

Kállai János* – Károssy Katalin – Gócze Péter

ÖSZTROGÉN HORMONPÓTLÁS HATÁSA A SZUBJEKTÍV JÓLÉTRE ÉS A KOGNITÍV FUNKCIÓKRA

A szervezet biológiai folyamataiba való gyógyászati beavatkozás célja az életminőség javítása, az egészség helyreállítása. Ebből adódóan kiemelt fontosságú a megfelelő indikációra épített beavatkozás megválasztása, a terápiás effektus többoldalú elemzése és az egészséges életvitelt lehetővé tevő rehabilitáció megtervezése. A bemutatott összefoglaló kritikus áttekintést ad a menopauza időszakában az ösztrogén hormon hiányának következtében jelentkező tünetek kezelésekor alkalmazott hormonterápia szubjektív jólétre és kognitív tevékenységre gyakorolt hatásairól. Részletesen szólunk a hormonterápiát kísérő kognitív változások ellentmondásos természetéről, a nemi hormonok neuroprotektív hatásairól, a hormonális ciklus és a kognitív változások összefüggéseiről, a verbális memória és a téri képességek változásairól, a kontextus tanulás és a nemi hormonok viszonyáról, valamint kiemeljük azokat a alapvető tényezőket, melyeknek ismerete nélkülözhetetlen a hatékony interdiszciplináris team munkával irányított fejlesztő és rehabilitációs programok kialakításában.

Kulcsszavak: ösztrogén, menopauza, progeszteron, kognitív funkciók

A hangulat szabályozásában, a szubjektív jólét élményben és a kognitív tevékenység élénkségében is lényeges szerepet játszó ösztrogén hormonszint a menopauza kezdetét követő időszakban jelentős mértékben csökken. A menopauzába lépő nők 80%-a panaszkodik hőhullámok, éjszakai izzadás, valamint a szellemi teljesítményeinek hanyatlása miatt. A menopauza kezdetét követő második évtől – a hormonális státus jelentősebb változása nélkül – ezek a panaszok enyhülnek ugyan, de hosszú távon hátrányosan befolyásolják a reprodukciós teendőkől már mentes, de alkotó életet élő, aktív intellektuális, szociális, szexuális életet élő nők életminőségét. A panaszok intenzitása a menopauza kezdetét követő első két

* Levelező szerző:

Dr. Kállai János

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet
7624 Pécs, Szigeti út 12.

E-mail: Janos.Kallai@aok.pte.hu

évben a legnagyobb, de a tünetek intenzitása nem függ feltétlenül a vérben keringő ösztrogén mennyiségétől (Barrett-Conner 1998). A menopauza bekövetkeztével elsősorban azokban a kognitív funkciókban jelentkeznek jelentősebb változások, amelyek a biológiai nemmel kapcsolatos viselkedéssel állnak szoros kapcsolatban. A különbségek a téri és a verbális funkciók tekintetében a leghangsúlyosabbak, mint amilyen a verbális memória, verbális fluencia, a finom mozgások szervezése és bizonyos téri képességek (Kimura 1999; Drake és mtsai 2000; Wolf és Kirschbaum 2002). Nem könnyű feladat azonban a biológiai okokra visszavezethető kognitív változásokat elkülöníteni a hangulati és egyéb pszichológiai faktorokból származó változóktól.

A menopauzában lévő nők hormonterápiája befolyásolja a szubjektív jólétet és javítja a kognitív funkciók egy részét. Az endogén ösztrogénszint és a kognitív teljesítmények összevetése azonban ellentmondásos eredményre vezet (Hogervorst és mtsai 2000). Az ellentmondások egyik oka, hogy a kognitív teljesítmények mérési gyakorlata ezen a területen nem funkció-, hanem eszközcentrikus. Ennek következtében az eredmények szükségszerűen nem értelmezhetők azonos keretek között. A vizsgálati eredmények elemzésében nem választják szét a rövid és a hosszú távú memóriát vizsgáló eljárásokkal szerzett eredményeket, szenzo-motoros képességeket verbális memória képességgel mérnek össze stb.

Az Amerikai Egyesült Államokban számos menopauzában lévő nő részesül ugyan hormonpótló kezelésben, de a kognitív funkciók változásával kapcsolatos mérési zavarok miatt a kognitív fejlesztő, rehabilitációs, egészségpszichológiai programok nem tartoznak szükségszerűen a kezelési protokoll lényeges elemei közé. Hazánkban ez a hiány még szembevetőbb.

A menopauzális hormonterápia megkezdéséhez határozott orvosi indikációra van szükség. Az ösztrogénszint csökkenése a menopauzában fiziológias folyamat. A csökkenés tehát önmagában nem oka a hormonterápia indikációjának. Hormonpótlásra csak az életvezetést határozottan akadályozó, betegséget okozó faktorok megjelenése esetén kerül sor.

A gyógyászati tapasztalatok szerint a menopauzális hormonterápia határozottan javítja a kognitív funkciókat. Ennek ellenére mégsem alakult ki egyértelmű, tényeken alapuló következetes álláspont a javulás mértékéről, formájáról és okairól. Az egyik leghatározottabban megfogalmazott álláspont szerint a javulás szelektív módon, a verbális memóriában mutatkozik meg (Sherwin 1997). Az elmúlt öt évben végzett non-verbális emlékezeti funkció vizsgálatok eredményei azonban arra utalnak, hogy a funkciójavulás egyes verbális memória próbákon túl az információfeldolgozás gyorsaságában, az absztrakt gondolkodásban, valamint a téri

és vizuális képességek területén is megjelenik (Schmidt és mtsai 1996). A vizsgálatokban alkalmazott verbális és non-verbális tesztek eredményei szerint az ösztrogénpótló kezelés kognitív funkciókra kifejtett kedvező hatása nem általános érvényű. Következetes változások elsősorban a kontextuális információ feldolgozás minőségét vizsgáló feladatok megoldásában jelentkeztek. Az elmúlt években állatokkal végzett vizsgálatok, valamint humán terápiás beszámolók felvetették, de megbízhatóan nem igazolták, hogy ovárium-eltávolítást követő három-négy hónapon belül meg kell kezdeni az ösztrogénpótló kezelést, mert későbbi kezdés esetén a kognitív funkciókra kifejtett előnyös hatások már nem jelennek meg (Gibbs 2000a). Továbbá a dozírozás részletes vizsgálata feltárta, hogy a hormonpótlás menetébe iktatott rövidebb-hosszabb megszakítások hatékonyabbá teszik a kognitív funkciók fenntartását és elősegítik az Alzheimer-betegséggel szembeni vulnerabilitás csökkenését (Eberling és mtsai 2002). Az ösztrogén hormonszint és a kognitív funkciók kapcsolatát elemző vizsgálatok értékét nagyban befolyásolja, hogy számos publikációban hiányosak a menopauzális hormonterápiát megelőző időszakra vonatkozó személyes egészségügyi adatok, az aktuális státus meghatározásához szükséges vérnyomás-, koleszterin-, plazma inzulin értékek, gyakran hiányzik az életkorok szerinti csoportosítás, valamint az alkoholfogyasztás gyakoriságának, a személyek szociális státusának és iskolázottságának a feltüntetése. Ezeknek – az elemzések hatókörén gyakran kívül rekedő, ám a kognitív teljesítményeket jelentősen befolyásoló – változóknak a hatását ugyanakkor nem tekinthetjük lényegtelennek. Így az elégtelen adatközlés nem teszi lehetővé a menopauzális hormonterápiás kezelések kognitív funkciókra gyakorolt hatásának megbízható megállapítását.

A kutatások többsége szerint a menopauza után adott ösztrogén jelentősen javítja az érintettek kognitív aktivitását és csökkenti az Alzheimer-betegség megjelenésének a valószínűségét (Hogervorst és mtsai 2000), más tanulmányok azonban nem támasztják alá ezeket az optimista megállapításokat (Wang 2000). Az ösztrogén kezelést kísérő adjuváns progeszteron hatásai szintén befolyásolják a kognitív tevékenységet. Mellékhatásai révén rontja ugyan a hangulatot, de a várakozásokkal ellentétben a hangulatra gyakorolt zavaró hatás ellenére nem rontja, hanem javítja az emlékezeti funkciókat (Natale és mtsai 2001). Bár pillanatnyilag egyezés mutatkozik abban, hogy az ösztrogénpótló kezelés protektív hatással van az öregedő agyra, de ennek mibenlétét még nem sikerült pontosan meghatározni.

Állatokkal végzett vizsgálatok során megállapították, hogy ösztrogénnel vagy progeszteronnal kezelt állatoknál az ösztrogéndózis emelése jelentősen csökkentette az agysérülést követő oxidatív stressz súlyosságát.

gát, az agyi ödéma mértékét, és növelte a hippocampális neuronok túlélési esélyeit (Goodman 1996). Agyi ödéma progeszteronnal való kivédésének esélyeit mutatja az az állatokkal végzett vizsgálat, melyben agyi léziót szenvedett állatok placebo és progeszteron kezelésének következményeit a hagyományos útvesztő típusú feladatban mérték. A progeszteron kezelésben részesült állatok helytanulási teljesítménye lényegesen jobb volt. Az eredményeket az agyi ödéma által előidézett hippocampális sejtvesztési különbségekkel magyarázták (Stein 2001). Vizsgálatok egyértelműen bizonyítják, hogy az ösztrogénnek jelentős neuroprotektív hatása van (Behl 1999): a nők agysérülést követően gyorsabban épülnek föl, mint a férfiak (Rood és Hall 2000). Bár a neuroaktív szteroidokkal végzett vizsgálatok elsősorban nőkre vonatkoznak, a progeszteron neuroprotektív hatása férfiaknál is megjelenik. Általános értelemben az agyszövet fejlődésében regulatív funkciót látnak el, és jelentősen növelik az agy későbbi plaszticitását. Nem tudjuk még ugyanakkor, hogy ez a nemhez kötött cirkuláló ösztrogén mennyiségéhez kapcsolódó, kognitív síkon is regisztrálható polimorfizmus milyen elemi tanulási funkciókban mutatkozik meg a legintenzívebben.

Az ösztrogénpótló kezelés lassítja ugyan a kognitív funkciók hanyatlását, szerepet játszik az emlékezeti folyamatok javításában, elősegíti a kolinerg traszmissziót, de ki kell emelnünk azt a Gibbs (2000b) által is hangsúlyozott tény, hogy ez a kolinerg mentális funkciókat javító effektus hosszabb távú folyamatos kezelést követően elvész. A tartós javulás valószínűleg csak kiegészítő speciális kognitív tréningek és szociális ingerekben gazdag környezet segítségével tartható fenn. PET vizsgálatok tanúsága szerint ez a kolinerg hatás a hippocampusban és a frontális kortexben a legintenzívebb. Kiegészítő progeszteron adás esetén a progeszteron kettős hatásmechanizmusának következményeként a kolinerg hatás már a kezelés első időszakát követően megjelenik. Következésképpen a hippocampusra és a frontális kéregre kifejtett kedvező kolinerg hatás a gondos szekvenciával megtervezett exogén ösztrogén és progeszteron együttes hatása révén hosszabb távon is fenntartható. PET-tel ideiglenes kortikális acetilkolin aktivitásfokozódást találtak ösztrogénpótlásban részesülő menopauzában lévő nőknél (Smith és mtsai 2001). Alzheimer-betegek ösztrogén terápiaja javítja a kognitív funkciókat és jelentősen enyhíti a betegség súlyosságát (Tang és mtsai 1996). Megfigyelhető továbbá, hogy a hippocampus CA1 sejtek dentrit töviseinek száma az endogén gonad hormon változás ciklusaihoz illeszkedően változik, és ezzel párhuzamosan változik a GABA-erg traszmisszió is. Az ösztrogén hormon egyik célpontja a CA1 sejt struktúra (Gould és mtsai 1990). Másrészt szignifikáns kapcsolat van a növekedési hormon mennyi-

sége és az ösztrogénszint között, de a növekedési hormon és a kolinerg rendszer kapcsolata még nem pontosan tisztázott, s így nem lehet közvetlen összefüggést megállapítani a növekedési hormonok, a kolinerg rendszer és a kognitív funkciók változása között. Ezek az összehasonlítások metodikai problémákkal terheltek, hiszen a hormonális változások a motoros aktivitásra, a figyelmi képességre, az aktivitásra kifejtett általános hatásaiokon keresztül is befolyásolhatják a kognitív változásokat, s így a kognitív funkciók javulása vagy romlása közvetlenül nem vezethető vissza az ösztrogén- vagy a progeszteronszintben bekövetkező változásokra. Megbízhatóbb eredményekhez úgy juthatunk, hogy egy-két kiemelt funkció vonatkozásában vizsgáljuk a hormonok különböző kognitív műveletekre gyakorolt hatását.

Az emlékezeti folyamatok szervezésében, a tanulás alapjainak a biztosításában, valamint a deklaratív memória szervezésében a hippocampusnak van központi szerepe. Állatokkal kapcsolatos vizsgálatok eredményei szerint hosszabb időn át nagy dózisban adott ösztrogén a hippocampusban morfológiai és elektrofiziológiai változásokat hozott létre. A GABA sejtek sűrűsége csökken, a CA1 sejtek dendritjeinek tüskéi gyarapodnak. Az ösztrogénnel összefüggő hippocampális funkciókban egyéb szubkortikális hatások is szerepet játszanak. A mediális septumban, valamint a mediális raphe magvakban halmozódó 5-HT sejtek és ösztrogén alfa receptorok hatásai közvetlenül befolyásolják a hippocampális theta aktivitást és a tanulási folyamatokat alakító long term potentiation-t (LTP) (Vertes és Kocsis 1997), következésképpen az ösztrogén a szubkortikális területeken keresztül, közvetlenül alakítja a hippocampusz aktivitását és morfológiáját. Kutatási beszámolók szerint néhány órával a kísérleti állatnak adott emelt ösztrogéndózist követően csaknem 50%-kal megnövekszik a CA1 sejtek dendrit tüskéinek sűrűsége. A tüskék funkciójuk alapján nem csak az adott terület anatómiai viszonyait, de funkcióit is meghatározzák. A tüskék megfelelő sűrűsége a normál kognitív tevékenység alapfeltétele. A mentális leépülés, LPT aktivitás és a dendrit tüskék sűrűsége között erős korreláció van (Irvin és mtsai 2000). Az ösztrogén hippocampális hatása tekintetében mind tranziens morfológiai, mind a tanulás alapfolyamatait biztosító LPT tekintetében határozott változások mutatkoznak, elsősorban ugyan fiatal egyedeknél, de felnőtt korban is regisztrálni lehet ezeket a hatásokat (Gazzaley és mtsai in press).

A posztnatális élet első napjaiban a progeszteron a korai tanulásban fontos szerepet játszik. Növeli a beta adrenerg receptorok számát, melyek modulálják az emocionális aktivitást. Két progeszteron receptor típus van. Az egyik a hipotalamusz preoptikus areájában halmozódik, míg a másik inkább a kortexben (Lupine és McEwen 1983). Az ösztrogén

különböző módon hat ezekre. A hipotalamuszban inkább kontrollál, míg a kortexben aktivál. A progeszteron a hippokampuszban időlegesen javítja az emlékezeti funkciókat. A terhesség alatti progeszteronbőség patkányoknál javítja a tanulást és a memóriát. Normál ciklussal rendelkező nőknél a hormonális állapotot hosszabb időn át monitorozó vizsgálatokban megállapították, hogy a ciklus alacsony progeszteronszintű szakaszában a késleltetett vizuális reprodukciós tesztben a nők gyengébben teljesítenek, mint a magas progeszteronszintű szakban (Natale és mtsai 2001).

A KONTEXTUÁLIS TANULÁS ÉS A NEMI HORMONSZINT KAPCSOLATA

Általános tapasztalat, hogy explorációs lehetőségekben és szociális kapcsolatokban bővelkedő környezetben nevelkedő egyedek a zárt szegényes kapcsolati közegben tevékenykedőkhöz képest jobban teljesítenek kontextuális tanulást igénylő útvesztő tesztekben (Kemperman és mtsai 1997). Komplex tevékenységre lehetőséget adó körülmények között élő állatok agyában a neuronok nagyobbak, a dendrit elágazások és a dendrit tükék sűrűbbek, több a szinaptikus kapcsolat, nagyobbak a glia sejtek és fokozottabb az agyszövet érezettség (Kemperman és mtsai 1997; Sirevaag és Greenoug 1987). Emlős vizsgálatok eredményei egyértelműen bizonyítják, hogy az ösztrogénszint emelése a dózistól függően növeli a munkamemória teljesítményét. Kör alakú arénában rejtett platformra vadászó állatnak az explorációs próbát követő egy órán belül beadott ösztrogén jelentősen javítja az útvesztő téri struktúrájára való visszaemlékezés képességét. A kontextuális memória javulását tehát nem a futás alatti általános motoros aktivitásnövekedés, hanem a konszolidáció időszakában kialakult hormonálisan indukált intenzívebb, a kioltásnak ellenálló bevésés teszi lehetővé. Ennek az effektusnak a nagysága nem függött össze a gonád hormont termelő szervek épségével (Packard és mtsai 1997). Közvetlenül a feladat előtt adott ösztrogén hatására azonban a menekülési útvonal felderítésére fordított idő nem csökken, hanem növekszik. Úgy tűnik, hogy a gyakorlás időszakában megemelt ösztrogénszint rontja a kontextus elsajátításának hatékonyságát (Daniel és mtsai 1999). Ez az ellentmondás nem teszi ugyan érthetőbbé az ösztrogénnek a munkamemóriára és a kontextuális tanulásra gyakorolt hatását, de felhívja a figyelmet arra, hogy a téri tanulás első szakaszában nyújtott teljesítmény és a hosszabb távú megőrzés nem szükségszerűen korrelál egymással. Érdeemes megemlíteni, hogy mind humán, mind subhumán vizsgálatok esetén az idegen körülmények között zajló tájékozódási fel-

adat általában szorongást és bizonyos védekező, menekülő magatartást provokál. Az ilyen esetekben megjelenő stressz pedig csökkenti a tanulás és a memória hatékonyságát. Carey (1995) megállapította, hogy mind az exogén, mind az endogén ösztrogén pozitív korrelációt mutat a kortizol stressz hormonszinttel, s így az emelkedett kortizol az útvesztővel való ismerkedés időszakában a magasabb stresszből adódóan akadályozhatja a hely elsajátításának folyamatát. A magas ösztrogénszint tehát különböző módon hat a tanulás, illetve a memória különböző szakaszaiban. A feladat elsajátításának első szakaszában a kontextuális memória szervezésekor rontja, a munkamémória későbbi, konszolidációs szakaszában azonban javítja a tanulási teljesítményt. Ennek a folyamatnak a valószínűsíthető alapja az, hogy megbízható kontextuális memória kialakulásához habituált, vagy absztrakt módon megmunkált környezetre van szükség. A hely tanulásának első szakasza még tartalmazza a szituáció jelzőingereinek, biztonsági és veszély szignáljainak emocionális súlyait, konkrét elemeit, s így az még könnyebben megzavarható (Kállai 2004). A kontextuális tapasztalatok interakcióban vannak ugyan a személy hormonális környezetével, de a környezeti tapasztalatoknak a hormonális hatásokkal szemben jelentős előnyük van.

Patkányok útvesztő tanulási teljesítményét vizsgálva megállapítható, hogy magas cirkuláló endogén ösztradiolszint mellett rosszabb a teljesítmény, mint alacsonyabb ösztradiol mellett. Alacsony ösztradiol javítja a munkamemóriát, az emelt ösztradiol azonban nem biztos, hogy rontja. Warren és Juraska (1997), valamint Galea és mtsai (2001) vizsgálataiban útvesztőből való menekülési választ vizsgálva megállapították, hogy magas ösztradiol mellett rosszabb a kontextusra való visszaemlékezés, de a munkamémória nem mutat funkcionális zavarokat. Alacsony ösztrogéndózis javítja a munkamemóriát, de nincs hatással a kontextuális memóriára. Az alacsony ösztradiolszint tehát növeli a munkamémória kapacitását, de érintetlenül hagyja a kontextuális memóriát, a magas ösztradiol pedig károsítja a kontextuális memóriát, de érintetlenül hagyja a munkamemóriát. Figyelembe véve a többszörös memória modelleket, melyekben a memória különböző szakaszai, illetve funkciói különböző agyi területek kontrolljai alatt állnak, el is fogadhatnánk ezt a megállapítást. Bizonytalanságra csak az ad okot, hogy ezek az állatokkal végzett vizsgálatok közvetlenül nem használhatók fel a humán emlékezeti vizsgálati adatok értelmezésében. Másrészt ezeknek a tanulmányoknak az értékét nagymértékben csökkenti, hogy ovárium eltávolított állatokon végezték, s így nem tudjuk megállapítani, hogy az alacsony ösztradiolszint milyen normál hormonfunkciónak felel meg valójában.

HUMÁN VIZSGÁLATOK

A kontextusra való visszaemlékezés biológiai összetevőinek meghatározásában a hippocampusz kutatásának jelentős szerepe van. A hippocampusz poszterior részének volumenét és lateralitás viszonyait elsősorban az intrauterin tesztoszteron, míg a mediális részét az ösztrogén befolyásolja. Ezek az anatómiai sajátosságok – mint lényeges szex-dimorfikus jegyek – meghatározzák a kognitív tevékenység, elsősorban a kontextus tanulás és a memória nemhez kötődő sajátosságait. A kontextus elsajátítás tekintetében többek között a hippocampusz poszterior részének van kiemelt jelentősége. Ezek az agy architektúrájában meglévő különbségek azonban határozott kapcsolatot mutatnak számos pszichológiai funkcióval is. A hippocampusz volumene csökken az életkorral előrehaladó kognitív teljesítménycsökkenéssel párhuzamosan, továbbá pszichológiai traumát követően – a stressz mértéktől függően – a kortizol által mediált hippocampális sejtszámvesztés eredményeként, valamint Alzheimer-betegségben, a kognitív tünetek súlyosságával arányosan (Bremner és mtsai 1997, 2000; Eberling és mtsai 2002).

A hippocampusz ugyanakkor nem tekinthető egységes tömbnek, hiszen mind a tesztoszteron, mind az ösztrogén hatására eltérő strukturális és funkcionális fejlődést találunk. A hippocampusz poszterior részének volumene a kontextus elsajátításának és a téri tájékozódásnak egy speciális komponensével mutat megbízható korrelációt. Az adott téri közeg határoló területeire vonatkozó explorációs aktivitás közvetlenül kapcsolódik a hippocampusz poszterior részének volumetrikus viszonyaihoz. Ismeretlen hely explorációja során a nagyobb hippocampusz poszterior résszel rendelkező nő az adott tér külső határainak megismerésére törekedve hosszabb időt tölt a határoló objektumok felfedezésével és több navigációs tárgyat rögzít emlékezetében, de ez a tevékenység nem jár együtt a kontextus eredményesebb feltérképezésével (Kállai 2004).

A menopauzában lévő nők esetében a kognitív és emocionális funkcióik együttes vizsgálatának fontosságát hangsúlyozza az a megfigyelés is, miszerint a menopauzában megjelenő vazomotoros problémákkal párhuzamosan számos vesztibuláris zavarral összefüggő tünet is aktualizálódik (szédülés, bizonytalan járás, mélységgel és távolsággal kapcsolatos percepció zavarok) (Nedstand és mtsai 1998).

A menopauzába lépő nőknél megfigyelhető szorongásnövekedés egyik okaként gyakran kerül szóba a fokozott baleseti veszélyeztetettség, melyet a csontállományvesztés következtében létrejött gyakoribb törésektől való félelemmel azonosítanak. Más adatok szerint a közlekedési félelemért a neuromuszkuláris balansz folyamatokban az ösztrogénhiány kö-

vetkeztében létrejött zavar tehető felelőssé. Klinikai megfigyelések is alátámasztják azt az eléggé nem respektált ténytet, hogy a szédelés, bizonytalan járás, a vestibuláris inadaptáció olyan, menopauzához kapcsolható tünetcsoportra utal, melynek patomechanizmusa és ösztrogénre való érzékenysége még nem pontosan ismert. Hammar és mtsai (1996) dinamikus poszturográfiás vizsgálatai mindenestre mutatják, hogy az ösztrogénszint emelkedésével párhuzamosan az egyensúlyzavarral kapcsolatos tünetek jelentős mértékben csökkennek. A téri tájékozódási funkciók egyik szomatoszenzoros inputja a vestibuláris rendszerhez kötődik, s így azok a változások, amelyek ezekkel a funkciókkal kapcsolatosak, jelentősen befolyásolhatják az ösztrogénpótló terápiaiban részesülő nők kognitív képességeit, melynek járulékos hatásaként a szubjektív jólét is javul.

KÖVETKEZTETÉS

A menopauza időszakában a motivációs állapot jelentős változáson megy át, melyben a markáns fiziológiai változások mellett szocializációs és társkapcsolati hatások is érvényesülnek. Ez dönti el, hogy a motivációs állapot milyen emóciók kíséretében fog megjelenni. Az új szociális és biológiai kihívásokkal párhuzamosan megváltozó ösztrogénszint mellett az agyi monoamin rendszerben is lényeges változások következnek be. Pszichológiai értelemben introverzív hatások erősödnek fel, melyet azonban számos esetben motoros aktivitásnövekedés kísér. Ez az ellentmondásos kép nem értelmezhető sem az Eysenck-féle emocionális labilitás, sem pedig a Gray-féle impulzivitás dimenzió mentén. Az ösztrogénszint jelentős változása (meglehetősen széles spektrumon) különböző pszichológiai funkciók megjelenésének ad teret – a változásokkal kapcsolatos önreflexív munka dönti el a menopauzába lépő személy önmagára vonatkozó interpretációinak kimenetelét. A kereső aktivitás, a gyűjtögetés, a rendrakás szenvedélye, a felfokozott motorium, a kötöttségek háttérbe szorulása, a reprodukív potenciál megszűnése lezár bizonyos viselkedéselemeket, de újaknak is teret ad.

A menopauzában lépő nők kognitív alapfunkcióinak részletes vizsgálata és elemző áttekintése az egészségpszichológia gyakorlatának szempontjából is célszerűnek látszik. Az ösztrogénszint növelésének kognitív funkciókra gyakorolt hatása pozitív ugyan, de ellentmondásos. Szükséges tehát az ösztrogénpótló kezelésben részesülő nők komplex interdiszciplináris team által végzett vizsgálata és a hormonpótló kezeléssel párhuzamos pszichológiai rehabilitációja. A kognitív teszt eljárásokat a diagnosztikai vizsgálatok fontos részeként kell alkalmazni, melyek feltárják

az ösztrogénpótló kezelés kognitív és emocionális következményeit és kijelölik a rehabilitáció útjait. Másrészt a kezelések hatékony tervezése tekintetében fontos információk gyűjtése mellett – kiegészítő módszerek felhasználásával – lehetőség nyílik a kognitív funkciók szervezésében szerepet játszó általánosabb mechanizmusok feltárására is. Figyelembe véve továbbá, hogy a jelentős hormonális változások módosítják a nők családban és utódnemzési lehetőségekben vállalt szerepét, az e téren tapasztalható viselkedésváltozások pontosabb regisztrálása lehetővé teszi a biológiai funkciókhoz kötött szerepviselkedés módosulásainak elemzését is.

Irodalom

- Barrett-Conner, E. (1998): Hormone replacement therapy. *BMJ*, 317: 457–461.
- Behl, C. (1999): Alzheimer's disease and oxidative stress implications for novel therapeutic approaches. *Progress of Neurobiology*, 27: 301–323.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., Capelli, S., McCarthy, G., Innis, R. B., Charney, D. S. (1997): Magnetic resonance imaging – based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related childhood physical and sexual abuse: a preliminary report. *Biological Psychology*, 41: 23–32.
- Bremner, D. J., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., Charney, D. S. (2000): Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157 (1): 115–117.
- Carey, M. P. (1995): The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rats. *Journal of Endocrinology*, 144: 311–321.
- Daniel, J. M., Roberts, S. L., Dohanich, G. P. (1999): Effects of ovarian hormones and environment on radial maze and water maze performance of female rats. *Physiology and Behavior*, 66 (1): 11–20.
- Drake, E. B., Henderson, V. W., Stanzyk, F. Z., McCleary, C. A., Brown, W. S., Smith, C. A., Rizzo, A. A., Murdock, G. A., Buckwalter, J. G. (2000): Association between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology*, 54: 599–603.
- Eberling, J. L., Wu, C., Haan, M. N., Mungas, D., Buonocore, M., Jagust, W. J. (2002): Preliminary evidence that estrogen protects against age-related hippocampal atrophy. *Neurobiology of Ageing*, 57: 1–8.
- Galea, L. A., Wide, J. K., Paine, T. A., Holmes, M. M., Ormerod, K. K., Floresco, S. B. (2001): High level of estradiol disrupts conditioned place preference learning, stimulus response learning and reference memory but has limited effects on working memory. *Behavioral Brain Research*, 126: 115–126.
- Gazzaley, A., Kay, S., Benson, D. L. (in press): Dendritic spine plasticity in hippocampus. *Neuroscience*.
- Gibbs, R. B. (2000a): Effects of gonad hormone replacement on measure of basal forebrain cholinergic function. *Neuroscience*, 1001 (4): 931–938.
- Gibbs, R. B. (2000b): Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. *Neurobiology of Ageing*, 21: 107–116.

- Goodman, G. A. (1996): Estrogen attenuate and corticosterone exacerbates in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry*, 66: 1836–1844.
- Gould, E., Woolley, C. S., Frankfurt, M., McEwen, B. S. (1990): Gonadal steroids regulate dendrite spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *Journal of Neuroscience*, 10: 1286–1291.
- Hogervorst, E., Williams, J., Budge, M., Ridel, W., Jolles, J. (2000): The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive functions in postmenopausal women. A meta-analysis. *Neuroscience*, 1001, 485–512.
- Hammar, M. L., Lindgren, R., Berg, G. E., Möller, C. G., Niklasson, M. K. (1996): Effect of hormonal replacement therapy on the postural balance among postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*, 88 (6): 955–960.
- Irvin, S. A., Galvez, R., Greenough, W. T. (2000): Dentrit spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. *Cerebral Cortex*, 10: 1038–1044.
- Kállai J. (2004): *A téri tájékozódás és a szorongás*. Janus/Gondolat Kiadó, Budapest.
- Kemperman, G., Kuhn, H. G., Gage, F. H. (1997): More hippocampal neuron in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 389: 493–495.
- Kimura, D. (1999): *Sex and cognition*. A Bradford Book, Cambridge.
- Lupine, V. N., McEwen, B. S. (1983): Sex difference in cholinergic enzymes of diagonal band nuclei in the rat preoptic area. *Neuroendocrinology*, 36: 475–482
- Natale, V., Albertazzi, P., Zinni, M., Di Micco, R. (2001): Exploration of cycling changes in memory and mood in postmenopausal women taking sequential combined oestrogen and progesterone preparations. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 108: 286–290.
- Nedstand, E., Wijma, K., Lindgre, M., Hammar, M. (1998): The relationship between stress-coping and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*, 31: 29–34.
- Packard, M. G., Teather, L. A. (1997): Intra-hippocampal estradiol infusion enhances in ovariectomized rats. *Neuroreport*, 8: 3009–3013.
- Rood, R. L., Hall, E. D. (2000): Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *Journal of Neurotrauma*, 17: 367–388.
- Schmidt, R., Fazekas, F., Reinhart, B., Kapeller, P., Fazekas, G., Offenbacher, M., Eber, B., Schmacher, M., Freidl, W. (1996): Estrogen replacement therapy in older women: neuropsychological and brain MRI study. *J. Am. Geronto. Soc*, 44: 1307–1313.
- Sherwin, B. B. (1997): Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology*, 48: S21–S26.
- Sirevaag, A. M., Greenough, W. T. (1987): Differential rearing effects on rat visual cortex. *Brain Research*, 424: 320–332.
- Smith, Y. R., Minoshima, S., Kuhl, D. E., Zubieta, J. K. (2001): Effect of long term hormone replacement therapy on cholinergic synaptic concentration in healthy postmenopausal women. *J. Clinical Endocrinology and Meth.*, 86: 679–684.
- Stein, D. G. (2001): Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? *Trends in Neurosciences*, 24 (7): 386–391.
- Tang, M. X., Jacobs, D., Stern, Y., Marder, K., Schofield, P., Gurland, B., Andrews, H., Mayeux, R. (1996): Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348: 429–432.
- Vertes, R. P., Kocsis, B. (1997): Brain stem-diencephalon-septohippocampal system controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience*, 81: 893–926.

- Wang, P. N. (2000): Effects of oestrogen on cognition, mood and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology*, 54: 2061-2066.
- Warren, S. G., Juraska, J. M. (1997): Spatial and non-spatial learning across the rat estrus cycle. *Behavioral Neuroscience*, 111: 259-266.
- Wolf, O. T., Kirschbaum, C. (2002): Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Hormones and Behavior*, 41: 259-266.

KÁLLAI, JÁNOS – KÁROSSY, KATALIN – GÓCZE, PÉTER
**EFFECT OF OESTROGEN HORMONE
REPLACEMENT TO THE SUBJECTIVE WELL-BEING
AND COGNITIVE FUNCTIONS**

The therapeutic modification of the biological function of an organism provides opportunity to improve the quality of life and to restore the health status. The attainment of positive changes of the health status depends on: the adequate indication of a therapy, the multifactorial analysis of the therapeutic tools and the quality of the rehabilitation conditions. A critical discussion presented here focuses on the demonstration of the effect of the menopausal hormonal therapy to the subjective well-being, and the cognitive processes. This paper emphasizes the significance of the interdisciplinary team in the proposal of the rehabilitation programme, and point to the basic domains of hormonal therapies: contradictory nature of the cognitive changes, neuroprotective effects of hormones, cycle dependent cognitive alterations, verbal and spatial memory changes and the relationships between contextual learning and sex hormones.

Keywords: spatial learning, oestrogen, menopausal therapy, progesterone, cognitive functions