

RECENSIE

Hersennist (brainfog) in de menopauze: de gids van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voor besluitvorming en counseling over cognitie

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

^aafdeling psychiatrie, psychologie en OB / GYN, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL, VS; ^bDepartment of Chemical Pathology, National Health Laboratory Service en University of the Witwatersrand, Johannesburg, Zuid-Afrika

CONTACT

Pauline M. Maki, Afdeling Psychiatrie, Psychologie en OB/GYN, University of Illinois College of Medicine, 912 S. Wood St., Chicago, IL 60612, VS; pmaki1@uic.edu

TREFWOORDEN: Menopauze; perimenopauze; cognitie; geheugen; menopauzale hormoontherapie; dementie

ABSTRACT

Vrouwen in de overgang ervaren vaak veranderingen in hun cognitieve functie terwijl ze door de menopauze gaan en uiten hun bezorgdheid over de vraag of deze veranderingen de beginfase van een ernstigere cognitieve stoornis zijn. Zorgverleners spelen een belangrijke rol bij het adviseren van vrouwen over cognitieve veranderingen op midlife en het normaliseren van de ervaring van vrouwen. Het doel van deze in opdracht gegeven door de International Menopause Society White Paper over cognitie is om beroepsbeoefenaars een overzicht te geven van informatie in de menopauze en een kader te schetsen voor counseling en besluitvorming. Onderwerpen zijn de specifieke cognitieve veranderingen die optreden in de menopauze, de duur van dergelijke veranderingen en hun ernst. De rol van oestrogeen en symptomen van de menopauze wordt besproken. Gesprekspunten voor klinische counseling over de effecten van hormoontherapie op cognitie en dementierisico bij vrouwen, inclusief discussie over absoluut risico, komen aan bod. Ten slotte wordt een kort overzicht gepresenteerd van aanpasbare risicofactoren voor leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang en dementie, met richtlijnen voor het adviseren van patiënten over het optimaliseren van hun hersengezondheid op midlife en daarna.

Introductie

Cognitieve klachten komen vaak voor bij midlife vrouwen en worden geassocieerd met verminderde kwaliteit van leven¹. Deze cognitieve klachten worden gevalideerd en gedocumenteerd tijdens de overgang van de menopauze (menopause transition MT). Klinische studies tonen een rol aan voor estradiol bij menopauze-gerelateerde veranderingen in cognitie². Bovendien dragen symptomen van de menopauze, waaronder vasomotorische symptomen (VMS), slaapstoornissen en stemmingswisselingen bij aan cognitieve problemen op midlife³, maar het is de vraag of deze periode van cognitieve disfunctie het risico op dementie voorspelt, en of menopauzale hormoontherapie (MHT) beschermend is tegen dementie met late aanvang of juist het risico verhoogt. Het thema voor de Wereld menopauzedag 2022 is cognitie en stemming, en het doel van deze White Paper van de International Menopause Society is om menopauzebehandelaars een overzicht en kader te bieden voor de klinische zorg voor vrouwen in de menopauze, die hen kan helpen bij de besluitvorming voor hun patiënten.

De belangrijkste onderdelen richten zich op vragen die vaak worden gesteld in de klinische zorg en omvatten:

- Wat bedoelen we met cognitieve functie en hersenmist?
- Hoe verandert de cognitieve functie in de menopauze?
- Welke menopauze-gerelateerde factoren lijken de cognitie te beïnvloeden?

- Welke rol speelt MHT?
- Welke andere aanpasbare risicofactoren beïnvloeden de cognitie op midlife?
- Wat zijn algemene consensus aanbevelingen voor het optimaliseren van de gezondheid van de hersenen die klinici met hun patiënten kunnen delen?

Definiëren van cognitie en menopauze hersenmist

Cognitie wordt gedefinieerd als 'alle vormen van bewustzijn, zoals waarnemen, concipiëren, herinneren, redeneren, oordelen, verbeelden en problemen oplossen'⁴. Cognitieve klachten tijdens de menopauze zijn onder meer: moeite met het onthouden van woorden en getallen, vergissingen in het dagelijks leven (het verkeerd plaatsen van voorwerpen zoals sleutels), concentratieproblemen (verstrooidheid, het verliezen van een gedachtegang, gemakkelijker afgeleid) en het vergeten van afspraken en gebeurtenissen⁵. Een andere manifestatie van cognitieve problemen betreft symptomen van aandachtstekort/hyperactiviteit⁶. De constellatie van cognitieve veranderingen tijdens de menopauze wordt vaak 'hersenmist' genoemd (see Figuur 1 (p22) voor definitie). De ernst van deze symptomen verschilt aanzienlijk tussen vrouwen en is meestal mild¹.

Sommige onderzoeken, grotendeels gebaseerd op fundamentele wetenschappelijke studies, suggereren dat cognitieve problemen in de menopauze verband houden met hersenveranderingen die tot in het late leven aanhouden en uiteindelijk kunnen leiden tot dementie⁷⁻⁹. Maar betekent dat dan dat de menopauze dementie 'veroorzaakt' en dat vrouwen op weg zijn naar dementie zodra ze door de menopauze gaan? *Alle* vrouwen gaan door de menopauze, maar de meeste vrouwen zullen geen dementie ontwikkelen. In de VS bijvoorbeeld is het levenslange risico op Alzheimer-ziekte (AD) dementie 19,5% op 45-jarige leeftijd en 21,1% op 65-jarige leeftijd¹⁰. De prevalentie van AD hangt af van het biologische geslacht en de geografische locatie, met hogere percentages onder vrouwen dan mannen en hogere percentages in Europa en Noord-Amerika dan Azië, Afrika en Zuid-Amerika¹¹. Vrouwen moeten gerustgesteld worden dat, tenzij ze een familiegeschiedenis van vroege AD hebben, dementie op midlife zeer zeldzaam is, met 293,1 per 100.000 vrouwen wereldwijd^{11,12}.

Take-home messages voor klinische counseling en besluitvorming

- Menopauze hersenmist verwijst naar de constellatie van cognitieve symptomen ervaren door vrouwen rond de menopauze, vaak manifesterend in geheugen- en aandachtsproblemen.
- De cognitieve veranderingen tijdens de menopauze moeten niet worden verward met dementie; dementie vóór de leeftijd van 64 jaar is zeldzaam.

- Ondanks enig onderzoek dat suggereert dat menopauze-gerelateerde cognitieve problemen uiteindelijk kunnen leiden tot dementie later in het leven, is het belangrijk te benoemen dat de problemen vaak voorkomen en, hoewel *alle* vrouwen door de menopauze gaan, zal de grote meerderheid van de vrouwen geen dementie ontwikkelen.

Cognitieve domains eenffected door menopause

Om te begrijpen welke cognitieve domeinen worden beïnvloed in de overgang, is het noodzakelijk om neuropsychologische evaluaties uit te voeren bij een groot cohort vrouwen longitudinaal van een premenopauze baseline tot aan de postmenopauze. De cognitieve domeinen die het meest betrouwbaar veranderen in de overgang zijn verbaal leren en geheugen, met meer bescheiden of minder betrouwbare effecten op psychomotorische snelheid en werkgeheugen / aandacht¹³⁻¹⁸. Werkgeheugen verwijst naar de mogelijkheid om dingen in het kortetermijngeheugen vast te houden en te manipuleren, zoals het in gedachten houden van een nieuw e-mailadres tijdens het typen van het onderwerp van de e-mail. Verbaal leren en geheugen verwijzen respectievelijk naar het coderen en herinneren van woorden, woordparen, korte verhalen of ander verbaal materiaal. Er zijn betrouwbare sekseverschillen in verbaal leren en geheugen in het voordeel van vrouwen gedurende het leven^{van 19,20}. De klachten van vrouwen in de overgang over vergeetachtigheid worden gevalideerd door studies waaruit blijkt dat de ernst van de klacht correleert met de prestaties op testen van verbaal geheugen^{21,22}. In longitudinale studies veranderen cognitieve functies van een hogere orde zoals uitvoerende functies (bijv. strategisch denken, planning) niet in de overgang¹⁸.

Ondanks betrouwbaar bewijs van menopauze-gerelateerde cognitieve achteruitgang in deze longitudinale studies, bleef het gemiddelde niveau van cognitieve prestaties binnen normale grenzen^{13-17,23}. De enige longitudinale studie die de frequentie van nieuwe cognitieve stoornissen tijdens de overgang beschreef, betrof vrouwen met een laag inkomen van kleur, van wie de helft het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) ¹⁶ had. Daar vertoonde 11-13% van de vrouwen nieuwe cognitieve stoornissen, een percentage dat niet verschilde door HIV-serostatus. De factoren die ervoor zorgen dat vrouwen die kwetsbaar zijn nieuwe cognitieve stoornissen ontwikkelen in de overgang zijn onbekend. Sommige mensen zijn kwetsbaar voor cognitieve stoornissen en dementie als gevolg van levenservaringen zoals een laag opleidingsniveau en beroepen en vrijetijdsactiviteiten die beperkte eisen stellen aan cognitie²⁴. Van deze personen wordt gezegd dat ze een lage cognitieve reserve^{hebben 24}. Het kan ook zijn dat aanhoudende symptomen van de menopauze, met name slaapstoornissen, bijdragen aan deze kwetsbaarheid, naast andere

factoren zoals genetische kwetsbaarheid, fysieke gezondheid, geestelijke gezondheid en stressoren in het leven.

Een andere belangrijke klinische vraag is of deze cognitieve veranderingen verdwijnen. Bevindingen van de Study of Women Across the Nation (SWAN) suggereren dat elke cognitieve verandering beperkt is tot de perimenopauze¹³. Bevindingen van de Penn Ovarian Aging-studie geven aan dat problemen bij verbaal leren blijven bestaan in de postmenopauze, terwijl problemen in verbaal geheugen verdwijnen in de postmenopauze¹⁴. Kritisch gezien werden bij deze studie de deelnemers niet tot ver in de postmenopauze vervolgd. Vrouwen met een laag inkomen van kleur vertoonden veranderingen in verbaal leren en geheugen, evenals meer subtiele veranderingen in aandacht / werkgeheugen die aanhielden tot in de postmenopauze¹⁶. Tesaamen suggereren deze bevindingen dat geheugenproblemen voor veel vrouwen verdwijnen, maar voor sommigen tot in de postmenopauze aanhouden. Moeilijkheden bij verbaal leren blijven over het algemeen bestaan tot na de menopauze.

Meer in het algemeen helpen deze bevindingen om de zorgen van vrouwen te verlichten dat hun cognitieve problemen niet het teken zijn van een dreigende cognitieve stoornis zoals AD. Deze veranderingen beginnen in de perimenopauze en normaliseren gewoonlijk na de postmenopauze. Over het algemeen suggereert de natuurlijke geschiedenis van cognitieve veranderingen in de menopauze een etiologie gerelateerd aan veranderingen in geslachtssteroïde hormonen en het begin van symptomen van de menopauze, en niet een vroege fase van een dementerende aandoening.

Take-home messages voor klinische counselling en besluitvorming

- Onderzoeken valideren de cognitieve klachten van de patiënte tijdens de menopauze.
- Moeilijkheden bij het leren en het verbale geheugen komen vooral vaak voor.
- Deze moeilijkheden ontstaan in de perimenopauze wanneer menstruatiecycli onregelmatig worden en cycli worden overgeslagen.
- Hoewel deze klachten lastig zijn voor vrouwen, wordt het normale functiebereik meestal gehandhaafd; ongeveer 11-13% van de vrouwen vertoont klinisch significante stoornissen.
- De timing van deze veranderingen suggereert een etiologie die verband houdt met hormonen en symptomen van de menopauze in plaats van met AD, wat op deze leeftijd zeldzaam is.

Welke menopauze-gerelateerde factoren lijken de cognitieve beïnvloeden?

Oestrogenreceptoren zitten in hersengebieden die geheugen en andere cognitieve functies bedienen, waaronder de hippocampus en de prefrontale cortex²⁵. Een causale rol van estradiol

(E2) in menopauze-gerelateerde veranderingen in het geheugen is aangetoond in studies waar verwijdering van de eierstokken of onderdrukking van E2 met een gonadotropine releasing hormoon analoog leidt tot dalingen in verbaal leren en geheugen die reversibel zijn met oestrogeenbehandeling²⁶⁻²⁸. E2-dalingen dragen dus waarschijnlijk bij aan de veranderingen in verbaal geheugen en werkgeheugen die worden waargenomen in longitudinale studies.

Symptomen van de menopauze, objectief gemeten met wearables, lijken ook bij te dragen aan geheugenproblemen op middelbare leeftijd. In dergelijke studies hebben frequente vasomotore klachten (VSM) sterke invloed op geheugenproblemen die aanhouden bij zelfgerapporteerde slaapproblemen en objectieve slaap^{29,30}. Hersenbeeldvormingsstudies koppelen VMS aan nadelige veranderingen in de hersenstructuur en -functie³¹⁻³³. Het eerste bewijs suggereert dat deze veranderingen reversibel zijn, zelfs als de interventie niet met oestrogeen (MHT) is³⁴. Slaapproblemen en somberheid worden ook geassocieerd met cognitieve problemen tijdens de menopauze^{21,35}. Hoewel een oorzakelijke rol van slaapproblemen bij cognitieve problemen in de menopauze nog moet worden vastgesteld, is er robuust bewijs uit slaapproblemenstudies van een oorzakelijke rol van slaapproblemen bij verbaal leren en geheugenproblemen³⁶. Depressieve- en angstsymptomen zijn ook gekoppeld aan cognitieve symptomen tijdens de menopauze, hoewel het nog niet bekend is of de behandeling van die symptomen een verbetering van het geheugen veroorzaakt²¹. Figuur 2 (p22) toont een algemeen schema voor het begrijpen van de rol van E2 en menopauzesymptomen bij geheugenproblemen op middelbare leeftijd.

Take-home messages voor klinische counseling en besluitvorming

- Cognitieve problemen op middelbare leeftijd zijn gekoppeld aan veranderingen in estradiol, vasomotore klachten, slaap en stemming.
- Behandeling van deze symptomen kan de cognitie ten goede komen.

Welke rol speelt MHT ?

MHT en cognitie

Het moge overduidelijk zijn uit het bovenstaande bewijs dat MHT voordeel kan opleveren in de perimenopauze wanneer cognitieve problemen optreden, en bij vrouwen met hinderlijke VMS. Helaas is het exacte effect van MHT onbekend, omdat er geen gerandomiseerde klinische onderzoeken zijn naar MHT (of orale anticonceptiva) op cognitie bij perimenopauzale vrouwen, en geen klinische onderzoeken van MHT op cognitie bij vrouwen met matige tot ernstige VMS³. Wat wel is onderzocht is het effect van MHT op cognitie bij vroege en late postmenopauzale vrouwen. In vier grote klinische onderzoeken had MHT neutrale effecten op de cognitie bij vroege

postmenopauzale vrouwen³⁷⁻⁴⁰. De studies leverden vergelijkbare bevindingen op voor een verscheidenheid aan MHT-regimes - orale E2, transdermale E2, geconjugeerde oestrogenen plus medroxyprogesteronacetaat (CEE / MPA) en CEE alleen. De effecten van gecombineerde MHT op cognitie bij *late* postmenopauzale vrouwen kunnen afhangen van het regime; de combinatie CEE / MPA lijkt negatieve effecten te hebben bij vrouwen van 65 jaar en ouder⁴¹, terwijl orale E2 plus vaginaal progesteron neutrale effecten heeft bij vrouwen meer dan 10 jaar na de natuurlijke of chirurgische menopauze³⁹. Kleine onderzoeken bij chirurgisch menopauzale vrouwen suggereren dat oestrogeentherapie (ET) alleen het geheugen ten goede komen⁴². Bij oudere vrouwen heeft ET neutrale effecten op de cognitie⁴³⁻⁴⁷.

MHT en dementie

Veel vrouwen zijn bang dat, als ze MHT nemen, ze hun individuele risico op dementie zullen verhogen. De gegevens van de Women's Health Initiative (WHI) studie stelden een dubbel verhoogd risico op *dementie door alle oorzaken* vast met CEE / MPA⁴⁸. CEE-alone had geen effect op het risico op dementie door alle oorzaken⁴⁹. Tegenstrijdige bevindingen werden gerapporteerd in de 18-jarige follow-upgegevens van de WHI, waar CEE leidde tot een 26% verminderd risico op *overlijden door AD* en CEE / MPA leidde tot geen effect op overlijden aan AD⁵⁰. De reden voor de discrepantie in bevindingen van de 5- en 18-jarige follow-upgegevens van de WHI zijn niet volledig duidelijk. Als beide bevindingen juist zijn, dan is er een suggestie van een vroeg risico van MHT op dementie voor kwetsbare vrouwen (misschien degenen met lage baseline cognitieve prestaties⁵¹ of die met diabetes^{52,53}) gevolgd door juist weer een voordeel op lange termijn.

Er is geen grootschalige studie om de juiste keuze van MHT-regime voor cognitieve functies te bepalen. We moeten daarom vertrouwen op grote, op populatie gebaseerde studies, en die studies, zoals de WHI, presenteren tegenstrijdige bevindingen. Twee van dergelijke studies benadrukken deze tegenstrijd. De eerste, een grote Finse case-control studie (> 84.000 vrouwen), vond dat systemisch gebruik van MHT (ET alleen of EPT) gerelateerd was aan een groter risico op AD, ongeacht de specifieke formulering; zelfs CEE alleen was geassocieerd met een verhoogd risico op AD⁵⁴. Daarentegen bleek uit de tweede studie, een case-control studie van medische praktijken in het Verenigd Koninkrijk (118.501 vrouwen van 55 jaar en ouder) dat MHT over het algemeen geassocieerd was met een neutraal of verlaagd risico op dementie of AD⁵⁵. Langdurig gebruik van ET gedurende 10 of meer jaar was geassocieerd met een verminderde kans op het ontwikkelen van dementie, terwijl het gebruik van MHT gedurende 5-9 jaar geassocieerd was met een 10% verhoogd risico op dementie. Gebruik gedurende meer dan 10 jaar werd geassocieerd met een toename van 20%⁵⁵. Wat het type MHT betreft, was estradiol gedurende 1-5 jaar (maar niet langer)

geassocieerd met een verminderd risico op AD⁵⁵. Over het algemeen was progestageenmedicatie niet van invloed op de resultaten, hoewel het risico op dementie met dydrogesteron iets lager was in vergelijking met andere progestagenen. Er is dus geen consistente bevinding in de literatuur over oestrogeenmedicatie en het risico op dementie.

Voor vrouwen met een bilaterale adnectomie (BSO) kan behandeling met ET ten minste tot de fysiologische leeftijd van de menopauze worden geadviseerd. BSO vrouwen die niet met ET werden behandeld, hadden een groter risico op cognitieve achteruitgang of dementie 30 jaar na de operatie in vergelijking met vrouwen die onmiddellijk na de operatie met ET werden behandeld en die op ET bleven tot ten minste de leeftijd van 50 jaar (waar op de natuurlijke menopauze zou zijn opgetreden)⁵⁶. Deze studie en anderen leveren overtuigend bewijs dat BSO met terughoudendheid moet worden uitgevoerd, de voordelen en langetermijnrisico's goed moeten worden overwogen en adequate behandelings- en monitoringstrategieën aanwezig moeten zijn^{57,58}.

Counseling over MHT en dementie: risico en potentieel voordeel

Bij het begeleiden van patiënten over MHT en dementie kan het nuttig zijn om het risico op dementie door alle oorzaken zoals dat is waargenomen in de Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) over te brengen in termen van absoluut risico en het aantal dat nodig is om een negatief effect te hebben. Tabel 1 (p21) toont het risico op all-cause dementie op basis van de bevindingen van de CEE/MPA-arm van de WHIMS⁵⁹. In dat scenario is het aantal vrouwen dat nodig is om te behandelen met CEE / MPA om één geval van dementie door alle oorzaken te voorkomen: 436 vrouwen. Deze gegevens kunnen vrouwen geruststellen die MHT willen gebruiken voor VMS-verlichting. Vrouwen kunnen zich bewust zijn van de tegenstrijdige gegevens over het risico op dementie en MHT en kunnen geïnteresseerd zijn in het nemen van MHT voor de preventie van dementie. Clinici spelen een belangrijke rol bij het contextualiseren van elk waargenomen voordeel van het gebruik van MHT voor de preventie van dementie. Met behulp van de 18-jarige follow-upgegevens van de WHI, die een 26% verminderd risico op overlijden door dementie met CEE vonden, als een best-case scenario⁶⁰, is het aantal vrouwen dat nodig is om te behandelen om één sterfgeval door AD te voorkomen: 2004. Met andere woorden, in het beste geval zou slechts 1 op de 2004 vrouwen die met MHT werden behandeld, haar risico op overlijden door AD verminderen. Dergelijke statistieken kunnen nuttig zijn om over te brengen dat een individuele vrouw waarschijnlijk haar persoonlijke risico op overlijden door AD niet zal verminderen door MHT te gebruiken. In plaats daarvan worden andere hieronder beschreven interventies aanbevolen om het AD-risico te verlagen.

Take-home messages om klinische counseling en besluitvorming te begeleiden

- Op basis van de huidige richtlijnen wordt MHT op geen enkele leeftijd aanbevolen om cognitieve problemen in de menopauze te behandelen of cognitieve achteruitgang of dementie te voorkomen.
- Er zijn twee grote, klinisch relevante hiaten in de wetenschappelijke literatuur - of MHT de cognitie verbetert bij vrouwen met hinderlijk VMS en of MHT of orale anticonceptiva de cognitie in de perimenopauze verbetert.
- Gebruik van MHT vroeg in de postmenopauze lijkt veilig voor cognitieve functie.
- Gebruik van ET bij vrouwen met een vroege menopauze kan nuttig zijn bij het handhaven van de cognitieve functie en het verlagen van het risico op dementie.
- Gebruik van ET, zelfs laat in de postmenopauze, lijkt veilig te zijn voor de cognitieve functie.
- Gebruik van MHT laat in de postmenopauze is riskant als de formulering CEE / MPA is, maar lijkt neutraal te zijn als de formulering oraal E2 plus vaginaal progesteron is.
- Het effect van MHT op dementie, gunstig of nadelig, in de literatuur is klein.
- Er is geen betrouwbare aanbeveling in de literatuur over type behandeling van MHT of gebruiksduur met betrekking tot het risico op dementie.

Beïnvloedbare risicofactoren voor dementie

Patiënten met cognitieve klachten in de menopauze maken zich vaak zorgen over hun risico op dementie op latere leeftijd. Een belangrijke boodschap om over te brengen aan deze patiënten is dat dementie kan worden uitgesteld of voorkomen door bepaalde gezondheidsproblemen aan te pakken. Bepaalde risicofactoren voor dementie zoals leeftijd en geslacht zijn niet wijzigbaar, maar naar schatting is ongeveer 40% van de dementieën wereldwijd te wijten aan beïnvloedbare risicofactoren⁶¹. Richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de 2020 Lancet Commission^{61,62} zijn het eens over specifieke beïnvloedbare risicofactoren, waaronder fysieke activiteit, roken, cognitieve activiteit, sociale interactie, obesitas, hypertensie, diabetes, slechthorendheid en depressie. De Lancet C-ommissie benoemde ook traumatisch hersenletsel en luchtvervuiling als potentieel beïnvloedbare risicofactoren⁶¹.

Midlife is een ideaal moment om in te zetten op beïnvloedbare risicofactoren voor het risico op dementie, aangezien een recente meta-analyse vijf factoren op midlife toonde die het risico op dementie met 41% tot 78% verhoogden, waaronder obesitas, diabetes mellitus, roken, hypercholesterolemie en hypertensie (borderline bloeddruk)⁶³. Een systematische review wees uit dat nog eens drie factoren - hyperhomocysteinemie, psychische stress en overmatig alcohol -

geassocieerd waren met een verhoogd risico op dementie⁶³. Figuur 3 (p23) geeft klinici advies voor patiënten over strategieën om hun cognitieve gezondheid te optimaliseren op basis van beïnvloedbare risicofactoren voor dementie.

Een veelzijdige aanpak om het risico op dementie te verlagen wordt aanbevolen, aangezien het risico op dementie met 20% toenam met één risicofactor, 65% met twee en 200% met drie⁶⁴, dus cumulatief is. Een grote gerandomiseerde klinische studie bij personen met een risico op dementie vond verbeterde cognitie met een multipale leefstijlinterventie, waaronder dieet, lichaamsbeweging, cognitieve training en vasculaire risicomonitoring⁶⁵.

Het is vooral belangrijk om actief in te grijpen bij hypertensie in midlife als een belangrijke risicofactor voor dementie⁶⁶. Bewijs uit een klinische studie bij volwassenen van 50 jaar en ouder toonde aan dat het verlagen van de bloeddruk(BP) tot een waarde van 120 mmHg milde cognitieve stoornissen (het preklinische stadium van dementie) voorkwam⁶⁷. Een systolische BP van meer dan 130 mmHg op midlife is gerelateerd aan een 34% verhoogd risico op cognitieve disfunctie en dementie, terwijl de relatie tussen diastolische BP en het risico op dementie U-vormig was, een diastolische BP tussen 90 en 100 mmHg is geassocieerd met een verminderd risico op AD⁶⁶.

Het betrekken van midlifepatiënten bij strategieën voor fysieke activiteit en gewichtsregulatie is belangrijk voor de cognitieve gezondheid. Vooral vrouwen lijken gemotiveerd te zijn om het risico op dementie te verminderen door middel van fysieke activiteit⁶⁸. In een longitudinale populatie-gebaseerde studie van midlife vrouwen, waren hoge niveaus van cardiovasculaire fitheid gerelateerd aan een lager risico op dementie⁶⁹. De WHO beveelt aan dat oudere volwassenen minimaal 150 minuten aërobe fysieke activiteit met matige intensiteit per week doen, of 75 minuten vergelijkbare aërobe fysieke activiteit met krachtige intensiteit gedurende de week, of een gelijkwaardige mix van beide⁶².

Sociale relaties en contacten zijn essentiële determinanten van welzijn gedurende het hele leven, terwijl sociaal isolement, eenzaamheid, lage sociale activiteit en slechte sociale steun het risico op cognitieve achteruitgang en dementie bij oudere volwassenen verhogen⁷⁰. Sociale betrokkenheid en verbondenheid zijn geïdentificeerd als nuttige interventies bij het voorkomen van cognitieve degeneratie, vooral omdat er een extra risico op dementie is als depressie wordt gecombineerd met onvoldoende sociale betrokkenheid^{61,62,70}.

Take-home messages om klinische counseling en besluitvorming te begeleiden

- Sommige beïnvloedbare risicofactoren zijn gekoppeld aan een betere cognitieve gezondheid, waaronder obesitas, hypertensie, diabetes, fysieke activiteit, roken, cognitieve activiteit, sociale interactie, slechthorendheid en depressie.
- Een veelzijdige benadering van dementiepreventie wordt aanbevolen, omdat aanpasbare risicofactoren voor dementie cumulatief zijn.
- Gezondheid van het hart is gezondheid van de hersenen. Beoordeel en behandel hypertensie, dyslipidemie en diabetes, met als doel een BP-niveau van $\geq 120/80$ mmHg om de gezondheid van de hersenen te optimaliseren.
- Adviseer patiënten over het belang van gewichtsreductie/-regulatie en lichaamsbeweging om het risico op dementie te verlagen. Vrouwen moeten wekelijks een trainingsregime van ten minste 150 minuten aërobe fysieke activiteit met matige intensiteit handhaven.
- Adviseer patiënten om sociale betrokkenheid te behouden, vooral als ze een voorgeschiedenis van depressie hebben.
- Adviseer patiënten om overmatige alcoholinname te vermijden en te stoppen met roken om de gezondheid van de hersenen te optimaliseren.

Culturele en etnische verschillen

Van de zes miljoen vrouwen wereldwijd die jaarlijks in de menopauze komen, woont 76% in ontwikkelingslanden⁷¹. Menopauzestudies in landen met een hoog inkomen zijn niet zonder meer van toepassing op vrouwen in lage- en middeninkomenslanden (LMIC's)^{61,64}. Amerikaanse vrouwen met een laag inkomen van kleur, die overeenkomsten hebben met vrouwen in LMIC's, vertoonden een grotere kwetsbaarheid voor menopauze-gerelateerde cognitieve veranderingen dan Amerikaanse vrouwen met een hoger inkomen, inclusief blijvende verminderingen in werkgeheugen / aandacht en verbale herinnering⁷². Er is een gebrek aan gegevens over het effect van de menopauze of beïnvloedbare risicofactoren op cognitieve prestaties bij vrouwen vanuit LMIC's^{61,64}. Hun cognitieve prestaties in de overgang kunnen verschillen van die van vrouwen in landen met een hoger inkomen als gevolg van cognitieve kwetsbaarheden in verband met een laag opleidingsniveau, trauma's in de vroege kindertijd, slechte voeding, geestelijke gezondheidsproblemen, fysieke gezondheidsstoornissen, stressvolle levensgebeurtenissen en andere factoren die aanzienlijk verschillen tussen de landen. Overdraagbare ziekten zoals HIV komen ook vaker voor in LMIC's en bevindingen van HIV-studies in de VS kunnen niet worden gegeneraliseerd naar die in LMIC's waar het gebruik van antiretrovirale therapie niet zo wijdverspreid is. Cognitieve prestaties in de menopauze zijn afhankelijk van meerdere factoren

zoals de ernst van VMS, slaapstoornissen, psychische symptomen, leeftijd bij de menopauze en chirurgische menopauze, die kan verschillen tussen culturen. Ten slotte vereist het gebrek aan farmacologische behandelingsopties voor overgangsklachten in veel landen een leefstijlgerichte aanpak voor het behoud van de gezondheid van de hersenen, in acht nemend dat opties voor het verbeteren van de leefstijl beperkt kunnen zijn^{73,74}.

Take-home messages om klinische counseling en besluitvorming te begeleiden

- Over het algemeen is bewijs over cognitie en menopauze gebaseerd op bevindingen in westerse samenlevingen en kan het niet worden gegeneraliseerd naar vrouwen in andere samenlevingen.
- Cognitieve prestaties zijn afhankelijk van vele factoren die verschillen tussen culturen, zoals opleidingsniveau, voeding, trauma in de vroege kindertijd, geestelijke gezondheid, fysieke gezondheid, stressvolle levensgebeurtenissen, ernst van klachten van de menopauze, leeftijd bij de menopauze en chirurgische menopauze.
- In LMIC's kunnen vrouwen die cognitieve veranderingen ervaren tijdens de menopauze worden begeleid om leefstijlinterventies te overwegen die gericht zijn op cardiometabole gezondheid, dieet, sociale relaties en fysieke activiteit.

Long COVID, hersenmist, geheugenproblemen en slechte concentratie

Aanhoudende cognitieve problemen worden gezien na infectie met de SARS-CoV-2, een aandoening die onevenredig veel vrouwen lijkt te treffen⁷⁵. Hoewel vermindering van geheugen en aandacht zijn gemeld na SARS-CoV-2-infectie^{76,77}, is misschien wel de sterkste associatie met uitvoerende disfunctie, zoals aangetoond door een pre-/ post-SARS-CoV-2-infectiestudie van deelnemers aan de Britse biobankstudie⁷⁸. Hoewel uitvoerende disfunctie een symptoom van de overgang kan zijn, tonen longitudinale studies geen betrouwbare verandering in het cognitieve domein in de overgang. Helaas is het overwegen van andere symptomen en misschien zelfs onregelmatigheid van de menstruatiecyclus misschien niet bijzonder nuttig bij het onderscheiden van cognitieve problemen als gevolg van de menopauze van die als gevolg van SARS-CoV-2-infectie. De meest voorkomende symptomen van COVID op lange termijn (long COVID) zijn kortademigheid, vermoeidheid of uitputting en slaapstoornissen of slapeloosheid⁷⁹. Nachtelijk zweten en warmteklachten worden ook gemeld. Een onregelmatige menstruatiecyclus is geassocieerd met acute SARS-CoV-2-infectie en met vaccinatie⁸⁰, die kan worden verklaard door een kortdurende onderbreking van de geslachtssteroïdhormoonfunctie, en die op zijn beurt de peri- en postmenopauzale symptomen acuut kan verergeren⁸¹. Er zijn onvoldoende gegevens om

de identificatie van menopauze- versus SARS-CoV-2-gerelateerde cognitieve problemen en interventies te onderscheiden.

Take-home messages om klinische counseling en besluitvorming te begeleiden

- Symptomen van de menopauze en long COVID lijken erg op elkaar en kunnen leiden tot een verkeerde/onjuiste diagnose.
- Er zijn onvoldoende gegevens om cognitieve problemen als gevolg van de menopauze te onderscheiden van cognitieve problemen als gevolg van SARS-CoV-2, hoewel uitvoerende disfunctie een prominent kenmerk lijkt te zijn van SARS-CoV-2 en niet van de menopauze.

Conclusie

Cognitieve klachten in de menopauze komen vaak voor en worden geassocieerd met angst bij veel vrouwen, die bang zijn dat deze veranderingen een voorspelling zijn van dementie op latere leeftijd. Menopauzeczorgprofessionals spelen een belangrijke rol bij het normaliseren van die klachten en het bieden van evidence-based begeleiding voor het optimaliseren van de cognitieve gezondheid van deze patiënten. De cognitieve vaardigheden die het meest worden beïnvloed door de menopauze omvatten het leren en onthouden van verbale zaken en, in mindere mate, werkgeheugen en aandacht. Cognitieve prestaties blijven binnen normale grenzen tijdens de overgang en de menopauze voor de grote meerderheid van vrouwen. De geheugenproblemen verdwijnen voor veel vrouwen na de menopauze, maar kunnen blijven bij vrouwen met cognitieve kwetsbaarheden als gevolg van laag onderwijs, sociale ongelijkheden en andere factoren. Dalingen in E2 en menopauze symptomen - VMS, slaapstoornissen en stemmingsproblemen - beïnvloeden de cognitie bij midlife vrouwen. Het behandelen van die problemen kan helpen om de cognitie te verbeteren, hoewel klinische onderzoeksgegevens nog niet beschikbaar zijn om aanbevelingen te geven voor de juiste aanpak. Geheugenproblemen tijdens de menopauze moeten niet worden verward met dementie, wat zeldzaam is vóór de leeftijd van 64 jaar. Sommige onderzoeken suggereren dat perimenopauzale cognitieve problemen het risico op dementie later in het leven kunnen beïnvloeden, maar dat onderzoek bevindt zich nog in een vroeg stadium. MHT wordt op geen enkele leeftijd aanbevolen om cognitieve problemen in de menopauze te behandelen of om cognitieve achteruitgang of dementie later in het leven te voorkomen. MHT-bijsluiters wijzen op het verhoogde risico op dementie dat wordt aangetroffen in de WHIMS; dit risico vertaalt zich in 436 vrouwen die moeten worden behandeld om één nieuw geval van dementie te voorkomen. Follow-upgegevens op lange termijn van de WHI conflicteren met de WHIMS-gegevens en suggereren een verminderd risico op overlijden door AD. Maar zelfs in dat beste scenario vertalen de gunstige effecten van oestrogeen op overlijden aan AD zich naar 2004 vrouwen die moeten

worden behandeld om het risico op overlijden door AD voor één vrouw te verlagen, een percentage dat pleit tegen het gebruik van MHT om dementie te voorkomen. Er zijn geen betrouwbare bevindingen in de literatuur om aanbevelingen met betrekking tot type of dosering MHT en duur van de behandeling te geven. Klinische counseling moet zich richten op een veelzijdige aanpak om dementie te verminderen door middel van beïnvloedbare risicofactoren zoals obesitas, hypertensie, diabetes, fysieke activiteit, roken, cognitieve activiteit, sociale interactie, gehoorstoornissen en depressie.

Potentiëleinteresse Pauline Maki heeft consulting honoraria ontvangen van AbbVie, Astellas, Bayer, Johnson & Johnson, Pfizer en Mithra en heeft aandelenopties in Alloy, MidiHealth en Estrigenix. Nicole Jaff heeft geen belangenverstrengeling. Alleen de auteurs zijn verantwoordelijk voor de inhoud en het schrijven van het artikel.

Financieringsbron Nihil.

Verwijzingen

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, Lengsfelder 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 oestrogenreceptor alfa-boodschapper RNA-expressie: hoge niveaus in het amygdaloïde complex. *Neurowetenschap*. 2000;95(2):333–342.
26. Sherwin B. Oestrogeen- en/of androgeenvervangingstherapie 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, Huggenschmidt 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, Denning 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).

Tabel 1. Absoluut risico op incidentele dementie en overlijden door alzheimer metmenopauzale hormoontherapie op basis van bevindingen van het Women's Health Initiative.

Resultaat	Tarief in CEE/MPA-arm, gebeurtenissen per 10.000 wvoortekenen-y oren	Percentage in placebo-arm, gebeurtenissen per 10.000 wvoortekenen-y oren	Tariefverschil, gebeurtenissen per 10.000 wvoortekenen-y oren	Nummer needed naar harm	Hazard ratio (95% onfidence interval)
Incident all-cause dementia ^a	45 gevallen	22 gevallen	23 meer cases	436	2,05 (1,21–3,48)
Overlijden aan Alzheimer disease ^b	15 gevallen	20 gevallen	5 minder gevallen	2004	0,74 (0,59–0,94)

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

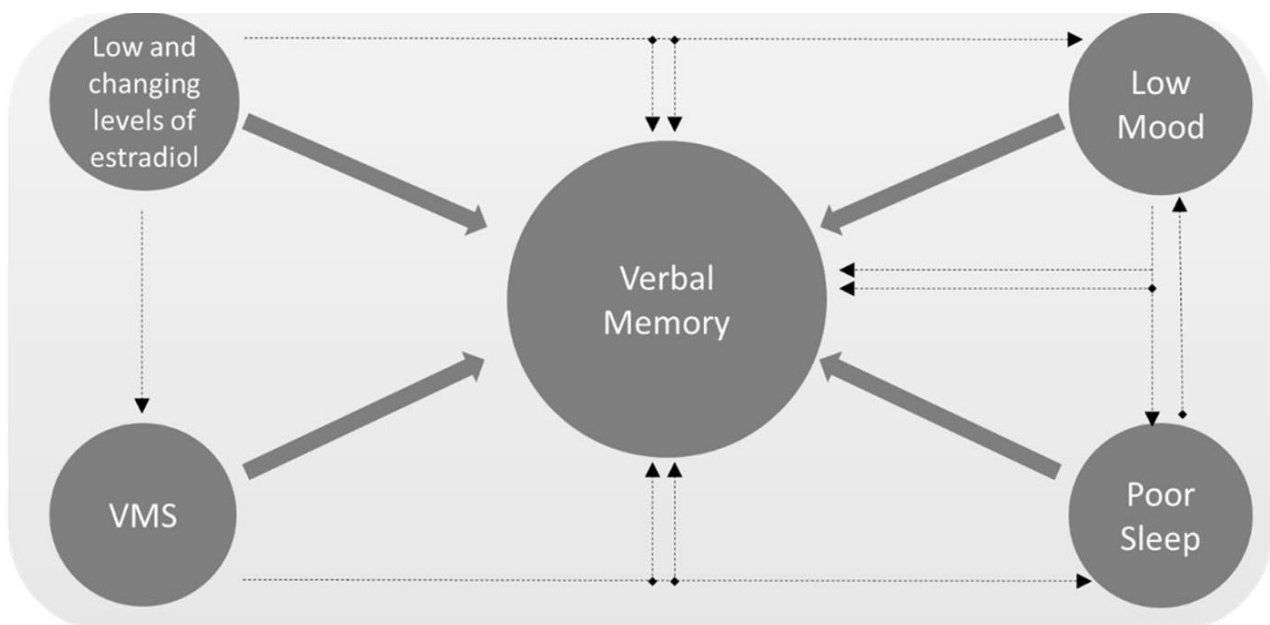
^bManson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopauzale hormoontherapie en langdurige all-cause en oorzaak-specifieke mortaliteit: het Women's Health Initiative randdeproeven. JAMA. 2017;318(10):927–938.

CEE, geconjugeerde paarden oestrogenen; MPA, medroxyprogesteronacetaat.

Figuur 1. Definitie van menopauze hersenmist.

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.

Figuur 2. Model dat estradiol en menopauzale factoren koppelt aan verbale geheugenstoornissen. VMS, vasomotorische symptomen.



Figuur 3. Tips van patiënten om de gezondheid van de hersenen te optimaliseren op basis van aanpasbare risicofactoren voor dementie. Van aanpasbare risicofactoren voor dementiepreventie uit de WHO 2019-richtlijnen en de Lancet Commission 2020^{61,62}.

