000 nő-év	Negatív esemény megelőzéséhez szükséges kezelési szám (Number needed to treat)	Hazard ratio (95% confidence interval)
	15 eset	20 eset	5-tel kevesebb eset	2004	0.74 (0.59–0.94)

^aShumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. 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. 2003;289(20):2651–62;

^bManson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2017;318(10):927–938.

CEE, conjugated equine estrogens; MPA, medroxyprogesterone acetate.

Figure 1. A menopauzális agyi kód definíciója

A menopauzális kódös agy definíciója: A menopauza körüli időszakban tapasztalt kognitív tünetek konstellációja, melyek leggyakrabban a memória és figyelem zavarokban nyivánul meg és változatos tünetekkel jellemezhető, mint pl. szavak, nevek, számok, történetek nehezített felidészése és megtalálása; gondoltsorok megtartásának nehézsége; könnyű elterelődés; cselekvési szándék elvesztése (pl. miért jöttem be a szobába); különböző feladatok közötti nehéz váltás.

Figure 2. Az ösztradiolt és menopauzális faktorokat a verbális memória diszfunkcióval összekötő modell. (VMS: vasomotor symptoms)

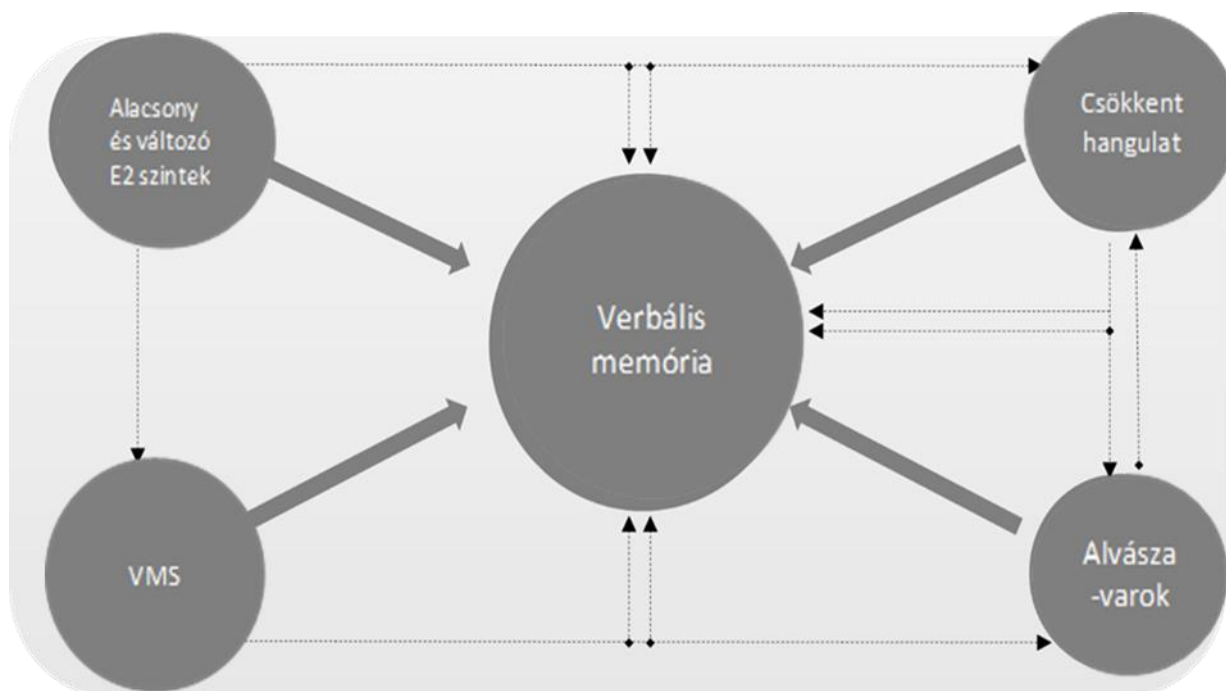


Figure 3. A betegeknek adható tanácsok az agyi egészséget befolyásoló módosítható kockázati tényezők optimalizálására. (Forrás: Modifiable risk factors for dementia prevention from the WHO 2019 guidelines and the 2020 Lancet Commission^{61,62}.)

