

Meneekö muisti menopaussin myötä – voiko ikääntyvä nainen suojautua muistisairaudesta?

Alzheimerin tauti yleisin etenevä muistisairaus, jonka esiintyvyys lisääntyy iän myötä. Noin kaksi kolmesta tautia sairastavasta on naisia. Estrogeenilla tiedetään olevan positiivisia vaikutuksia aivojen välittäjäainemääriin ja verenkiertoon. Lisäksi se vaikuttaa yhdessä hermokasvutekijöiden kanssa hermosolujen aineenvaihduntaan ja hermosolujen versomiskykyyn. Menopaussin myötä naihormonipitoisuuksien laskun on oletettu vauhdittavan muistisairauksien kehittymistä, minkä vuoksi hormonikorvaushoitojen vaikutusta muistiin ja tiedonkäsittelyyn on tutkittu useissa laajoissa tutkimuksissa. Näyttö hormonikorvaushoidon hyödyistä muistisairauksien ehkäisyssä on kuitenkin ristiriitaista. Mahdollista on, että hoidon aloituksen ajoittaminen juuri menopaussiin, voisi antaa parhaan hyödyn muistin ja tiedonkäsittelyn osalta. Muistisairauksien ennaltaehkäisyssä hormonihoitoa tärkeämpää on sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden ehkäisy ja hoito, säännöllinen liikunta ja terveellinen ruokavalio.

Muisti ja sujuva tiedonkäsittely ovat edellytyksiä pitkälle työuralle sekä iäkkään ihmisen täysipainoiselle ja itsenäiselle arjelle. Oppimisenopeus ja tiedonkäsittely alkavat hidastua keski-ikässä, ja henkilö voi kokea muistamisen vaikeutta, vaikka arjen askareet sujuvatkin normaalisti. Joka neljäs yli 55-vuotias työssäkäyvä raportoi muistivaikeuksista, vaikka etenevä dementiaan johtava muistisairaus tässä väestönosassa on vielä harvinainen. Etenevien dementian oirekuvaan johtavien muistisairauksien ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä, ja onkin arvioitu joka kolmannen yli 85-vuo-

tiaan sairastavan etenevää muistisairautta, joista yleisin on Alzheimerin tauti (AT). Epidemiologisten tutkimusten perusteella on arvioitu, että kaksi kolmesta AT:tä sairastavasta on naisia (1, 2). Naisten yliedustuksen on ajateltu liittyvän hormonien vaikutukseen hermostossa. Vaihdevuosien aiheuttamat muutokset hormonitasapainossa, unen laadussa ja mielialassa voivat heikentää muistitoimintoja. In vitro- ja eläinmalleihin perustuvat tutkimukset ovat osoittaneet estrogeenin vaikuttavan muistijärjestelmiin usealla eri mekanismilla. Hormonikorvaushoito tutkimukset eivät kuitenkaan ole pystyneet selvästi tukemaan kokeellisia löydöksiä. Toisaalta naisten pidentynyt eliniän ennuste johtaa vääjäämättä siihen, että muistisairaiden määrä ja osuus väestössä kasvaa voimakkaasti.

Yleisimmät muistisairaudet

Muistisairaudella tarkoitetaan sairautta, joka heikentää kognitiivisia toimintoja eli muistia ja muita tiedonkäsittelyn alueita, kuten näönvaraista hahmottamista, kielellisiä toimintoja ja toiminnanohjausta. Omatoimisuus heikenee ja selviytyminen arjesta vaikeutuu.

Alzheimerin tauti on yleisin etenevä muistisairaus joka kattaa noin 70 % kaikista muistisairauksista. AT:n ensimmäiset neuropatologiset muutokset, kuten amyloidiplakkien ja hermosäievytyhtien muodostuminen, alkavat jo keski-ikässä eli vuosikymmeniä ennen taudille tyypillisten muistioireiden ilmaantumista. AT:n lääkehoitoina käytetään asetyylikoliinijärjestelmään vaikuttavia AKE-lääkkeitä ja glutamaattijärjestelmään vaikuttavaa memantiinia (3). Nämä lääkkeet kohentavat yleistä aktiivisuutta ja aloitteellisuutta, parantavat arkitoi-

YDINASIAT

- ▶ Muistivaikeuksia esiintyy joka neljännellä keski-ikäisellä naisella.
- ▶ Alzheimerin tauti (AT) on naisilla yleisempi etenevä muistisairaus, jonka ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä.
- ▶ Hormonikorvaushoidon hyödyistä AT:n ehkäisyssä ja hoidossa ei ole näyttöä.
- ▶ Mahdollisesti on olemassa ns. kriittinen aikaikkuna, jolloin aloitetulla hormonikorvaushoidolla on merkitystä naisen muistille.
- ▶ Muistisairauksien ehkäisyssä hormonikorvaushoitoa tärkeämpiä ovat sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy, aivojen suojaaminen vammoilta, aktiivinen arki, liikunta ja terveellinen monipuolinen ravinto.

mien sujumista, lievittävät käytösoireita sekä hidastavat oireiden etenemistä. Nykylääkkeillä ei kuitenkaan pystytä vaikuttamaan itse tautipatologian etenemiseen. Vaikka tautipatologiaan kohdentuvien lääkkeiden kehitys ja tutkimus on ollut erittäin vilkasta yli kymmenen vuoden ajan, näyttää todennäköiseltä, että tautiprosessiin vaikuttavia hoitoja on tarjolla vasta useiden vuosien kuluttua.

Aivoverenkiertosairauteen liittyvä muistisairaus on toiseksi yleisin, mutta usein AT ja aivoverenkiertosairaudesta johtuva muistisairaus esiintyvät yhdessä, jolloin puhutaan sekamuotoisesta muistisairaudesta (AT+AVH). Aivoverenkiertosairaudet ja niille altistavat tekijät kuten verenpainetauti ja tupakointi ovat myös AT:n tärkeimpiä riskitekijöitä, joten niiden olemassaolo lisää riskiä sairastua sekamuotoiseen muistisairauteen (4).

Vaihdevuodet ja muisti

Kuukautiskierron hormonit eivät vain säätele aivojen lisääntymisbiologia tapahtumia, vaan

heissa saattaa aiheuttaa muistin ja tiedonkäsittelyn muutoksia (5). On esitetty havaintoja, että näönvarainen hahmottaminen on parhaimmillaan varhaisessa follikulaarivaiheessa, jossa sekä estrogeeni- että progesteronitasot ovat matalat, kun taas kielellinen suoriutuminen on parempaa liittyessään myöhäisen follikulaari- tai luteaalivaiheen kohonneisiin estrogeeni- ja/tai progesteronitasoihin. Eniten näyttöä on suuriin progesteronipitoisuuksiin liittyvästä mantelitulmakkeen herkistyneestä toiminnasta ja siihen liittyvästä tunteisiin sidonnaisesta muistin kohenemisestä (5). Suuri osa naisista raportoii muistivaikeuksista menopaussin aikaan (6). Hormonaaliset muutokset vaihdevuosien aikana ovat merkittäviä, joten vaihdevuosien vaikutusta myös muistiin ja tiedonkäsittelyyn on tutkittu jonkin verran, joskin tulokset ovat osin ristiriitaisia.

Perimenopausi käsittää keskimäärin noin neljän vuoden mittaisen ajanjakson naisen elämässä, joka alkaa ensimmäisistä menopausiin liittyvistä hormonaalisista muutoksista ja jonka loppumiseksi lasketaan, kun viimeisistä kuukautisista on kulunut vuosi, joskin pientä vaihtelua perimenopausin määrittelyssä on (7). Estrogeenitasojen vaihtelu korostuu perimenopausin aikana, laskuun pitoisuudet kääntyvät vasta menopausia edeltävän vuoden aikana. Ennen kaikkea estrogeenipitoisuuden lasku on ajateltu olevan yhteydessä vaihdevuosiin liittyvään muistin ja tiedonkäsittelyn heikkenemiseen, samoin kuin tuolloin esiintyviin mielialaoireisiin.

Estrogeenin vaikutus aivojen muovautuvuuteen

Estrogeenireseptoreita on yhtä paljon naisten ja miesten aivoissa. Estrogeeni vaikuttaa aivojen kehitykseen ja myöhempään toimintaan useilla eri aivoalueilla, kuten aivojen etuosissa, hippokampuksessa, hypotalamuksessa ja mantelitulmakkeessa, jotka ovat keskeisiä tiedonkäsittelyn, muistin, oppimisen, tarkkaavuuden ja tunteiden kannalta. Estrogeenilla on myös vaikutusta aivojen asetyylikoliinin, serotoninin ja katekoliamiinien välittäjäainemääriin (8, 9). Estrogeeni lisää aivojen verenkiertoa ja vai-

kuttaa yhdessä hermokasvutekijöiden kanssa hermosolujen aineenvaihduntaan, edellä mainittujen välittäjäaineiden tuotantoon ja hermosolujen versomiskykyyn (10).

Kokeellisissa tutkimuksissa estrogeenin on havaittu vaikuttavan merkittävästi rotan muistitoimintojen kannalta tärkeään hippokampukseen. Rotan 4–5 vrk:n kiimakierron aikana pyramidisolujen tuojahaarakkeiden okasten määrä (ja samalla hermosolukytkösten määrä) vaihtelee 30 % (11). Munasarjojen poisto aiheuttaa rotalla tai hiirellä vastaavasti 30 %:n pysyvän synapsikadon, mikä näkyy myös heikentyneenä muistisuorituksena (12). Jyrsijöillä ei estrogeenieritys iän myötä lakkaa kuten ihmisillä, mutta sen syklinen vaihtelu jää pois. Munasarjojen poistaminen lähempänä hiiren menopaussi-ikää vaikuttaa selvästi vähemmän muistioireisiin kuin niiden poisto parhaassa aikuisiässä (12). Toisaalta nuorilla rotilla heti munasarjojen poiston jälkeen tai kolmen kuukauden kuluessa aloitettu estrogeenihoito paransi suoriutumista oppimis- ja muistitesteissä, mutta ei enää kymmenen kuukauden jälkeen aloitettuna (13).

Kiertävän estrogeenin aivovaikutusten tulkintaa on hämmentänyt tuore havainto, jonka mukaan erikseen kasvatetussa rotan hippokampusleikkeessä estrogeenisynteesin avainentsyymien, aromataasin, esto aiheuttaa vastaavanlaisen tuojahaarakkeen okasten kadon kuin munasarjojen poisto, mikä viittaa paikallisen estrogeenisynteesin olevan vähintään yhtä tärkeä synapsien muovautumiselle kuin kiertävän estrogeenin (14). Näyttäisi kuitenkin siltä, että hypotalamuksen erittämä gonadotropiinien vapauttajahormoni (GnRH) säätelee samanaikaisesti niin hippokampuksen kuin munasarjojenkin estrogeenisynteesiä, joten molemmat vaihtelevat samanaikaisesti jyrsijöiden kiimakierron (vastaa ihmisen kuukautiskiertoa, mutta kesto vain 4–5 vrk) aikana (14). Hippokampuksen paikallisella estrogeenisynteesillä voikin olla erityisen suuri merkitys menopaussin jälkeen.

Aromataasinestäjien käyttöön rintasyövän jälkeisessä hoidossa menopaussin ohittaneilla naisilla on raportoitu liittyvän lieviä muistihäiriöitä (15). Juuri julkaistussa tutkimuksessa

osoitettiin vaikutuksen tulevan esiin vain hippokampuksesta riippuvaisissa muistitesteissä ja liittyvän toiminnallisessa magneettikuvantamisessa havaittuun hippokampuksen heikentyneeseen aktivaatioon mieleenpainamisen aikana (16).

Estrogeenin vaikutus Alzheimerin taudin kokeellisissa malleissa

Estrogeenin vaikutusta Alzheimerin taudin (AT) neuropatologiaan on tutkittu vanhoilla naarasrotilla ja siirtogeenisillä hiirillä, joille kehittyy taudille ominaisia amyloidiplakkeja sekä iän myötä paheneva muistin heikentyminen. Estrogeenilla on osoitettu olevan monia AT:n patofysiologian kannalta mielenkiintoisia vaikutuksia hermosoluihin. AT:n eläinmalleissa estrogeenilla on todettu neurotrofisia vaikutuksia, eli estrogeeni toimii kolinerGISISSA hermosoluissa kasvutekijän tapaan lisäten dendriittien ja synapsien lukumäärää (10). Estrogeeni lisää välillisesti asetyylikoliinin määrää ja suojaa hermosoluja beeta-amyloidin neurotoksiselta vaikutukselta (17, 18).

Useimmissa siirtogeenisillä naarashiiirillä tehdyissä kokeissa munasarjojen poisto ei ole hypoteesin mukaisesti lisännyt amyloidiplakkien määrää eikä pitkäaikainen estrogeenikorvaushoito ihonalaisella kapselilla vastaavasti niitä vähentänyt (19). Kuitenkin myös amyloidiplakkeja ilmentävillä hiirillä estrogeenikorvaushoito paransi oppimista ja muistia useissa tehtävissä (18). Mielenkiintoista kyllä, systeemisesti annettu aromataasinestäjä (munasarjojen ja aivojen estrogeenisynteesin esto) lisäsi yhdessä tutkimuksessa sekä hiirten aivojen amyloidiplakkien että beeta-amyloidia tuottavan BACE1-entsyymien määrää (20). Vastaavasti systeeminen estrogeenikorvaushoito vähensi tuoreessa tutkimuksessa aivojen amyloidikuormaa hieman munasarjojen poiston jälkeen, mutta selvästi vain niillä hiirillä, joilta puuttui toinen aromataasigeenin alleeli (21). Havainnot viittaavat siihen, että

Hippokampuksen paikallisella estrogeenisynteesillä voi olla erityisen suuri merkitys menopaussin jälkeen

Kuva: Lehtikuva



estrogeenihoidon vaikutukset AT:n tautipatologiaan määräytyvät pitkälti sen mukaan, miten paljon aivojen omaa estrogeenisynteesiä on jäljellä menopaussin jälkeen.

Hormonikorvaushoidon vaikutus muistiin

Vaikka estrogeenin vaikutus näyttäytyy merkittävänä koe-eläinmalleissa ja sen on ajateltu toimivan jopa neuroprotektiivisesti, epidemiologinen tutkimusnäyttö hormonikorvaushoidon vaikutuksesta muistiin ja tiedonkäsittelyyn tai dementian ehkäisyyn on ristiriitaista (22, 23, 24). Kaiken kaikkiaan epidemiologisissa tutkimuksissa hormonikorvaushoidon havaitut vaikutukset muistiin ja tiedonkäsittelyyn ovat olleet vähäiset. Lisäksi positiivisten tutkimustulosten vertailua vaikeuttaa se, että tutkimuksissa, joissa hormonikorvaushoito paransi tiedonkäsittelyä, vaikutus kohdistui muistin ja tiedonkäsittelyn eri osa-alueisiin, joten vertailu näidenkään tutkimusten osalta ei ole mahdollista.

Yhdysvaltaistutkimukset. Suurimpia tutkimuksia, jossa on selvitetty estrogeenin sekä yhdistelmähoitoon vaikutusta lievään kognitiiviseen heikentymään ja dementian ilmaantumiseen ovat yhteensä noin 7 500 naista

käsittävä Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) -tutkimus sekä Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA) -tutkimus (25). Tutkimusaineistot koostuivat selvästi menopaussi-ään ylittäneistä (≥ 65 -vuotiaista) naisista, joilla ei lähtötilanteessa saanut olla dementiaa.

Naiset jaettiin kolmeen ryhmään, josta osa sai pelkkää konjugoitua estrogeenia, osa konjugoidun estrogeenin ja medroksiprogesteronin yhdistelmää ja osa lumetta. Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti hormonikorvaushoitoryhmän lisääntyneen sydän- ja verisuonisairauksien ja rintasyöpäriskin vuoksi. Naiset, jotka aloittivat myöhäisessä postmenopaussissa estrogeenikorvaushoidon joko yksin tai liitettyinä progesteronihoitoon, olivat jopa suuremmassa vaarassa sairastua dementiaan verrattuna naisiin ilman hormonihoitoa riippumatta menopaussin tyyppistä (25).

Koska korvaushoitoryhmässä havaittiin lisääntynyt sydän- ja verisuonisairausriski, ajateltiin dementian kohonneen riskin liittyvän hiljaisiin aivoverenkiertohäiriöihin. Hoitoryhmässä ei kuitenkaan nähty eroja aivojen magneettikuvauksessa todettujen aivoverenkiertohäiriöiden eikä aivojen kokonaistilavuuden osalta lumeryhmään verrattuna (26).

Huomattavaa on, että tutkimuksessa käytetty hormonikorvaushoito on erityyppistä kuin Suomessa käytettävät hoidot.

Kansallinen rekisteritutkimus. Tuoreessa kotimaisessa useisiin kansallisiin rekistereihin perustuvassa tutkimuksessa selvitettiin, onko luonnollisen menopaussin jälkeen tehdyllä kohdun ja munasarjojen poistolla sekä siihen liitettyllä hormonikorvaushoidolla yhteyttä riskiin sairastua AT:hen (27). Yllättävää oli, että postmenopausaalinen kohdun, munasarjojen tai molempien poisto vähensi myöhemmän AT:n vaaraa, joskin absoluuttinen riskin vähenemä oli pieni. Hormonikorvaushoito ei vaikuttanut tulokseen. Sen sijaan lyhytkestoinen, alle viiden vuoden hormonikorvaushoito lisäsi itsenäisesti AT:n riskiä, kun taas yli kymmenen vuotta jatkunut käyttö näytti vähentävän sitä. Pitkään hoitoa käyttäneiden ryhmä oli kuitenkin pieni.

Estrogeenia on tutkittu myös AT:n hoitovaihtoehtona dementia-tiloista AT:tä sairastavilla. Vuoden kestävä estrogeenihoidon ei todettu lievittävän tautia sairastavien naisten oireita eikä vaikuttavan myöskään sen etene- miseen (28, 29).

Hormonihoidon kriittinen aikaikkuna. Vaikka postmenopausiin ajoitetut tutkimukset hormonikorvaushoidon vaikutuksesta muistiin ovat ristiriitaisia, hoidon aloitus- ajankohdalla saattaa olla merkitystä siihen, miten se vaikuttaa muistiin ja tiedonkäsittelyyn. Useat tutkimukset tukevat ajatusta niin sanotusta kriittisestä aikaikkunasta, jolloin menopausi-ässä aloitetulla korvaushoidolla on positiivinen vaikutus tiedonkäsittelyyn, vaikka luonnollisen menopaussin jälkeen korvaushoidon aloittamisella ei näytä olevan merkitystä (30). Ajatusta tukee myös tuoreeseen katsausartikkeliin kerätty tutkimusnäyttö, jonka valossa vahvin osoitus hormonihoidon hyödyllisyydestä muistille ja tiedonkäsittelylle on havaittu niillä naisilla, joille on tehty molempien munasarjojen poisto ennen vaihdevuotia tai joilla on ennenaikainen luonnollinen menopausi (31). Tämä tukisi loogisesti myös koe-eläinhavaintoja, joiden mukaan aivojen omalla estrogeenituotannolla on merkitystä hormonikorvaushoitoon liittyvien muis-

TAULUKKO. Alzheimerin taudilta mahdollisesti suojaavia tekijöitä.

Koulutus
Aktiiviset harrastukset
Liikunta
Toimiva sosiaalinen verkosto, parisuhde
Verenpainetaudin hoito
Statiinit
Kalaa ja kasviksia sisältävä ruokavalio, Välimeren dieetti, kahvi
Antioksidantit
Kohtuullinen alkoholin käyttö
Estrogeeni
Anti-inflammatoriset lääkkeet
ApoEε2-alleeli

tivaikutuksien kannalta ja menopaussin yhteydessä aloitettu hoito jatkaa elimistön omaa estrogeenivaikutusta, millä olisi positiivinen vaikutus myös muistiin. Suosituksena voidaan pitää, että hormonikorvaushoito tulisi aloittaa naisille, joilla on ennenaikainen menopausi tai joille on tehty molempien munasarjojen poisto ennen luonnollista menopausia.

Suuressa osassa tutkimuksista, joissa on selvitetty hormonikorvaushoidon vaikutusta muistiin, hoito on aloitettu kohtalaisen iäkkäille yli 60-vuotiaille naisille. Kriittiseen aikaikkunaan perustuen onkin pohdittu, olisiko korvaushoidon aloittamisella suotuisa vaikutus muistiin, jos aloitus tapahtuisi varhaisemalla iällä luonnollisen menopaussin aikaan. Tämän asian selvittämiseksi onkin meneillään naiseen WHIMS Study of Younger Women (WHIMS-Y) -tutkimus, jossa korvaushoidon aloitus kohdistetaan 50–54-vuotiaisiin naiseen, joiden muistia ja tiedonkäsittelyä tullaan arvioimaan tulevina vuosina (32).

Muistisairauksien ehkäisy

Muistisairauksien ehkäisystä on alettu puhua vasta 2000-luvulla. Muistihäiriöiden ja muisti-

Huolimatta siitä, että estrogeenilla on merkittävä vaikutus neuronien toimintaan, ei menopausiin näytä liittyvän merkittäviä muistin ja tiedonkäsittelyn muutoksia

sairauksien ehkäisyn suhteen on olemassa hyvin vähän laajoja, korkeatasoisia interventiotutkimuksia. Kotimaiset ja kansainväliset pitkäaikaiset seurantatutkimukset osoittavat, että aivojen monipuolinen käyttö kaikissa ikävaiheissa, vireä elämä, liikunta, aivojen suojaaminen vammoilta, terveellinen monipuolinen ravinto sekä sydän- ja verisuonitautien ehkäisy ovat tärkeitä aivoterveiden ja kognitiivisten toimintojen edistämiseksi (**TAULUKKO**) (33). Mitä varhaisemmassa vaiheessa ehkäisytyö aloitetaan, sitä suurempi mahdollisuus on todennäköisesti vaikuttaa aivoterveeseen ja viivästyttää AT:n ja muiden muistisairauksien puhkeamista.

Lopuksi

Vaikka vaihdevuodet aiheuttavat merkittäviä muutoksia naisen koko elimistöön, ajanjakso näyttäytyy muistitoimintojen valossa varsin luonnollisena ja hyvänlaatuisena tapahtumaketjuna. Huolimatta siitä, että estrogeenilla on merkittävä vaikutus neuronien toimintaan, ei menopaussiin näytä liittyvän merkittäviä muistin ja tiedonkäsittelyn muutoksia, vaikka

yksilöllistä vaihtelua on. Hormonikorvaushoito on paikallaan niille, joilla on ennenaikainen menopaussi, mutta hoidon aloittaminen postmenopausaalisesti ei ehkäise AT:n syntyä. Hormonikorvaus on perusteltua hoidettaessa vaihdevuosisoireita, mutta sitä ei voi suositella kognitiivisen suorituskyvyn parantamiseen. Todennäköisempää on, että kognitiivisiin toimintoihin ja niiden säilymiseen vaikuttavat enemmän useat muut asiat kuin hormonikorvaushoito.

Vaikka ikuisen nuoruuden tavoite tuskin toteutuu, eikä AT:n syntyä voida estää, elintavoilla on suuri merkitys vireän muistin ylläpitämisessä, muistisairauksien ehkäisyssä ja yleisen aivoterveiden edistämässä. Ikääntyvää naista on tärkeää kannustaa muistisairauksien ehkäisyyn ja aivoterveiden ylläpitoon, johon kuuluu aivojen aktiivinen käyttö mielekkäiden harrastusten ja ystävien parissa, säännöllinen liikunta ja terveellinen ravinto. Aivojen huolto tulisi aloittaa jo ennen muistipulmien ilmaantumista, mutta tässäkin pätee vanha sananlasku parempi myöhään kuin ei milloinkaan, parantavathan samat toimet myös dementoituneen potilaan arkea. ■

ANNE REMES, LT, professori

Itä-Suomen yliopisto

Lääketieteen laitos, kliinisen lääketieteen yksikkö, neurologia
KYS, Neurokeskus, neurologia

HEIKKI TANILA, LT, professori

Itä-Suomen yliopisto, A. I. Virtanen -instituutti

MERJA HALLIKAINEN, LT, neurologian erikoislääkäri, kliininen tutkimusjohtaja

Itä-Suomen yliopisto

Lääketieteen laitos, kliinisen lääketieteen yksikkö

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

Will memory be lost with menopause – can an ageing woman be protected from memory disorder?

Approximately two out of three persons affected with Alzheimer's disease are women. Estrogen is known to have positive effects on the levels of brain-derived mediators and circulation. Along with menopause, decreasing female sex hormone levels have been assumed to promote the development of memory disorders. It is possible that timing of the start of hormone replacement therapy exactly to the menopause could provide the best benefit in respect of memory and information processing. Prevention and treatment of risk factors of cardiovascular diseases along with regular exercise and a healthy diet are more important than hormone therapy in the prevention of memory disorders.

KIRJALLISUUTTA

1. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997;48:132–8.
2. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:574–80.
3. Muistisairaudet [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimian, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 [päivitetty 13.8.2010]. www.kaypahoito.fi.
4. Remes A, Hallikainen M, Erkinjuntti T. Alzheimerin taudin kliininen kuva ja taudinmääritys. Kirjassa: Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soininen H, toim. Muistisairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s.119–46.
5. Sundström Poromaa I, Gingnell M. Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing – from a reproductive perspective. *Front Neurosci* 2014;8:380.
6. Woods NF, Mitchell ES, Adams C. Memory functioning among midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2000;7: 257–65.
7. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90–8.
8. Luine VN, Park D, Joh T, Reis D, McEwen B. Immunohistochemical demonstration of increased choline acetyltransferase concentration in rat preoptic area after estradiol administration. *Brain Res* 1980;191:273–7.
9. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol* 1998;18:87–123.
10. Barrett-Connor E. Rethinking estrogen and the brain. *J Am Geriatr Soc* 1998;46: 918–20.
11. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 1990;10:1286–91.
12. Heikkinen T, Puolivälä J, Tanila H. Effects of long-term ovariectomy and estrogen treatment on maze learning in aged mice. *Exp Gerontol* 2004;39:1277–83.
13. Gibbs RB. Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. *Neurobiol Aging* 2000;21:107–16.
14. Vierk R, Brandt N, Rune GM. Hippocampal estradiol synthesis and its significance for hippocampal synaptic stability in male and female animals. *Neuroscience* 2014; 274:24–32.
15. Agrawal K, Onami S, Mortimer JE, Pal SK. Cognitive changes associated with endocrine therapy for breast cancer. *Maturitas* 2010;67:209–14.
16. Bayer J, Rune G, Schultz H, ym. The effect of estrogen synthesis inhibition on hippocampal memory. *Psychoneuroendocrinology* 2015;56:213–25.
17. Luine VN. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol* 1985;89:484–90.
18. Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, ym. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med* 1998;4:447–51.
19. Heikkinen T, Kalesnykas G, Rissanen A, ym. Estrogen treatment improves spatial learning in APP + PS1 mice but does not affect beta amyloid accumulation and plaque formation. *Exp Neurol* 2004;187: 105–17.
20. Yue X, Lu M, Lancaster T, ym. Brain estrogen deficiency accelerates Abeta plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102: 19198–203.
21. Li R, He P, Cui J, Staufenbiel M, Harada N, Shen Y. Brain endogenous estrogen levels determine responses to estrogen replacement therapy via regulation of BACE1 and NEP in female Alzheimer's transgenic mice. *Mol Neurobiol* 2013;47:857–67.
22. Polo-Kantola P, Portin R, Polo O, Helenius H, Irjala K, Erkkola R. The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: a randomized, double-blind, cross-over trial in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998;91:459–66.
23. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, ym. Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA* 1999; 281:1197–202.
24. Duka T, Tasker R, McGowan JF. The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149:129–39.
25. Coker LH, Espeland MA, Rapp SR, ym. Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;118:304–10.
26. Coker LH, Espeland MA, Hogan PE, ym. Change in brain and lesion volumes after CEE therapies: the WHIMS-MRI studies. *Neurology* 2014;82:427–34.
27. Imtiaz B, Tuppurainen M, Tiihonen M, ym. Oophorectomy, hysterectomy, and risk of Alzheimer's disease: a nationwide case-control study. *J Alzheimers Dis* 2014;42: 575–81.
28. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, ym. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54: 295–301.
29. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, ym. 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.
30. Bove R, Secor E, Chibnik LB, ym. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9.
31. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 389:7–12.
32. Vaughan L, Espeland MA, Snively B, ym. The rationale, design, and baseline characteristics of the Women's Health Initiative Memory Study of Younger Women (WHIMS-Y). *Brain Res* 2013;1514:3–11.
33. Kivipelto M, Mangialasche F. Alzheimer disease: To what extent can Alzheimer disease be prevented? *Nat Rev Neurol* 2014; 10:552–3.