

## Zaburzenia funkcji poznawczych po menopauzie – problem ciągle aktualny

### *Cognitive functions disorders after a menopause – still a problem*

Iwona Bojar<sup>1,2</sup>, Katarzyna Gustaw-Rothenberg<sup>3</sup>, Alfred Owoc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krajowe Obserwatorium Zdrowia i Bezpieczeństwa Pracowników Rolnictwa, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie;  
p.o. kierownika Obserwatorium: dr n. med. Iwona Bojar

<sup>2</sup>Lubuska Wyższa Szkoła Zdrowia Publicznego w Zielonej Górze;  
rektor: prof. dr hab. n. med. Alfred Owoc

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH, USA;  
Head-Master: Ronald Ronis, MD

Przeгляд Menopauzalny 2011; 1: 68–73

### Streszczenie

Jedna trzecia życia przeciętnej kobiety przypada na okres około- i pomenopauzalny. Dzisiaj kobieta 50-letnia to kobieta pracująca zawodowo, od której wymaga się pełnej aktywności intelektualnej, fizycznej i społecznej. Niniejsze opracowanie skupia się na aspekcie zaburzeń funkcjonowania poznawczego u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ponieważ decyduje on o aktywnym i pełnym udziale kobiety w życiu zawodowym, rodzinnym i społecznym.

W pracy przedstawiono na podstawie przeglądu piśmiennictwa rolę, jaką odgrywają zmiany hormonalne w powstawaniu zaburzeń funkcji poznawczych po menopauzie oraz możliwe modulacje funkcji neuropsychogenicznych przez estrogeny w zależności od wybranych polimorfizmów genowych w tym okresie życia kobiety. Omówiono hipotezę niedoboru estrogenów oraz zmiany stężenia hormonu luteinizującego (LH) w powstawaniu dysfunkcji poznawczej. Autorów skłaniają do takich rozważań nie do końca wyjaśnione procesy dysfunkcji osi hormonalnej w związku z postępującymi zaburzeniami funkcji poznawczych w tym okresie, a co za tym idzie – brak aktualnie jednolitego standardu profilaktyki i leczenia tych problemów zdrowotnych w tej grupie pacjentek.

Ocena dysfunkcji poznawczej i ich korelacja z typem zaburzeń hormonalnych, polimorfizmem genowym czy czynnikami środowiskowymi, takimi jak np. zachowania zdrowotne i dieta, pozwoliłaby zarówno na podjęcie odpowiednich działań profilaktycznych, poprawę jakości życia, jak i ewentualne zaproponowanie nowych form/metod terapii, co w dłuższej perspektywie czasowej miałooby korzystny wymiar zdrowotny, ekonomiczny i społeczny.

**Słowa kluczowe:** menopauza, funkcje poznawcze, hormony, polimorfizm genowy.

### Summary

One third of a woman's life is around or after the menopause. Nowadays a 50-year old woman is a full-time working person expected to be fully active in intellectual, physical and social terms. The study focuses on the area of cognitive dysfunction among women after the menopause. It determines their participation in professional, family and social life.

The study is a review of literature on the role hormonal changes play in originating cognitive dysfunction after the menopause and potential modification of neuropsychogenic function by estrogens depending on the selected gene polymorphisms. It hypothesises that estrogen deficiency and variations in LH level may initiate cognitive dysfunction. The authors are inclined to consider this because of the not fully understood processes of hormonal axis dysfunction in connection with progressive disorder of cognitive function over time. This results in lack of uniform standards of preventive measures and treatment of such health problems in this group of patients.

Assessment of cognitive dysfunction in this group of patients and their correlation with a type of hormonal dysfunction, gene polymorphism or environmental conditions such as health behavior and diet, would facilitate

---

Adres do korespondencji:

**Iwona Bojar**, Krajowe Obserwatorium Zdrowia i Bezpieczeństwa Pracowników Rolnictwa, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie, ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin, e-mail: [ibojar@poczta.onet.pl](mailto:ibojar@poczta.onet.pl)

actions leading to adequate prophylaxis, improvement quality of life as well as proposing new forms and methods of therapy. In the longer term this would be positive in health, economic and social terms.

**Key words:** menopause, cognitive function, hormones, gene polymorphism.

Średni wiek wystąpienia menopauzy u kobiet w krajach rozwiniętych wynosi ok. 50 lat. Najczęściej występuje ona pomiędzy 45. a 55. r.ż. Dzięki postępom medycyny i opieki zdrowotnej średnia długość życia kobiet wydłużyła się do 80 lat. Oznacza to, że aż jedna trzecia życia przeciętnej kobiety przypada na okres około- i pomenopauzalny. Dzisiaj kobieta 50-letnia to kobieta pracująca zawodowo, od której wymaga się pełnej aktywności intelektualnej, fizycznej i społecznej.

Za objawy występujące w okresie około- i pomenopauzalnym odpowiadają zmiany hormonalne zachodzące w organizmie kobiety na skutek wygasania funkcji generatywnej jajników. Obserwuje się występowanie objawów psychicznych, naczynioruchowych i zanikowych określanych ogólnie jako zespół menopauzalny.

Proces menopauzy zapoczątkowuje również w życiu kobiety ujawnianie się lub akcelerację problemów zdrowotnych, takich jak schorzenia sercowo-naczyniowe, osteoporoza, a wg ostatnich doniesień – także obniżanie się procesów poznawczych.

Ze względu na duże straty społeczne, zdrowotne, psychologiczne i ekonomiczne, jakie pociągają za sobą problemy związane z menopauzą, poszukuje się ciągle sposobów zapobiegania, łagodzenia i leczenia tych zaburzeń. Profilaktyka, która wg danych z piśmiennictwa może przynieść korzyści, polega m.in. na odpowiedniej diecie, regularnych ćwiczeniach fizycznych, zaprzestaniu palenia, ograniczeniu kofeiny i alkoholu oraz stosowaniu technik relaksacyjnych.

Niniejsze opracowanie skupia się na aspekcie zaburzeń funkcjonowania poznawczego u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ponieważ decyduje on o aktywnym i pełnym udziale kobiety w życiu zawodowym, rodzinnym i społecznym.

Do podjęcia przedstawienia takiej problematyki na podstawie przeglądu piśmiennictwa skłaniają również nie do końca wyjaśnione procesy dysfunkcji osi hormonalnej w związku z postępującymi zaburzeniami funkcji poznawczych w tym okresie, a co za tym idzie – brak aktualnie jednolitego standardu profilaktyki i leczenia tych problemów zdrowotnych w grupie pacjentek po menopauzie.

### **Estrogeny a zaburzenia funkcji poznawczych w okresie menopauzy**

Związek czasowy i przyczynowo-skutkowy początku menopauzy i gwałtownego spadku jakości stanu zdrowia wydaje się dobrze udokumentowany. Uwaga badaczy do tej pory skupiała się na obserwowanym w tym okresie i również bardzo dobrze udokumentowanym zmniejszeniu stężenia estrogenów [1–5].

Estrogeny wywierają wpływ na ośrodkowy układ nerwowy zarówno poprzez efekty genomowe, jak i pozagenomowe w różnych aspektach, z których najlepiej poznane są: wpływ na zdolności werbalne, radzenie sobie z zadaniami przestrzennymi, sprawność pamięci werbalnej i niewerbalnej, umiejętności motoryczne oraz nastrojów i zjawiska emocjonalne [6]. Receptory estrogenowe  $\alpha$  i  $\beta$  obecne są w licznych strukturach mózgu, m.in. w ciele migdałowatym, hipokampie, korze nowej, miejscu sinawym, jądrach szwu, istocie szarej środkowej i mózdzku. Wpływowi estrogenów podlegają również komórki gleju, przez co mogą one modyfikować reakcje neurony – glej. Związek między hormonami a pamięcią zdaje się angażować takie struktury, jak hipokamp i podstawne przodomózgowie. Z punktu widzenia klinicznego zaburzeń pamięci rozpatruje się działanie estrogenów na układy neuroendokrynne, takie jak układ cholinergiczny i serotoninericzny.

Układ cholinergiczny łączy się głównie z myśleniem, czynnościami poznawczymi i pamięcią oraz podnieceniem i układem nagrody. Udowodniono, że długotrwały niedobór estrogenów powoduje spadek wychwytu choline oraz aktywności acetylotransferazy cholinowej, czyli supresję przekaźnictwa w tym układzie. W badaniach doświadczalnych stwierdzono korzystny wpływ podawania estrogenów na przekaźnictwo cholinergiczne poprzez indukcję acetylotransferazy cholinowej, cholinesterazy (u osobników po owariektomii) [7] oraz zwiększenie uwalniania acetylocholine w zakończeniach nerwowych w odpowiedzi na sygnał depolaryzacyjny [8]. Inne wyniki badań nad naczelnymi poddanymi owariektomii potwierdziły, że układ cholinergiczny jest modulowany przez estrogeny głównie poprzez ich wpływ na przekaźnictwo oparte na receptorach muskarynowych [9].

Neurony serotoninericzne zaangażowane są w regulację nastroju, funkcji poznawczych, snu oraz funkcji rozrodczych. Estrogeny wywierają wpływ na przekaźnictwo serotoniny na różnych etapach szlaku jej syntezy, co potwierdziły badania na zwierzętach. U szczurów estrogeny mają zdolność odwracania hamującego działania serotoniny na hiperfagię i zachowania kopolacyjne, na modelu zwierzęcym depresji przywracały prawidłową ekspresję receptorów serotoninowych [10, 11]. Estrogeny wywierają prawdopodobnie ogólny efekt neuroprotekcyny poprzez procesy neurogenezy, regulację apoptozy neuronów oraz synaptogenezę.

Zmniejszeniem stężenia estrogenów po menopauzie tłumaczono zatem zaburzenia poznawcze i psychiczne obserwowane w tym okresie, tym bardziej, że zarówno badania kliniczne, jak i przedkliniczne dostar-

czają danych wskazujących na protekcyjny wpływ estrogenów na funkcjonowanie poznawcze [1–5]. Ubytek estrogenów jest także wyraźnie związany z zaburzeniami poznawczymi po radykalnej histerektomii [4]. Co więcej, liczne prace eksperymentalne dostarczają wyników wskazujących na protekcyjną funkcję estrogenów w badanych modelach neurotoksyczności, w tym także w neurotoksyczności związanej z amyloidem beta (A $\beta$ ), którego odkładanie się w postaci plak w ośrodkowym układzie nerwowym stanowi istotę patologii choroby Alzheimera [12]. Wiele badań wskazuje także na udział estrogenów w plastyczności neuronalnej, szczególnie w strukturach hipokampa [13, 14].

W 2006 r. opublikowano wyniki pokazujące wyraźny związek między terapią estrogenową a układem cholinergicznym u ludzi. Estrogeny niwelowały ujemny wpływ skopolaminy w testach oceniających koncentrację oraz szybkość radzenia sobie z zadaniami [15]. Kugaya i wsp. [16] wykazali, że terapia estrogenowa zwiększa również ilość korowych receptorów serotoninowych u kobiet po menopauzie.

Zaskakujące zatem były negatywne wyniki badań wpływu estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) na funkcjonowanie poznawcze w badaniach długoletnich [17–19]. Co więcej, hormonalna terapia zastępcza (HTZ) nie spełnia oczekiwań w leczeniu wielu aspektów zaburzeń okołomenopauzalnych, a jest jednak związana z dość istotnym ryzykiem zdarzeń niepożądanych.

Istotne są najbardziej znane wyniki *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), opublikowane w JAMA w roku 2003, pokazujące, że HTZ w grupie starszych kobiet pozostaje, niestety, bez istotnego wpływu zarówno na deteriorację funkcji poznawczych, jak i zapadalność na choroby neurodegeneracyjne, w tym chorobę Alzheimera, udar mózgu czy choroby nowotworowe [20, 21]. Shumaker i wsp. [21] oceniali wpływ HTZ na ryzyko otępienia i łagodnych zaburzeń poznawczych. Badanie miało charakter wieloośrodkowy, z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, kontrolowane było placebo. W badaniu uczestniczyło ponad 7 tys. kobiet w wieku 65–79 lat. Otrzymywały one zestryfikowane estrogeny końskie (0,625 mg/dobę) z octanem medroksyprogesteronu lub bez niego (2,5 mg/dobę) albo placebo. Okres obserwacji wynosił 7 lat. Ryzyko wystąpienia otępienia w grupie otrzymującej HTZ było średnio 1,76 razy większe niż w grupie otrzymującej placebo (95% CI 1,19–2,60). Hormonalna terapia zastępcza zwiększała także, choć nieznamiennie statystycznie, ryzyko wystąpienia łagodnych zaburzeń poznawczych (RR 1,25; 95% CI 0,97–1,60). Podobnie negatywne wyniki przyniosło badanie kliniczne z randomizacją efektów ETZ w leczeniu choroby Alzheimera przeprowadzone przez *Alzheimer's Disease Cooperative Study*, a opublikowane w roku 2000 [22]. W obydwu badaniach jednak estrogeny były oceniane w aspekcie terapii choroby Alzheimera albo – jak to było w przypadku grupy pa-

cjentek z WHIMS – interwencja włączona była zbyt późno, żeby modyfikować przebieg procesu.

W 2008 r. opublikowano badanie, które podważyło korzystny wpływ estrogenów na układ serotonergiczny i tym samym na funkcje poznawcze. U kobiet stosujących przewlekle HTZ nie wykazano za pomocą tomografii emisyjnej różnic w wiązaniu znacznika z receptorami korowymi 5HT<sub>2A</sub> w stosunku do kobiet z grupy niestosującej terapii hormonalnej [23]. Świadczyć mogłoby to o wpływie estrogenoterapii na układ serotonergiczny poprzez pobudzenie aktywności serotonergicznej prowadzącej z czasem do zmniejszenia receptorów postsynaptycznych na zasadzie regulacji w dół (*down-regulation*).

Wyniki badań opublikowane w 2009 r. w „*Neuroscience*” przez dr Mary Lou Voytko i wsp. również podają w wątpliwość wpływ estrogenów na zachowanie pamięci. Badacze przeprowadzili eksperyment na 13 małpach, u których przeprowadzono serię testów badających pamięć świeżą i zdolność uczenia się, a następnie wywołano chirurgiczną menopauzę. Część małp otrzymywała następnie HTZ, pozostałym podawano placebo. Przez 16 mies. obserwacji małpy poddawano testom oceniającym pamięć świeżą i zdolność uczenia się. Okazało się, że nie było różnic w wynikach testów w obu grupach małp [24].

Metaanaliza *Cochrane* 16 badań klinicznych z randomizacją dotyczących wpływu ETZ lub HTZ na funkcje poznawcze u kobiet po menopauzie nie wykazała żadnego korzystnego efektu terapii hormonalnej w profilaktyce zaburzeń kognitywnych po okresie 5 lat (dla ETZ) lub 4 lat (dla HTZ). Co więcej, wg tej analizy obie terapie nie tylko nie utrzymują sprawności umysłowej ani jej nie poprawiają, ale mogą ją nawet pogarszać (ETZ już po roku, HTZ po 3–4 latach stosowania) [25].

### Inne zaburzenia hormonalne a funkcje poznawcze okresu menopauzy

Wydaje się zatem, że istota problemu jest bardziej skomplikowana niż tylko postępujący niedobór estrogenów, który najprawdopodobniej tylko zapoczątkowuje cykl negatywnych zjawisk w ośrodkowym układzie nerwowym. Oczywista wydaje się konieczność dalszych poszukiwań istoty, a co za tym idzie – potencjalnej terapii dysfunkcji poznawczej w okresie pomenopauzalnym.

Zmniejszenie stężenia estrogenów w okresie menopauzalnym nie tłumaczy w pełni faktu pojawiających się w tym czasie ewidentnych klinicznie zaburzeń kognitywnych czy zaburzeń nastroju. Podobnie nie ma wystarczających danych, żeby zwiększoną zapadalność na chorobę Alzheimera, wykazywaną w tym okresie, tłumaczyć tylko zmniejszeniem stężenia estrogenów.

Hipotetycznie postępująca degeneracja połączeń osi podwzgórze–przysadka–jajnik obserwowana jest już

w okresie okołomenopauzalnym. Sugeruje się, że brak modulowania przez estrogeny stężenia hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), a także brak supresji wydzielania hormonu luteinizującego (LH) może być właśnie tym elementem, który zapoczątkowuje zmiany kognitywne i emocjonalne, a w efekcie prowadzi do obniżenia funkcjonowania sieci neuronalnych.

Na początku menopauzy obserwuje się dysfunkcję sprzężenia pomiędzy estrogenami i GnRH, natomiast LH wciąż funkcjonuje, ponieważ receptory są nadal sprawne, stąd możliwość odwrócenia zaburzeń.

Włączenie typowej HTZ w okresie późniejszym (kiedy zmiany sięgają regulacji receptorowej, a podanie estrogenu nie zmniejsza, jak dotychczas, stężenia LH) pozostaje bez pozytywnego skutku w leczeniu postępujących zaburzeń poznawczych czy zaburzeń nastroju. I faktycznie, badania na zwierzętach pokazują, że wpływ estrogenów na wydzielanie LH i GnRH, a także na ekspresję genów dla tych substancji zmniejsza się wraz z czasem trwania stanu eksperymentalnej menopauzy u zwierząt. Im dłużej od inicjacji menopauzy (od eksperymentalnej owariektomii), tym mniejsza skuteczność estrogenów w leczeniu jej skutków [26]. Obserwuje się także spadek odpowiedzi receptorów na stymulację hormonalną w tym okresie [27], a efekt ten związany był także z obniżeniem funkcjonowania poznawczego [28, 29] i poziomem plastyczności synaptycznej [30].

Receptory dla LH, tak jak receptory dla estrogenów znajdowane były w różnych strukturach mózgowia, ale szczególnie gęsto reprezentowane są w strukturach hipokampa [31, 32]. Co ciekawe, zwiększone stężenia LH notowano u pacjentów z zespołem Downa i to niezależnie od stężenia hormonów płciowych, a u osób z zespołem Downa proces neurodegeneracji i cechy choroby Alzheimera rozwijają się bardzo wcześnie w życiu osobniczym [33, 34].

Również wyniki prac eksperymentalnych pod kierownictwem Gemmy Casadesus przeprowadzone w *Department of Neuroscience Case Western Reserve University Cleveland, OH* uzasadniają powyższą hipotezę [35]: Zwiększone stężenie LH u zwierząt, nawet w obecności estrogenów, prowadzi do dysfunkcji poznawczej. Co więcej, leuprolid (*leuprolide acetate* – LA), analog GnRH, zmniejsza stężenie gonadotropin u myszy po owariektomii i odwraca notowane u tych zwierząt obniżenie funkcji poznawczych.

Agoniści receptorów dla GnRH, w tym LA, stosowani u starych myszy linii Tg2756 mice (zwierzęcy model choroby Alzheimera) prowadzą nie tylko do poprawy funkcji poznawczych, ale także zmniejszają odkładanie się A $\beta$  (odkładanie się A $\beta$  jest istotą choroby Alzheimera). Podanie leuprolidu powoduje wyraźne zwiększenie poziomu neurogenezy w strukturach hipokampa (marker plastyczności neuronalnej ściśle związanej z funkcjonowaniem poznawczym), a zjawisko to jest równoległe do zmniejszenia stężenia LH.

## Modulacja funkcji neuropsychogennych przez estrogeny a polimorfizm genowy

Z innych badań oceniających wpływ estrogenów na funkcje neuropsychologiczne kobiet po menopauzie wynika, że proces ten może być uzależniony od obecności różnic w polimorfizmie genu apolipoproteiny E (ApoE). Estradiol pobudza produkcję ApoE [36]. Powoduje również przyspieszenie wzrostu nerwów [37]. W modelu hodowli tkankowej z komórek od dorosłych myszy zawierającej mieszanekę astrogleju, mikrogleju i neuronów dodanie 100 pM estradiolu powodowało przyspieszenie wzrostu neuronów oraz zwiększenia stężenia ApoE. Te zależności sugerują ważną rolę ApoE w neuronalnym wzroście stymulowanym przez estrogeny. Stwierdzono brak pobudzenia przez estradiol wzrostu neuronów przy nieobecności ApoE lub przy obecności izoformy ApoE4 [37].

Badania wskazują na możliwość udziału ApoE w skuteczności terapii hormonalnej.

Ciągłe podawanie estradiolu hamuje aktywację gleju i zmniejsza ekspresję protein takich jak ApoE i *lung resistance-related protein* (LRP), które są ważne dla neuroplastyczności. Wspomniane badanie może być znaczące dla oceny ryzyka niektórych chorób neurologicznych, takich jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona, które istotnie nasilają się po menopauzie.

Zbyt późne rozpoczęcie HTZ lub genotyp ApoE mogą tłumaczyć brak zakładanego korzystnego efektu działania estrogenów na te schorzenia. Genotyp ApoE może być ważnym czynnikiem rozważania próby zastosowania HTZ. Posiadanie bowiem izoformy ApoE4 jest czynnikiem ryzyka zależnych od wieku przewlekłych chorób neurologicznych, w tym choroby Alzheimera i demencji [38, 39].

Hormonalna terapia zastępcza może okazać się nieskuteczna w odniesieniu do funkcji poznawczych przy obecności ApoE4 [40].

Mimo że polimorfizm dla ApoE na etapie aktualnych badań jest mało specyficzny, może być bardzo ważnym uzupełnieniem klasyfikowania pacjentek w okresie okołomenopauzalnym do grupy, w której terapia z zastosowaniem estrogenów będzie wystarczająca do zapobiegania i leczenia zaburzeń poznawczych oraz do grupy, w której zaburzenia poznawcze są pierwszymi symptomami rozwijającej się demencji.

Na funkcje poznawcze oprócz predyspozycji biologicznych wpływają również czynniki środowiskowe i indywidualne, takie jak poziom wykształcenia, warunki życiowe, stosowanie używek czy nawet nastroj przy wykonywaniu testu.

W badaniach innych autorów próbowano znaleźć niezależny od czynników środowiskowych czynnik genetyczny wpływający na proces pogarszania funkcji kognitywnych. Stwierdzono, że polimorfizm ApoE jest modyfikowany przez czynniki środowiskowe, podczas gdy gen kodujący  $\beta$ -hydroksylazę dopaminy (DBH) podlega tym zmianom w mniejszym stopniu. Niemniej polimorfizm ge-

nowy w tym badaniu miał mniejszy wpływ na funkcje poznawcze niż wiek, wykształcenie, używki i masa ciała [41].

## Podsumowanie

Biorąc pod uwagę fenomen starzenia się społeczeństw, a także istotnie wyższą średnią długość życia kobiet, ta właśnie grupa powinna być szczególnie brana pod uwagę w planowaniu działań polityki zdrowotnej w większości państw i społeczeństw.

Ocena dysfunkcji poznawczej w tej grupie pacjentek i ich korelacja z typem zaburzeń hormonalnych, polimorfizmem genowym czy czynnikami środowiskowymi, takimi jak np. zachowania zdrowotne i dieta, pozwoliłaby zarówno na podjęcie odpowiednich działań profilaktycznych, poprawę jakości życia, jak i ewentualne zaproponowanie nowych form/metod terapii, co w dłuższej perspektywie czasowej miałyby korzystny wymiar zdrowotny, ekonomiczny i społeczny.

## Piśmiennictwo

- Bielawska-Batorowicz E, Cwalina E, Cieślak I. Rola płci i wieku w tworzeniu obrazu kobiety w okresie menopauzy. *Przegląd Menopauzalny* 2003; 6: 68-73.
- Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 623-43.
- Manly JJ, Merchant CA, Jacobs DM, et al. Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurology* 2000; 54: 833-7.
- Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 17-22.
- Sherwin BB. Cognitive assessment for postmenopausal women and general assessment of their mental health. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 323-6.
- Męczekalski B, Czyżyk A. Czy terapia hormonalna wieku menopauzalnego wpływa na funkcje mózgu? W: Paszkowski T (red.). *Postępy w medycynie menopauzy*. IZT, Lublin 2009; 82-98.
- Gibbs RB, Aggarwal P. Estrogen and basal forebrain cholinergic neurons: implications for brain aging and Alzheimer's disease-related cognitive decline. *Horm Behav* 1998; 34: 98-111.
- Voytko ML. Estrogen and the cholinergic system modulate visuospatial attention in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Behav Neurosci* 2002; 116: 187-97.
- Tinkler GP, Voytko ML. Estrogen modulates cognitive and cholinergic processes in surgically menopausal monkeys. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 423-31.
- Sumner BE, Fink G. Testosterone as well as estrogen increases serotonin2A receptor mRNA and binding site densities in the male rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 59: 205-14.
- Bethea CL, Reddy AP, Tokuyama Y, et al. Protective actions of ovarian hormones in the serotonin system of macaques. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 212-38.
- Petanceska SS, Nagy V, Frail D, Gandy S. Ovariectomy and 17beta-estradiol modulate the levels of Alzheimer's amyloid beta peptides in brain. *Neurology* 2000; 54: 2212-7.
- Lâm TT, Leranth C. Gonadal hormones act extrinsic to the hippocampus to influence the density of hippocampal astroglial processes. *Neuroscience* 2003; 116: 491-8.
- McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 357-84.
- Dumas J, Hancur-Bucci C, Naylor M, et al. Estrogen treatment effects on anticholinergic-induced cognitive dysfunction in normal postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2065-78.
- Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1522-4.
- Janowsky JS, Chavez B, Orwoll E. Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 407-14.
- Kanady WM. Neurologiczne aspekty menopauzy – wpływ wdrożonej hormonalnej terapii zastępczej. III. Zaburzenia mózgowo-naczyniowe. *Przegląd Menopauzalny* 2003; 6: 44-54.
- Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD004143.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-72.
- Shumaker 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: 2651-62.
- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000; 283: 1007-15.
- Compton J, Travis MJ, Norbury R, et al. Long-term estrogen therapy and 5-HT(2A) receptor binding in postmenopausal women; a single photon emission tomography (SPET) study. *Horm Behav* 2008; 53: 61-8.
- Voytko ML, Murray R, Higgs CJ. Executive function and attention are preserved in older surgically menopausal monkeys receiving estrogen or estrogen plus progesterone. *J Neurosci* 2009; 29: 10362-70.
- Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003122.
- Wise PM, Scarbrough K, Lloyd J, et al. Neuroendocrine concomitants of reproductive aging. *Exp Gerontol* 1994; 29: 275-83.
- Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, et al. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA* 2004; 292: 2991-6.
- Daniel JM, Hulst JL, Berbling JL. Estradiol replacement enhances working memory in middle-aged rats when initiated immediately after ovariectomy but not after a long-term period of ovarian hormone deprivation. *Endocrinology* 2006; 147: 607-14.
- Sherwin BB. Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Horm Behav* 2005; 47: 371-5.
- Tanapat P, Hastings NB, Gould E. Ovarian steroids influence cell proliferation in the dentate gyrus of the adult female rat in a dose- and time-dependent manner. *J Comp Neurol* 2005; 481: 252-65.
- Santoro N, Brockwell S, Johnston J, et al. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2007; 14: 415-24.
- Apaja PM, Harju KT, Aatsinki JT, et al. Identification and structural characterization of the neuronal luteinizing hormone receptor associated with sensory systems. *J Biol Chem* 2004; 279: 1899-906.
- Smith MA, Perry G, Atwood CS, Bowen RL. Estrogen replacement and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2003; 289: 1100.
- Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, et al. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet* 1987; 27: 449-58.
- Casadesus G, Webber KM, Atwood CS, et al. Luteinizing hormone modulates cognition and amyloid-beta deposition in Alzheimer APP transgenic mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 447-52.
- McAsey ME, Cady C, Jackson LM, et al. Time course of response to estradiol replacement in ovariectomized mice: brain apolipoprotein E and synaptophysin transiently increase and glial fibrillary acidic protein is suppressed. *Exp Neurol* 2006; 197: 197-205.
- Nathan BP, Barsukova AG, Shen F, et al. Estrogen facilitates neurite extension via apolipoprotein E in cultured adult mouse cortical neurons. *Endocrinology* 2004; 145: 3065-73.
- De Stefano N, Bartolozzi ML, Nacmias B, et al. Influence of apolipoprotein E epsilon4 genotype on brain tissue integrity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 536-40.
- Ghebremedhin E, Del Tredici K, Vuksic M, et al. Relationship of apolipoprotein E and age at onset of Parkinson disease neuropathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 116-23.

40. Burkhardt MS, Foster JK, Laws SM, et al. Oestrogen replacement therapy may improve memory functioning in the absence of APOE epsilon4. *J Alzheimers Dis* 2004; 6: 221-8.
41. Togsverd M, Werge TM, Tankó LB, et al. Cognitive performance in elderly women: significance of the 19bp insertion/deletion polymorphism in the 5' flank of the dopamine beta-hydroxylase gene, educational level, body fat measures, serum triglyceride, alcohol consumption and age. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 883-9.